



La sécrétion de cortisol constitue un piège dans la caractérisation des adénome corticosurrénaux : étude clinicopathologique

Anne-Laure Humbert

► To cite this version:

Anne-Laure Humbert. La sécrétion de cortisol constitue un piège dans la caractérisation des adénome corticosurrénaux : étude clinicopathologique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932304

HAL Id: hal-01932304

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932304>

Submitted on 23 Nov 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2017

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Anne-Laure HUMBERT

le 19 janvier 2017

LA SECRETION DE CORTISOL CONSTITUE UN PIEGE DANS LA CARACTERISATION DES ADENOME CORTICOSURRENALIENS : ETUDE CLINICOPATHOLOGIQUE

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur G. WERYHA

Président du jury

Monsieur le Professeur L. BRUNAUD

Juge

Monsieur le Professeur M. KLEIN

Juge

Madame le Docteur E. CHEVALIER

Juge

Monsieur le Docteur T. CUNY

Directeur de thèse



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT
Doyen de la Faculté de Médecine ;
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL

Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY

Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE -

Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD -

Hubert GERARD

Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe

HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER -

Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques

LECLERE

Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL -

Pierre MATHIEU

Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN -

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL

- Jean PREVOT - Francis RAPHAEL

Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT

Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ

Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET

Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDALHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON - Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

**A notre Maître et Président de thèse,
Monsieur le Professeur Georges WERYHA,
Professeur d'Endocrinologie et maladies métaboliques**

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail et de la confiance que vous m'avez témoignée tout au long de mon internat.

Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

**A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Laurent BRUNAUD,
Professeur de Chirurgie Générale**

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger cette thèse. Au cours de ma formation, j'ai grandement bénéficié de vos compétences et de la rigueur de vos enseignements, notamment en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Soyez assuré de mes remerciements et de mon profond respect.

**A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Marc KLEIN,
Professeur d'Endocrinologie et de maladies métaboliques**

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger cette thèse. Tout au long de mon internat, j'ai eu la chance de bénéficier de vos connaissances et de votre grande expérience. Vous m'avez souvent rappelé que le patient doit rester au cœur de notre réflexion et de notre prise de décision.

Je vous en remercie et vous assure de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

A notre Maître et Juge,
Madame le Docteur Elodie CHEVALIER
Praticien hospitalier en Médecine Nucléaire

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail. Au cours de ma formation, j'ai grandement bénéficié de vos compétences et de la rigueur de vos enseignements, notamment dans le domaine de l'échographie thyroïdienne et de l'imagerie isotopique.

Soyez assurée de mes remerciements et de mon profond respect.

**A notre Juge et Directeur de thèse,
Monsieur le Docteur Thomas CUNY,
Assistant Chef de Clinique des Hôpitaux de Nancy en Endocrinologie**

Tu m'as fait l'immense honneur d'être à l'origine de ce travail et de diriger cette étude. Tu as permis la réalisation et l'aboutissement de ce travail. Je te remercie pour ta disponibilité, tes conseils, ta patience, ainsi que pour la confiance que tu m'as accordée.

Trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Catherine ALLARD,

Vous m'avez accueillie chaleureusement dans votre service pour mes premiers pas d'interne et m'avez permis de débiter idéalement mon internat. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée.

A Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée et l'ensemble de ce que vous m'avez transmis, professionnellement et humainement. Mes stages dans votre service m'ont conforté dans mon choix de spécialité.

A Monsieur le Professeur Bruno GUERCI

Merci pour l'ensemble des connaissances que vous m'avez transmises durant mes stages de diabétologie. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Aux praticiens du service de Diabétologie de Brabois, Madame le Docteur Isabelle GOT, Madame le Docteur Michèle FLORIOT, Monsieur le Docteur Philippe BÖHME, à Madame le Docteur Stéphanie JELLIMANN

Merci pour vos enseignements dans le domaine de la diabétologie. Soyez assurés de mon sincère respect.

A Madame le Docteur Véronique PASCAL-VIGNERON

Merci pour votre soutien et toutes les connaissances que vous m'avez transmises durant mon internat. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Docteur Jérôme CHATELIN

Merci pour tout le savoir transmis. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Jean-Claude MAYER

Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises, notamment concernant l'échographie thyroïdienne. Le semestre passé en Médecine Nucléaire restera un très bon souvenir. Vous avez mon profond respect.

Aux praticiens du service de diabétologie de l'hôpital de Belle Isle de Metz, le Docteur Jacques LOUIS, le Docteur Laurent DUSSELIER, le Docteur Anne-Sophie LERMAN qui m'ont accueillie si chaleureusement dans le service. J'ai beaucoup appris sur le plan théorique et humain. Ma profonde gratitude et mon respect vous sont acquis.

A Madame le Docteur Eva FEIGERLOVA

Travailler avec toi fut parmi les meilleurs souvenirs de mon internat. Un grand merci pour tout ce que tu m'as appris et pour ton soutien dans les instants difficiles.

Aux docteurs DIDELOT et AIM, qui m'ont permis de croire en moi, qui m'ont rassurée et qui exercent deux des plus belles spécialités de la médecine.

A mes co-internes de gastroentérologie, Anthony, Emmanuel, Marie-Pauline, Vincent, Nicolas et Marjorie avec qui j'ai passé un excellent semestre de gastroentérologie.

A Abdenour et Mouni en HGE

Merci pour votre disponibilité et votre patience avec la jeune interne que j'étais.

A mes co-internes de diabétologie et d'endocrinologie Aude, Seray, Anna, Stéphanie, Nafissa, Sandy, Justine, Fehd, Rithi, Louise

A tous les mauvais et surtout les bons moments que l'on a passé ensemble.

A Laurène et Léa, les supers néo assistantes et Julie,

Un grand merci pour tout ce que vous m'avez apporté, sur le plan médical, personnel et humain... et pour toutes nos discussions. Je vous adore.

A Mélanie

Un grand merci pour tes encouragements, ta présence, ton amitié et pour m'avoir supportée.

A Tannvir et Zineb, mes bébés internes préférés, qui ont grandi et sont devenus de brillants docteurs.

A Lélia, ma maman de médecine qui jamais ne me laissera mourir de faim ☺.

A Suzanne, Elise, Vincent, Mathieu, Hélène, Fanny et Charlie, mes amis spécialistes en Médecine Générale. Un grand grand merci pour tout. Vous êtes les meilleurs.

A Madame MICHEL, que de bons souvenirs et de bons moments passés ensemble à Sainte Blandine. J'aimerais tant le refaire.

A François, Noémie, Carine avec qui nous avons partagé la P1.

A Juliette, pour ton soutien sans faille.

A Isabelle, ma petite sœur et à son caractère si particulier qui sait toujours me remonter le moral.

A mes parents qui ont toujours été là pour me soutenir quelque soient les évènements, à ma mère avec son caractère particulièrement calme et zen. Pour résumer, rien de tel que les mots de Georges Brassens : « Toujours je regretterai, maman, papa de vous avoir fait pleurer, au temps où nos cœurs ne se comprenaient encore pas. »

A ma famille, en particulier ma marraine Odile et mon parrain Jean-François et surtout mes grand-père auxquels je pense beaucoup.

A tous les patients, les équipes paramédicales et toutes les personnes que j'ai côtoyées durant mes stages.

A tous ceux qui n'ont pas pu venir et qui l'auraient souhaité

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

1	Présentation du sujet	18
1.1	Lésions surrenaliennes et incidentalomes	19
1.2	Apport de l'imagerie dans la caractérisation des lésions corticosurréaliennes	24
1.2.1	Imagerie morphologique	24
1.2.1.1	Scanner	24
1.2.1.2	L'Imagerie par Résonnance Magnétique	27
1.2.2	Imagerie fonctionnelle.....	28
1.2.2.1	TEP 18FFDG	28
1.2.2.2	Scintigraphie au Noriodocholestérol	28
1.2.2.3	Le 11C métomidate : technique en devenir (14).....	29
1.3	Limites et pièges de l'imagerie corticosurréaliennne en pratique : pièges diagnostiques.....	29
1.4	Traitement	31
1.5	Bibliographie	32
2	Article :	36

1 PRESENTATION DU SUJET

1.1 LÉSIONS SURRÉNALIENNES ET INCIDENTALOMES

Les lésions surrénaliennes sont un motif fréquent de prise en charge dans les services d'endocrinologie et de chirurgie endocrinienne. Elles peuvent, dans une proportion croissante de cas, être découvertes sous la forme d'incidentalome. Ce dernier définit une masse surrénalienne supra centimétrique détectée sur un examen d'imagerie réalisé pour d'autre raison que la recherche d'une pathologie surrénalienne. Sont exclues de facto les masses surrénaliennes diagnostiquées suite à la constatation d'une anomalie hormonale (syndrome de Cushing par exemple), à la surveillance d'une prédisposition héréditaire (NEM 2A) ou lors du bilan d'extension d'une néoplasie extra surrénalienne. Les raisons de réalisation de ces examens sont principalement l'exploration de douleurs abdominales, un syndrome inflammatoire d'étiologie indéterminée. Les étiologies sont variées et présentées dans le tableau 1.

TABLEAU 1 : ÉTIOLOGIES DES INCIDENTALOMES SURRÉNALIENS

Tumeurs corticales surrénaliennes	Adénomes Hyperplasie nodulaire Carcinome
Tumeurs médullaires surrénaliennes	Phéochromocytome Ganglioneurome Neuroblastome
Autres tumeurs bénignes	Hémangiome, myome Hématome Kystes Myélolipome, lipome
Autres tumeurs malignes	Métastases (poumon, mélanome, rein, sein) Lymphome, leucémie
Granulomatoses	Tuberculose
Lésions extra surrénaliennes	Kystes rénaux Rate accessoire Lésions vasculaires Diverticules digestifs

ESE and ENSAT guideline on adrenal incidentaloma Fassnacht et al 2016

Les séries autopsiques rapportent d'ailleurs une prévalence comprise entre 2 et 8.7%, de lésion surrénalienne silencieuse (en augmentation avec l'âge) (1)(3).

Ces dernières années, l'incidence des incidentalomes est en nette augmentation, conséquence directe de la généralisation des examens d'imagerie en tête desquels le scanner abdominal. A ce jour, les séries radiologiques retrouvent un incidentalome surrénalien jusqu'à 10% de la population générale (2) .

TABEAU 2 FREQUENCE DES DIFFERENTS TYPES D'INCIDENTALOMES

Type de tumeur	Médiane	Intervalle
Séries radiologiques		
Adénomes	80	33-96
Non sécrétant	75	71-84
Sécrétion autonome de cortisol	12	1-29
Sécrétion d'aldostérone	2.5	1.6-3.3
Phéochromocytome	7	1.5-14
Corticosurrénalome	8	1.2-11
Métastases	5	0-18
Séries chirurgicales		
Adénomes	55	49-69
Non sécrétant	69	52-75
Sécrétion de cortisol	1	1-15
Sécrétion d'aldostérone	6	2-7
Phéochromocytome	10	11-23
Corticosurrénalome	11	1.2-12
Myélolipome	8	7-15
Kystes	5	4-22
Ganglioneurome	4	0-8
Métastases	7	0-21

La prise en charge actuelle d'un incidentalome surrénalien se heurte à deux problématiques : s'agit-il d'une lésion sécrétante (et potentiellement préjudiciable pour le patient) ? S'agit d'une lésion maligne ?

Le caractère sécrétant d'une lésion surrénalienne se recherche par une appréciation clinique approfondie (syndrome de Cushing, HTA, diabète, triade de Ménard) et une évaluation biologique standardisée à minima (3).

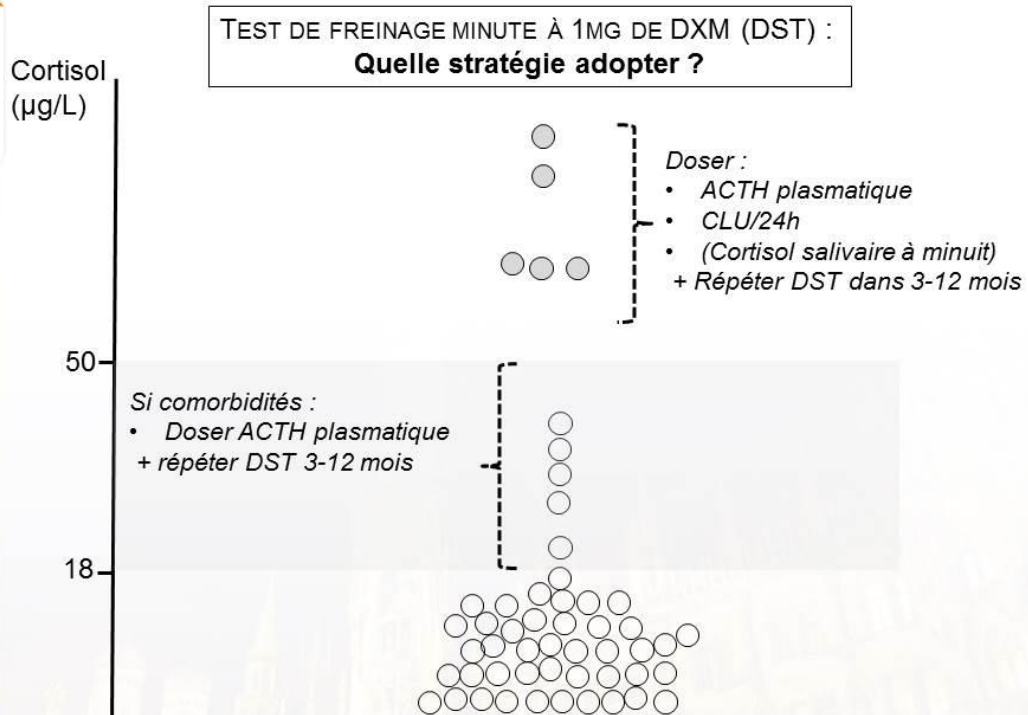
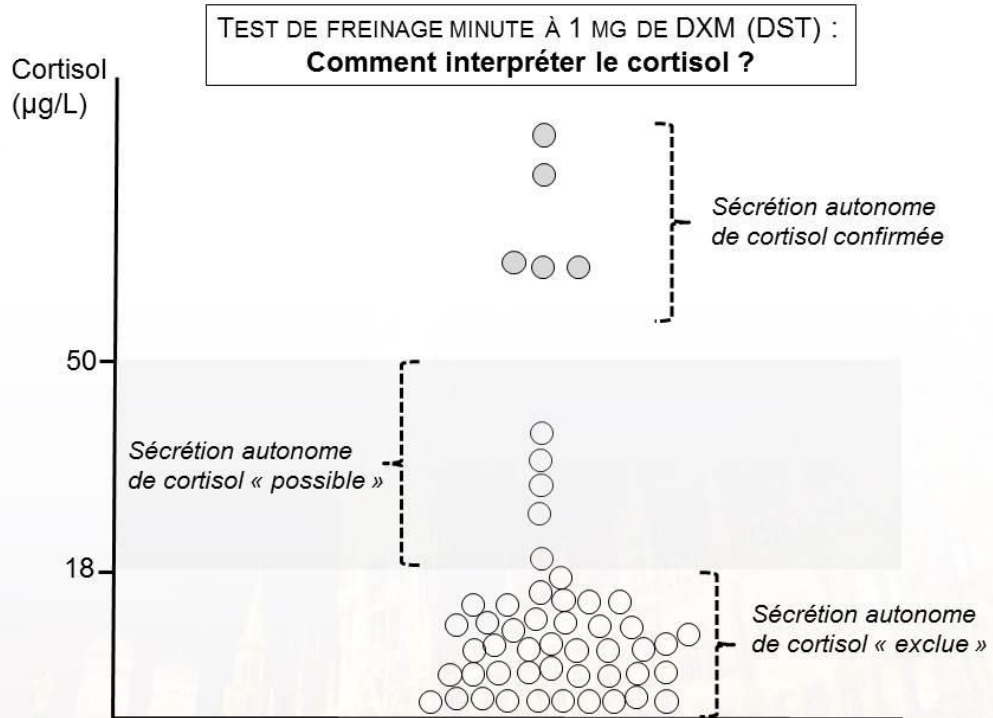
TABEAU 3 BILAN HORMONAL EN CAS D'INCIDENTALOMES SURRENALIENS

Type d'hormones	Bilan biologique
Glucocorticoïdes	Test à la dexaméthasone (1 mg à 23h) Cortisol libre urinaire des 24 heures Cortisolémie à 8 heures et à minuit ACTH plasmatique
Stéroïdes sexuels et précurseurs stéroïdiens	SDHEA sériques 17 OH progestérone sérique Androstènedione sérique Testostérone sérique, 17Boestradiol
Minéralocorticoïdes	Kaliémie Ratio aldostérone/rénine
Recherche de phéochromocytome	Catécholamines plasmatiques Catécholamines urinaires des 24 heures

ESE and ENSAT guideline on adrenal incidentaloma Fassnacht et al 2016

Un aspect particulier est réservé à la notion d'ASC récemment actualisée dans les guidelines ESE. Le principal test de dépistage reste le freinage dit minute avec 1 mg de dexaméthasone, suivie en cas de nécessité de bilan complémentaire par le dosage de l'ACTH, du Cortisol libre urinaire voire du cortisol salivaire à minuit.

Cela est résumé dans la figure suivante.



Les incidentalomes sont le plus souvent bénins (adénomes, myélolipomes, kystes) et non sécrétants. Parmi les tumeurs malignes on distingue les tumeurs de la médullosurrénale (phéochromocytome) et celles de la corticosurrénale (CSM). Le diagnostic de malignité de ces dernières s'appuie sur l'analyse histopathologique des critères du score de Weiss (4).

Il possède neuf critères, qui compte chacun pour un point.

- Grade nucléaire (III ou IV) selon Furhman
- Index mitotique : > 5/50 HPF (*40 objectif)
- Présence de mitoses atypiques
- Architecture diffuse représentant plus d'un tiers de la tumeur
- < 25 cellules claires ou microvacuolisées
- Nécrose
- Invasion veineuse
- Invasion sinusoïdale
- Invasion capsulaire

La présence d'au moins trois critères affirme la malignité avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 96%. Il s'agit d'un des principaux facteurs pronostiques dans les corticosurrénalomes.

1.2 APPORT DE L'IMAGERIE DANS LA CARACTERISATION DES LESIONS CORTICOSURRENALIENNES

1.2.1 IMAGERIE MORPHOLOGIQUE

1.2.1.1 SCANNER

Il évalue plusieurs paramètres :

- La taille qui est plus importante en moyenne chez les adénomes que les corticosurrénales : les adénomes de grande taille (supérieure à 5 cm sont en effet rares) alors que les corticosurrénales ont une taille moyenne d'environ 10 centimètres ; toutefois, elle ne prédit pas la sévérité à elle seule au sein des adénomes et des corticosurrénales.
- Les caractéristiques radiologiques des lésions surrénales : ainsi, il est communément admis qu'une masse homogène, ovoïde, bien limitée, tissulaire est en faveur de la bénignité de la lésion et d'un adénome typique riche en lipides (5).

A l'inverse, les cortico surrénales et les adénomes dits atypiques (pauvre en lipides) sont hétérogènes, parfois de grande taille et sont généralement réséqués. Certains signes peuvent toutefois orienter vers la malignité de la lésion telles des limites floues, des foyers de nécrose alors que les foyers hémorragiques, les zones kystiques et les calcifications se retrouvent plutôt dans les adénomes atypiques. Les foyers hémorragiques peuvent être liées à une croissance rapide et à l'ischémie relative.

Ainsi, Launay et collaborateurs ont étudié 167 lésions surrénales réséquées à l'hôpital Cochin parce qu'elle ne présentaient pas de critères de bénignité au scanner

et/ou à l'IRM. Les adénomes atypiques présentaient tous des limites régulières contre 41% des corticosurrénales, des foyers de graisse macroscopiques contrairement aux corticosurrénales ; plus de la moitié des corticosurrénales présentaient des foyers de nécrose ce qui n'était le cas d'aucun adénome atypique ; les adénomes atypiques présentaient quand à eux quatre fois plus de calcifications que les corticosurrénales. Ceci confirme la complémentarité ou dans certains cas la supériorité des caractéristiques radiologiques sur la taille (6).

- La densité spontanée reflète la quantité de lipides intra lésionnelle comme démontré par Yamada et al (7).

Ainsi, les adénomes riches en lipides ont une densité spontanée plus basse que les adénomes pauvres en lipides d'une part et les corticosurrénales d'autre part (8). Le seuil utilisé est inférieur à 10 unités hounsfields ; ainsi, lorsque c'est le cas, cela signe un adénome riche en lipides et donc la bénignité de la lésion, aucun examen supplémentaire n'est requis. La sensibilité et la spécificité de ce cut off sont de 71 et 100% (8).

Une densité spontanée supérieure à 10 unités Hounsfields (vue dans 30% des adénomes) n'est pas forcément synonyme de malignité étant donné le chevauchement entre les densités spontanées des adénomes pauvres en lipides et les corticosurrénales (9).

Aucune limite haute de densité spontanée ne garantit la malignité de la lésion même si certains auteurs ont proposé la valeur de 43 unités Hounsfields.

- La mesure des wash out : elle est basée sur l'étude du rehaussement des adénomes après injection de produit de contraste précocement (1 minute) et tardivement à 10 minutes. Les adénomes, en relation avec une densité vasculaire et des taux de VEGF plus importants (10), présentent un rehaussement rapide ainsi qu'un wash out rapide au contraire des corticosurrénalomes pour lesquels le rehaussement est plus lent mais plus durable (11).

Les pourcentages de wash out sont calculés selon les formules suivantes : absolu (densité précoce-densité tardive)/(densité précoce-densité spontanée) et le relatif (densité précoce-densité tardive)/densité précoce. Les normes sont $\geq 60\%$ pour l'absolu et ≥ 40 pour le relatif. Ces pourcentages sont en faveur d'une composante lipidique de la lésion et donc en faveur de la bénignité (12).

Dans le même ordre d'idées, certains auteurs ont identifié des modèles de courbes de rehaussement pour différencier les adénomes des non adénomes (11) ; la densité précoce peut être également utilisée sur le même modèle. Il n'y a pas de supériorité de l'un ou l'autre de ces wash out ; par contre, le relatif est plus aisé d'utilisation étant donné que la mesure de la densité spontanée, non réalisée systématiquement, n'est pas nécessaire à son calcul.

Les normes à utiliser doivent être adaptées en fonction du moment où est calculée la densité tardive (5, 10 ou 15 minutes) (13). Il n'y a pas de supériorité prouvée (14).

- L'évolution en taille de la lésion : il est admis qu'une stabilité d'une lésion sur 6 mois à un an va à l'encontre d'une nature maligne.

Les études avec un suivi sur plusieurs années vont dans ce sens (3).

- L'éventuel envahissement local ou régional, la présence d'une néoplasie d'origine extra-surrénalienne

La biopsie scanoguidée n'a pas d'indication en dehors du bilan de probables métastases d'une néoplasie extra surrénalienne. Il faut bien entendu avoir éliminé un phéochromocytome au préalable.

1.2.1.2 L'IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE

Elle est basée sur la vibration des protons qui est différente selon qu'ils sont dans l'eau ou la graisse. Sa place se situe lorsque la densité spontanée de la lésion surrénalienne est supérieure à 10 unités hounsfields.

Une diminution de signal entre les séquences en et en opposition de phase supérieure à 20% signe une composante lipidique et est en faveur d'un adénome riche en lipides et donc de la bénignité. Toutefois, cet examen ne peut différencier les adénomes pauvres en lipides et les corticosurrénales.

Malheureusement, la sensibilité de l'IRM diminue parallèlement à l'augmentation de la densité spontanée (15). Les études comparant l'efficacité de l'IRM et du scanner, avec ou sans étude du rehaussement, sont en faveur du scanner ce qui rend l'IRM de moins en moins usité (16) (17).

Cet examen n'est donc recommandé que chez les jeunes adultes (éviter les radiations ionisantes) ou lorsque le scanner ne peut être réalisé (insuffisance rénale, allergie au produit de contraste, femme enceinte) (3).

1.2.2 IMAGERIE FONCTIONNELLE

1.2.2.1 TEP 18FFDG

Lorsque ces examens échouent à caractériser les lésions surrénaliennes, la Tomographie par émission de positons est réalisée.

Elle est basée sur le fait que les cellules cancéreuses, de par leur prolifération et /ou leur activité sécrétoire, ont une consommation de glucose plus importante que les cellules saines. Les tumeurs cancéreuses présentent donc une captation plus importante de glucose et donc de 2 fluoro déoxyglucose que les cellules normales (18).

Le PET/TDM a été initialement utilisé lors des bilans d'extension des néoplasies avec une très bonne sensibilité mais une faible spécificité et a donc par la suite été utilisé pour différencier les adénomes des corticosurrénalomes. La captation est indiquée par le Standard Uptake Value (SUV) ramenée à la captation moyenne du corps entier (SUV foie) afin d'éviter la variabilité inter radiologue et par rapport au bruit de fond du SUV lésionnel.

L'équipe de Groussin et collaborateurs a déterminé qu'un ratio supérieur à 1.45 était fortement en faveur de la malignité de la lésion. Les valeurs de SUV sont moins utilisées en raison de l'absence de standardisation et de l'influence de la captation du FDG du reste du corps depuis l'apparition des ratios..

1.2.2.2 SCINTIGRAPHIE AU NORIODOCHOLESTEROL

Elle n'a pas d'intérêt dans le diagnostic entre les lésions malignes et bénignes de la corticosurrénale. En revanche, son intérêt reste certain notamment dans le cas des adénomes bilatéraux ou des hyperplasies surrénaliennes afin de guider la prise en charge chirurgicale.

1.2.2.3 LE 11C METOMIDATE : TECHNIQUE EN DEVENIR (19)

Le 11C métomidate a été évalué au niveau du diagnostic étiologique des incidentalomes. Le métomidate est un inhibiteur de la 11bêta hydroxylase, enzyme clé au niveau de la synthèse du cortisol et de l'aldostérone. Ce traceur permet de différencier les adénomes cortico surrénalien des autres lésions mais ne permet pas de trancher spécifiquement entre les adénomes et les corticosurrénalomes. Les études restent contradictoires avec des Standards Uptake Value lésionnels maximums très élevés au niveau des corticosurrénalomes suivis par les adénomes sécrétants, les non fonctionnels et les autres lésions (20). En cas d'incertitude, cet examen peut néanmoins se révéler utile (22).

Néanmoins, sa sensibilité et spécificité apparaissent inférieures à celles du scanner puisqu'il ne permet pas une différenciation optimale des lésions malignes et bénignes (21) et cet examen n'a pas encore trouvé sa place dans le schéma diagnostique.

1.3 LIMITES ET PIEGES DE L'IMAGERIE CORTICOSURRENALIENNE

EN PRATIQUE : PIEGES DIAGNOSTIQUES

Il existe plusieurs difficultés d'interprétation des examens détaillés ci-dessus.

Au niveau scanographique, afin de déterminer les densités spontanées, les radiologues utilisent une ROI (Region of Interest) occupant les deux tiers de la lésion ciblée. Toutefois, en raison du caractère souvent hétérogène des lésions de grande taille (en raison de nécrose centrale, de foyers hémorragiques...), l'emplacement des ROI varie et les densités également.

Ainsi, la densité spontanée, selon certains auteurs augmenterait parallèlement à la taille de la lésion : la sensibilité du scanner diminuerait et contribuerait à classer à tort des lésions comme malignes alors qu'elles sont bénignes (23).

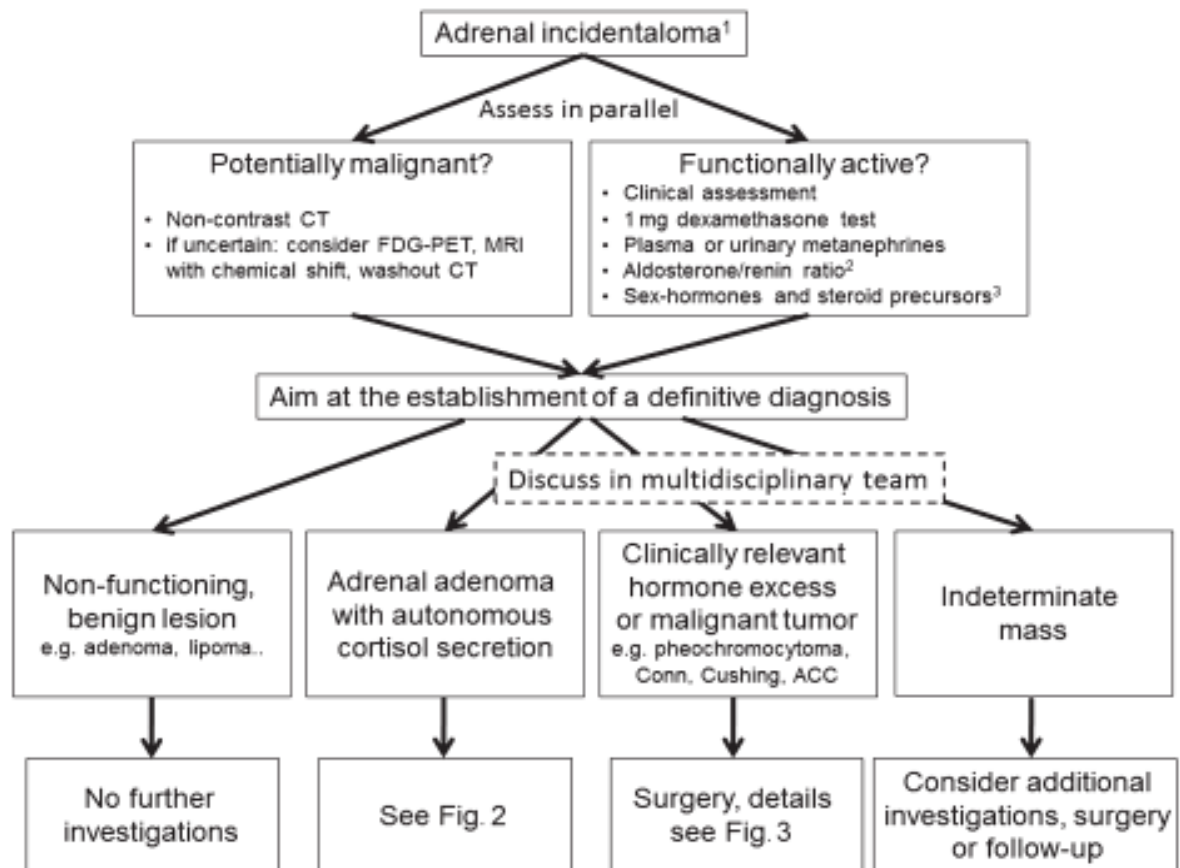
De la même manière, les adénomes cortisoliques seraient enclins à présenter une densité spontanée supérieure à 10 unités hounsfields (cut off traditionnel), mécanisme potentiellement lié à la transformation des cellules claires en cellules compactes sous l'influence des mutations activatrices de la phosphokinase A (24). A l'opposé, les adénomes présentant une sécrétion autonome de cortisol auraient tendance à présenter de plus faibles densités spontanées (25) (26).

Concernant le TEP, certaines lésions bénignes, telles les myélolipomes (27) ou certains adénomes présentent une hyperfixation lors de cet examen (28) ; les mécanismes ne sont pas d'ailleurs élucidés. Enfin, les SUV maximums des lésions malignes peuvent être sous estimés en raison des caractéristiques radiologiques (nécrose) que ce soit pour le PET TDM au 18 F FDG ou au 11 métomidate (29).

De plus, les ratios ne sont pas standardisés, 1.45 pour l'équipe de Groussin (30), 1.80 pour l'équipe d'Okada (31) et varient selon les équipes : à ce propos, une large étude prospective permettra de mieux préciser le rôle de la TEP au 18 F FDG dans la prise en charge des lésions cortico surrénaliennes.

1.4 TRAITEMENT

Le traitement est résumé dans la figure suivante :



ESE and ENSAT guideline on adrenal incidentaloma Fassnacht et al.

1.5 BIBLIOGRAPHIE

1. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The Incidental Adrenal Mass on CT: Prevalence of Adrenal Disease in 1,049 Consecutive Adrenal Masses in Patients with No Known Malignancy. *Am J Roentgenol*. 1 mai 2008;190(5):1163-8.
2. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*. 1 avr 2006;29(4):298-302.
3. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 8 janv 2016;175(2):G1-34.
4. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. mars 1984;8(3):163-9.
5. Song JH, Grand DJ, Beland MD, Chang KJ, Machan JT, Mayo-Smith WW. Morphologic features of 211 adrenal masses at initial contrast-enhanced CT: can we differentiate benign from malignant lesions using imaging features alone? *AJR Am J Roentgenol*. déc 2013;201(6):1248-53.
6. Yoo JY, McCoy KL, Carty SE, Stang MT, Armstrong MJ, Howell GM, et al. Adrenal Imaging Features Predict Malignancy Better than Tumor Size. *Ann Surg Oncol*. déc 2015;22 Suppl 3:S721-727.
7. Yamada T, Ishibashi T, Saito H, Matsushashi T, Majima K, Tsuda M, et al. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid-rich cells and CT attenuation number. *Eur J Radiol*. nov 2003;48(2):198-202.
8. 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*. juill 1998;171(1):201-4.
9. Pennanen M, Raade M, Louhimo J, Sane T, Heiskanen I, Arola J, et al. Adrenocortical tumours: high CT attenuation value correlates with eosinophilia but does not discriminate lipid-poor adenomas from malignancy. *J Clin Pathol*. déc 2013;66(12):1076-80.
10. Qin H, Sun H, Wang X, Bai R, Li Y, Zhao J. Correlation between CT Perfusion Parameters and Microvessel Density and Vascular Endothelial Growth Factor in Adrenal Tumors. *PLoS ONE* [Internet]. 18 nov 2013 [cité 18 déc 2016];8(11). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3832505/>
11. Wang X, Li K, Sun H, Zhao J, Zheng L, Zhang Z, et al. Differentiation between adrenal adenomas and nonadenomas using dynamic contrast-enhanced computed tomography. *OncoTargets Ther*. 3 nov 2016;9:6809-17.

12. al PC et. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 déc 2016]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11110946/>
13. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, Lucey BC, Maher MM, Sahani DV, et al. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. *Radiology*. févr 2006;238(2):578-85.
14. Kamiyama T, Fukukura Y, Yoneyama T, Takumi K, Nakajo M. Distinguishing adrenal adenomas from nonadenomas: combined use of diagnostic parameters of unenhanced and short 5-minute dynamic enhanced CT protocol. *Radiology*. févr 2009;250(2):474-81.
15. 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*. 1 juin 2004;231(3):711-6.
16. Warda MHA, Shehata SM, Zaiton F. Chemical-shift MRI versus washout CT for characterizing adrenal incidentalomas. *Clin Imaging*. août 2016;40(4):780-7.
17. Koo HJ, Choi HJ, Kim HJ, Kim S-O, Cho K-S. The value of 15-minute delayed contrast-enhanced CT to differentiate hyperattenuating adrenal masses compared with chemical shift MR imaging. *Eur Radiol*. juin 2014;24(6):1410-20.
18. Caoili EM, Korobkin M, Brown RKJ, Mackie G, Shulkin BL. Differentiating adrenal adenomas from nonadenomas using (18)F-FDG PET/CT: quantitative and qualitative evaluation. *Acad Radiol*. avr 2007;14(4):468-75.
19. Mendichovszky IA, Powlson AS, Manavaki R, Aigbirhio FI, Cheow H, Buscombe JR, et al. Targeted Molecular Imaging in Adrenal Disease-An Emerging Role for Metomidate PET-CT. *Diagn Basel Switz*. 18 nov 2016;6(4).
20. Minn H, Salonen A, Friberg J, Roivainen A, Viljanen T, Långsjö J, et al. Imaging of Adrenal Incidentalomas with PET Using 11C-Metomidate and 18F-FDG. *J Nucl Med*. 6 janv 2004;45(6):972-9.
21. Zettinig G, Mitterhauser M, Wadsak W, Becherer A, Pirich C, Vierhapper H, et al. Positron emission tomography imaging of adrenal masses: (18)F-fluorodeoxyglucose and the 11beta-hydroxylase tracer (11)C-metomidate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. sept 2004;31(9):1224-30.
22. Hennings J, Hellman P, Ahlström H, Sundin A. Computed tomography, magnetic resonance imaging and 11C-metomidate positron emission tomography for evaluation of adrenal incidentalomas. *Eur J Radiol*. févr 2009;69(2):314-23.
23. Park HJ, Jeong G-C, Kwon SY, Min J-J, Bom H-S, Park KS, et al. Stimulated Serum Thyroglobulin Level at the Time of First Dose of Radioactive Iodine Therapy Is the Most Predictive Factor for Therapeutic Failure in Patients With Papillary Thyroid Carcinoma. *Nucl Med Mol Imaging*. déc 2014;48(4):255-61.

24. Chambre C, McMurray E, Baudry C, Lataud M, Guignat L, Gaujoux S, et al. The 10 Hounsfield units unenhanced computed tomography attenuation threshold does not apply to cortisol secreting adrenocortical adenomas. *Eur J Endocrinol.* 9 janv 2015;173(3):325-32.
25. Dalmazi GD, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *Eur J Endocrinol.* 10 janv 2015;173(4):M61-71.
26. Olsen H, Nordenström E, Bergenfelz A, Nyman U, Valdemarsson S, Palmqvist E. Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: a multicenter study from Southern Sweden. *Endocrine.* août 2012;42(1):164-73.
27. Castinetti F, Verschueren A, Cassagneau P, Brue T, Sebag F, Daniel L, et al. Adrenal Myelolipoma: An Unusual Cause of Bilateral Highly 18F-FDG-Avid Adrenal Masses. *J Clin Endocrinol Metab.* 23 mai 2012;97(8):2577-8.
28. Papadakis GZ, Millo C, Stratakis CA. Benign hormone-secreting adenoma within a larger adrenocortical mass showing intensely increased activity on (18)F-FDG PET/CT. *Endocrine.* 6 mai 2016;
29. Khan TS, Sundin A, Juhlin C, Långström B, Bergström M, Eriksson B. 11C-metomidate PET imaging of adrenocortical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mars 2003;30(3):403-10.
30. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2009;94(5):1713-22.
31. Okada M, Shimono T, Komeya Y, Ando R, Kagawa Y, Katsube T, et al. Adrenal masses: the value of additional fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) in differentiating between benign and malignant lesions. *Ann Nucl Med.* juin 2009;23(4):349-54.
32. Lumachi F, Marchesi P, Miotto D, Motta R. CT and MR Imaging of the Adrenal Glands in Cortisol-secreting Tumors. *Anticancer Res.* 9 janv 2011;31(9):2923-6.
33. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *Eur J Endocrinol.* oct 2015;173(4):M61-71.
34. Lang BH-H, Cowling BJ, Li JY-Y, Wong KP, Wan KY. High False Positivity in Positron Emission Tomography is a Potential Diagnostic Pitfall in Patients with Suspected Adrenal Metastasis. *World J Surg.* août 2015;39(8):1902-8.
35. Kutikov A, Mallin K, Canter D, Wong Y-N, Uzzo RG. Effects of Increased Cross Sectional Imaging on the Diagnosis and Prognosis of Adrenocortical Carcinoma: Analysis of the National Cancer Data Base. *J Urol.* sept 2011;186(3):805-10.
36. Kerkhofs TMA, Ettaieb MHT, Verhoeven RHA, Kaspers GJL, Tissing WJE, Loeffen J, et al. Adrenocortical carcinoma in children: First population-based clinicopathological study with long-term follow-up. *Oncol Rep.* 1 déc 2014;32(6):2836-44.

37. Patel D, Gara SK, Ellis RJ, Boufraquech M, Nilubol N, Millo C, et al. FDG PET/CT Scan and Functional Adrenal Tumors: A Pilot Study for Lateralization. *World J Surg.* mars 2016;40(3):683-9.
38. van Berkel A, Rao JU, Kusters B, Demir T, Visser E, Mensenkamp AR, et al. Correlation between in vivo 18F-FDG PET and immunohistochemical markers of glucose uptake and metabolism in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* août 2014;55(8):1253-9.
39. Jin N, Qian W, Yin X, Zhang L, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, et al. CREB regulates the expression of neuronal glucose transporter 3: a possible mechanism related to impaired brain glucose uptake in Alzheimer's disease. *Nucleic Acids Res.* 1 mars 2013;41(5):3240-56.
40. Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, Calebiro D, Stratakis CA, Osswald A, et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 13 mars 2014;370(11):1019-28.

2 ARTICLE :

**LA SECRETION DE CORTISOL CONSTITUE UN PIEGE DANS LA
CARACTERISATION DES ADENOME CORTICOSURRENALIENS : ETUDE
CLINICOPATHOLOGIQUE**

**Cortisol secretion is a pitfall in imaging characteristics of benign adrenocortical
adenomas :
a clinicopathological study**

Humbert AL¹, Lecoanet G², Bouderrahoui F³, Klein M¹, Olivier P³, Laurent V²,
Chevalier E³, Bresler L⁴, Vignaud JM⁵, Brunaud L⁴, Weryha G¹, Cuny T¹

¹Department of Endocrinology, University Hospital of Nancy, France

²Department of Radiology, University Hospital of Nancy, France

³Department of Nuclear Medicine, University Hospital of Nancy, France

⁴Department of Endocrine and General Surgery, University Hospital of Nancy, France

⁵Department of Anatomopathology, University Hospital of Nancy, France

Corresponding author and person to whom requests should be addressed:

Thomas Cuny, MD, PhD

Department of Endocrinology, University Hospital of Nancy

Allée de Morvan, 54500 Vandoeuvre-Les-Nancy, France.

Phone: +33 83 15 44 79

Fax: +33 8315 34 40

Mail : t. cuny@chru-nancy.fr

Word count : 3724

Key words : adrenal, incidentaloma, density, wash out, ¹⁸F-FDG/PET

Abstract (247 words)

Objective

CT scan and ^{18}F -FDG/PET are routinely used to distinguish malignant adrenocortical carcinomas (ACC) from benign adrenal cortical adenomas (ACA), but less frequently put into perspective with the secretory status and the histology of the adrenal lesion.

We compared imaging criteria of operated adrenal cortical lesions with their respective cortisol-secreting status and histological analysis.

Patients and Methods

We retrospectively collected hormonal, radiological, ^{18}F -FDG/PET and histological datas of 76 patients with operated adrenal cortical lesion in a tertiary referral center. Histopathological Weiss score was the gold standard for the diagnosis of ACA (score ≤ 2) and ACC (score ≥ 3).

Results

The study population consisted of 24 ACC and 52 ACA. Thirty nine patients (51%) had cortisol oversecretion. ACC had significant larger size compared to ACA (108.6 mm vs. 37 mm, $p < 0.0001$). A majority (21/24) of cortisol-secreting ACA had an unenhanced density above 10HU, the threshold used for benignity, but were properly classified as benign lesions in 93% of cases by the relative wash out analysis. A higher ^{18}F -FDG uptake was observed in ACC compared to ACA ($p < 0.0001$). In the latter cases, an oversecretion of cortisol led to a higher ^{18}F -FDG uptake ($p < 0.05$), such as an adrenal to liver maxSUV ratio ≥ 2 was highly predictive of malignancy.

Conclusion

Oversecretion of cortisol in ACA can lead to an overestimation of the malignant behaviour of an adrenal lesion. Adrenal relative wash out analysis and appropriated ^{18}F -FDG/PET ratio are helpful to characterize these suspicious lesions.

Introduction

Diseases consecutive to adrenal disturbances are frequent in clinical practice and abnormalities can affect the adrenal gland(s) in nearly 10% of autopsy series (1,2). Incidentalomas, defined as adrenal masses detected on imaging performed for other indications, are currently found in up to 4 to 10% of CT examinations (2). In most cases, adrenal incidentalomas are nonfunctioning, benign, adrenocortical adenomas, but may also represent conditions requiring therapeutic intervention (e.g. adrenocortical carcinoma, pheochromocytoma, hormone-producing adenoma or metastasis). According to the European Society of Endocrinology (ESE) guidelines, an initial diagnostic evaluation is mandatory to determine whether the adrenal lesion is benign or malignant and/or hormonally active.

Several morphological aspects of an adrenal lesion on the CT scan are already evocative of benignity : a regular border, a maximum size diameter less than 4cm or an homogeneous tissular content (4, 5, 6), however none of them are specific enough for the differentiation of malignant from benign tumors. On noncontrast (or ‘unenanced’) computed tomography (CT), lipid-rich benign adrenal cortical adenomas have an attenuation value density ≤ 10 Hounsfield Unit (HU), the more common threshold used to predict benignity of an adrenal lesion (3). Nevertheless, a third of adrenal adenomas are lipid-poor and may have, in spite of their benignity, an attenuation value > 10 HU thus overlapping in density with malignant lesions and pheochromocytomas (8). In this setting, the quantification (in %) of the adrenal contrast enhancement washout after contrast medium injection, is useful to differentiate benign from malignant tumors. Adrenal adenomas generally take up intravenous CT contrast rapidly, but also have a rapid loss of contrast which leads to an important washout while the other way around occurs in case of malignant tumors. It is

generally assumed that a relative washout $> 40\%$ and an absolute washout $>60\%$ suggest that an adrenal lesion is benign (7).

Looking at these criteria, some points are still matter of debate, like the impact of the cortisol-secreting status over imaging features. Recently,ambre and collaborators suggested that nearly 80% of benign cortisol-secreting adrenal adenomas had an unenhanced density above 10 HU (24). Conversely, other studies showed a negative correlation between the probability of having a cortisol secretion and the density of the adrenal mass (10, 11). In these undetermined cases, other imaging procedures, especially the ^{18}F -FDG/PET, are usually required. In a series of 77 patients, an adrenal to liver maximum standardized uptake value (maxSUV) ratio < 1.45 has been proposed to suggest benignity of an adrenal lesion (30). Nonetheless, several cases of benign ^{18}F -FDG avid adrenal masses (like adrenal myelolipoma) were described through the literature (13, 14) and overall, a false 5 to 30% positivity rate is observed for the prediction of adrenal malignancy (34). At present, the histopathological analysis of the adrenal lesion using the 9-criteria Weiss score system remains the "gold standard" to eventually determine the behaviour of the tumor (4), but its determination obviously requires a surgical resection of the mass. A Weiss score ≥ 3 is assumed to define the malignancy cut-off for adrenal lesions.

Until now, few studies reporting in details the imaging characteristics of adrenal cortical lesions in comparison to their Weiss score and cortisol-secreting status have been conducted. Therefore, in this clinical study, our aim was to analyse the radiological features of 76 resected adrenal cortical lesions (CT scan and ^{18}F -FDG/PET) and to report for each of them the hormonal status as well as the histopathological analysis according to the Weiss score system.

Subjects and methods

Patients

The present study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Nancy (Nancy, France) and informed consent was obtained from each patient. A total of 76 patients who underwent resection of either an adrenal cortical adenoma (ACA) or an adrenal cortical carcinoma (ACC), between January 2004 and June 2016, were enrolled in this study. The endocrine and radiological characteristics of each tumors were documented before surgery. A complete screening of Cushing syndrome was performed for each patient including 24h-urinary free cortisol (24h-UFC), a cortisol circadian rhythm assessment (8am, 12pm, 4pm, 8pm, 12am) and 1 mg overnight dexamethasone suppression test (1mg-DST). Primary hyperaldosteronism and pheochromocytoma were ruled out by plasma measurement of renine/aldosterone and urinary metanephrines, respectively. We defined patients as having non-secreting adenomas if 24h-UFC was normal, morning plasma cortisol after 1mg-DST, below 18 $\mu\text{g/l}$ (50 nmol/l) and a respected cortisol circadian rhythm. Because the (biological) definition of autonomous secretion of cortisol (ASC) is still a source of uncertainty, we defined as being secreting lesion with proved ASC, patients with increased 24h-UFC, morning cortisol $\geq 50 \mu\text{g/L}$ (138nmol/L) after 1mg-DST and an abolished circadian rhythm of cortisol.

Computed Tomography images analysis

Features analysed on routine Computed Tomography (CT) scanning (thickness : 0.625 mm) included the maximum diameter size, shape and unenhanced attenuation value of the adrenal lesion. To evaluate the unenhanced density value in homogeneous lesion, the radiological examiner set up a region of interest (ROI) which covered two third of the adrenal mass. In

case of heterogeneous lesions, the radiologist focused on the tissue part of the lesion. Where available, the adrenal washout was calculated using the density value of the adrenal mass on portal venous phase (early density) and 15 minutes delayed (late density) CT-scans. The relative WO was established by this mathematical formula : $\text{relative WO} = (\text{early density} - \text{late density}) / \text{early density}$. Adrenal lesions were considered as benign if the relative WO was $\geq 40\%$.

¹⁸F-FDG/PET images analysis

Patients fasted 6 hours and a glycemia less than 200 mg/dl were necessary before the ¹⁸F-FluoroDeoxyGlucose Positron Emission Tomography (¹⁸F-FDG/PET) was carried out. Diabetic patients were prepared with oral antidiabetic medications and/or insulin to obtain a glycemia less than 200 mg/dl. None patient have chemotherapy or radiotherapy ongoing. Imaging was performed 60 minutes after IV administration of ¹⁸F-FDG (4Mbp/kg +/- 30Mbpq). The three-dimensional acquisitions of emission and transmission data were performed sequentially (first CT then PET), with 160 to 210 seconds per bed position according to body mass index. The material for CT was a Biograph 6 with SOMATOM Emotion 6 from Siemens. Image analysis was done by two experienced nuclear medicine physician (PO, EC) who performed the measurement of the calculated standardized uptake value (SUV) for each adrenal lesion. The uptake of the adrenal mass was quantified in a dedicated region of interest (ROI) that encompassed the central two thirds of the mass if relatively homogeneous or the most uniform area if the mass was heterogenous. The area of maximal standardized uptake value (maxSUV) activity was identified within the ROI and compared to a normal uptake (liver) in order to normalize adrenal maxSUV by liver

maxSUV. We analyzed the adrenal maxSUV to liver max-SUV ratio, as previously described (30).

Histological analysis

The pathological analysis was performed by an experienced pathologist (JMV). The nine histological parameters evaluated in the Weiss score system are high nuclear grades, mitotic rate >5/50 high power fields (HPF), atypical mitotic figures, clear tumor cell cytoplasm (less than 25% tumor cells), diffuse architecture (greater than 33% of tumor), necrosis, venous invasion, sinusoidal invasion, and capsular invasion. Benign adrenal cortical adenomas (ACAs) had a Weiss score ≤ 2 while adrenal cortical carcinomas (ACCs) was defined by a Weiss score ≥ 3 .

Statistical analysis

For statistical analysis, GraphPad Prism ® version 6.04 (Graph-Pad Software, San Diego, Calif., USA) was used. Comparative statistical evaluations between groups were accomplished with unpaired t tests or one-way ANOVA followed by Tukey's tests for multiple post hoc comparisons. Data are reported as means $\pm$ SEM. A P value <0.05 was considered to be significant for all tests. To measure the strength of association between pairs of variables without specifying dependency, Spearman's rank-order correlations were run. The differences were considered to be statistically significant at $P < 0.05$.

Results

Patients characteristics

The majority (59%) of patients was female, with a women/men ratio of 1.45/1. The mean age of diagnosis was 52.8 ± 12.6 years, roughly the same in the ACC group compared to the ACA

group (50.6 ± 13.7 years vs. 53.8 ± 12 years respectively, NS). 52/76 (68%) patients had an ACA and 24/76 (32%) had an ACC. An history of extra adrenal cancer was found in 11 patients (Table 1).

A total of 43 lesions including 9 ACCs (37.5%) presented as incidentalomas while endocrine complications evocating either a Cushing syndrome (i.e. diabetes mellitus and/or arterial hypertension with hypokaliemia) or signs of hyperandrogenism led to the diagnosis of a secreting adrenal lesion in 28 cases (13 ACA, 15 ACC). Overall, 39 lesions (27 ACAs, 12 ACCs) were biologically confirmed with an autonomous secretion of cortisol (ASC). In three patients, the secretory status was not available because it had not been performed pre-operatively (n = 2) or because of the existence of a 21-hydroxylase deficiency (n = 1).

Given our criteria for the diagnosis of an ASC, 8 patients presented an incomplete picture and therefore were considered as having a "possible" ASC : there were 5 women and 6 ACAs. Majority of these lesions were diagnosed as incidentalomas. Two patients had a "putative" ASC because they had a morning cortisol between 1.8 and 5 $\mu\text{g/dL}$ after 1mg-DST, however with normal 24h-UFC and a normal cortisol circadian rhythm. Six patients were highly suspicious of ASC because they had a mild increase of 24h-UFC (i.e. < 2ULN) with a morning cortisol ≥ 1.8 mg/dL (50 nmol/L) after 1mg-DST. Nonetheless, their respective cortisol circadian rhythm was normal.

CT scans data

In ACC (n = 23) the mean maximum diameter size was significantly larger than in ACA (n = 51) (108.6 ± 39.6 mm vs. 37 ± 10.5 mm respectively, $p < 0.0001$) (Figure 1A). Any ACA had a maximum diameter size above 60 mm. On the opposite, 2 ACC had a maximal diameter < 60 mm had respective Weiss scores of 3 and 4. In ACC, the maximal size of the

tumour was not correlated with the severity of the Weiss score, thus suggesting that the maximal diameter of the tumour cannot be considered as an independent predictive factor of the tumour malignancy (Figure 1B). Unenhanced attenuation values were available in 47 ACA and 36 of them (76%) had a value > 10 HU. The relative WO was available for 24/36 of these ACA and the threshold $\geq 40\%$ was reached in 15 of them (62.5%). It is noteworthy that 14 out of these 15 ACA were cortisol-secreting lesions, while the 9 ACA with a relative WO $< 40\%$ were hormonally inactive and reported as Weiss = 0 (n = 5); Weiss = 1 (n = 1) and Weiss = 2 (n = 3) (Figure 1C). All the ACC (n = 11) with an unenhanced attenuation value > 10 HU, had a relative WO $< 40\%$ (Figure 1D).

The unenhanced attenuation value do not differ significantly between the group of secreting (24 ACA, 12 ACC) versus non secreting (16 ACA, 5 ACC) adrenal lesions (24.7 ± 11.2 HU vs. 28.1 ± 14.9 HU respectively, data not shown). However, a majority of cortisol-secreting ACAs (87.5%) had an unenhanced attenuation value > 10 HU. Likewise, the mean maximal diameter size does not statistically differ between secreting (26 ACA, 11 ACC) and non secreting (17 ACA, 7 ACC) adrenal lesions (55.4 ± 38 mm vs. 64.1 ± 48.7 mm respectively, data not shown).

Overall, the sensitivity and specificity of the 10 Hounsfield units unenhanced computed tomography attenuation threshold for the screening of malignant lesions were respectively 100% and 23.4%. In our series, the corresponding negative predictive value of this threshold was 100%.

¹⁸F-FDG-PET features of resected adrenal lesions

Reports of ¹⁸F-FDG-PET were available for 48 adrenal lesions, 29 ACA and 19 ACC. The adrenal to liver maxSUV ratio was higher in ACC compared to ACA (3.94 ± 2.82 vs. 0.94

± 0.32 respectively, $p < 0.0001$, Figure 2A). Moreover, we found a positive correlation between the adrenal to liver maxSUV ratio of the tumour and its Weiss score ($r^2 = 0.27$ $p < 0.0001$, Figure 2B), such as all the ACC had an adrenal to liver maxSUV ratio ≥ 2 (Figure 2B).

This positive correlation did not exist anymore when we only considered the ACC (Weiss ≥ 3), which suggest that the adrenal to liver maxSUV ratio of the tumor cannot be superposable to the Weiss score system in malignant adrenal tumour (Figure 2C). Similarly, the adrenal to liver maxSUV ratio was not correlated to the Weiss score in benign tumours ($r^2 = 0.07$, $p = 0.16$, data not shown). In the latter, the existence of a secretion of cortisol was associated with a higher maxSUV ratio compared to non-secreting adrenal adenomas (1.12 ± 0.36 vs. 0.853 ± 0.16 respectively, $p = 0.02$) (Figure 2D). For instance, one non-diabetic patient (patient 21) was diagnosed with an overt ASC secondary to a cortisol-secreting ACA (Weiss score = 0). The unenhanced attenuation values of the adrenal lesion was 20HU (Figure 3A) with a relative WO of 79%, in favor of benignity (Figure 3B-C). Interestingly, its adrenal to liver maxSUV ratio was 1.71 (Figure 3D).

Discussion

Over the past years, the incidence of adrenal incidentalomas increases as a direct consequence of the wide recourse to abdominal imaging, especially the CT scan, in clinical practice. For the sake of clarity and because adrenal MRI does not provide additional information compared to CT scan in the characterization of adrenal incidentalomas (15), we only included CT scan datas in our study population of 76 adrenal cortical lesions.

Our study shows, in agreement with the published guidelines, that the unenhanced CT scan contributes to the characterization of the adrenal lesion. As a matter of fact, all operated adrenal cortical adenomas (ACA), defined by a Weiss score ≤ 2 , had a maximum size diameter below 60 mm. Interestingly, the proportion of malignant lesion (ACC) with a size < 60 mm remains marginal in our cohort (2/24, 8.3%) and fits with the 5-10% rate of "small" (i.e. < 6 cm) ACC, reported in European national registries (19, 20). To our opinion, the 60mm cut-off is therefore acceptable to indicate surgery although it raised the issue of the small ACC. Looking at this, it is noteworthy to mention that despite the increasing number of CT scans performed those last years, the mean size of ACC at diagnosis remains stable, around 100 mm (19), an unexpected finding maybe due to a peculiar aspect of the tumour growth. If we consider ACC developed in predisposed children, in other terms in a young population, the mean size of the tumor (already) exceed 6 cm (21, 22), which is not in favour of a linear tumour growth over the time. Moreover, the frequent occurrence of necrosis and intratumoral haemorrhage in ACC could reflect a rapid, uncontrolled, and asymptomatic growth of the tumour, followed by a slower phase of growth. From a molecular perspective, several altered pathways, such as the IGF, TP53 and the Wnt signaling pathway, have been identified as key drivers of ACC pathogenesis and may be subject to counterbalanced mechanisms of growth inhibition during the tumour evolution. Albeit speculative, it is therefore not inconsistent to hypothesize that a rapid growth of ACC may occur early in their natural history, the reason why such tumours still present with an important maximal diameter size at the time of diagnosis.

Besides the size of the tumour, we observe a high proportion of ACA (76%) with an unenhanced density > 10 HU, while lipid-poor adenomas usually count for 30% of adenoma cases (8). This difference is probably explained by our cohort of patients, all surgically treated for their adrenal lesion. An overestimation of undetermined (i.e.

unenhanced attenuation value > 10 HU) adrenal lesions is thus likely to occur and does not reflect the real proportion of lipid-poor adenomas encountered in the real life. Nevertheless, when only considering the cortisol-secreting ACA whose surgical resection was indicated because of the Cushing syndrome rather than an atypical aspect on the CT scan, a majority of them (87.5%) also had an unenhanced density > 10 HU. This result is in line with the conclusion from the group of Groussin who observed that nearly 80% of benign cortisol-secreting adenomas had, due to a low content of lipid-rich cells, an unenhanced attenuation value > 10 HU (24). A misinterpretation of the nature of an adrenal lesion on the CT scan may thus occur if a cortisol secretion is associated to the mass. Our study shows that analysis of the relative wash-out can successfully classified more than 93% of cortisol-secreting ACA as benign lesions. Compared to the absolute wash out, previous studies underlined an easiest feasibility of the relative wash out because it does not require for its calculation, an unenhanced density value. This latter condition is indeed, not always performed during routine CT scan exams, especially if they were not indicated for the study of adrenal glands. Moreover, relative WO has been previously suggested to classified more optimally benign lesions than the absolute WO (30).

In undetermined cases, ^{18}F -FDG/PET is a nuclear medicine modality of interest for the characterization of adrenal mass (3). Uptake of ^{18}F -FDG is based on the principle that adrenal carcinoma cells have an increased requirement for glucose and, therefore, take up more glucose and deoxyglucose than adrenal cortical normal or adenoma cells. Determination of the maximal uptake of ^{18}F within the adrenal defines the maximal standard uptake value (max SUV) of the lesion whose normalization by the maxSUV of the liver leads to a maxSUV adrenal/liver ratio for each adrenal lesion. In a previous study, an adrenal to liver max SUV ratio above 1.45 has been proposed as a cut off value to distinguish benign from malignant adrenal tumours (30). Similarly, we observe a

significant higher uptake of ^{18}F -FDG in ACC compared to ACA with an adrenal to liver max SUV ratio > 2 in all ACC. In addition, we observe a positive correlation between the Weiss score and the adrenal to liver max SUV ratio of the lesion. If we consider the group of ACA, we find a significant higher uptake of ^{18}F -FDG in cortisol-secreting lesions compared to the non-secreting ones mainly due to three patients with cortisol-secreting ACA and an adrenal to liver max SUV ratio of 1.71, 1.91 and 1.74 and corresponding Weiss score of 0, 2 and 2, respectively. Whether the existence of a cortisol secretion can positively influence the uptake of ^{18}F -FDG in (certain) ACA has been recently suggested (37), and a careful assessment of the patients with ACA included in the study of Groussin and collaborators show us that 5/43 patients had max SUV ratio above 1.45 (1.72, 1.83, 1.92, 1.67 and 2.36 respectively). Of note, all of these patients had either a subclinical ($n=3$) or an overt autonomous secretion of cortisol ($n = 2$). An overexpression of GLUT3, both at the DNA and the protein levels, have been identified in cortisol-secreting ACAs (37). Interestingly, this overexpression of GLUT 3 seems to be relatively specific of cortisol-secreting ACAs as high uptake of ^{18}F -FDG by SDHx-related pheochromocytomas and paragangliomas was due to accelerated glucose phosphorylation by hexokinases rather than increased expression of glucose transporters (38). In the neuronal population, the study conducted by Jin and collaborators showed that the promoter of human GLUT3 contains three CRE (cAMP response element)-like elements, such as an overexpression of CRE-binding protein (CREB) or activation of cAMP-dependant protein kinase (also known as PKA) significantly increased GLUT3 expression (39). Unlike non-secreting adrenal adenomas, in sporadic cortisol-secreting adrenocortical adenomas, somatic mutations in the gene coding for the $\text{C}\alpha$ subunit of the PKA (PRKACA) have been found in about 30% of the tumors and caused constitutive PKA activation (40). We thus speculate that some cortisol-secreting ACAs express high level of GLUT3 presumably due

to a somatic mutation in *PRKACA* and that this GLUT3 overexpression results in a higher uptake of ^{18}F -FDG. Further investigations in this direction are obviously required to confirm such hypothesis.

Our study has obvious inherent limitations due to its retrospective nature. To decrease the risk of bias due to an insufficient characterization of the adrenal lesions, we only recruited patients with a full characterization of the different criteria of Weiss score and all Weiss scores were established by a specialized pathologist. Likewise, the fact that some CT scans had been performed in other centers than our could also be questioned : however, all the CT were included in our imaging database and read by a specialized radiologist who performed a systematic second reading in borderline cases. In order to rule out any bias of interpretation in our comparative imaging analysis between secreting and non-secreting adrenal lesions, we decided to include in the secreting group only patients who had simultaneously an increase in 24h-UFC, a morning cortisol $\geq 5 \mu\text{g/dL}$ (138nmol/L) after 1mg-DST and cortisol circadian rhythm disruption. On the opposite, non-secreting patients had normal 24h-UFC, morning cortisol $< 1.8 \mu\text{g/dL}$ (50 nmol/L) after 1mg-DST and respected cortisol circadian rhythm. We thus, identified eight patients with a possible autonomous secretion of cortisol, the new terminology of subclinical Cushing syndrome (3). Prospective studies analyzing the imaging features of patients with suspected ASC compared to non-secreting patients would be of interest to further investigate the potential predictive value of imaging modalities in these hormonal problematic cases.

In conclusion, our study provides a singular analysis of imaging features in well-characterized adrenal lesions both at the secretory and the anatomopathological levels. Based on its 100% sensitivity, the 10 HU unenhanced CT attenuation valuation threshold confirms its reproducibility in a screening process of malignant adrenal tumours. However, as reported elsewhere (9), we find that most benign cortisol-secreting ACA had an

unenhanced CT attenuation threshold above 10 HU. In this setting, a well-executed relative wash out analysis can properly classified these adrenal mass as benign without the need for further investigations. Among the latter, we observe that ^{18}F -FDG/PET is an effective nuclear medicine exam to distinguish benign from malignant adrenal tumours. However, endocrinologists should take in consideration that, similar to what we find in CT scan results, the existence of a cortisol secretion in ACA can be associated with a slight increase of the ^{18}F -FDG uptake and therefore leads to an overestimation of the malignant potency of an adrenal lesion. For this reason, we think that an adrenal to liver max SUV ratio cut-off ≥ 2 in cortisol-secreting adrenal masses, is more discriminant to differentiate malignant from benign lesions.

DISCLOSURE

Declaration of Interest : The authors have no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported

Funding : This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

References

1. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The Incidental Adrenal Mass on CT: Prevalence of Adrenal Disease in 1,049 Consecutive Adrenal Masses in Patients with No Known Malignancy. *Am J Roentgenol*. 1 mai 2008;190(5):1163-8.
2. Young WF. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*. mars 2000;29(1):159-185, x.
3. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*. 1 avr 2006;29(4):298-302.
4. Lumachi F, Marchesi P, Miotto D, Motta R. CT and MR Imaging of the Adrenal Glands in Cortisol-secreting Tumors. *Anticancer Res*. 9 janv 2011;31(9):2923-6.
5. Sundin A. Imaging of Adrenal Masses with Emphasis on Adrenocortical Tumors. *Theranostics*. 17 mai 2012;2(5):516-22.
6. Song JH, Grand DJ, Beland MD, Chang KJ, Machan JT, Mayo-Smith WW. Morphologic features of 211 adrenal masses at initial contrast-enhanced CT: can we differentiate benign from malignant lesions using imaging features alone? *AJR Am J Roentgenol*. déc 2013;201(6):1248-53.
7. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 8 janv 2016;175(2):G1-34.

8. 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.* juill 1998;171(1):201-4.
9. Chambre C, McMurray E, Baudry C, Lataud M, Guignat L, Gaujoux S, et al. The 10 Hounsfield units unenhanced computed tomography attenuation threshold does not apply to cortisol secreting adrenocortical adenomas. *Eur J Endocrinol.* 9 janv 2015;173(3):325-32.
10. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *Eur J Endocrinol.* oct 2015;173(4):M61-71.
11. Olsen H, Nordenström E, Bergenfelz A, Nyman U, Valdemarsson S, Palmqvist E. Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: a multicenter study from Southern Sweden. *Endocrine.* août 2012;42(1):164-73.
12. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2009;94(5):1713-22.
13. Castinetti F, Verschueren A, Cassagneau P, Brue T, Sebag F, Daniel L, et al. Adrenal Myelolipoma: An Unusual Cause of Bilateral Highly 18F-FDG-Avid Adrenal Masses. *J Clin Endocrinol Metab.* 23 mai 2012;97(8):2577-8.
14. Canter D, Simhan J, Wu KN, Uzzo RG, Kutikov A. Intensely positron emission tomography-avid benign adrenal adenoma. *Urology.* déc 2011;78(6):1307-8.
15. Lang BH-H, Cowling BJ, Li JY-Y, Wong KP, Wan KY. High False Positivity in Positron Emission Tomography is a Potential Diagnostic Pitfall in Patients with Suspected Adrenal Metastasis. *World J Surg.* août 2015;39(8):1902-8.

16. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol.* mars 1984;8(3):163-9.
17. 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.* 1 juin 2004;231(3):711-6.
18. Hrabak-Paar M, Đido V, Štern-Padovan R. Should we use CT or MRI for detection and characterization of benign adrenal lesions? *Ann Endocrinol.* juill 2015;76(3):272-80.
19. Kutikov A, Mallin K, Canter D, Wong Y-N, Uzzo RG. Effects of Increased Cross Sectional Imaging on the Diagnosis and Prognosis of Adrenocortical Carcinoma: Analysis of the National Cancer Data Base. *J Urol.* sept 2011;186(3):805-10.
20. Kerkhofs TMA, Verhoeven RHA, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, Links TP, et al. Adrenocortical carcinoma: A population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer.* juill 2013;49(11):2579-86.
21. Kerkhofs TMA, Ettaieb MHT, Verhoeven RHA, Kaspers GJL, Tissing WJE, Loeffen J, et al. Adrenocortical carcinoma in children: First population-based clinicopathological study with long-term follow-up. *Oncol Rep.* 1 déc 2014;32(6):2836-44.
22. Ghazizadeh F, Ebadi M, Alavi S, Arzanian M, Shamsian B, Jadali F. Adrenocortical carcinoma presenting with heterosexual pseudoprecocious puberty shortly after birth: case report and review. *ecancermedicallscience* [Internet]. 29 janv 2013 [cité 1 janv 2017];7. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3562056/>
23. Caoili EM, Korobkin M, Brown RKJ, Mackie G, Shulkin BL. Differentiating adrenal adenomas from nonadenomas using (18)F-FDG PET/CT: quantitative and qualitative evaluation. *Acad Radiol.* avr 2007;14(4):468-75.

24. Patel D, Gara SK, Ellis RJ, Boufraquech M, Nilubol N, Millo C, et al. FDG PET/CT Scan and Functional Adrenal Tumors: A Pilot Study for Lateralization. *World J Surg.* mars 2016;40(3):683-9.
25. van Berkel A, Rao JU, Kusters B, Demir T, Visser E, Mensenkamp AR, et al. Correlation between in vivo 18F-FDG PET and immunohistochemical markers of glucose uptake and metabolism in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* août 2014;55(8):1253-9.
26. Jin N, Qian W, Yin X, Zhang L, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, et al. CREB regulates the expression of neuronal glucose transporter 3: a possible mechanism related to impaired brain glucose uptake in Alzheimer's disease. *Nucleic Acids Res.* 1 mars 2013;41(5):3240-56.
27. Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, Calebiro D, Stratakis CA, Osswald A, et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 13 mars 2014;370(11):1019-28.
28. Calebiro D, Dalmazi GD, Bathon K, Ronchi CL, Beuschlein F. cAMP signaling in cortisol-producing adrenal adenoma. *Eur J Endocrinol.* 10 janv 2015;173(4):M99-106.

Table 1

Pt.	Sex	Age	Weiss score	Diagnosis	Hormonal Status	Cortisol Parameters			CT scan			¹⁸ F-FDG PET
						Circadian cortisol (0 = normal 1 = abolished)	24h-UFC (µg)	1mg-DST 8am cortisol (µg/L)	Max. size (mm)	Unenhanced density (HU)	Relative WO (%)	Adrenal maxSUV/ Liver max SUV
1	F	51	0	Incidentaloma	N	0	69	6.5	22	26	NR	NR
2	M	55	0	Other tumor	N	0	33	17	17	11	16	0.97
3	M	58	0	Incidentaloma	N	0	23	16.9	44	33	0	0.9
4	M	66	0	Incidentaloma	N	NR	NR	NR	45	-10	NR	NR
5	F	55	0	Incidentaloma	N	0	N	NR	35	20	< 50	NR
6	M	51	0	Incidentaloma	N	0	40	15	35	1	NR	1.12
7	M	65	0	Incidentaloma	ASC*	0	46	27.9	45	4	60	0.6
8	F	68	0	Incidentaloma	ASC*	0	29,3	61	45	16	NR	0.8
9	F	69	0	Incidentaloma	N	0	46	10	33	33	0	0.97
10	M	55	0	Hormonal	N	0	40	71	45	31	0	0.67
11	F	50	0	Incidentaloma	N	0	65	10.3	31	44	NR	NR
12	F	54	0	Incidentaloma	N	0	36	16.7	34	-13	70	0.73
13	M	56	0	Other tumor	N	0	138	16.5	31	49	NR	0.82
14	M	56	0	Incidentaloma	N	0	289	NR	45	31	NR	NR
15	M	48	0	Incidentaloma	ASC*	0	134	19.1	45	4	79	NR
16	M	69	0	Hormonal	ASC*	0	162	22	47	NR	NR	NR
17	F	70	0	Hormonal	ASC	1	549	260	36	15	61	1
18	F	66	0	Incidentaloma	ASC	1	24	35	55	24	0	0.75
19	F	54	0	Incidentaloma	ASC	1	NR	121	30	8	NR	NR
20	M	42	0	Incidentaloma	ASC*	0	264	19	40	-17	NR	NR
21	F	38	0	Hormonal	ASC	1	716	NR	32	20	79	1.71
22	M	55	0	Incidentaloma	ASC	1	1430	70	50	NR	NR	1.02
23	M	26	1	Hormonal	ASC	1	1534	NR	33	44	45	NR
24	F	26	1	Hormonal	ASC	1	1838	346	40	18	67	NR
25	F	66	1	Incidentaloma	ASC	1	13	33.9	40	30	NR	1.08
26	M	58	1	Incidentaloma	N	0	44	16	30	31	NR	NR
27	M	55	1	Other tumor	ASC*	0	NR	54	17	-6	NR	NR
28	F	47	1	Incidentaloma	ASC	1	N	57	53	-11	NR	1.16
29	F	78	1	Incidentaloma	N	0	70	14.1	57	45	NR	NR
30	M	34	1	Incidentaloma	N	0	366	11	53	NR	NR	NR
31	M	46	1	Incidentaloma	N	0	25	13.2	46	25	0	0.73
32	F	58	1	Hormonal	ASC	1	53	172.3	40	22	68	NR
33	F	41	1	Hormonal	ASC	1	432	273	33	12	66	NR
34	F	53	1	Hormonal	ASC	1	450	187	39	23	53	0.925
35	F	67	1	Incidentaloma	ASC	1	538	135	41	NR	NR	0.82
36	F	58	1	Other tumor	ASC	1	58	113.2	42	-2	NR	0.86
37	F	62	1	Incidentaloma	ASC	1	64	81	24	25	54	0.76
38	F	68	1	Incidentaloma	ASC	1	129	159	23	23	60	1.05
39	F	35	1	Incidentaloma	ASC	1	142	222	33	29	36	NR
40	M	58	2	Incidentaloma	ASC	1	185	178.8	30	22	NR	0.8
41	F	58	2	Other tumor	ASC	1	77	507	24	19	58	0.9
42	F	35	2	Incidentaloma	ASC	1	78	431	45	23	25	1.91
43	M	64	2	Incidentaloma	ASC	1	185	180	20	22	NR	NR
44	F	49	2	Hormonal	ASC	1	72	168.6	38	21	40	1.74
45	F	71	2	Incidentaloma	ASC	1	90	153	22	25	42	0.35
46	M	38	2	Incidentaloma	N	0	39	17.1	61	15	10	1
47	M	61	2	Incidentaloma	N	0	59	13	50	21	0	0.72
48	F	40	2	Hormonal	ASC	1	598,5	188	25	11	NR	NR

49	M	39	2	Hormonal	ASC	1	619	NR	32	NR	NR	1.05
50	F	41	2	Incidentaloma	ASC	1	40,2	580	40	22	NR	NR
51	F	55	2	Incidentaloma	ASC	1	41	86	31	21	NR	NR
52	M	61	2	Hormonal	N	0	51	17	27	27	56	1.01
53	F	42	3	Incidentaloma	N	0	17	NR	120	30	24	6.38
54	F	61	3	Hormonal	N	0	68	13	41	40	22	2.16
55	F	57	4	Hormonal	ASC*	0	23	23.72	57	39	34	2.34
56	F	48	5	Incidentaloma	N	0	64	NR	170	NR	NR	11.8
57	M	48	5	Hormonal	N	0	64	NR	180	NR	NR	10
58	F	44	5	Hormonal	N	0	50	NR	127	37	17	3
59	M	53	5	Hormonal	N	0	56	9.4	100	32	4	6.46
60	M	66	5	Incidentaloma	N	NR	20	NR	150	43	27	NR
61	F	25	5	Incidentaloma	ASC*	0	121	31	70	34	27	2.33
62	M	58	5	Incidentaloma	ASC	1	86	66	170	36	NR	2
63	F	28	5	Hormonal	ASC	1	550	NR	84	37	0	NR
64	M	53	5	Incidentaloma	NR	NR	NR	NR	72	40	4,3	1.92
65	F	39	5	Hormonal	ASC	1	5785	44	90	31	0	2.18
66	F	25	6	Hormonal	ASC	1	989	173	86	34	NR	4.4
67	M	43	6	Incidentaloma	NR	NR	NR	NR	156	29	NR	NR
68	M	50	6	Hormonal	ASC	1	403	254.7	111	36	31	2.44
69	F	70	7	Incidentaloma	ASC	1	71	115	85	36	19	2.15
70	M	58	7	Hormonal	ASC	1	299	187	170	36	0	2.62
71	F	74	8	Hormonal	ASC	1	72	172	73	37	NR	4.03
72	F	51	8	Incidentaloma	ASC	0	37	88	120	30	NR	4.02
73	F	55	8	Hormonal	ASC	1	1059	223	76	39	NR	2.11
74	F	67	8	Hormonal	ASC	1	281	354	80	32	NR	NR
75	F	35	8	Hormonal	ASC	1	NR	221	190	36	NR	2.43
76	F	66	8	Hormonal	NR	NR	NR	NR	140	34	NR	NR

Figure 1

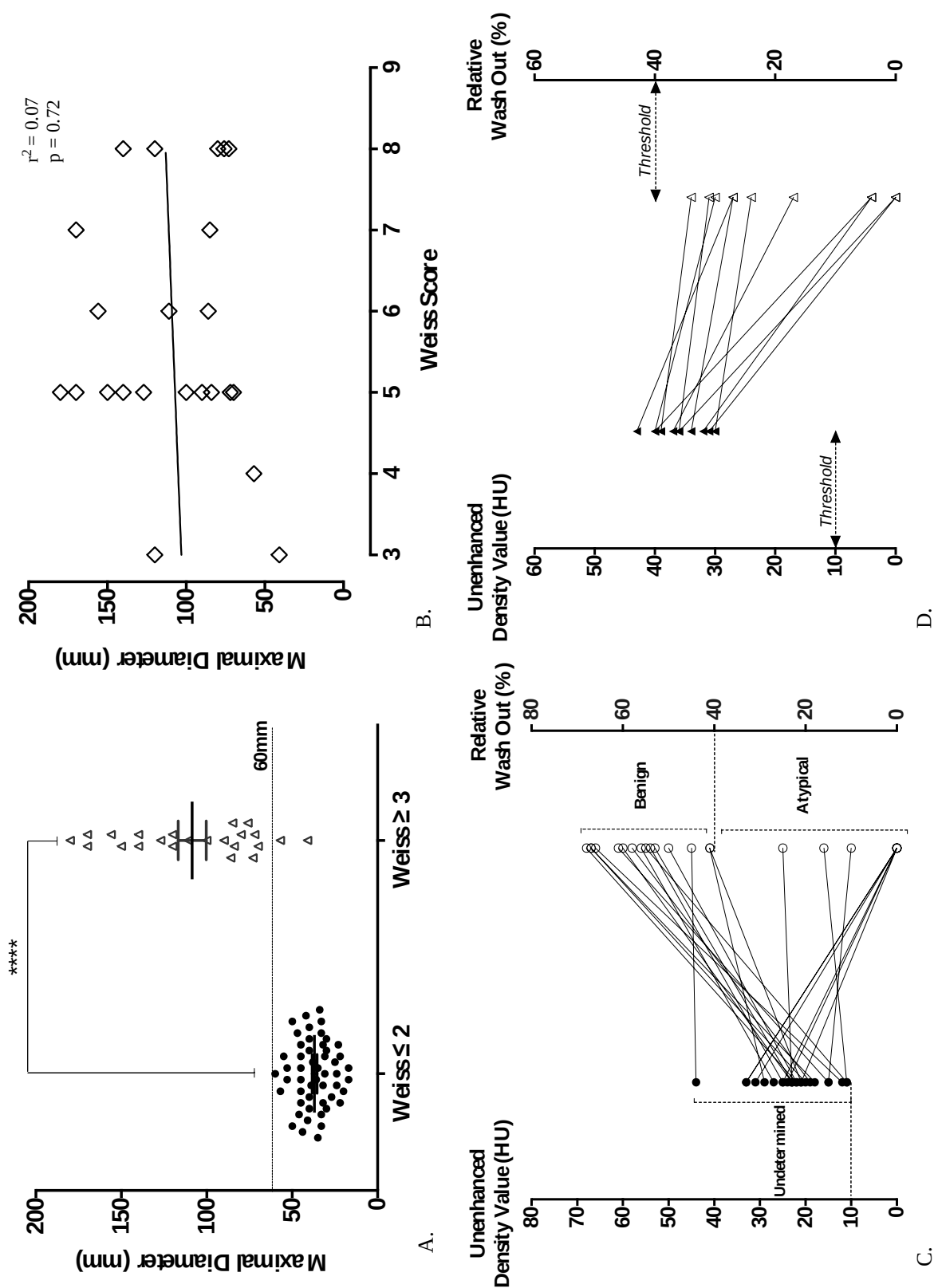


Figure 2

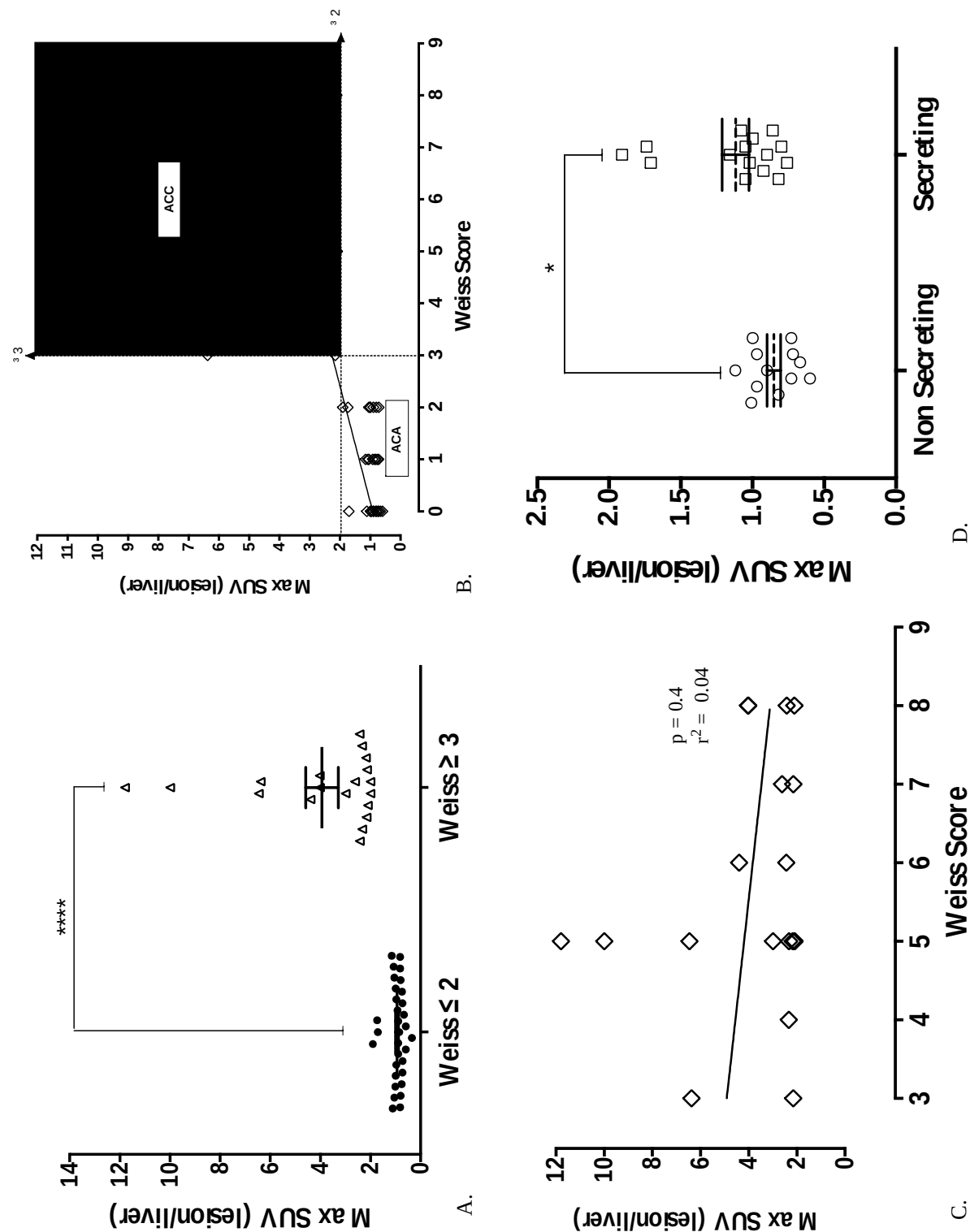
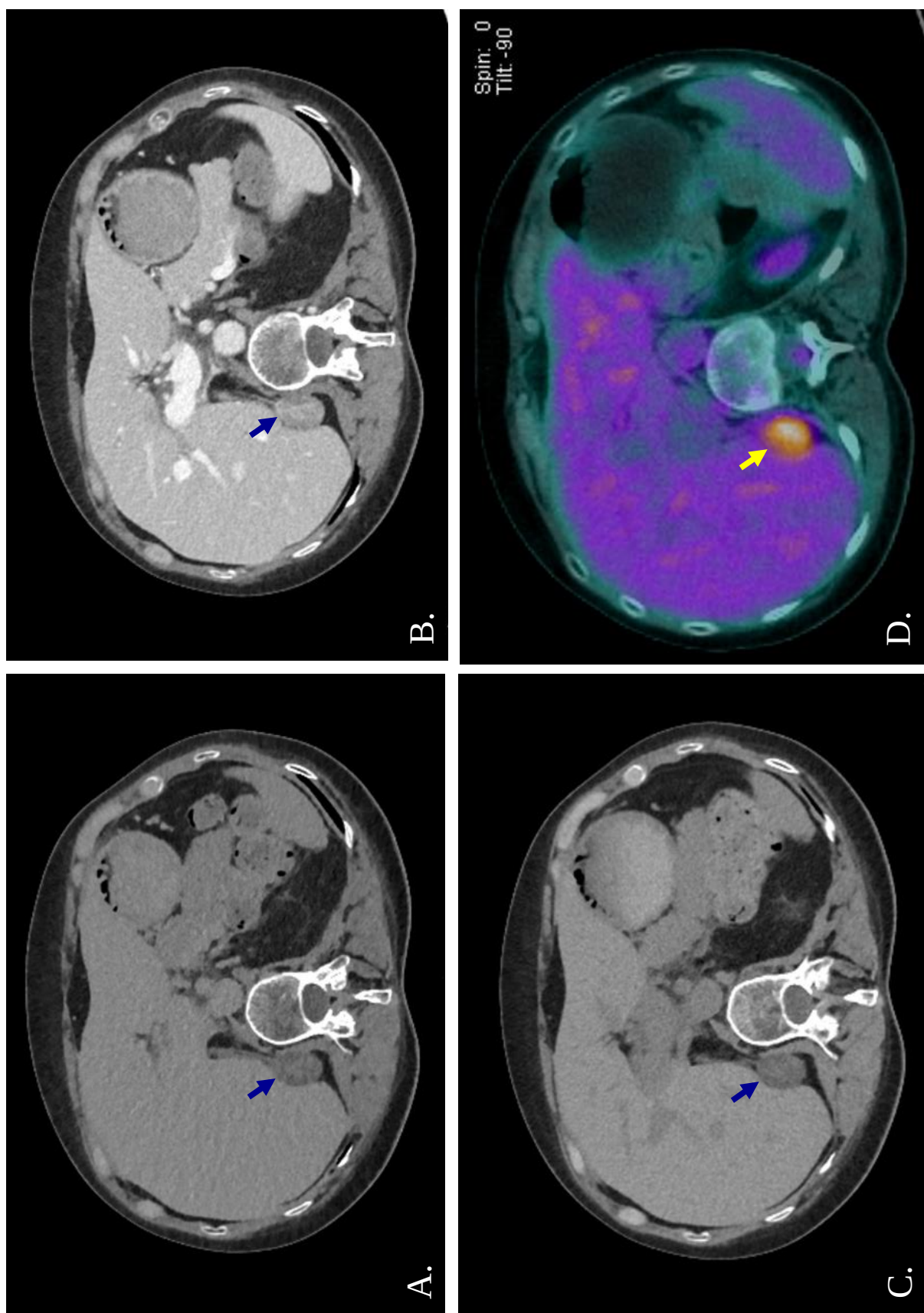


Figure 3



Legends

Table 1. Clinical and imaging characteristics of the 76 patients with operated adrenal lesions.

ASC : autonomous secretion of cortisol; ASC* : possible autonomous secretion of cortisol ; N : non-secreting lesion; NR : data not available

Figure 1. Computed Tomography (CT) characteristics of adrenal lesions. A] Mean maximal diameter size between adrenal cortical adenomas (ACA, Weiss ≤ 2) and adrenal cortical carcinomas (ACC, Weiss ≥ 3). All ACA (n = 51) had a maximal diameter ≤ 60 mm. **** p < 0.0001. **B]** Correlation status between maximal diameter size of the ACC (n = 23) and their respective histopathological score according to the Weiss classification. **C]** Relative wash out (relative WO) analysis of 24 ACA with unenhanced attenuation value > 10 HU. 14/15 ACA with relative WO $\geq 40\%$ were cortisol-secreting lesions. **D]** Relative WO analysis < 40% in all the 11 ACC analyzed.

Figure 2. ^{18}F -FDG-PET data of adrenal lesions. A] Adrenal to liver maximal standardized uptake value (maxSUV) ratio between adrenal cortical adenomas (ACA, Weiss ≤ 2 , n = 32) and adrenal cortical carcinomas (ACC, Weiss ≥ 3 , n = 19). **** p < 0.0001. **B]** Positive correlation between Adrenal to liver maximal maxSUV ratio and the Weiss score of adrenal lesions. ACC are grouped in the grey square delimited by a Weiss score ≥ 3 and an adrenal to liver maxSUV ratio ≥ 2 . **C]** Correlation status between the adrenal to liver maxSUV ratio of ACC (n = 23) and their respective histopathological score according to the Weiss classification. **D]** Adrenal to liver maxSUV ratio between cortisol-secreting (n = 15) and non-secreting (n = 12) ACA. * p < 0.05

Figure 3. Computed Tomography and ^{18}F -FDG-PET features in a 38-years old patient with right cortisol-secreting ACA. **A]** Non contrast CT scan showing an homogenous 32mm-sized adrenal lesion (arrow) with an unenhanced attenuation value of 20 HU. **B]** CT scan during portal venous phase. The early density of the adrenal lesion (arrow) is 96HU. **C]** CT scan of the adrenal lesion (arrow) 15 min after contrast medium injection. The late density is 45HU and the corresponding relative wash out of 79%. **D]** ^{18}F -FDG-PET with an adrenal lesion maxSUV of 4.1 (arrow) while the liver maxSUV is 2.5, leading to an adrenal to liver maxSUV ratio of 1.71

VU

NANCY, le **15 décembre 2016**

Le Président de Thèse

NANCY, le **16 décembre 2016**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Georges WERYHA

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9412

NANCY, le **20 décembre 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Objectif : Les lésions surrénaliennes sont un motif de consultation de plus en plus fréquent. Les critères radiologiques et les pet scanners au 18 F FDG sont utilisés classiquement pour différencier les corticosurrénalomes des adénomes, avec cependant peu de corrélation entre les résultats, le statut sécrétoire et le score de Weiss. Nous avons donc comparé les données histologiques, radiologiques et sécrétoires.

Patients et Méthodes : Dans un hôpital universitaire, nous avons collecté de manière rétrospective les données radiologiques, le statut hormonal et les données histologiques de 76 patients opérés d'une lésion surrénalienne entre 2004 et 2016. Le score de Weiss représentait le gold standard et déterminait la malignité de la lésion s'il était ≥ 2 .

Résultats : 24 corticosurrénalomes et 52 adénomes ont été inclus, avec 39 patients présentant une hypersécrétion de corticoïdes. Les corticosurrénalomes avaient un diamètre maximal supérieur à celui des adénomes (108.6 mm vs 37 mm, $p < 0.0001$). Le seuil de bénignité pour la densité spontanée de 10 UH ne s'appliquait pas chez 87.5% des adénomes cortisoliques ; cependant, la mesure du wash out permettait une reclassification correcte. La captation du 18 FDG était significativement plus importante dans les corticosurrénalomes que dans les adénomes avec un ratio SUVmax surrénales/foie ≥ 2 , fortement en faveur de la malignité. Dans les adénomes cortisoliques, une captation plus intense du 18 FDG était constatée par rapport aux lésions non fonctionnelles ($p < 0.02$).

Conclusion : La sécrétion de cortisol par un adénome surrénalien peut conduire à considérer abusivement une lésion comme maligne. La mesure du wash out et un ratio approprié sont nécessaires pour mieux caractériser ce sous-groupe de patients.

TITRE EN ANGLAIS Cortisol secretion is a pitfall in imaging characteristics of benign adrenocortical adenomas : a clinicopathological study

Retrospective study in 76 adrenocortical tumours operated in a tertiary care hospital.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2017

MOTS CLES : surrénales, incidentalomes, densité spontanée, wash out, 18 F-FDG/PET

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine

9 avenue de la Forêt de Haye

54500 VANDŒUVRE-LES-NANCY Cedex
