

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE BLIDA SAAD DAHLAB
FACULTE DE MEDECINE DE BLIDA
DEPARTEMENT DE MEDECINE



THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

**LES TUMEURS SURRENALIENNES PRIMITIVES
DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE :
ETUDE ANATOMO-CLINIQUE ET FACTEURS
HISTOPRONOSTIQUES**

Soutenu par le Docteur : KASSA Reda
Maître Assistant En Anatomie Pathologique

Directeur de thèse : Professeur Ayed Belarbi

Membres du Jury

Président : Professeur Zine Charaf AMIR
Directeur de thèse : Professeur Ayed BELARBI
Examineurs : Professeur Asma KERBOUA
Professeur Karim CHAOU
Professeur Djamil AZZOUZ

Année : 2023

Remerciements

Je remercie tout d'abord Dieu tout puissant de m'avoir accordé toute la volonté pour accomplir ce travail.

Je remercie ; mon directeur de thèse Monsieur le Professeur Ayed BELARBI, Chef de service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques au CHU de Douera. J'ai eu l'honneur et l'immense plaisir de travailler sous votre direction, je vous suis reconnaissant de m'avoir confié ce travail. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris et pour le temps consacré à diriger cette thèse. Vous m'avez apporté toute l'aide nécessaire tout au long de ce travail. Vos précieux conseils et vos encouragements continus m'ont aidé à avancer malgré les difficultés. Votre esprit scientifique et votre modestie, votre expertise, sont autant de source d'inspiration. Ce travail est pour moi l'occasion de vous exprimer mon plus grand respect et ma profonde gratitude.

A la présidente du jury Madame le Professeur Zine Charaf AMIR, Chef de service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques au CHU Mustapha. Je suis très sensible à l'honneur que vous m'accordez en acceptant de présider mon jury de thèse. Vous m'avez généreusement accueilli dans votre service et apporté toute votre aide tout le long de ce travail. Vos précieuses orientations et vos encouragements m'ont beaucoup aidé. Votre esprit scientifique et votre humilité sont autant de source d'inspiration. Permettez-moi, de vous exprimer mon profond respect et ma haute considération.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Karim CHAOU, Chef de service de la clinique chirurgicale B au CHU Mustapha. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury à l'effet d'évaluer mon travail. Votre regard expert dans le domaine de la chirurgie surrénalienne est un honneur pour moi. De plus je tiens aussi à vous exprimer toute ma gratitude pour m'avoir accueilli aussi chaleureusement dans votre service, nos échanges scientifiques et humains m'ont permis de mieux appréhender ce travail de thèse. Votre humanisme avec vos patients, votre rigueur morale, votre esprit scientifique et votre humilité sont pour moi un exemple. Veuillez trouver ici, l'expression de mon profond respect et ma haute considération.

Madame le Professeur Asma KERBOUA, Chef de service au service d'oncologie médicale du Centre Pierre et Marie Curie. Je suis honoré de votre présence au sein de mon jury de thèse. Votre expertise en oncologie médicale, ainsi que nos échanges sur les voies de signalisation et l'impact potentiel pour le traitement des tumeurs surrénaliennes ont valorisé la modeste contribution de ce travail. Je suis sûr que nous pourrons poursuivre des travaux en collaboration. Je vous prie d'agréer le témoignage de ma reconnaissance et l'assurance de mes sentiments respectueux.

Monsieur le Professeur Djamil AZZOUZ, Professeur au service de médecine légale au CHU Mustapha. Je vous remercie vivement pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'apprécier mon travail de thèse. Vos qualités professionnelles et humaines ainsi que votre aide tout au long de ce travail, vos encouragements, votre disponibilité et vos généreux conseils forcent mon admiration. Je suis sûre que nous pourrons poursuivre nos travaux en collaboration. Puisse ce travail être pour moi, l'occasion de vous exprimer mon profond respect et ma gratitude la plus sincère.

Je tiens à remercier ; Madame le Professeur Fatima Zohra ASSELAH, qui m'a accueilli au service d'anatomie pathologique au CHU Mustapha dans mes premières années de spécialité, sa passion pour cette spécialité, sa rigueur scientifique, son sens de la pédagogie et ses précieux conseils m'ont fait apprécier cette spécialité, sans elle ce travail n'aurait jamais pu être initié . Veuillez trouver ici, le témoignage de ma profonde reconnaissance et mon grand respect.

Je tiens à remercier ; Madame le Professeur Fatima BENSERAI, chef de service d'anatomie pathologique au CHU TIZI OUZOU qui m'a initié, dans mes premières années de spécialité, à la pathologie surrénalienne, ce travail est la continuité de ce qu'elle m'a appris . Veuillez trouver ici, le témoignage de ma profonde reconnaissance et mon grand respect.

Je remercie également ; Madame le Professeur Aurore COULOMB-LHERMINE, chef de service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques à l'hôpital Trousseau (Paris 12) et son équipe plus particulièrement le Dr Sabah BOUDJEMA, qui m'ont généreusement accueilli dans leur service. Veuillez trouver ici, le témoignage de ma profonde reconnaissance et mon grand respect

Je remercie également ; Monsieur le Professeur Jean Michel COINDRE, chef de service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques à l'institut Bergonié de Bordeaux et son équipe plus particulièrement Madame Laetitia MAYEUR , qui m'ont généreusement accueilli dans leur service. Grâce à leur précieux conseils, l'unité de biologie moléculaire de notre service a pu démarrer son activité. Veuillez trouver ici, le témoignage de ma profonde reconnaissance et mon grand respect.

Je remercie le Professeur Alexandre VALENT du laboratoire de cytogénétique de l'Institut Gustave Roussy pour ses généreux conseils concernant le statut NMYC.

Je tiens à remercier tous les cliniciens qui ont collaboré à cette Thèse et qui m'ont ouvert généreusement les portes de leur service : Pr CHAOU chef de service de la clinique chirurgicale B au CHU Mustapha et son équipe en particulier Pr BAAZIZI , Pr BOUDIAF chef de service d'oncologie pédiatrique au CHU Mustapha et son équipe en particulier Dr MOKHTARI, Pr CHERIF chef de service de pédiatrie au CHU BENIMESSOUS ainsi que Pr BOUTERFAS, Pr ZEROUAL chef de service de pédiatrie au CHU PARNET et son équipe en particulier Pr BENMOUFFOK et Dr BOUDOUAIA, Pr DAHLOUK chef de service de pédiatrie à l'hôpital central de l'armée et son équipe en particulier Pr BELHADJ et Dr OMARI, Pr GACHI chef de service d'oncologie pédiatrique du CHU BAB EL OUED, Pr BOUGERMOUH chef de service de chirurgie pédiatrique au CHU Mustapha et son équipe en particulier le Dr KHESRANI , Pr OULD KABLIA chef de service d'endocrinologie à l'hôpital central de l'armée et son équipe en particulier Dr BENFIALA, Pr AZZOUZ chef de service d'endocrinologie à l'EPH Bologhine et son équipe en particulier le Pr MEZOUED, Pr MIMOUNI chef de service d'endocrinologie à l'EHS CPMC et son équipe en particulier Pr KESRI, Pr BELHADJ chef de service de médecine légale et son équipe en particulier le Pr AZZOUZ , Dr BELARBIA et Dr SERIER.

Je tiens à remercier le Pr AREZKI du service de radiologie centrale au CHU Mustapha pour ces précieux conseils concernant l'imagerie des tumeurs surrénaliennes.

Je tiens à remercier le Dr HIMEUR du Laboratoire d'Endocrinologie CPMC Alger pour ces précieux conseils concernant la biologie des tumeurs surrénaliennes

Je tiens à remercier le Pr BOUAMRA chef de service du SEMEP au CHU TIPAZA pour ces précieux conseils de méthodologie et traitement des données statistiques tout au long de cette thèse

A mes aînés et collègues pathologistes : Pr AMIR, Pr AIT YOUNES, Pr TERKI, Pr BENKHEDDA, Pr MOKADDEM, Pr HANNACHI, Pr AIT KACI, Pr BOUZID, Pr YOUSFI, Dr CHERID, Dr BAHRIZ, Dr LOUALICH , Dr AZROUISGHI, Dr GHRIEB et Dr KHELLET. Merci pour votre aide et vos encouragements. Veuillez trouver en ce travail ma plus sincère reconnaissance.

J'exprime mes profonds respects à tous les techniciens et biologistes des services d'anatomie pathologique des CHU DOUERA, CHU MUSTAPHA, CHU PARNET et de l'EHS CPMC, en particulier

Messieurs CHOUAKI, KHAROUBI, OUBELGHA et MAZOUZ et Mademoiselle DJABOUR pour leur contribution à l'élaboration de ce travail. Je vous adresse mon estime et mon respect pour ce que vous faites au quotidien.

J'exprime toute ma reconnaissance à tous ceux et celles qui m'ont aidé de près ou de loin à la réussite de ce travail et que j'ai omis involontairement de citer.

A tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à la réalisation de ce travail.

Table des matières

I. Introduction	2
II. Données de la littérature.....	4
1. Rappels.....	4
1.1. Rappel embryologique	4
A. Développement de la surrénale.....	4
B. Aspects moléculaires du développement de la surrénale	5
1.2. Rappels anatomiques	6
1.3. Histologie.....	7
A. La corticosurrénale est constituée de trois zones	7
B. La Médullosurrénale	8
1.4. Rappels physiologiques.....	8
A. Biosynthèse et régulation des hormones stéroïdes corticosurréaliennes	8
B. Biosynthèse, régulation et dégradation des catécholamines.....	8
2. Epidémiologie.....	9
3. Démarche diagnostique.....	9
3.1. Masses surréaliennes unilatérales de découvertes fortuites (incidentalome) ..	10
3.2. Masses surréaliennes fonctionnelles cliniquement décelables	10
A. Syndrome de Cushing surréalien (Hypercorticisme)	11
B. Hypersécrétion d'androgène	11
C. Hyperaldostéronisme primaire (Syndrome de Conn)	11
D. Le phéochromocytome	12
E. Les tumeurs neuroblastiques périphériques	13
3.3. Masse surréalienne lors d'un bilan d'extension d'un cancer	13
3.4. Masses surréaliennes bilatérales	14
3.5. Imagerie	14
A. Tomodensitométrie	14
B. Imagerie par résonance magnétique.....	15
C. Scintigraphie au I123- méta-iodobenzylguanidine (MIBG).....	15
D. Scintigraphie au ¹¹¹ In pentétréotide (Octreoscan®)	15
E. La scintigraphie des corticosurréales au noriodocholestérol.....	15
F. La tomographie par émission de positons (TEP) utilisant le 18-fluoro-désoxyglucose (F-FDG)	15
4. Etiopathogénie et génétique des tumeurs surréaliennes	15
4.1 Génétique des tumeurs corticosurréaliennes	16
A. Maladie nodulaire corticosurréalienne	17
B. Adénomes corticosurréaliens	17

C.	Carcinomes corticosurréaliens	17
D.	Syndrome de prédispositions génétiques des CCS	18
4.2.	Génétique des phéochromocytomes	19
A.	Cluster 1 pseudo-hypoxique.....	19
B.	Cluster 2 des récepteurs kinases.....	20
C.	Cluster 3 lié à la voie Wnt.....	21
4.3.	Génétique des tumeurs neuroblastiques périphériques	22
A.	Génétique des formes familiales.....	22
B.	Génétique des formes sporadiques	22
5.	Aspects anatomo-pathologiques	23
5.1	. Place de la biopsie percutanée	23
5.2.	Prise en charge macroscopique d'une pièce de résection chirurgicale	23
5.3.	Classifications histologiques des tumeurs surréaliennes	24
5.4	. Tumeurs de la corticosurréale	26
A.	Maladie nodulaire corticosurréaliennne	26
B.	Adénomes corticosurréaliens.....	27
C.	Carcinome corticosurréalien.....	28
D.	Profils immunohistochimiques des tumeurs corticosurréaliennes	29
E.	Critères de malignité des tumeurs corticosurréaliennes	29
F.	Autres Tumeurs corticosurréaliennes	30
5.5.	Tumeurs de la médullosurréale	31
A.	Phéochromocytome.....	31
B.	Tumeurs neuroblastiques périphériques	33
6.	Diagnostics différentiels des tumeurs surréaliennes	35
7.	Facteurs pronostiques	36
7.1.	Facteurs pronostiques des adénomes corticosurréaliens.....	36
7.2	. Facteurs pronostiques des carcinomes corticosurréaliens de l'adulte.....	36
A.	Qualité de l'exérèse chirurgicale	36
B.	Hypercorticisme clinique	36
C.	Scores histopronostiques	36
D.	Index mitotique.....	37
E.	Index de prolifération (KI67)	37
F.	Stade TNM.....	37
G.	Stratification du risque.....	37
H.	Autres facteurs pronostiques	38
7.3.	Facteurs pronostiques des carcinomes corticosurréaliens de l'enfant.....	38
A.	Qualité de l'exérèse chirurgicale	38
B.	Hypersécrétion hormonale clinique	38

C. Scores histopronostiques	38
D. Age	38
E. Présence de métastase au diagnostic	38
F. Dimensions tumorales.....	39
G. Métastase ganglionnaire et invasion locorégionale.....	39
H. Stade	39
7.4. Facteurs pronostiques des phéochromocytomes	39
A. Scores histopronostiques.....	39
B. Valeurs des scores histopronostiques des phéochromocytomes.....	40
C. Stade TNM.....	41
D. Autres facteurs pronostiques.....	41
7.5. Facteurs pronostiques des tumeurs neuroblastiques périphériques	41
A. Classification TNM.....	41
B. Age	41
C. Index Mitotique et Caryorhexique MKI	41
D. Marqueurs biochimiques.....	41
E. Classification de l'INPC	42
F. Stades.....	42
G. Anomalies moléculaires	42
H. Stratification du risque	43
I. Neuroblastomes d'histologie défavorable « ultra haut risque »	44
K. La réponse au traitement.....	45
8. Traitements.....	45
8.1. Traitement des tumeurs corticosurréaliennes	45
A. Carcinomes corticosurréaliens « localisés a priori résecables ».....	46
B. Carcinomes corticosurréaliens métastatiques	46
C. Carcinomes corticosurréaliens de l'enfant.....	46
8.2. Traitement des phéochromocytomes	47
8.3. Traitement des tumeurs neuroblastiques périphériques.....	48
A. Traitement des ganglioneuromes (GN) et ganglioneuroblastomes intermixés (GNBi)	48
B. Traitement des neuroblastomes (NB) et ganglioneuroblastomes nodulaires (GNBn)	49
C. Evaluation de la réponse au traitement	49
III. Problématique.....	51
IV. Objectifs	53
1. Objectif principal	53
2. Objectifs secondaires.....	53

V. Etude pratique	55
1. Schéma d'étude	55
2. Population d'étude.....	55
2.1. Critères d'inclusion.....	55
2.2. Critères d'exclusion.....	55
3. Détermination de la taille de l'échantillon	55
4. Type de prélèvement	56
- Type de biopsie	57
5. Recueil de données.....	57
6. Définitions des variables et catégories	58
A. Les données épidémiologiques :	58
B. Données cliniques.....	58
C. Données biologiques	58
D. Données radiologiques :	58
E. Données anatomo-pathologiques	58
2/ Etude histopathologique	60
3/ Etude immunohistochimique (IHC).....	61
4/ Etude d'hybridation in situ	63
8. L'analyse statistique.....	64
VI. Résultats	66
1. Résultats globaux.....	66
1.1. Recrutement par hôpital et par service.....	66
1.2. Répartition des cas en fonction du sexe	67
1.3. Répartition des cas en fonction de l'âge	67
1.4. Circonstances de découverte.....	68
1.5. Aspect radiologique.....	69
A. Evaluation de la densité tissulaire spontanée (DS) précisée ou non à l'imagerie	69
B. Taille tumorale globale	69
C. Imagerie fonctionnelle	69
1.6. Répartition topographique.....	70
1.7. Aspects Anatomopathologiques	70
A. Répartition par type histologique	70
B. Répartition des cas bilatéraux par type histologique.....	71
C. Répartition de la graisse brune chez l'adolescent et l'adulte selon le type histologique.....	71
2. Résultats anatomocliniques par type histologique.....	71
2.1. Maladie nodulaire corticosurrénalienne	71

2.2. Adénomes corticosurréaliens	73
A. Répartition en fonction du sexe	73
B. Répartition en fonction de l'âge	73
C. Circonstances de découverte.....	74
D. Profils de sécrétion	74
E. Répartition selon la topographie	74
F. Aspects anatomopathologiques.....	75
1/Aspects macroscopiques.....	75
2/ Taille et volume tumoral.....	76
3/ Aspects histopathologiques.....	77
a. Architecture cellulaire	77
b. Aspects cellulaires.....	78
4/ Autres paramètres histologiques	79
G/ Histaldoscore	80
2.3. Carcinomes corticosurréaliens.....	81
A. Répartition en fonction du sexe.....	81
B. Répartition des cas en fonction de l'âge	81
C. Circonstances de découverte.....	82
D. Répartition des cas selon le type de sécrétion	82
E. Répartition des cas selon la topographie	83
F. Aspect anatomopathologique des carcinomes corticosurréaliens	83
1/ Aspects macroscopiques.....	83
2/ Taille et volume tumoral.....	84
b. Tumeurs corticosurréaliennes pédiatriques	88
c. Tumeurs corticosurréaliennes oncocytaires.....	89
d. Tumeurs corticosurréaliennes myxoides	90
G. Etude volumétrique des cellules viables et des cellules oncocytaires	91
H. Profil Immunohistochimique des tumeurs corticosurréaliennes (TCS).....	91
1/ Etude comparative du H-Score et du H-Score « Pondéré » des anticorps anti SF1, Melan A, Inhibine, Calrétinine dans les TCS selon le type histologique.	93
2/ Index de prolifération Ki67	94
3/ Protéines intervenant dans le cycle de prolifération des TCS.....	95
a. Alteration des voies WNT/ Beta Caténine et P53.....	95
b. Expression de MDM2.....	95
c. Expression de Phospho-mTor dans les carcinomes corticosurréaliens	95
I. Facteurs pronostiques des carcinomes corticosurréaliens	96
1/ Statut de résection	96
2/ Grading selon l'Index Mitotique	96

3/ Grading selon l'index de prolifération.....	96
4/ Staging	97
a. Stade pTNM chez l'Adulte.....	97
b. Stade selon l'IPATR chez l'enfant.....	97
5/ Scores histopronostiques.....	98
a. Score histopronostique des tumeurs corticosurréaliennes conventionnelles et myxoïdes.....	98
b. Score histopronostique des tumeurs corticosurréaliennes oncocytaires	98
c. Score histopronostique des CCS Pédiatriques.....	98
6/ Evolution des CCS	99
a. Evolution selon la qualité de la résection chirurgicale	99
b. Evolution selon l'Index Mitotique	100
c. Evolution selon l'Index de prolifération.....	100
d. Evolution selon le volume de cellules viables.....	100
e. Evolution selon le volume de cellules oncocytaires	100
f. Evolution selon le statut de Beta caténine et P53.....	101
g. Evolution selon l'expression de phospho-MTOR	101
h. Evolution selon l'expression de SF1.....	101
i. Evolution selon le staging de l'IPATR.....	101
j. Evolution selon les critères GRAS, Cumulative GRAS et SGRAS.....	102
k. Evolution selon l'algorithme décisionnel thérapeutique des tumeurs pédiatriques	102
l. Evolution des carcinomes corticosurréaliens selon les scores histopronostiques	102
4. Phéochromocytomes.....	103
A. Répartition en fonction du sexe.....	103
B. Répartition en fonction de l'âge.....	103
C. Répartition selon la topographie	104
D. Circonstances de découvertes.....	104
E. Evaluation du Taux de globules rouges.....	105
F. Répartition par cluster selon le profil sécrétoire et l'âge	105
G. Aspects Anatomopathologiques des PCC	106
1/ Aspects macroscopiques.....	106
2/ Taille tumorale.....	108
3/ Aspects histopathologiques des phéochromocytomes	109
a. Architecture cellulaire :	110
b. Aspects cellulaire.....	111
c. Densité cellulaire	112
d. Présence de cellules fusiformes.....	113

e. Index mitotique	113
f. Autres paramètres histologiques	114
- Présence de globules hyalins	114
- Répartition par présence de richesse vasculaire capsulaire.....	115
l. Profil Immunohistochimique	116
1/ Panel diagnostique.....	116
2/ Screening génétique	117
3/ Expression des protéines intervenant dans le cycle de prolifération	118
I. Facteurs pronostiques.....	120
1/ Stades pTNM.....	120
2/ Scores histopronostiques en fonction des clusters.....	120
.5. Résultats Anatomocliniques des tumeurs neuroblastiques périphériques	122
A. Circonstances de découverte	122
B. Profil biologique.....	122
C. Fixation à la scintigraphie	123
D. Aspects Anatomico-pathologiques des tumeurs neuroblastiques périphériques	123
1/ Aspects macroscopiques.....	123
2/ Répartition par type histologique	124
3/ Répartition selon le sous type histologique	124
4/ Répartition des types histologiques en fonction du sexe	126
5/ Répartition des tumeurs neuroblastiques périphériques par type histologique et age.....	126
6/ Taille et volume tumorale selon le type histologique.....	127
E. Etude immunohistochimique	128
F. Facteurs histopronostiques	130
1/ Index mitotique et caryorhexique (MKI).....	130
2/ Classification INPC histologie favorable / histologie défavorable	131
3/ Stade INSS.....	131
4/ IDRF et Stade INRG	132
5/ Etude du statut Nmyc	133
a. Corrélation du statut Nmyc selon la catégorie Traité ou non traité	134
b. Corrélation du statut Nmyc avant et après chimiothérapie.....	134
6/ Altération de 1p36	134
7/ Répartition par groupe de risque selon l'INRG System et selon le GPOH.....	135
8/ Corrélation des résultats de N-myc par CISH et Immunohistochimie	136
9/ Expression des anticorps Nmyc, Cmyc, ATRX et ALK	136
a. Expression de la protéine Nmyc en Immunohistochimie.....	136
b. C Myc.....	137

c. ATRX	137
d. ALK.....	137
10/ Altération de la voie P53.....	138
11/ Expression de Phospho-mTor.....	138
G. Evolution des tumeurs neuroblastiques périphériques.....	139
1/ Evolution selon le type histologique.....	139
2/ Evolution selon la catégorie INPC.....	139
3/ Evolution selon le risque GPOH et INRGSS.....	139
4/ Nomogramme pour les stades M de plus de 18 mois.....	140
2.6. Aspects anatomocliniques des autres tumeurs surrénaliennes	141
A. Hémangiome	141
B. Myélolipome	142
C. Métastase d'un carcinome	143
D. Mélanomes.....	144
E. Lymphomes.....	145
F. Sarcome d'Ewing	146
3. Etude de concordance diagnostique	147
3.1. Concordances du diagnostic radiologique et du diagnostic anatomopathologique	147
3.2. Concordances du diagnostic clinique et anatomopathologique.....	147
3.3. Concordances du diagnostic anatomopathologique initial et du diagnostic anatomopathologique final	148
4. Algorithme décisionnel anatomopathologique des tumeurs surrénaliennes	149
VII. Discussion	153
VIII. Conclusion.....	175
Recommandations	177
Perspectives.....	179
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACO adénomes oncocytaires
ACS adénomes corticosurrénaux
AFIP Armed Force Institute of Pathology
AGP primordium adrénogonadique
AJCC American Joint Commission on Cancer
ALK Anaplastic lymphoma kinase
ALT voie alternative d'allongement des télomères .
AP primordium surrénalien.
APA adénome sécrétant l'aldostérone.
APCC aldosterone-producing cell clusters
ASC adénome avec sécrétion de cortisol
ASES Score age, size, extra-adrenal location, secretory type score
ATRX alpha-thalassémie liée à l'X
BA Bleu Alcian
BAT Brown adipose tissue, graisse brune
BWS syndrome de Beckwith-Wiedemann
CAIX Carbonic anhydrase IX
CAP The College of American Pathologists
CCO carcinome corticosurrénalien oncocytaire
CCS carcinome corticosurrénalien
CIM-O-3 Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie 3
CISH technique d'hybridation in situ chromogénique
CLU cortisol libre urinaire des 24H
COG Children's Oncology Group
COMT Catéchol-o- méthyl transférase
COPP composite score PCC/PGL
CYP11B1 11b-hydroxylase .
CYP11B2 aldostérone synthase
DBH Dopamine Bêta-Hydroxylase
DNID diabète non insulino-dépendant
DS densité spontanée
EGF Epidermal Growth Factor
EMA antigène épithélial membranaire
ENSAT European network for the study of adrenal tumors

F-FDG-PET tomographie par émission de positons au 18-fluoro-désoxyglucose
FGFb basic Fibroblast Growth Factor
FH fumarate hydratase
GAPP Grading of Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma
M-GAPP score GAPP modifié
MMR DNA mismatch repair
GN ganglioneurome
GNBi ganglioneuroblastome intermixé à stroma mélangé riche et pauvre
GNBn ganglioneuroblastome nodulaire
GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HAP hyperaldostéronisme primaire
HE coloration Hématéine-Eosine
HISTALDO histopathology of primary aldosteronism
HPF high power field / champ au fort grossissement x 400
HTA hypertension artérielle
HU unité de Hounsfield
HVA acide homovanillique
ICCR International Collaboration on Cancer Reporting
IDRF Image-Defined Risk Factors
IGF insulin like Growth Factor
iMAD Maladie corticosurrénalienne micronodulaire isolée
INRG classification l'International Neuroblastoma Risk Group
INRGSS INRG Staging System
INSS International Neuroblastoma Staging System / système international de stadification du neuroblastome
IPATR registre international des tumeurs corticosurrénales pédiatriques
IRM Imagerie par résonance magnétique
IRS Immunoreactive Score
IS Incidentalomes surrénaux
INPC International Neuroblastoma Pathology Classification
LDH Lactate déshydrogénase

LFS Syndrome de Li-Fraumeni
LWB Le score de Lin-Weiss-Bisceglia
MAO Monoamine oxydase
MEN1 syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1
MIBG scintigraphie à la méta-iodobenzylguanidine
MKI indice mitotique-caryorhexique
MSI Microsatellite Instability / Instabilité des microsatellites
NB neuroblastome
NEM2 néoplasies endocriniennes multiples de type 2
NF1 neurofibromatose de type 1
NSE neuron specific enolase
OMS Organisation mondiale de la Santé
PAF polypose adénomateuse familiale
PAS periodic acid schiff
PASS Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score
PBO ponction biopsie osseuse
PCC phéochromocytome
PGL paragangliome
PHH3 phosphohistone H3
PHOX2B paired like homeobox
PKA voie de la protéine kinase A
PMBAH Hyperplasie macro nodulaire bilatérale primitive de la surrénale
PNMT Phenylethanolamine N-méthyltransférase
PPNAD Maladie corticosurrénalienne nodulaire pigmentée primaire
RAR ratio aldostérone plasmatique ng/dl sur activité rénine plasmatique en ng/ml/h .
RCAP Royal College of Pathologists of Australasia
RCP Royal College of Pathologists
RCP Réunion de concertation pluridisciplinaire
SAC sécrétion autonome de cortisol

SDH A Succinate Dehydrogenase Complex Iron Sulfur Subunit A
SDHB Succinate Dehydrogenase Complex Iron Sulfur Subunit B
SDHC Succinate Dehydrogenase Complex Iron Sulfur Subunit C
SDHD Succinate Dehydrogenase Complex Iron Sulfur Subunit D
SF-1 Steroidogenic factor-1
SGAP Size, Genetic, Age, and PASS
SHH Sonic Hedgehog
SIOPEN European association involved in the research and care of children with neuroblastoma
SUV valeurs d'absorption standard
TCS tumeurs corticosurréaliennes
TDM Tomodensitométrie
TERT Réarrangement de la Télomérase reverse transcriptase
TGFβ βTransforming Growth Factor
TH Tyrosine Hydroxylase
TNP tumeurs neuroblastiques périphériques
UICC Union for International Cancer Control
VCI veine cave inférieure
VHL syndrome de von Hippel – Lindau.
VMA acides vanylmandélique
VPN valeur prédictive négative
VPP valeur prédictive positive
WOA Wash out absolu
WOR wash out relatif
WT-1 Wilm's tumor
ZF La zone fasciculée
ZG zone glomérulée
ZR La zone réticulée

Liste des illustrations et des figures

Figure 1 : Schéma récapitulatif du développement des surrénales	5
Figure 2 : Rapports anatomiques des surrénales	6
Figure 3 : Principaux gènes impliqués dans les tumeurs surrénales	16
Figure 4 : Cluster 1 « pseudo-hypoxique » avec mutations de perte et de gain de fonction	20
Figure 5 : Cluster 2 des récepteurs tyrosine kinase avec mutations de perte et de gain de fonction	20
Figure 6 : Cluster 3 lié à la voie Wnt avec ses gains de fonction	21
Figure 7 : Proposition de sous-groupes cliniques de neuroblastomes définis par les altérations de ALT et des voies RAS et p53.	44
Figure 8 : Principales voies associées à la tumorigenèse des phéochromocytomes	48
Figure 9 : Prise en charge macroscopique d'une tumeur surrénales	59
Figure 10 : Schéma d'étude des tumeurs surrénales	66
Figure 11 : Recrutement en fonction du centre	66
Figure 12 : Répartition par classe d'âge	67
Figure 13 : Répartition en fonction de la topographie	70
Figure 14 : Maladie nodulaire corticosurrénale	72
Figure 15 : Répartition des adénomes corticosurrénales en fonction de l'âge	73
Figure 16 : Circonstances de découverte des adénomes corticosurrénales	74
Figure 17 : Aspects macroscopiques des adénomes corticosurrénales	75
Figure 18 : Répartition des adénomes corticosurrénales selon la taille et la sécrétion	76
Figure 19 : Adénome corticosurrénal : architecture cellulaire	77
Figure 20 : Adénome corticosurrénal : Aspects cellulaires selon le type de sécrétion	78
Figure 21 : Adénome corticosurrénal : Aspects cellulaires	78
Figure 22 : Adénome corticosurrénal oncocytaire	79
Figure 23 : Répartition des carcinomes corticosurrénales en fonction des classes d'âge	81
Figure 24 : Répartition des carcinomes corticosurrénales selon les circonstances de découverte	82
Figure 25 : Répartition des carcinomes corticosurrénales selon le type de sécrétion	82
Figure 26 : Carcinome corticosurrénal : Aspects macroscopiques	83
Figure 27 : Carcinome corticosurrénal : Aspects morphologiques	85
Figure 28 : Carcinome corticosurrénal : Aspects morphologiques	86
Figure 29 : Carcinome corticosurrénal : Aspects morphologiques	86
Figure 30 : Carcinome corticosurrénal : Index mitotique élevé et mitoses atypiques	87
Figure 31 : Tumeur corticosurrénale pédiatrique	88
Figure 32 : Carcinome corticosurrénal oncocytaire	89
Figure 33 : Carcinome corticosurrénal myxoïde	90
Figure 34 : Profil d'expression des anticorps dans les tumeurs corticosurrénales	92
Figure 35 : Expression de SF1, Melan A, Inhibin et calrétinine dans les ACS et les CCS	93
Figure 36 : Répartition de l'index de prolifération (Ki67) dans les tumeurs corticosurrénales	94
Figure 37 : Index de prolifération (Ki67) dans les tumeurs corticosurrénales	94
Figure 38 : Expression de Beta caténine et P53 dans les tumeurs corticosurrénales	95
Figure 39 : Répartition des carcinomes corticosurrénales par stade	97
Figure 40 : Répartition des phéochromocytomes en fonction des classes d'âge	103
Figure 41 : Répartition des phéochromocytomes selon la topographie	104
Figure 42 : Répartition des phéochromocytomes selon le profil sécrétoire	105
Figure 43 : Répartition des phéochromocytomes selon le profil sécrétoire et l'âge	105
Figure 44 : Aspects macroscopiques des phéochromocytomes	106
Figure 45 : Aspects macroscopiques des phéochromocytomes	107
Figure 46 : Répartition de la taille selon les clusters	108
Figure 47 : Phéochromocytome : architecture cellulaire	110
Figure 48 : Différents aspects cellulaires rencontrés dans les phéochromocytomes	111
Figure 49 : Phéochromocytome : densité cellulaire	112
Figure 50 : Phéochromocytome : présence de cellules fusiformes	113
Figure 51 : Phéochromocytome : présence de mitoses et de mitoses atypiques	113
Figure 52 : Répartition des globules hyalins selon les clusters	114
Figure 53 : Phéochromocytome : globules hyalin extracellulaires	114
Figure 54 : Répartition de la richesse vasculaire capsulaire selon les clusters	115

Figure 55 : Phéochromocytome : richesse vasculaire	115
Figure 56 : Profil d'expression des phéochromocytomes	116
Figure 57 : Phéochromocytome : screening génétique montrant la perte d'expression des anticorps anti SDHB, SDHA et FH	117
Figure 58 : Expression des protéines intervenant dans le cycle de prolifération	119
Figure 59 : Répartition des scores des phéochromocytomes selon les clusters	121
Figure 60 : Répartition des tumeurs neuroblastiques périphériques selon les circonstances de découverte	122
Figure 61 : Répartition des tumeurs neuroblastiques périphériques selon la biochimie	122
Figure 62 : Aspects macroscopiques des tumeurs neuroblastiques périphériques	123
Figure 63 : Répartition des tumeurs neuroblastiques périphériques par sous types histologiques	125
Figure 64 : Répartition des types histologique des tumeurs neuroblastiques périphériques selon la classe d'âge	126
Figure 65 : Répartition de la taille et du volume tumorale selon le type histologique	127
Figure 66 : Neuroblastome : Aspects histologiques	129
Figure 67 : Cause d'absence d'évaluation du MKI	130
Figure 68 : Répartition des neuroblastomes selon le MKI	130
Figure 69 : Microphotographies des différents degré de MKI	130
Figure 70 : Répartition des tumeurs neuroblastiques périphériques selon l'INRG	132
Figure 71 : Hybridation in situ chromogénique utilisant une sonde N Myc	133
Figure 72 : Répartition des neuroblastomes selon le statut 1p	134
Figure 73 : Hybridation in situ chromogénique utilisant une sonde 1p36q	134
Figure 74 : Répartition des neuroblastomes selon le risque INRGSS	135
Figure 75 : Répartition des neuroblastomes selon le risque GPOH	135
Figure 76 : Expression de Nmyc en immunohistochimie	136
Figure 77 : Neuroblastome : expression d'ATRX et ALKD5F3	137
Figure 78 : Profil d'expression de P53 dans les neuroblastomes	138
Figure 79 : Hémangiome caverneux surrénalien	141
Figure 80 : Myélolipome surrénalien	142
Figure 81 : Métastase d'un carcinome papillaire du rein	143
Figure 82 : Métastase d'un carcinome du pancréas exocrine	143
Figure 83 : Mélanome surrénalien	144
Figure 84 : Lymphome T de type Lennert	145
Figure 85 : Lymphome B à grandes cellules type centre	145
Figure 86 : Sarcome d'Ewing surrénalien	146
Figure 87 : Algorithme décisionnel utilisant le panel EMA, SF1 et chromogranine	150
Figure 88 : Algorithme décisionnel utilisant le panel EMA, Melan A et chromogranine	151

Liste des tableaux

Tableau 1 : Rapports anatomiques des surrénales	7
Tableau 2 : Aspects cliniques des masses surrénaliennes fonctionnelles	10
Tableau 3 : Classification des PCC/PGL en fonction des caractéristiques moléculaire, clinique, biologique et évolutive	19
Tableau 4 : Récapitulatif des gènes à cibler en priorité dans les PCC/PGL en fonction des caractéristiques cliniques et biologiques	21
Tableau 5 : Classification OMS 2023 des tumeurs surrénaliennes	25
Tableau 6 : Critères diagnostiques des maladies nodulaires corticosurrénaliennes	26
Tableau 7 : Panels d'anticorps permettant de distinguer les tumeurs primitives surrénaliennes des métastases les plus fréquentes	36
Tableau 8 : Principaux types d'altérations génétiques des neuroblastomes	43
Tableau 9 : Proposition de classification en sous-groupes des neuroblastomes à haut risque	44
Tableau 10 : Répartition selon le type de prélèvement	56
Tableau 11 : Répartition selon le type de chirurgie	56
Tableau 12 : Répartition selon le type de biopsie	57
Tableau 13 : Répartition en fonction du sexe	67
Tableau 14 : Répartition en fonction des circonstances de découverte	68
Tableau 15 : Répartition en fonction des examens biologiques demandés	69
Tableau 16 : Répartition par type histologique	70
Tableau 17 : Répartition des ACS en fonction du sexe	73
Tableau 18 : Répartition des ACS selon la topographie	74
Tableau 19 : Répartition des syndromes de Conn selon l'HISTALDOSCORE	80
Tableau 20 : Répartition des CCS en fonction du sexe	81
Tableau 21 : Taille et volume tumoral des CCS	84
Tableau 22 : Répartition des CCS par sous-type histologique	84
Tableau 23 : Volume des cellules viables et des cellules oncocytaires des CCS	91
Tableau 24 : Profil d'expression des anticorps dans les tumeurs corticosurrénaliennes	91
Tableau 25 : Expression de phospho-mTOR dans les carcinomes corticosurrénaliens	95
Tableau 26 : Statut de résection chirurgicale des CCS	96
Tableau 27 : Répartition par grade des CCS selon l'index mitotique	96
Tableau 28 : Répartition par grade des CCS selon l'index de prolifération (Ki67)	96
Tableau 29 : Répartition des tumeurs corticosurrénaliennes conventionnelles et myxoides en fonction des scores histopronostiques	98
Tableau 30 : Répartition des tumeurs corticosurrénaliennes oncocytaires en fonction des scores histopronostiques	98
Tableau 31 : Répartition des tumeurs corticosurrénaliennes pédiatriques en fonction des scores histopronostiques	99
Tableau 32 : Répartition des carcinomes corticosurrénaliens en fonction de l'évolution	99
Tableau 33 : Répartition de l'évolution des carcinomes corticosurrénaliens en fonction du statut de résection	99
Tableau 34 : Répartition de l'évolution des carcinomes corticosurrénaliens en fonction de l'index mitotique	100
Tableau 35 : Répartition de l'évolution des carcinomes corticosurrénaliens en fonction de l'index de prolifération	100
Tableau 36 : Evolution selon le volume de cellules viables	100
Tableau 37 : Evolution selon le volume de cellules oncocytaires	100
Tableau 38 : Evolution selon le statut de beta caténine et P53	101

Tableau 39 : Evolution selon l'expression de phospho-MTOR	101
Tableau 40 : Evolution selon l'expression de SF1	101
Tableau 41 : Evolution selon le staging de l'IPATR	101
Tableau 42 : Evolution selon les critères GRAS, Cumulative GRAS et SGRAS	102
Tableau 43 : Evolution selon l'algorithme thérapeutique des tumeurs pédiatriques	102
Tableau 44 : Répartition des phéochromocytomes (PCC) en fonction du sexe	103
Tableau 45 : Répartition des PCC selon les circonstances de découverte	104
Tableau 46 : Répartition en fonction de la taille tumorale	108
Tableau 47 : Répartition des aspects histopathologiques des PCC	109
Tableau 48 : Répartition selon la densité cellulaire selon le Score PASS et le score GAPP	112
Tableau 49 : Répartition de l'index mitotique par cluster	113
Tableau 50 : Profil d'expression des anticorps dans les phéochromocytomes	116
Tableau 51 : Expression des phéochromocytomes aux anticorps SDHA, SDHB et FH	117
Tableau 52 : Expression des protéines intervenant dans le cycle de prolifération	118
Tableau 53 : Répartition des PCC par expression de phospho-mTOR et par cluster	118
Tableau 54 : Répartition des PCC par expression de c-Myc et par cluster	119
Tableau 55 : Répartition des PCC par expression de beta caténine et par cluster	119
Tableau 56 : Répartition des tumeurs neuroblastiques périphériques (TNP) par type histologiques	124
Tableau 57 : Répartition des TNP par sous-types histologique	124
Tableau 58 : Répartition des types histologique des TNP selon le sexe	126
Tableau 59 : Evaluation du H- Score de l'anticorps PHOX2B dans les neuroblastomes	128
Tableau 60 : Répartition des TNP selon la classification INPC	131
Tableau 61 : Répartition des TNP selon la classification INSS	131
Tableau 62 : Répartition des TNP selon l'IDRF	132
Tableau 63 : Corrélation des résultats N-Myc par CISH et Immunohistochimie	136
Tableau 64 : Profil d'expression de Nmyc en immunohistochimie	136
Tableau 65 : Répartition selon l'altération de l'expression de P53	138
Tableau 66 : Répartition de l'expression de Phospho mTor dans les neuroblastomes	138
Tableau 67 : Evolution selon la catégorie INPC	139
Tableau 68 : Nomogramme pour les neuroblastomes de plus de 18 mois	140
Tableau 69 : Autres types histologiques	141
Tableau 70 : Profils immunohistochimiques des métastases de carcinomes	143
Tableau 71 : Concordances du diagnostic radiologique et du diagnostic anatomopathologique	147
Tableau 72 : Résumé du profil d'expression immunohistochimiques de notre série	149

I. Introduction

I. Introduction

Les prélèvements intéressant la pathologie surrénalienne sont rares en pratique courante ce qui explique la difficulté diagnostique dans certaines situations.

De plus, leur nombre est en augmentation, depuis l'avènement et la généralisation des techniques d'imagerie (échographie, TDM) et la découverte de lésions asymptomatiques (Incidentalome), posant des problèmes croissant, en termes de diagnostic précis et de prise en charge.

L'augmentation de l'incidence et de la prévalence se répercute sur la littérature médicale internationale avec une augmentation des publications concernant les tumeurs surrénaliennes et les incidentalomes surrénaliens ces vingt dernières années.

La symptomatologie clinique, les paramètres histopronostiques et l'évolutivité sont variables selon la tranche d'âge et le type histologique considérés.

Les tumeurs surrénaliennes primitives sont classées en deux groupes principaux :

Les **tumeurs corticosurrénaliennes** qui sont représentées essentiellement par les adénomes et les carcinomes.

Les **tumeurs de la médullosurrénale** qui sont représentées essentiellement par les phéochromocytomes et les tumeurs neuroblastiques périphériques.

Classiquement les adénomes/carcinomes corticosurrénaliens et les phéochromocytomes prédominent chez l'adulte. Les tumeurs neuroblastiques périphériques (TNP) sont l'apanage de l'enfant.

II. Données de la littérature

II. Données de la littérature

1. Rappels

1.1. Rappel embryologique

Le développement des surrénales commence tôt dans l'embryogenèse et se poursuit jusqu'à l'âge adulte (Fig.1) ⁽¹⁻⁷⁾, elles résultent de l'association de deux tissus d'origine embryologique différente :

- La zone corticale se développe à partir du mésoblaste.
- La médullosurrénale est d'origine neuroectodermique

A. Développement de la surrénale

- À 4 -5 semaines de gestation, des cellules migrent de la crête urogénitale du mésoderme de chaque côté de la ligne médiane pour former le primordium adrénogonadique (AGP) ; d'autres migrent pour former les mésonéphros.

L'AGP contient une population mixte de progéniteurs corticosurrénaux et gonadiques, un agrégat de cellules de l'AGP migre pour former le primordium surrénal (AP).

L'AP est composé des précurseurs du cortex transitoire fœtal et des cellules qui vont former la capsule surrénalienne ⁽¹⁻⁹⁾.

Les sympathogonies (cellules M1 et M2) qui proviennent de la crête neurale, migrent des ganglions rachidiens primitifs, se déplacent à côté des vaisseaux sanguins vers la 7^{ème} semaine et pénètrent le cortex surrénal fœtal (AP) non encapsulé pour former l'ébauche de la médullosurrénale

Les cellules M3 restent au niveau des ganglions rachidiens primitifs pour former les cellules ganglionnaires sympathiques ^(1-3, 6, 7,10)

- Vers 5 à 8 semaines, le cortex surrénal rudimentaire se compose de ^(1-4, 8,9) :
Une couche interne= la zone fœtale.

Une couche externe= zone définitive, sous capsulaire de cellules plus petites, précurseur du cortex adulte ou permanent.

Au même moment les sympathogonies se différencient en deux types de cellules, neuroblastes et phéochromoblastes, pour former la médullosurrénale ^(1-3, 7,9).

- Après la mi-gestation, une troisième couche, la zone de transition, dérivée de la zone définitive, apparaît entre les zones fœtale (cortex provisoire) et définitive. Avec le temps les cellules du cortex fœtal disparaissent par apoptose et sont remplacées par les cellules de la couche sous capsulaire ^(1-3,9).

- En fin de gestation, le cortex provisoire représente la majeure partie de la glande. Chez le nouveau-né, le cortex permanent est étroit posé sur le cortex provisoire. Quelques heures après la naissance, ce dernier entame une involution rapide ^(1, 3,9).

- Au bout de 7 à 10 jours, le cortex provisoire est largement désorganisé et nécrotique. L'étroite bande périphérique du cortex permanent donnant par la suite les zones glomérulée et fasciculée ^(1, 3,9).

- La zone glomérulée reste diffuse pendant l'enfance et l'adolescence. Au début de l'âge adulte il existe une distribution focale de cette dernière ^(1, 3,9).

- La zone réticulée est rarement observée avant 3 ans, les premiers clusters apparaissent vers 5 ans, elle est visible vers l'âge de 6 – 9 ans ^(1, 3,9).

A mesure que la zone fœtale régresse, les cellules chromaffines fusionnent pour former une médullaire rudimentaire qui devient mature à l'âge de 12 à 18 mois ^(1, 3,9). Des amas de neuroblastes peuvent persister jusqu'à la naissance ou à la petite enfance.

Au cours de l'embryogenèse, les cellules des amas neuroblastiques peuvent subir une apoptose ; devenir des cellules chromaffines ou des cellules ganglionnaires ; contribuer à la genèse de cellules sus tentaculaires ou devenir un neuroblastome ⁽³⁾

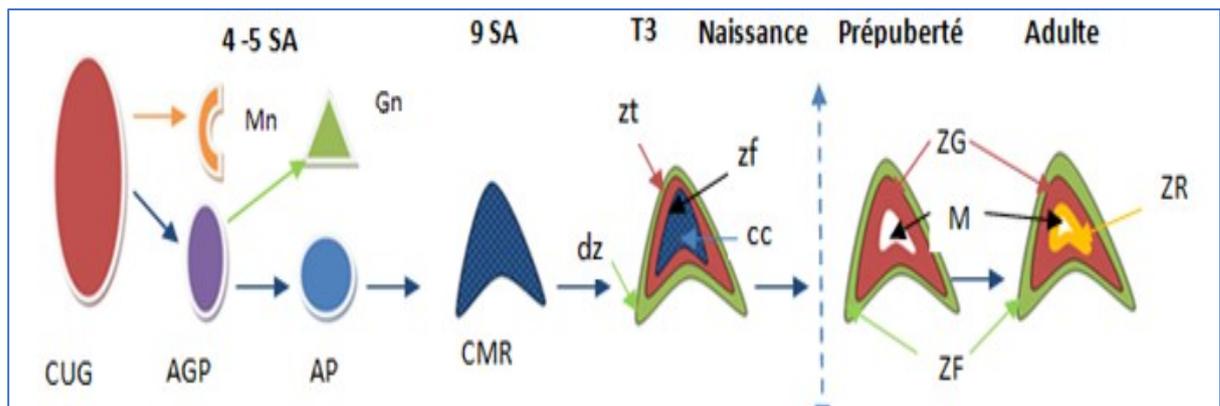


Figure 1 : Schéma récapitulatif du développement des surrénales. Adapté selon (1,6–8)

AGP : primordium adrénogonadique, AP : primordium surrénalien, cc : cellules chromaffines, CMR : Cortex et médullaire rudimentaire, CUG : crête urogénitale, zd : zone définitive, zf : zone fœtale, Gn : gonades, M : médullosurrénale, Mn : mésonéphros, SA : semaine d'aménorrhée, T3 : 3eme trimestre, zt : zone transitionnelle, ZF : zone fasciculée, ZG : zone glomérulée, ZR : zone réticulée

B. Aspects moléculaires du développement de la surrénale

La croissance de la surrénale, la régression du cortex fœtal et la différenciation du cortex permanent sont sous le contrôle de processus complexes faisant intervenir des hormones et des facteurs de transcription ^(1–8) :

- L'ACTH, la LH hypophysaire et l'HCG placentaire contrôlent le développement surrénalien et la sécrétion du cortex fœtal.
- Le FGFb (basic Fibroblast Growth Factor), l'EGF (Epidermal Growth Factor) et les TGFβ1, 2, 3 (βTransforming Growth Factor) stimulent la prolifération du cortex permanent.
- Steroidogenic factor-1 (SF-1) : c'est un récepteur nucléaire codant les enzymes de la stéroïdogénèse et le développement des différentes zones de la surrénale.
- L'IGF (insulin like Growth Factor) : La voie de signalisation IGF est impliquée dans la différenciation et la croissance du cortex surrénalien ainsi l'IGF2 intervient dans la croissance de la zone fœtale, sa diminution à la naissance entraîne la régression de la zone fœtale, alors que l'IGF1 régule la croissance postnatale et adulte.
- DAX1 : C'est un gène cible pour SF1. Il régule négativement l'activité de SF1 en inhibant la stéroïdogénèse et intervient dans le maintien de cellules souches progénitrices.

- WNT / b-caténine : La voie de signalisation Wnt / b-caténine intervient par co-activation de SF1 permettant le développement et le maintien du cortex définitif.
- Sonic Hedgehog : La voie de signalisation du Sonic Hedgehog (SHH) Intervient dans le développement et l'entretien du cortex surrénalien et le maintien de cellules progénitrices pour le cortex surrénalien.
- WT1 : le gène suppresseur de tumeur WT-1 (Wilm's tumor) joue un rôle dans le développement de la surrénale.

1.2. Rappels anatomiques

Les surrénales sont situées dans l'espace rétropéritonéal, au sein de la loge rénale à la partie supéro-médiale du rein correspondant (Fig. 2). Elles sont en forme de pyramide à droite et de croissant à gauche (2, 3, 9,11).

Une coupe transversale, perpendiculaire au grand axe, permet de distinguer 03 régions : La tête ($\frac{1}{3}$ inféro- médial), le corps ($\frac{1}{3}$ moyen) et la queue ($\frac{1}{3}$ supéro- latéral).

Le tissu chromaffine est retrouvé dans la tête et le corps de la glande.

La taille varie de 04 à 05 cm de longueur.

Il n'y a pas de différence significative de poids des surrénales (06 g) quel que soit l'âge, le sexe ou la latéralité (3).

À la coupe, le parenchyme se compose de deux parties :

- Corticosurrénale, périphérique de couleur jaunâtre, de consistance ferme.
- Médullosurrénale, centrale de couleur rouge sombre, molle et friable.

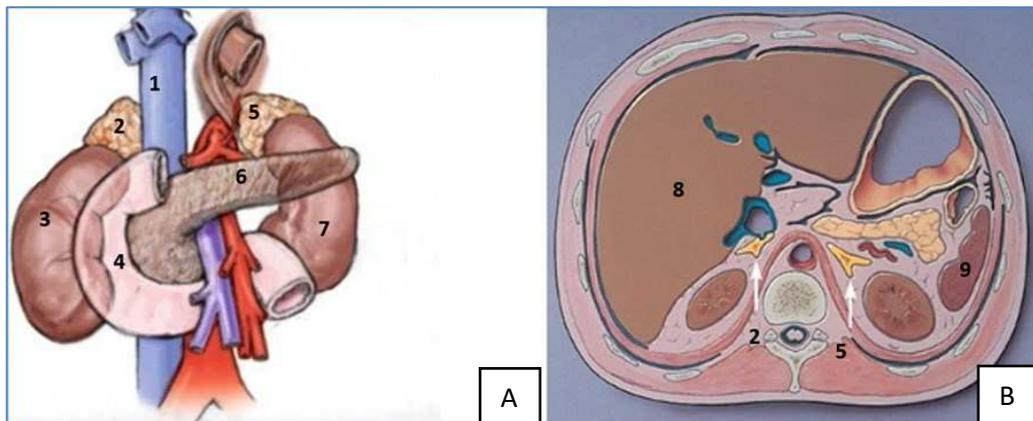


Figure 2 : Rappports anatomique des surrénales : A/ Vue antérieure. B/ Coupe coronale. Adaptée de (3,11)
 1-VCI, 2-Surrénale droite, 3- Rein droit, 4-Duodénum, 5- Surrénale gauche, 6 – Pancréas, 7- Rein gauche, 8 –foie, 9 – rate.

Les rapports anatomiques sont résumés dans le tableau 1 (2, 3, 11,12).

La surrénale est irriguée par 03 pédicules artériels : supérieur, inférieur et moyen inconstant (2, 3, 11,12).

Le drainage veineux est assuré par la veine centrale issue du hile surrénalien, qui se dirige à droite dans la VCI et à gauche dans la veine rénale (2, 3, 11,12).

Le drainage lymphatique est assuré 02 groupes ganglionnaires principaux, antérieur et postérieur, qui se drainent dans les ganglions pré et latéro-aortiques (2, 3, 11,12).

L'innervation est assurée par le système sympathique et parasympathique (2, 3, 11,12).

Tableau 1 : Rapports anatomiques des surrénales (adapté de 2, 3, 11,12)

Rapport	Surrénale droite	Surrénale gauche
En Avant	VCI, foie et 1er angle duodéal	Estomac, pancréas et aux Vx spléniques
En Arrière	11e et 12 ^e côtes, diaphragme et récessus pleural	
En Latéral	Bord médial du rein au-dessus du pédicule rénal	Bord médial du rein au-dessus du pédicule rénal et bord postérieur de la rate
En Médial	VCI, a. phrénique inf. et sup. droite, plexus solaire	Pancréas, aorte abdominale, plexus solaire

1.3. Histologie

La surrénale est entourée d'une atmosphère grasseuse faite d'adipocytes matures. La graisse brune (BAT) est décrite essentiellement chez le nouveau-né et l'enfant mais peut persister chez l'adulte à l'état normal ou associée à certains états pathologiques (diabète, obésité, phéochromocytome)^(9,13).

Une capsule fibreuse enveloppe chaque surrénale ; de cette capsule naissent de fins septa qui s'enfoncent dans le parenchyme surrénalien, délimitant des cordons cellulaires^(3,9).

La surrénale est constituée d'une corticosurrénale externe et une médullosurrénale interne :

A. **La corticosurrénale** est constituée de trois zones^(3,9) :

- **La zone glomérulée (ZG) :**

C'est la couche la plus externe, sous capsulaire et représente 15 % du volume total de la surrénale.

Elle synthétise les minéralocorticoïdes (aldostérone).

Les cellules s'organisent en petits cordons ou amas entourés de capillaires⁽⁹⁾.

Ces cellules sont appelées « aldosterone-producing cell clusters (APCC) »⁽¹⁴⁾.

Elles sont cylindriques ou pyramidales à cytoplasme éosinophile peu lipidique. Le noyau est arrondi, très dense, contenant un petit nucléole bien visible⁽⁹⁾.

- **La zone fasciculée (ZF)**

C'est la couche intermédiaire et représente 65 % du volume de la surrénale⁽⁹⁾.

Elle synthétise essentiellement les glucocorticoïdes.

Elle s'organise en cordons radiaires par rapport à la capsule, séparés par des sinusoïdes.

Les cellules sont de grande taille, polygonales, aux cytoplasmes clairs, micro vacuolisés et riches en lipides, réalisant un aspect de cellules spongiocytaires (spongiocytes). Le noyau est central, arrondi, finement nucléolé⁽⁹⁾.

- **La zone réticulée (ZR)**

C'est la couche Interne et représente 7 % du volume total de la surrénale⁽⁹⁾.

Elle synthétise essentiellement les androgènes.

Elle s'organise en étroits cordons anastomosés entre eux sans orientation particulière et qui s'entourent de larges capillaires sanguins ⁽⁹⁾.

Les cellules sont plus petites que celles des deux zones précédentes. Le cytoplasme est éosinophile, granuleux, contenant de rares gouttelettes lipidiques, parfois du glycogène ou même, dans la région juxta médullaire, du pigment lipofuscinique.

Le noyau est dense, parfois pycnotique ⁽⁹⁾.

B. La Médullosurrénale

La médullosurrénale (M) est centrale, formée de cordons ou d'amas irréguliers entre lesquels circulent des capillaires, des veinules et de larges veines dont la média présente par endroits des coussinets musculaires ⁽⁹⁾.

Elle synthétise les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) ^(3,9).

Les cellules sont polygonales ou allongées à cytoplasme finement granuleux, un peu basophile, le noyau est légèrement ovalaire ⁽⁹⁾.

Elle peut comporter de rares cellules ganglionnaires ⁽⁹⁾.

1.4. Rappels physiologiques

A. Biosynthèse et régulation des hormones stéroïdes corticosurréaliennes

Les hormones stéroïdes dérivent toutes du cholestérol. Il existe une spécificité enzymatique de chaque zone aboutissant à la synthèse d'une hormone particulière ⁽¹⁾

Les dernières étapes de biosynthèse des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes sont catalysées par l'aldostérone synthase ou CYP11B2 et la 11b-hydroxylase ou CYP11B1 ⁽¹⁴⁾.

Dans la glande surrénale normale, CYP11B1 n'est exprimé que dans la zone fasciculée (ZF) et la zone réticulée (ZR), CYP11B2 est présent seulement dans la zone glomérulée (ZG) ⁽¹⁴⁾.

La régulation des glucocorticoïdes (cortisol+++) se fait grâce à l'axe corticotrope hypothalamo-hypophyso-surrénalien (**annexe 1**). Le cortisol exerce un feed-back négatif sur l'ACTH. Son taux plasmatique suit un rythme circadien avec un pic de sécrétion à 8h du matin et un minimum à minuit ^(3, 9,15-17).

La régulation de la sécrétion des androgènes surréaliens est sous le contrôle de l'ACTH. Contrairement au cortisol, les androgènes surréaliens n'exercent pas de feed-back, (**annexe 1**) ^(3, 9,15-17).

La biosynthèse d'aldostérone fait intervenir le système rénine angiotensine et la kaliémie (**annexe 1**) ^(3, 9,15-17).

B. Biosynthèse, régulation et dégradation des catécholamines

La biosynthèse des catécholamines se fait en 4 étapes faisant intervenir la Tyrosine Hydroxylase (TH) La Dopamine Bêta-Hydroxylase (DBH) et la Phénylétanolamine N-méthyltransférase (PNMT) à partir de la tyrosine d'origine exogène ou formée à partir de phénylalanine (**annexe 2**). Cette sécrétion est déclenchée par les différentes situations de stress ^(3, 16, 18,19).

Le profil sécrétoire de la médullosurrénale (Adrénaline +++, noradrénaline) diffère de celui des paraganglions sympathique (Noradrénaline, dopamine) ^(20,21).

La PNMT est dépendante du cortisol. Elle est responsable de la synthèse d'épinéphrine au niveau surrénalien. Son absence explique la non sécrétion d'adrénaline par les paraganglions ^(20,21).

Le catabolisme fait intervenir 2 enzymes : Monoamine oxydase (MAO) et Catéchol-o-méthyl transférase (COMT) aboutissant aux acides vanylmandélique (VMA) et homovanillique (HVA) ^(3, 16, 18,19).

2. Epidémiologie

La prévalence et l'incidence des tumeurs primitives de la surrénale sont difficiles à définir car les études de population générale sont peu nombreuses. Elles se superposent à celle des incidentalomes ^(22, 23).

Les données fournies par les séries autopsiques, montrent une prévalence de 0.3 à 8.7 %, avec une moyenne de 1 à 3 %. Ces données sont confirmées par les séries radiologiques, elle varie de 0.4 -8.7 % avec une moyenne de 1 à 2.7% ⁽²²⁻³⁹⁾

La fréquence des tumeurs surrénaliennes augmente chez les sujets présentant une obésité, un diabète ou une HTA ⁽²²⁻³⁹⁾.

Une étude sur population générale, cumulée sur 22 ans retrouve une incidence des incidentalomes surrénaliens variant de 4.4/10⁵ hab. en 1995 à 47/10⁵ hab. en 2017 ⁽³⁹⁾

L'incidence des adénomes corticosurrénaliens (ACS) se superpose à celle des incidentalomes ^(28, 35, 39). Celle des carcinomes corticosurrénaliens (CCS) serait de 0.5-2 / million d'habitants par an.

Au sud du Brésil l'incidence des CCS est plus élevée, en raison d'une mutation de la lignée germinale fondatrice TP53 R337H ^(40,41).

L'incidence des phéochromocytomes (PCC) varie de 0.4 à 9.5 cas / million d'habitants par an avec d'importantes variations géographiques ⁽⁴²⁻⁴⁵⁾.

Les tumeurs malignes de la surrénale représentent 3 – 4 % des cancers pédiatriques, essentiellement des tumeurs neuroblastiques périphériques (TNP) ^(46,47)

En Algérie les registres du cancer d'Alger (2018, 2020), Batna et Sétif (2020) recensent les tumeurs surrénaliennes malignes, avec une incidence stable de 0.2 /100 000 Habitants ^(48,49, 50).

3. Démarche diagnostique

- **Chez l'adulte** la démarche diagnostique, dépend du mode de présentation et des données radiologiques. Les 4 cas de figures le plus souvent rencontrés sont :
 - Incidentalome.
 - Masse fonctionnelle cliniquement (signes d'hypersécrétion hormonale, syndrome héréditaire) conduisent à demander des examens biologiques et radiologiques révélant une masse surrénalienne ^(27, 30,35).
 - Masse surrénalienne dans le cadre du bilan d'extension d'un cancer ⁽⁵¹⁾.
 - Masses surrénaliennes bilatérales.
- **Chez l'enfant les** tumeurs surrénaliennes sont rares, et les critères cliniques, biologiques et radiologiques de bénignité ou de malignité de l'adulte, ne sont pas applicables ⁽⁵²⁾.
Les données de l'examen anatomopathologique permettront de classer ces lésions.

3.1. Masses surrénaliennes unilatérales de découvertes fortuites (incidentalome)

L'incidentalome est défini, par les différentes sociétés et recommandations, comme une masse surrénalienne asymptomatique, mesurant plus de 1 cm de diamètre, détectée lors d'une imagerie réalisée pour une raison autres que la suspicion de maladie surrénalienne (23-35).

Cette définition stricte, exclut les masses surrénaliennes découvertes lors du dépistage de patients présentant un syndrome héréditaire ou suivi pour un cancer extra-surrénalien (30).

- **Chez l'adulte** tous les incidentalomes doivent bénéficier de la recherche systématique de sécrétion hormonale (23-35,51-55).

Le bilan biologique minimal à réaliser cas d'incidentalome de l'adulte sera (23-35) :

- Test de freinage à la dexaméthasone, à la recherche d'une sécrétion autonome de cortisol (SAC)
 - Dosage d'aldostérone et de rénine chez les patients hypertendus et/ou présentant une hypokaliémie, à la recherche d'un hyperaldostéronisme primaire.
 - Taux de métanéphrines, à la recherche d'un phéochromocytome.
- **Chez l'enfant** il n'existe pas de consensus spécifique pour la prise en charge des incidentalomes (28,52).

3.2. Masses surrénaliennes fonctionnelles cliniquement décelables

- **Chez l'adulte**, la symptomatologie varie selon le type d'hormone sécrétée (tableau 2), une co-sécrétion (cortisol, androgènes) fait craindre la malignité. Les dosages biologiques demandés sont guidés par le contexte clinique.
- **Chez l'enfant**, les TNP sont plus fréquemment associés à un syndrome de masse. Les TCS de l'enfant, secrètent une ou plusieurs hormones, avec une symptomatologie bruyante sans être pour autant associé à la malignité (47).

Tableau 2 : Aspects cliniques des masses surrénaliennes fonctionnelles (adapté de 23,27, 47, 57,58,83)

Clinique	Symptômes	Biologie
Hyperaldostéronisme primaire (HAP)	HTA sévère non contrôlée, HTA jeune, hypokaliémie, HTA + Apnée du sommeil	Dosage aldostérone / rénine
Syndrome de cushing = Hypercorticisme	Obésité facio-tronculaire, vergetures, HTA, DNID, atrophie musculaire, ostéoporose	Test de freinage (dexaméthasone) +/- ACTH, CLU, cortisol nocturne (plasma, salive) +/- sDHEA
Carcinome corticosurrénalien	Excès de Sécrétion hormonale, symptômes dues à l'effet de masse, incidentalome.	Test de freinage (dexaméthasone) +/- ACTH, CLU, cortisol nocturne (plasma, salive) + sDHEA, Testostérone, œstradiol
Phéochromocytome (PCC)	HTA paroxystique, +/- triade de Menard : Tachycardie, céphalée, Sueurs	Métanéphrines plasmatiques ou urinaires, chromogranine A
TNP	Effet de Masse, sd de Pepper	Dérivés méthoxylés (VMA, HVA)

A. Syndrome de Cushing surrénalien (Hypercorticisme)

Le syndrome de Cushing ACTH indépendant (surrénalien) représente 20 à 30% des hypercorticismes ⁽⁵⁷⁾.

L'élévation de la cortisolémie, l'absence de diminution du taux de cortisol après test de freinage et un taux d'ACTH effondré est en faveur d'un syndrome de Cushing ACTH indépendant ⁽⁵⁸⁾.

Le syndrome de Cushing surrénalien prédomine chez les femmes (ratio M/F=1 :3). ⁽²⁷⁾

Les Adénomes corticosurrénaux représentent environ 80% des cas et 15% sont dus à un carcinome corticosurrénalien ⁽⁵⁷⁾.

La maladie micronodulaire bilatérale et la maladie macronodulaire corticosurrénalienne bilatérale représentent jusqu'à 2 % des cas de syndrome de Cushing endogène ⁽⁵⁷⁾.

- **Chez l'adulte**, la symptomatologie est variable : prise de poids, obésité centrale, visage arrondi, hirsutisme, ecchymose, mauvaise cicatrisation des plaies, vergetures cutanées rouge violacé, faiblesse musculaire proximale, hyperglycémie, HTA, ostéoporose et immunodépression ⁽⁵⁸⁾.
- **Chez l'enfant**, le syndrome de Cushing est rarement isolé (6%), la présentation clinique est moins typique, avec le développement d'une obésité généralisée, retard de croissance, fatigue et puberté précoce ⁽⁵⁷⁾.

B. Hypersécrétion d'androgène

L'élévation isolée des œstrogènes ou de la testostérone est rare. Le plus souvent elle est associée à une sécrétion de cortisol évoquant la malignité (carcinomes corticosurrénaux) même si des cas bénins (adénomes corticosurrénaux) ont été décrits ^(27-29,58).

Le taux d'androgènes plasmatiques (testostérone, sDHEA et les précurseurs d'androgènes) sera recherché chez la femme présentant un hirsutisme ou une virilisation.

Chez les hommes présentant une gynécomastie de développement récent, le dosage de l'estradiol sera demandé ^(27-29,58).

Chez l'enfant, ce signe est le plus fréquemment rencontré (86%), associé ou non à d'autres types de sécrétion hormonale ⁽⁵²⁾.

C. Hyperaldostéronisme primaire (Syndrome de Conn)

L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) est le plus souvent décrit entre 30 et 60 ans, plus rarement chez l'enfant dans le cadre d'un HAP familial ⁽²³⁾.

La prévalence de l'HAP est variable selon la population étudiée : elle est estimée à 10% chez les patients souffrant d'hypertension et 20% dans les HTA résistante au traitement ⁽²³⁾.

L'HAP entraîne généralement une hypertension et/ou une hypokaliémie. Les symptômes ne sont pas spécifiques et comprennent une faiblesse musculaire, des crampes, des maux de tête, des palpitations, une polydipsie, une polyurie et une nycturie ⁽⁶⁰⁾.

Le bilan biologique initial comprend le dosage de l'aldostérone, de l'activité rénine plasmatique et du ratio (RAR) aldostérone plasmatique (ng/dl) sur activité rénine plasmatique (en ng/ml/h). Ces tests doivent être réalisés sous conditions pré analytiques stricte^(23-25,60-66).

Un RAR élevé associé à une hypokaliémie, à une rénine très basse et à une aldostéronémie supérieure à 20 ng/dl est évocateur de HAP^(23-25,60-66).

D. Le phéochromocytome

Par définition les phéochromocytomes (PCC) sont de siège surrenalien, le terme de PCC extra surrenalien est impropre, remplacé par celui de paragangliome (PGL)⁽⁴³⁾.

L'incidence annuelle du PCC est de 0,4 à 9,5 cas pour 1 million d'habitants, avec des variations géographiques parfois importante^(27, 28,42-45,67-79).

Ils peuvent survenir chez les patients de tout âge avec un pic vers 40-50 ans⁽⁴³⁾.

Les PCC pédiatriques représentent 20% et apparaissent entre 8 et 13 ans^(71,72).

Le PCC associé à un syndrome héréditaire a tendance à se manifester avant l'âge de 40 ans, mais peut également se manifester tardivement. Jusqu'à 70% des enfants âgés de moins de 10 ans présentant un PCC apparemment sporadique s'avèrent être héréditaire^(43, 67,72).

Les PCC présentent des symptômes cliniques associés à un excès de catécholamines : HTA permanente (surtout chez l'enfant) ou paroxystique, céphalées, sueurs, palpitations, pâleur, anxiété^(27, 28,42-45,67-79)

La triade de Menard classique (céphalées, tachycardie / palpitations et sueur) est complète chez <25% des patients. Elle est incomplète chez 50% des patients^(27,35).

Les PCC sont associés parfois à des syndromes paranéoplasiques avec production hormonale ectopique⁽³⁵⁾ :

- Le PCC peut se présenter comme un syndrome de Cushing ACTH ou CRH sécrétant, une centaine de cas ont été rapportés^(35, 80,81).
- Le syndrome de Verner-Morrison, associant diarrhée aqueuse, hypokaliémie et d'achlorhydrie, causé par la sécrétion de VIP, le plus souvent dans les PCC composites⁽³⁵⁾.
- La polycythémie attribuée à la production d'érythropoïétine ou à une sensibilité accrue des récepteurs de l'érythropoïétine est associée à des phéochromocytomes / paragangliomes causés par des mutations dans EPAS1 (HIF2A) ou EGLN1/2 (PHD2/1)⁽³⁵⁾.

La suspicion clinique de PCC doit être confirmée par des tests biochimiques.

Les recommandations actuelles privilégient le dosage des métanéphrines plasmatiques ou des métanéphrines fractionnées urinaires^(27, 35,73-79)

Les PCC peuvent être divisé en 03 phénotypes différents basés sur le type de catécholamines et leurs métabolites respectifs^(35, 73,78) :

- Le phénotype adrénérgique : sécrétant épinéphrine et métanéphrine, associé aux PCC.
- Le phénotype noradrénérgique : sécrétion de noradrénaline et normétanéphrine ; associé aux PGL et 50% des PCC.
- Le phénotype dopaminérgique plus rare, sécrétant la dopamine et 3-méthoxytyramine, associé aux PGL.

Le profil des métabolites indiquerait le type de mutation génétique impliquée ⁽³⁵⁾ :

- Les PCC associés aux néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2) ou à la neurofibromatose de type 1 (NF1) produisent de l'épinéphrine, entraînant une augmentation des concentrations de métanéphrine.
- Des augmentations isolées de la normétanéphrine et de la noradrénaline suggèrent un syndrome de von Hippel – Lindau.
- La détection de métabolites dopaminergiques 3-méthoxytyramine indiquerait la présence d'une mutation SDHB, SDHD ou SDHC et est associée à des tumeurs potentiellement métastatiques.

E. Les tumeurs neuroblastiques périphériques

Les tumeurs neuroblastiques périphériques (TNP) sont les tumeurs solides extra-crâniennes la plus courante chez les enfants ^(28, 82,83). La localisation surrénalienne est la plus fréquente avec 40% des cas ^(82,83).

Les TNP regroupent un spectre comprenant :

- Neuroblastome,
- Ganglioneuroblastome nodulaire,
- Ganglioneuroblastome intermixed,
- Ganglioneurome.

Les TNP sont principalement diagnostiqués avant l'âge de 5 ans (85%), dont 40% surviennent dans la petite enfance et sont très rares après l'âge de 10 ans ^(28,82-84).

Ce sont les tumeurs le plus fréquemment diagnostiquées chez les nouveau-nés. Le diagnostic anténatal est possible ^(28,82-84).

Les symptômes sont variables selon la localisation de la tumeur primitive : la distension ou la douleur abdominale, la constipation, la détresse respiratoire si la masse est médiastinale et des symptômes neurologiques en cas de tumeurs s'étendant dans le canal rachidien ^(28,82-84).

Les TNP sont de découverte fortuite dans 40% des cas ^(28,82-84).

La symptomatologie peut être aussi à type d'ecchymoses palpébrales qui signent une métastase intra orbitaire (Syndrome de Hutchinson) ⁽⁸³⁾.

Les métastases hépatiques peuvent être associées (Syndrome de Pepper) ⁽⁸³⁾.

La dissémination métastatique pulmonaire ou cérébro-méningée, le syndrome d'ataxie-opso-myoclonique ou une diarrhée motrice (sécrétion de VIP) sont plus rarement observés ⁽⁸³⁾.

Une HTA, par sécrétion de catécholamines ou compression de l'artère rénale par la tumeur, peut être retrouvée ⁽⁸³⁾.

Le dosage des dérivés méthoxylés sur les urines de 24 heures avec mesure simultanée de la créatininurie reste l'exploration de choix chez l'enfant ⁽⁸³⁾.

3.3. Masse surrénalienne lors d'un bilan d'extension d'un cancer

La proportion des métastases dans les incidentalomes est de 5-7%, elle augmente sensiblement (32-72%) chez les patients ayant des antécédents de malignité ⁽⁵¹⁾.

La surrénale est le quatrième site de métastase le plus fréquent, les localisations du primitif les plus courantes sont le sein, les poumons, les reins, l'estomac, le pancréas, l'œsophage et le foie ⁽⁸⁵⁾.

3.4. Masses surrenaliennes bilatérales

En cas de masses bilatérales, chaque masse sera caractérisée séparément selon les recommandations des masses unilatérales ^(27,35,86-88).

La bilatéralité doit faire rechercher des métastases, en particulier chez les patients aux antécédents de cancer ^(27,35,51,86-88).

Il peut s'agir de PCC bilatéraux (antécédant de PCC/PGL), de lymphome surrenalien, d'hématome, d'un processus infectieux ou de l'association de deux types histologiques différents : adénome, phéochromocytome, kyste, myélolipome et carcinome corticosurrenalien ^(27,35,86-88)

3.5. Imagerie

Les modalités d'imagerie morphologique (TDM et IRM), sont fiables pour le diagnostic de la nature de la lésion et son potentiel malin (**annexe 3**) ^(27-35,53-55,88-90).

A. Tomodensitométrie

La Tomodensitométrie (TDM) sans Injection de produit de contraste (PC) est la technique recommandée par toutes les sociétés savantes ^(27-35,53-55), elle permet de :

- Caractériser les tumeurs surrenaliennes de l'adulte lors de l'évaluation initiale.
- Stader la lésion (cTNM).

La TDM permet de caractériser la lésion surrenalienne et d'exclure une tumeur maligne. La densité en unités de Hounsfield (HU) est le principal critère pris en compte associé à la taille ^(27-35,53-55,88-90) :

- L'absence de rehaussement (≤ 10 HU) indique une lésion bénigne : kyste ou hémorragie.
- Une densité spontanée (DS) ≤ 10 HU d'une zone solide du nodule, sans nécrose, est en faveur de la bénignité (en l'absence de cancer associé) fait évoquer les adénomes riches en lipides et les tumeurs à forte teneur en graisse (myélolipome).
- 20 % des adénomes sont pauvres en lipides avec une DS > 10 HU, correspondant à des lésions indéterminées, mais le Wash out absolu (WOA) $\geq 60\%$ et un Wash out relatif (WOR) $\geq 40\%$ permet de caractériser la lésion comme étant un adénome.
- Les masses avec un WOA $< 60\%$ ou un WOR $< 40\%$ restent indéterminées et nécessitent des examens complémentaires selon le contexte ^(27,35).
- Une DS > 20 HU, un aspect hétérogène avec nécrose centrale ou hémorragie, des bords irréguliers, une invasion dans les structures environnantes sont en faveur de la malignité.
- Les PCC ont des aspects variables, en général la DS > 10 HU, avant injection de produit de contraste. Le Wash Out est hétérogène rendant difficile la distinction entre PCC, adénome CS et métastase.
- L'aspect TDM des TNP est très variable en fonction de l'âge des patients, du sous-type histologique et la taille de la tumeur ⁽⁹¹⁾.
- En cas de cancer associé, le suivi varie selon la taille du nodule, l'absence de bilatéralité, la DS avant et après injection de produit de contraste. Il faudra compléter parfois par un PET scan ou une biopsie dirigée, après évaluation des métanéphrines. ^(27,35).

B. Imagerie par résonance magnétique

Chez l'adulte, on considère que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est aussi efficace que la TDM pour distinguer les lésions bénignes des lésions malignes.

C. Scintigraphie au I123- méta-iodobenzylguanidine (MIBG)

La scintigraphie à la méta-iodobenzylguanidine est réservée, aux tumeurs neuroblastiques périphériques et aux phéochromocytomes. Elle est moins indiquée pour la caractérisation des incidentalomes en raison de la possibilité de faux positifs.

Cet examen se fait avant tout traitement et permet (27,35, 82-85, 91,92) :

- De révéler des localisations extra abdominales de tumeurs d'origine médullo-surrénalienne (phéochromocytome, tumeurs neuroblastiques périphériques)
- De déterminer une atteinte multifocale ou des métastases.

A noter que la persistance de graisse brune dans le tissu périssurrénalien peut être à l'origine de faux positifs (92).

D. Scintigraphie au ¹¹¹In pentetréotide (Octreoscan®)

Sa sensibilité est inférieure à celle de la MIBG pour les localisations surrénaliennes. La scintigraphie Octreoscan® est réalisée en deuxième intention, en cas de négativité de la MIBG (27).

E. La scintigraphie des corticosurrénales au noriodocholestérol

C'est une technique chronophage utilisée par certains groupes pour le diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire et des ACS.

Son utilisation est limitée en routine du fait des performances de la TDM et de l'IRM ainsi que son coût (27).

F. La tomographie par émission de positons (TEP) utilisant le 18-fluoro-désoxyglucose (F-FDG)

La F-FDG-PET combinée à un scanner atteint une sensibilité et une spécificité dans l'identification de la malignité de 93-100% et 80-100% respectivement.

L'analyse quantitative de l'absorption de FDG utilisant les valeurs d'absorption standard (SUV) montre qu'un rapport SUV <1,45-1,6 est hautement prédictif d'une lésion bénigne (27,35).

En raison de sa valeur prédictive négative, le F-FDG-PET peut aider à éviter une intervention chirurgicale inutile chez les patients présentant des tumeurs non sécrétantes avec des caractéristiques équivoques en TDM démontrant une faible absorption de FDG (27,35).

4. Etiopathogénie et génétique des tumeurs surrénaliennes

La pathogénie des Incidentalomes surrénaliens (IS) est méconnue (26) :

- Les premières études autopsiques ont révélé une fréquence augmentée chez les patients âgés ce qui a fait considérer les IS comme une manifestation du vieillissement surrénalien due à une hyperplasie focale en réponse à une lésion ischémique (26).

- Récemment l'étude génétique des IS a révélé une majorité de lésions d'origine clonale. Les lésions polyclonales seraient associées à un syndrome de résistance à l'insuline ou un trouble de la sensibilité aux glucocorticoïdes de l'axe hypothalamo-hypophysaire (feedback négatif altéré) ⁽²⁶⁾.
- Le tabagisme peut être un facteur de risque vu la prévalence des tumeurs corticosurréaliennes plus élevée dans cette population ⁽²⁶⁾.
- Certains auteurs suggèrent une implication de certains perturbateurs endocriniens sur la stéroïdogénèse et la tumorigénèse ^(93,94).
- L'étude des altérations génétiques somatiques ou germinales des tumeurs sécrétantes a permis l'identification de plusieurs mutations et l'élucidation des voies de signalisation spécifiques impliquées dans les carcinomes corticosurréaliens, les adénomes non fonctionnels, les adénomes sécrétants du cortisol ou de l'aldostérone, les hyperplasies corticosurréaliennes ainsi que les Phéochromocytomes (fig. 3) ^(26, 35,95-100)

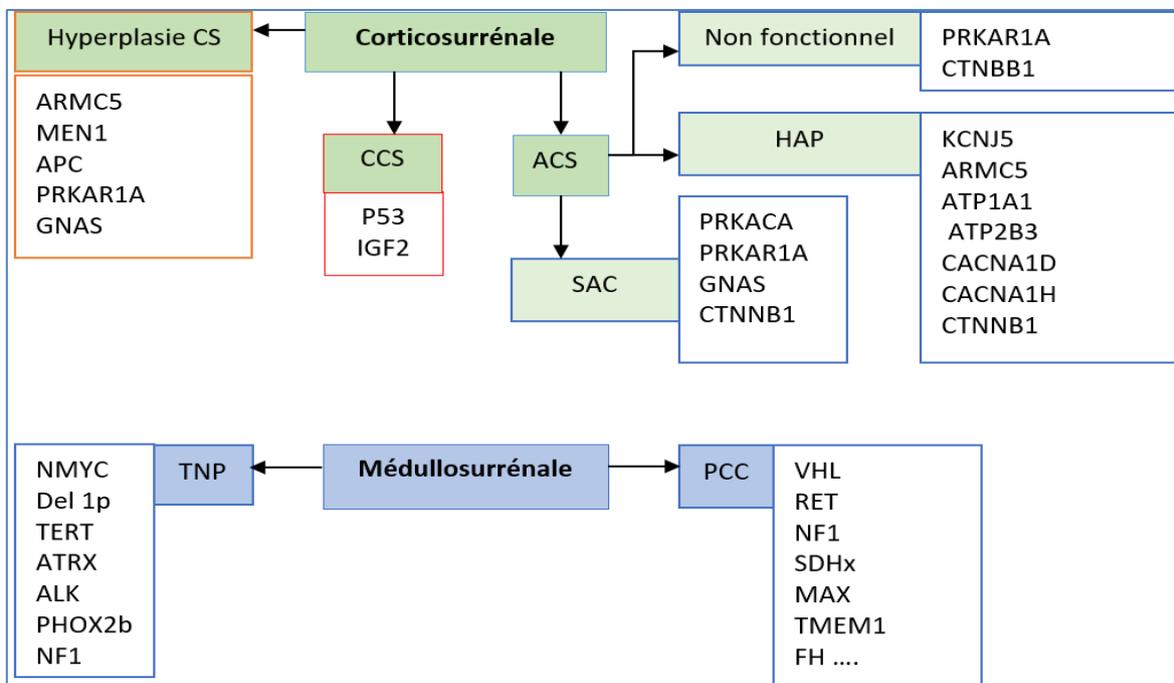


Figure 3 : Principaux gènes impliqués dans les tumeurs surréaliennes (Adapté de 26, 35, 41,95-101)

4.1 Génétique des tumeurs corticosurréaliennes

La dernière classification OMS 2023 des tumeurs endocrines classe les tumeurs corticosurréaliennes (TCS) en 3 catégories ^(26, 41,101) :

- Maladie nodulaire corticosurréaliene (ex hyperplasies micronodulaires ou macronodulaires, nodules corticosurréaliens).
- Adénomes corticosurréaliens.
- Carcinomes corticosurréaliens.

Deux voies de signalisation majeures sont impliquées dans le développement des tumeurs de la corticosurréale et comprennent les voies de l'AMPC et WNT/Beta caténine ^(26,41, 101)

A. Maladie nodulaire corticosurrénalienne

1/ La maladie corticosurrénalienne nodulaire sporadique :

Les petits nodules corticosurrénaux sporadiques de 0,3-0,5 cm ou hyperplasie nodulaire corticale peuvent être monoclonaux ⁽¹⁰¹⁾.

2/ La maladie corticosurrénalienne nodulaire bilatérale :

- La maladie micronodulaire bilatérale est liée à des mutations germinales activant la voie de la protéine kinase A (PKA) (PRKAR1A - c-PPNAD de type sauvage).
- La maladie macronodulaire bilatérale consiste en de multiples proliférations clonales indépendantes, liée à des altérations génétiques : ARMC5 (cause la plus fréquente, 25 à 55 % des cas), MEN1 (syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1), FH (Léiomyomatose héréditaire et cancer rénal), APC (polypose adénomateuse familiale), mosaïsme somatique du GNAS (syndrome de McCune Albright) ⁽¹⁰¹⁾.

B. Adénomes corticosurrénaux

Les adénomes corticosurrénaux (ACS) peuvent être non fonctionnels ou fonctionnels.

Environ 10% des ACS sont fonctionnels et se divisent en adénome avec sécrétion de cortisol (ASC) et adénome sécrétant l'aldostérone (APA) ⁽²⁶⁾.

- Les ACS présentent une activation de la voie de signalisation Wnt / β -caténine due à des mutations de CTNNB1 (25 à 50%) ainsi que des pertes alléliques somatiques avec inactivation de PRKAR1A, (23%) ^(26,95-97, 99, 100, 104 -106).
- Des mutations somatiques du gène KCNJ5 et des mutations germinales de ARMC5 sont impliquées dans 30 à 65% et 39,3% des APA ^(26,95-97, 99, 100, 104 -106)
- Plusieurs aberrations génétiques dans la voie de signalisation dépendante de l'AMPc ont été impliquées dans les ASC : mutation de PRKACA dans 42% des cas, GNAS dans 5 à 17% et pertes alléliques de PRKAR1A dans 23% ^(26, 99,100, 104 -106)

C. Carcinomes corticosurrénaux

De nombreuses études ont permis de mieux caractériser les mécanismes moléculaires des tumeurs corticosurrénales, conduisant à une classification moléculaire de ces tumeurs ^(40,41, 95,97, 99,100, 104, 105,108 - 113).

Bien que rare, la progression de l'adénome vers le carcinome est sous-tendue par des altérations moléculaires communes

Deux études ont étudié les CCS par transcriptome, miRNome, altérations chromosomiques, méthylome et exome qui ont permis une classification moléculaire en trois groupes ^(40, 41, 110,112) : groupe I : de mauvais pronostic, groupe II de pronostic intermédiaire et groupe III de bon pronostic.

Une classification moléculaire des TCS a été proposée sur la base des transcriptomes, on retrouve essentiellement des altérations de P53, WNT/Beta caténine et IGF2⁽¹⁰⁴⁾ :

1/ Voie de la P53

La prévalence de la mutation de P53 est de 16 à 21% des CCS de l'adulte, on retrouve aussi d'autres altérations de gènes impliqués dans cette voie ^(40, 41, 97,114 - 116) :

- Surexpression de PTTG1 (84% des CCS),
- Délétion ou mutations de RB1,
- Mutation ou délétion de CDKN2A,
- Amplification de CDK4 et MDM2

Une mutation germinale spécifique de TP53 (R337H) a été identifiée chez 80% des CCS de l'enfant dans le sud du Brésil où l'incidence de CCS est 15 fois plus élevée que dans le monde (40, 41,114-116).

2/ Voie Wnt/beta-caténine

Les mutations du gène b-caténine (CTNNB1) sont les plus fréquentes altérations génétiques dans les adénomes corticosurrénaux et les carcinomes corticosurrénaux sporadiques, avec une prévalence de 20% (40,41, 95,97, 99,100).

Une localisation anormale de la β -caténine cytoplasmique et nucléaire en immunohistochimie, révèle une activation de la Voie Wnt / β -caténine (40, 41, 95,97)

Mis à part CTNNB1, d'autres mutations activatrices de cette voie ont été décrites : inactivation de ZNFR3 et plus rarement APC dans les CCS sporadiques.

3/ Voie des IGF2

La perte de méthylation de l'allèle maternel, ou la duplication de l'allèle paternel, conduisent à une surexpression de l'IGF2 retrouvée dans 90% des carcinomes corticosurrénaux (40, 41, 95,97, 99,100).

D. Syndrome de prédispositions génétiques des CCS

Dans 5 à 10% des cas de carcinomes corticosurrénaux (CCS), on retrouve un syndrome de prédisposition génétique (40, 41, 97,114 – 117)

- Syndrome de Li-Fraumeni (LFS) (2- 4% des CCS, 50-80% chez les enfants),
- Syndrome de Lynch (LS) (3% des CCS),
- Polypose adénomateuse familiale (PAF),
- Syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) ce dernier est retrouvé chez l'enfant.

1/ Syndrome de Li–Fraumeni (LFS)

Le carcinome corticosurrénal (CCS) fait partie du spectre des tumeurs associées au syndrome de Li–Fraumeni (LFS), consécutif à des mutations germinales du gène TP53 et retrouvé chez 50% des CCS de l'enfant (108-116)

2/ Syndrome de Lynch

Les patients présentant un syndrome de Lynch, causé par des mutations germinales des gènes MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) peuvent développer un CCS justifiant la recherche systématique des MSI (108-114 ,117).

3/ Polypose adénomateuse familiale (PAF)

La PAF est causée par des mutations du gène APC entraîne l'activation de la voie Wnt /beta caténine. Mis à part les tumeurs digestives, les ACS et les CCS sont décrits dans ce syndrome (95, 97,99).

4/ Syndrome de Beckwith–Wiedemann (BWS)

Impliquant une surexpression de **IGF2** qui peut induire des CCS (95, 97,99 ,108-114).

4.2. Génétique des phéochromocytomes

Classiquement, 10% des PCC sont héréditaires. Ces dernières années les études de séquençage de haut débit des PCC/PGL ont révélé la présence de mutations germinales dans 40% et somatiques dans 46% d'au moins un des 23 gènes connus jusqu'ici : *RET*, *NF1*, *VHL*, *TMEM127*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *FH*, *MAX*, *EPAS1*, *DLST*, *MDH2*, *GOT2*, *SLC25A11*, *DNMT3A*, *HRAS*, *BRAF*, *SETD2*, *FGFR1*, *TP53*, *ATRX*, *ARNT*, *IDH1*, *H3F3A*, *MET* and *CSDE1* (43, 98,118-123)

Dans les PCC de l'enfant la proportion de mutations germinales est plus élevée, atteignant 70-80% (20,98).

Les voies moléculaires impliquées dans le développement des PPC/PGL sont classées en trois clusters de profils cliniques et biologiques variables (tab. 3) (98,118-123)

Tableau 3 : Classification des PCC/PGL en fonction des caractéristiques moléculaires, cliniques, biologiques et évolutives (98,118-123)

Cluster	Cluster 1 pseudo-hypoxique		Cluster 2 voie des kinases PI3K/AKT, RAS/RAF/ERK, mTORC1/p70S6K	Cluster 3 (Wnt)
	Cycle de Krebs/HIF2α	VHL/EPAS		
Gènes impliqués	SDHx (SDHA, B, C, D, AF2), FH, IDH1/2	VHL, EPAS1/2 (HIF2A), PHD1/2	RET, NF1, MAX, HRAS, ATRX, MEN1, TMEM127	CSDE1, MAML3
Mutation germinale	100 %	25%	20%	0%
% dans PCC/PGL	10 -15 %	15-20 %	50-60%	5-10%
Biologie	NMN NMN+DOPA DOPA	NMN	MN MN+NMN	NMN MN
Phénotype sécrétion	Immature	Immature	Mature	
Topographie	PGL +++ PCC+	PGL ++ PCC ++	PCC ++++	
Risque métastase	Elevé, intermédiaire	Intermédiaire, faible	Faible	
Age	20-30ans	Enfant adolescent	Tout âge	

A. Cluster 1 pseudo-hypoxique

Le cluster 1 appelé le cluster pseudo-hypoxique car les tumeurs de ce cluster sont caractérisées par l'activation de voies qui imitent la signalisation de l'hypoxie. (Fig. 4) Le cluster 1 est subdivisé en 2 sous-clusters (cluster 1A et 1B) en fonction de la mutation génique dans le cycle de Krebs (cluster 1A) ou la voie de signalisation de l'hypoxie (cluster 1B).

Le cluster 1A comprend des mutations dans les gènes : *SDHA* [AF2] / *B* / *C* / *D*, *FH*, *MDH2*, *IDH*, *GOT2*, *SLC25A11* et *DLST*.

Le groupe 1B comprend des mutations dans les gènes liés au *VHL/EPAS1* : *PHD1* / 2, *VHL*, *HIF2A* / *EPAS1*, *IRP1*.

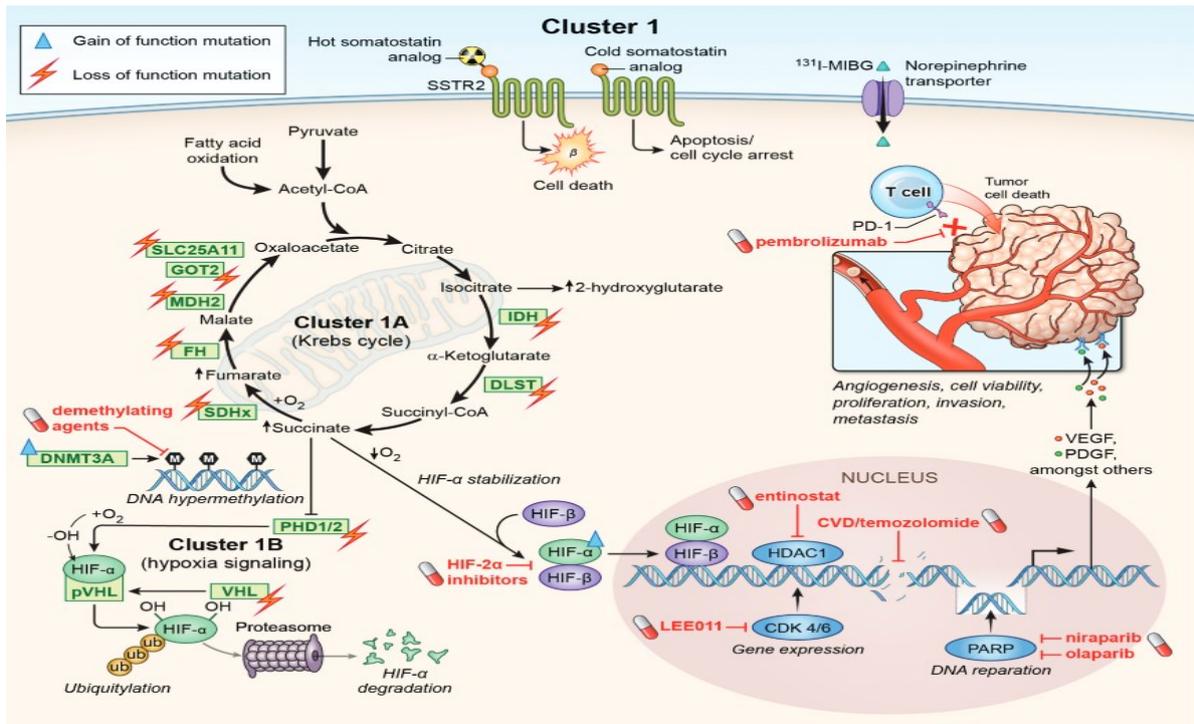


Figure 4 : Cluster 1 « pseudo-hypoxique » avec mutations de perte et de gain de fonction (119)

B. Cluster 2 des récepteurs kinases

Cluster 2 comprend des mutations dans les gènes associés à la signalisation de la tyrosine kinase : *RET*, *NF1*, *HRAS*, *TMEM127*, *MAX*, *FGFR1* et de rares cas avec *Met*, *MERTK*, *BRAF* et *NGFR*.

Ces mutations conduisent à l'activation des voies de signalisation associées à la tyrosine kinase, telles que PI3K/AKT, RAS/RAF/ERK et Mtorc1. (Fig.5)

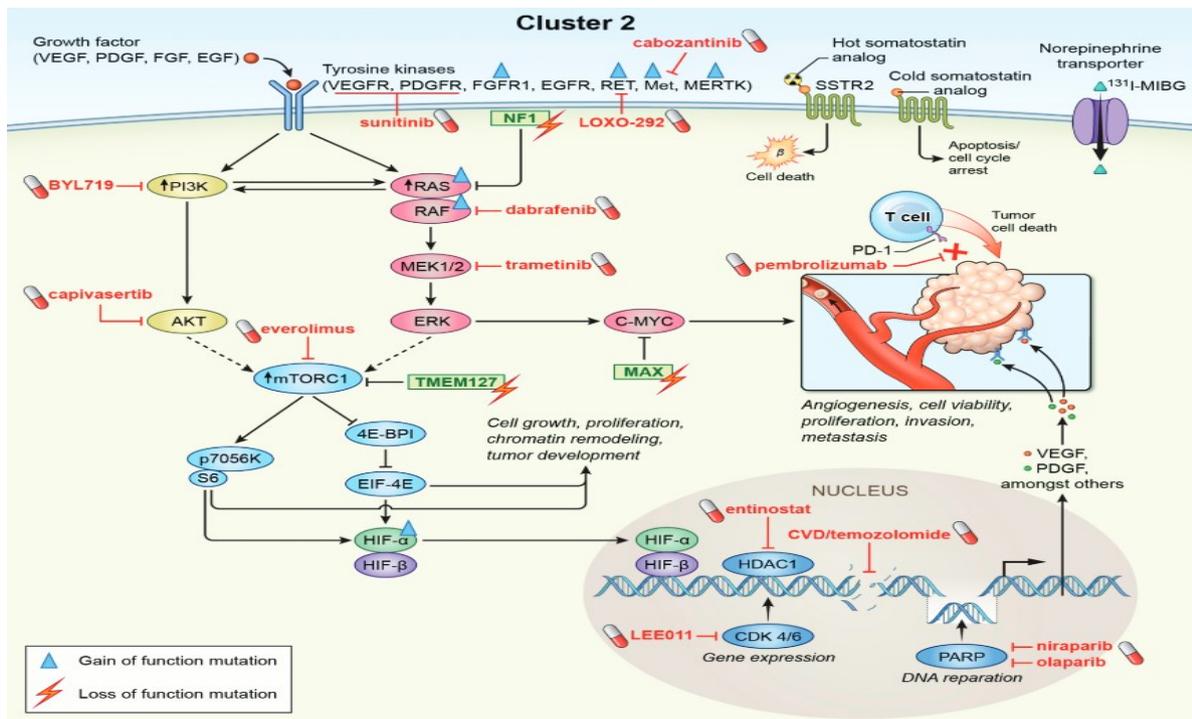


Figure 5 : Cluster 2 des récepteurs tyrosine kinase avec mutations de perte et de gain de fonction (119)

C. Cluster 3 lié à la voie Wnt

Le cluster 3 comprend le gène de fusion *MAML3* et des mutations somatiques dans *CSDE1* associées à une suractivation de la signalisation Wnt- et β -caténine.

Ces mutations somatiques sont associées à une forme agressive de phéochromocytome sporadique. (Fig.6)

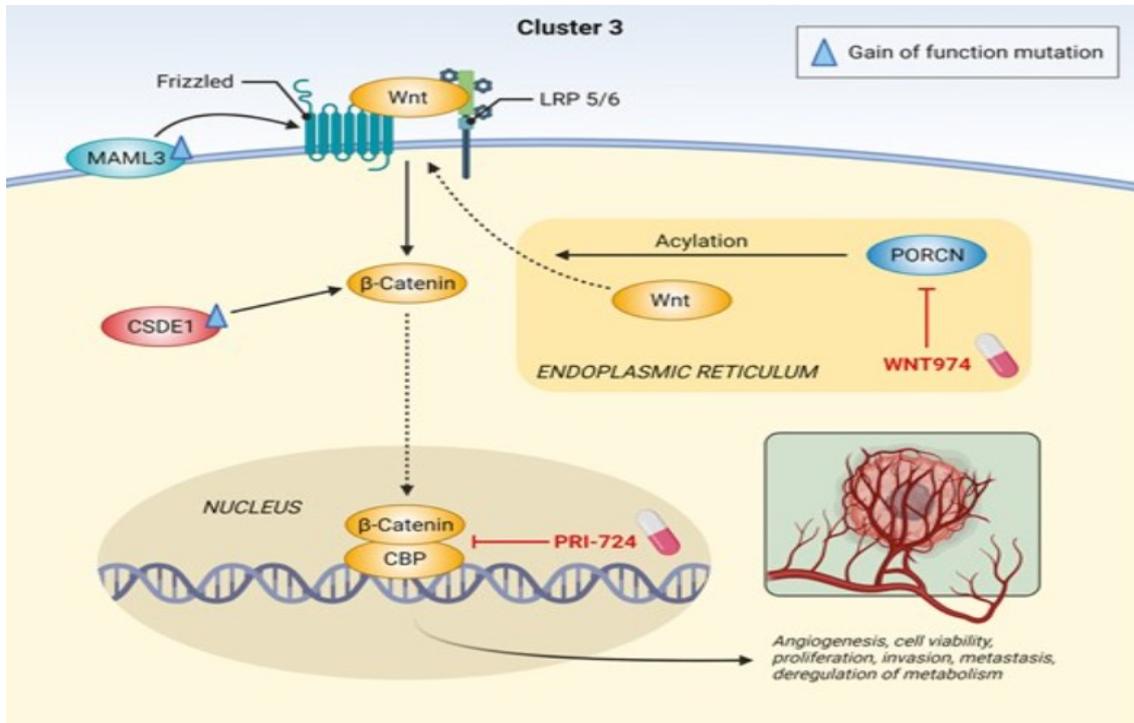


Figure 6 : Cluster 3 lié à la voie Wnt avec ses gains de fonction (119)

Une corrélation génotype/ phénotype permet de cibler les gènes cible à rechercher prioritairement en cas de PCC en fonction de la présentation clinique et du type de sécrétion (tab. 4) : (43,74-79,118-123).

- Une présentation bilatérale est associée aux gènes RET (NEM2), VHL, MAX et TMEM127.
- Une maladie multifocale est associée aux gènes SDH.
- Les PCC pédiatriques sont associés aux gènes SDHx et VHL.

Tableau 4 : Récapitulatif des gènes à cibler en priorité dans les PCC/PGL en fonction des caractéristiques cliniques et biologiques (adapté de 43,74-79,118-123)

Clinique	Phéochromocytomes			≤19ans	Multifocal	Bilatéral	Syndromique
	E	NE	D				
Gene	RET	VHL	SDHD SDHB	SDHD SDHB	SDHx, HIF2A PHD1/2	RET VHL MAX TMEM KIF1B	NF1 RET VHL
	TMEM MAX	SDHD SDHB SDHC MAX	SDHC VHL RET NF1	VHL	FH MAX VHL		

D : Dopamine E : Epinéphrine, NE : Norépinephrine

4.3. Génétique des tumeurs neuroblastiques périphériques

Le plus souvent les tumeurs neuroblastiques périphériques sont sporadiques, mais environ 1 à 2% des patients ont des antécédents familiaux (82-84, 110,111, 124 - 129).

A. Génétique des formes familiales

Les patients sont souvent diagnostiqués à un âge plus jeune que ceux qui ont un neuroblastome sporadique (9 mois contre 17,3 mois) et au moins 20% des cas héréditaires surviennent sous forme bilatérale ou multifocale (82-84, 110,111, 124 - 129).

La mutation de l'oncogène ALK est l'altération la plus courante dans ces cas familiaux.

Plus rarement, des mutations germinales du gène PHOX2B, entraînent l'association d'un neuroblastome, maladie de Hirschsprung et syndrome d'hypoventilation centrale congénitale (82-84, 110,111, 124 - 129).

B. Génétique des formes sporadiques

Les TNP sporadiques présentent des altérations d'intérêt pronostique.

1/ Amplification Nmyc

C'est l'altération génétique la plus significative sur le plan pronostique du neuroblastome.

L'amplification est associée à des tumeurs neuroblastiques à haut risque et à un mauvais pronostic (82-84, 110,111, 124 - 129).

Elle est associée à des neuroblastomes indifférenciés et peu différenciés avec un indice mitotique-caryorhexique (MKI) élevé (82-84, 110,111, 124 - 129).

2/ Mutation et amplification ALK

8% à 10% des Tumeurs neuroblastiques périphériques ont des mutations ALK et environ 25% ont une amplification ; ces altérations sont associées à un risque plus élevé et à un pronostic défavorable (82-84, 110,111, 124 - 129).

3/ Mutations ATRX

Les mutations ATRX surviennent chez 17% des patients âgés de 18 mois à 12 ans (stade 4) et chez 44% des patients âgés de plus de 12 ans, qui sont de mauvais pronostic

La mutation ATRX n'est pas associée à l'amplification Nmyc (82-84, 110,111, 124 - 129).

4/ Réarrangement de la Télomérase reverse transcriptase (TERT)

Le gène TERT a été décrit dans > 10% des cas de neuroblastome, ses réarrangements définissent un sous-groupe à risque élevé (82-84, 110,111, 124 - 129).

5/ Ploïdie

Une diploïde / tétraploïde est défavorable, tandis que les tumeurs hyperdiploïdes (quasi triploïdes) ont un meilleur pronostic (82-84, 110,111, 124 - 129).

6/ Expression des récepteurs de la neurotrophine

Parmi les récepteurs de la neurotrophine, l'expression de trois récepteurs de la tyrosine kinase (TrkA, TrkB et TrkC) est importante dans la biologie des neuroblastomes.

L'expression de TrkA est inversement corrélée à l'amplification Nmyc et est associée à une évolution favorable. A l'inverse TrkB est exprimé dans les tumeurs avec amplification Nmyc (82-84, 110,111, 124 - 129).

7/ Autres anomalies chromosomiques

Les altérations chromosomiques segmentaires (la délétion de 1p, la délétion de 11q et / ou le gain de 17q), qui sont associées à des tumeurs à haut risque, sont souvent retrouvées dans les neuroblastomes d'enfants plus âgés avec un stade avancé et de pronostic plus sombre (82-84, 110,111, 124 - 129).

Les altérations chromosomiques numériques (modifications du nombre de chromosomes entiers) sont associées à des tumeurs à faible risque surtout dans les neuroblastomes d'enfants de bas âge avec un stade localisé et souvent d'évolution favorable (82-84, 110,111, 124 - 129).

5. Aspects anatomo-pathologiques

5.1. Place de la biopsie percutanée

Toutes les recommandations considèrent que les indications de la biopsie percutanée chez l'adulte, sont limitées pour plusieurs raisons (27,29-35, 130-133, 135) :

- Elle est contre-indiquée en cas de suspicion de carcinome corticosurrénalien, opérable ou localisé, en raison du risque de dissémination tumorale liée à la rupture capsulaire.
- Elle est classiquement contre-indiquée dans le cadre d'un phéochromocytome.

Les seules indications de la biopsie chez l'adulte sont (27,29-35, 130-133, 135) :

- Suspicion de métastase surrénalienne, de lymphome ou de lésion du tissu péricapsulaire.
- S'il n'a pas été possible de caractériser la lésion par des techniques d'imagerie et de biologie

Chez l'enfant, la biopsie percutanée, est indiquée pour (127, 128,135) :

- Le diagnostic histologique des masses suspectes inopérables d'emblée non sécrétante.
- Toutes les tumeurs neuroblastiques périphériques (TNP), confirmant le diagnostic et permettant l'évaluation pré thérapeutique et histopronostique des patients jugés inopérables d'emblée.

Pour les TNP la biopsie est jugée adéquate si elle comporte 5000 cellules permettant ainsi d'appliquer la classification INPC (MKI, Nmyc) (127).

A noter qu'il y a une possibilité théorique d'erreur d'échantillonnage selon la zone biopsiée, dans les ganglioneuroblastomes nodulaires (127) (**annexe 4**)

5.2. Prise en charge macroscopique d'une pièce de résection chirurgicale

Plusieurs sociétés savantes ont établi des recommandations pour la prise en charge des pièces de résections chirurgicales surrénaliennes que ce soit pour l'adulte ou pour l'enfant (136-141).

Les données cliniques, radiologiques et biologiques doivent être transmises par le clinicien (chirurgien, endocrinologue, pédiatre) ; c'est le préalable à une bonne prise en charge anatomopathologique.

La fiche de transmission doit comporter les items suivants :

- Identification du patient : nom, prénom, âge, sexe,
- Précisez si sd. héréditaire, pathologies associées
- Données cliniques : sd. Endocrinien(s), HTA, sd. de masse, incidentalome ...
- Données biologiques (cortisol +/- androgènes, aldostérone, métanéphrines plasmatiques, VMA ...)
- Critères radiologiques : Nodule : unique/multiples/ bilatéral /multifocal, hyperplasie/ bénin/ malin, DS, WOA, WOR...)
- Type de chirurgie/protocole opératoire/ aspect per opératoire.
- Extension au tissu de voisinage, thrombose VCI, localisations secondaires.

La pièce sera adressée fixée au formol tamponné, Non ouverte, capsule intègre.

5.3. Classifications histologiques des tumeurs surrénaliennes

Les tumeurs surrénaliennes peuvent prendre naissance du cortex de la médullaire ou du tissu mou périssurrénalien.

Certains auteurs ont proposé une classification des tumeurs corticosurrénaliennes en trois groupes ^(96,142-144) :

- Hyperplasies corticosurrénaliennes comportant l'hyperplasie macro nodulaire bilatérale primitive de la surrénale (PMAH), ACTH-indépendant ; hyperplasie corticosurrénalienne bilatérale micronodulaire (<1cm) ou macronodulaire (≥1cm) ; hyperplasie micronodulaire pigmentée PPNAD ; hyperplasie congénitale des surrénales ; hyperplasie diffuse ou micronodulaire avec hyperaldostéronisme
- Adénomes corticosurrénaliens
- Carcinomes corticosurrénaliens

Les classifications OMS des tumeurs surrénaliennes de 2004 et 2017 ont été modifiées et complétées dans l'édition de 2023 (tab. 5) ^(145 -148)

Les termes PCC bénin et malin ont été éliminés dès la classification de 2017 confirmée par celle de 2023.

De plus le code CIM-O-3 utilisé est le M7300/3, il faut donc considérer les PCC comme une tumeur maligne, mais rarement métastatique (5-10%) ^(42,43, 147,148).

Pour les nodules de moins de 1cm, la notion de nodule d'hyperplasie de la médullosurrénale est abandonnée, il s'agit plutôt de « petit » PCC, ceci est confirmé par les études génétiques ^(42,43, 147,148).

Les TNP sont intégrés dans la classification OMS endocrine de 2017 et la classification OMS des tumeurs pédiatriques 2023 qui reprend les mêmes principes de la classification proposée par l'INPC (2001) ^(42, 83, 149- 151).

Cependant, cette classification ne fait pas de distinction entre ganglioneuroblastome mélangé (GNBi) et nodulaires (GNBn), les deux entités sont codées M9490/3 de la CIM-O-3 alors que l'INPC considère que les GNBn sont d'évolution favorable ^(149, 150).

La dernière classification OMS des tumeurs endocrines 2023 intègre les hyperplasies et nodules corticaux dans la même section que les adénomes et carcinomes corticosurrénaux, vu l'origine clonale de ces lésions confirmées par la présence d'altérations génétiques communes ^(43, 101).

Les hyperplasies corticosurrénales sont scindées en deux entités ^(43, 101) :

- Les hyperplasies congénitales de la surrénale
- La maladie corticosurrénale nodulaire regroupant
 - Maladie corticosurrénale nodulaire sporadique
 - Maladie corticosurrénale micronodulaire bilatérale
 - Maladie corticosurrénale micronodulaire isolée (iMAD)
 - Maladie corticosurrénale nodulaire pigmentée primaire (PPNAD)
 - Maladie corticosurrénale macronodulaire bilatérale (ex PMBAH)

Un autre changement majeur est l'introduction de l'Histaldoscore en utilisant la topographie et le pattern d'expression de l'anticorps Cyp11B2 ⁽²⁶⁾

De plus les hétérotopies surrénales et les kystes surrénaux sont introduits comme lésions non néoplasiques ⁽¹⁴⁸⁾

Le myélolipome surrénal devient une entité décrite à part ^(148,152)

Les tumeurs mésenchymateuses, hématopoïétiques et les métastases sont décrites dans des chapitres à part ^(85,148)

Les mélanomes sont introduits dans le chapitre des lésions du cortex surrénal ⁽¹⁵³⁾.

Il y a eu peu de changement du chapitre tumeur de la médullosurrénale mis à part la proposition du terme micro-phéochromocytome pour décrire les « hyperplasie nodulaire de la médullosurrénale » ⁽⁴³⁾.

Tableau 5 : Classification OMS 2023 des tumeurs surrénales ⁽¹⁴⁸⁾

Lésions du cortex surrénal	Tumeurs de la médullosurrénale et des paraganglions extra-surrénaux
Reste surrénal	Tumeurs neuroblastiques
Kystes surrénaux	Neuroblastome
Myélolipome surrénal	Ganglioneuroblastome, mixte
Tumeurs corticosurrénales	Ganglioneuroblastome, nodulaire
Hyperplasie surrénale congénitale	Ganglioneurome
Maladie nodulaire corticosurrénale	Paragangliome et phéochromocytome
Adénome corticosurrénal	Phéochromocytome
Carcinome corticosurrénal	Paragangliome sympathique
Tumeurs stromales des cordons sexuels et autres tumeurs	Paragangliome parasympathique
Tumeur du stroma des cordons sexuels surrénaux	Tumeurs paraganglionnaires composites
Tumeur adénomatoïde	Phéochromocytomes et paragangliomes composites
Mélanome surrénal	

5.4. Tumeurs de la corticosurrénale

A. Maladie nodulaire corticosurrénalienne

La maladie nodulaire corticosurrénalienne regroupe plusieurs entités anatomocliniques : la maladie corticosurrénalienne nodulaire sporadique, la maladie corticosurrénalienne micronodulaire bilatérale et la maladie corticosurrénalienne macronodulaire bilatérale (tab. 6) ⁽¹⁰¹⁾.

1/ La maladie corticosurrénalienne nodulaire sporadique

La maladie corticosurrénalienne nodulaire sporadique se présente sous la forme de petits nodules corticaux jaunes à bruns (< 1 cm) distribués au hasard.

Morphologiquement, le nodule sporadique est impossible à distinguer histologiquement de l'adénome corticosurrénalien ⁽¹⁰¹⁾.

Le nodule peut être unique ou multifocal dans la même glande ou bilatéral intéressant la glande controlatérale ⁽¹⁰¹⁾.

2/ La maladie corticosurrénalienne micronodulaire bilatérale

La maladie corticosurrénalienne micronodulaire bilatérale ne présente pas d'hypertrophie significative des surrénales ⁽¹⁰¹⁾.

L'examen macroscopique montre de petits nodules corticaux bilatéraux pigmentés dans les PPNAD et non pigmentés dans les iMAD ⁽¹⁰¹⁾.

L'examen histopathologique montre de multiples petits nodules ne dépassant pas 1 cm (0,1 à 0,4 cm) fait de cellules compactes pauvres en lipides situées dans la zone fasciculée ou à la jonction avec la réticulée ⁽¹⁰¹⁾.

Le PPNAD se distingue de l'iMAD en raison de la présence de nodules pigmentés et d'une atrophie corticale inter nodulaire ⁽¹⁰¹⁾.

3/ La maladie corticosurrénalienne macronodulaire bilatérale

La maladie corticosurrénalienne macronodulaire bilatérale montre une hypertrophie bilatérale irrégulière des glandes surrénales ⁽¹⁰¹⁾.

L'examen histologique montre de multiples nodules > 1,0 cm, fait de cellules spongiocytaires, avec de petites cellules éosinophiles dispersées.

L'atrophie corticale inter nodulaire est décrite dans certains cas ⁽¹⁰¹⁾.

Tableau 6 : Critères diagnostiques des maladies nodulaires corticosurréniennes ^(101, 135)

Diagnostic	Nodule sporadique	Ex PMBAH	PPNAD	iMAD
Clinique Biologie Radio	Non sécrétant	10% - 15% des Sd. de Cushing	Jeune adulte/enfant	Jeune adulte/enfant
Macro Histologie	Nodule unique ou multiples <1 cm Cellules claires et/ou éosinophiles	Adénomes distincts (2-3), > 1 cm, Cellules claires+ Atrophie ou hyperplasie inter nodulaire	Micro adénome <1 cm Cellules éosinophiles + Hyperplasie + atrophie inter nodulaire + pigmentation	Micro adénome <1 cm Cellules éosinophiles + hyperplasie inter nodulaire + pigmentation absente

B. Adénomes corticosurrénaux

Les adénomes corticosurrénaux (ACS) sont de petite taille < 4cm, pesant 50-100 g présentant à la coupe un aspect plein homogène, associé parfois à de rares foyers nécrotico-hémorragiques qui sont plus fréquents chez l'enfant ^(26, 64,135).

La détermination du type de sécrétion hormonale ou de la variante histologique, sur la base de l'aspect macroscopique est peu fiable :

- Dans le syndrome de Conn, les ACS sont de petite taille <2 cm, jaune vif ou jaune orangé, avec pseudo capsule. Si la taille est \geq 2cm il faudra rechercher une sécrétion autonome de cortisol associée ⁽¹³⁵⁾.
- Dans le syndrome de Cushing, les ACS sont de taille variable, généralement <4cm jaune-brun, au-dessus de 4cm, on suspectera la malignité ⁽¹³⁵⁾.
- Les ACS virilisants sont de couleur rouge à brun, on recherchera la malignité dans ces cas ⁽¹³⁵⁾.
- Les ACS non fonctionnels sont de couleur jaune vif à brun avec une pseudo capsule ⁽¹³⁵⁾.
- En cas d'adénome oncocyttaire, la taille peut être importante (7 - 8 cm), sans que cela ne soit un signe de malignité ^(26, 64, 135,154-162).

A l'histologie les adénomes corticosurrénaux (ACS) peuvent présenter des foyers d'atypies nucléaires ce qui ne doit pas faire porter le diagnostic de malignité ^(26, 64,135)

Les figures mitotiques sont rares dans les ACS et on ne retrouve pas de mitoses irrégulières.

Des remaniements hémorragiques, kystiques ou fibreux, des calcifications voire une métaplasie osseuse et des foyers myélolipomateux peuvent être notés ^(64,135).

Les aspects histologiques des ACS ne permettent pas de distinguer le type de sécrétion :

- Les ACS *de Cushing* montrent une pseudo capsule entourant des cellules disposées en nid et cordons, rappelant la zone fasciculée.

Les noyaux sont ronds et le cytoplasme est riche en gouttelettes lipidiques donnant un aspect spongieux (cellules spongiocytaires).

Le parenchyme adjacent est le plus souvent atrophique ^(26, 64,135).

Le diagnostic est parfois difficile en cas d'hyperplasie uni/bilatérale, ce sont des faisceaux d'arguments qui permettent d'affiner le diagnostic (Tab. 6).

- Les ACS *virilisant* se composent de cellules à cytoplasme éosinophile granulaire sans nécrose ni mitoses ^(26, 64,135).
- Les ACS *de Conn* montrent des cellules rappelant la zone glomérulée, fasciculée, réticulée ou une combinaison de deux zones.

Les cellules sont petites à noyau vésiculaire et à nucléole peu apparent.

En cas de traitement préopératoire, des inclusions lamellaires éosinophiles intracytoplasmiques ou corps à spironolactone, sont notées ^(26, 64,135).

Le diagnostic différentiel se pose parfois entre ACS ou hyperplasie, la récente classification consensuelle HISTALDO (**annexe 5**) combine l'évaluation

histologique et la taille des nodules avec le mode d'expression de CYP11B2 pour normaliser la nomenclature des hyperaldostéronismes ⁽¹⁶³⁾ :

- Histologie classique = nodule solitaire exprimant le CYP11B2.
 - Histologie non classique = hyperplasie diffuse et micronodules multifocaux exprimant CYP11B2.
- Les *adénomes oncocytaires* sont composés presque exclusivement (> 90 %) de cellules à cytoplasme abondant éosinophile, granuleux rappelant les cellules oncocytaires ^(26, 64, 135,154-162).

C. Carcinome corticosurrénalien

Les carcinomes corticosurréaliens (CCS) sont souvent volumineux > 100 g, mais peuvent parfois être plus petits 20–30 g, d'aspect multinodulaire, hétérogène, jaune orangé à brun rouge, de consistance molle à ferme, avec des foyers nécrotico-hémorragiques et des foyers de calcifications ^(41,135,148,164).

L'extension à la graisse péri surrénalienne et aux structures de voisinage est retrouvée essentiellement chez l'adulte ^(41, 135, 148,164).

Histologiquement, les carcinomes corticosurréaliens (CCS) montrent des plages cellulaires diffuses, des cordons larges ou des cellules disposées en ilots ^(41, 135, 148,164). Les cellules sont pléomorphes ou monomorphes, à cytoplasme éosinophile ou clair, à noyau hyperchromatique atypique ^(41, 135, 148,164).

L'index mitotique est > 5/50 HPF avec des mitoses irrégulières ^(41, 135, 148,164). La capsule tumorale est épaisse avec des bandes fibreuses intra tumorales.

On peut noter une invasion capsulaire, veineuse, ou des sinusoides ^(41, 135, 148,164).

La nécrose est quasiment constante ^(41, 135, 148,164).

Certaines variantes de carcinomes corticosurréaliens (CCS) peuvent être rencontrées telles que les CCS à cellules oncocytaires, les CCS myxoïdes, les carcinomes sarcomatoïdes :

1/ CCS à cellules oncocytaires

Ces tumeurs sont rares et la distinction entre tumeur bénigne et maligne est difficile, elles peuvent être sécrétante ou pas ^(26, 41, 64, 135,154-162,164)

La terminologie varie selon le pourcentage de cellules oncocytaires ^(26, 41, 135,154-162) :

- CCS oncocyttaire pure (> 90% de cellules oncocytaires).
- CCS oncocyttaire mixte (50-90% de cellules oncocytaires).
- CCS corticosurrénalien avec métaplasie oncocyttaire (< 50% de cellules oncocytaires).

2/ CCS corticosurréaliennes myxoïdes

Le carcinome corticosurrénalien myxoïde est une variante très rare, l'âge moyen est de 40 ans. La composante myxoïde varie de 20 à 90 % et peut être retrouvée aussi bien dans les adénomes que les carcinomes. Les critères de malignité peuvent être difficiles à distinguer dans ces cas ^(41, 135, 162, 164 -170).

Les cellules sont polygonales ou allongées disposées en cordons ou travées composées d'une ou deux couches cellulaires entourées par un matériel myxoïde plus ou moins abondant (41, 135, 162, 164 -170).

3/ Carcinome corticosurrénalien sarcomatoïde

Très rare, d'évolution rapide et agressive (41, 135, 162, 164, 165,171).

Il associe 2 contingents : un CCS et une composante fusocellulaire (\geq à 10%) ou sarcomateuse (Rhabdomyosarcome, ostéosarcome ou PNET) (41, 135, 164, 165,171).

Ils peuvent être pure (sans contingent épithélial et poser un problème de diagnostic différentiel avec une tumeur des tissu mou péricorticosurrénalien (41, 135, 164, 165,171).

D. Profils immunohistochimiques des tumeurs corticosurréaliennes

Les cellules des tumeurs de la corticosurrénale ont une expression nucléaire à l'anti Steroidogenic Factor 1 (SF1) et cytoplasmique des anticorps anti MelanA, anti Inhibine, anti Calrétinine (41,172-174).

Aucun de ces marqueurs ne permet pas de distinguer un adénome corticosurrénalien (ACS) d'un carcinome corticosurrénalien (CCS) (41,172-174).

Ces anticorps sont des marqueurs corticosurréaliens, leur expression permet d'affirmer l'origine primitive corticosurrénalienne (41,172-174).

Certains marqueurs neuroendocrines peuvent être exprimés tel que la synaptophysine et la neuron specific enolase (NSE) pouvant faire évoquer à tort le diagnostic de phéochromocytome ou de métastase d'une tumeur neuroendocrine (41,172-174).

Les anticorps anti EMA et anti chromogranine ne sont pas exprimés dans les tumeurs de la corticosurrénale permettant d'éliminer un phéochromocytome ou une métastase d'un carcinome (41,172-174).

Les cytokératines sont le plus souvent négatives mais certains clones peuvent parfois être exprimés faiblement ou en dot para nucléaire (41,172-174).

L'index de prolifération (Ki 67) est le plus souvent augmenté ($>$ 5%) dans les carcinomes corticosurréaliens, cependant il n'existe pas de cut-offs permettant de distinguer entre bénin et malin par simple estimation de l'index de prolifération.

Il a été démontré l'intérêt de l'estimation précise pour le choix de la thérapeutique et la stratification des carcinomes corticosurréaliens (41, 77, 162,164, 175,176)

E. Critères de malignité des tumeurs corticosurréaliennes

Les tumeurs de la corticosurrénale présentent des particularités morphologiques ou liées à l'âge de survenue, rendant parfois difficile le diagnostic de bénignité ou de malignité.

Chez l'adulte des systèmes de scores basés sur des critères histologiques validés tel que le **score de Weiss (annexe 6)** et le **score de Weiss modifié (annexe 7)**, permettent de distinguer la nature bénigne ou maligne des tumeurs de la corticosurrénale. Ces deux systèmes de "scoring" ne doivent pas être appliqués aux tumeurs corticosurréaliennes pédiatriques et aux tumeurs oncocytaires surréaliennes (41, 162,164).

Plus récemment le **score d'Helsinki (annexe 8)** a intégré l'estimation du pourcentage de l'index de prolifération (Ki 67), parmi les items devant être précisés afin de déterminer la nature bénigne ou maligne de la tumeur (41, 177,178).

D'autres auteurs utilisent un **arbre décisionnel** basé sur l'évaluation de l'intégrité de la trame réticulinique (**annexe 9**), la nécrose tumorale, l'index mitotique et l'invasion vasculaire (41, 179).

Le score de Lin-Weiss-Bisceglia (LWB) (**annexe 10**) ne devrait être appliqué que pour les formes oncocytaires pures, le score de Weiss sera utilisé pour les formes mixtes ou avec métaplasie oncocytaire (41, 159, 162,164).

Des études récentes suggèrent que le score d'Helsinki serait plus performant pour distinguer les formes malignes (41, 177,178).

Dans les tumeurs myxoïdes, les critères de Weiss sont difficilement applicables pour ces cas rares le score d'Helsinki peut être proposé comme alternative (41, 162, 164, 177,178),

Chez l'enfant, le diagnostic de malignité est plus difficile. Il peut y avoir des critères classiques de malignité : architecture diffuse, cellules éosinophiles, index mitotique élevé avec mitoses anormales, nécrose, invasion capsulaire, mais sans évolution péjorative.

Le score de Wieneke ou AFIP (**annexe 11**) intégrant d'autres critères, a été validé pour les tumeurs de la corticosurrénale de l'enfant (41, 162, 164, 180,181).

F. Autres Tumeurs corticosurréaliennes

1/ Myélolipome

Le plus souvent de découverte fortuite, entre 50 -70 ans, il représente 2,6% des tumeurs primitives de la surrénale, sa taille est variable, en moyenne 4–6 cm pouvant aller jusqu'à 38 cm (152, 182-184).

Il s'agit d'une lésion tumorale composée d'un tissu adipeux intriqué avec un tissu hématopoïétique dans des proportions variables et présentant les mêmes anomalies génétiques (182-184)

2/ Lymphomes

Les Lymphomes surréaliens primaires peuvent être uni ou bilatéraux. L'atteinte des ganglions lymphatiques para-aortiques doit être moins importante que la masse surréalienne (184-188).

Près de la moitié des cas, en particulier avec tumeurs bilatérales, présentent des symptômes concomitants d'insuffisance surréalienne (184-188)

L'atteinte secondaire surrénale par une leucémie ou un lymphome survient dans 20% des cas, alors que l'atteinte primaire est rare (184-188)

Le lymphome diffus à grandes cellules B, NOS, est le lymphome à cellules B le plus courant, mais d'autres types ont été décrit : Lymphome plasmablastique, lymphome de Burkitt, lymphome T périphérique, T NOS et à cellules NK / T de type nasal (184-188)

3/ Mélanome surréalien

Les critères diagnostiques essentiels sont la mise en évidence de la différenciation mélanocytaire et l'absence de preuve d'un mélanome antérieur ou synchrone en dehors de la glande surrénale (189,190)

4/ Autres tumeurs

D'autres tumeurs peuvent être décrites plus rarement : Tumeur corticomédullaire, hémangiome, sarcome d'Ewing, tumeur de la granulosa, tumeur de Leydig et tumeur adénomatoïde (191-198).

5.5. Tumeurs de la médullosurrénale

Représentées essentiellement par les phéochromocytomes chez l'adulte et les tumeurs neuroblastiques périphériques chez l'enfant.

A. Phéochromocytome

Le PCC se présente, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, comme une masse bien limitée, généralement non encapsulée ou plus rarement délimitée par une pseudo capsule, arrondie ou ovalaire (42, 43, 71, 72,123).

La tranche de section montre un aspect homogène ou hétérogène gris rosé à beige ou rouge brun.

Les tumeurs de grande taille présentent de fréquents remaniements nécrotico-hémorragiques et kystiques (42, 43, 71, 72,123)

On recherchera la présence d'autres nodules ou une hyperplasie médullaire diffuse pouvant indiquer un syndrome de susceptibilité génétique (42, 43,199-201).

L'hyperplasie médullaire diffuse est définie par l'extension du tissu chromaffine vers la queue de la surrénale et les jambages latéraux (3, 42, 43,202).

L'aspect histopathologique classiquement décrit, est celui de nids ou Zellballen. Ces nids sont bien délimités par un réseau fibro vasculaire (42, 43,199).

Les cellules sont polygonales pléomorphes, à limites tantôt nettes tantôt imprécises, à cytoplasme granuleux basophile, le noyau est rond ou ovalaire muni d'une chromatine fine d'aspect poivre et sel (42, 43,199)

Le pléomorphisme nucléaire et les inclusions cytoplasmiques intranucléaires sont notés.

Des dépôts de pseudo mélanine peuvent être retrouvés, s'ils sont diffus on parlera de PCC mélanotique (42, 43,199)

Les cellules peuvent être claires ou oncocytaires pouvant poser un problème diagnostique (42, 43,199)

Des remaniements fibreux, des foyers hémorragiques des dépôts d'hemosidérine ainsi que des globules hyalins intracytoplasmiques PAS positive, sont décrits. (42, 43,199)

L'index mitotique ne dépasse généralement pas 3/10 HPF, néanmoins il peut être plus marqué chez l'enfant (42, 43,199)

L'étude immunohistochimique des phéochromocytomes montre :

- L'expression cytoplasmique et granulaire de la Chromogranine A et permet le diagnostic des cas d'aspect atypique (42, 43,199, 204)
-
- La PS100 et le SOX10 sont exprimés par les cellules sus tentaculaires entourant les nids tumoraux (42, 43, 199,204, 205)
-
- Les anticorps anti pan cytokératines ne sont pas exprimés dans les phéochromocytomes, un seul auteur a décrit une telle expression sans que cela ne soit rapporté depuis (42, 43,199, 206-208)

1/ Corrélation des aspects histopathologiques et des mutations génétiques des phéochromocytomes

a) Mutation de SDHB

Une disposition en rosettes périvasculaires est observée dans 60% des PCC / PGL liés à la mutation de SDHB ⁽¹²³⁾.

La perte d'expression de SDHB, SDHA ou SDHD témoigne d'une altération du gène SDHx ⁽²⁰⁹⁻²¹¹⁾.

b) Syndrome VHL

Les PCC associés au VHL sont entourés d'une capsule vascularisée et présentent de nombreux petits capillaires entourant les « Zellballen » ^(42,43).

Les cellules sont à cytoplasme clair ou amphophile avec de nombreuses cellules sus tentaculaires ^(42, 43,211).

Le stroma est souvent abondant avec remaniements myxoïdes ou fibrohyalins, les globules hyalins sont généralement absents, des dépôts abondants de mélanine (Neuromélanine) sont parfois observés ^(42, 43,211).

On ne décrit pas d'hyperplasie de la médullosurrénale comme pour les NEM2 ^(42, 43,211)

Certains auteurs considèrent l'expression membranaire même focale de l'anticorps CA IX (1 à 2 cellules) serait corrélés à la présence d'une mutation de VHL avec une sensibilité de 89-92% et une spécificité de 78-96%, la VPN est de 93,9-98,5% et la VPP de 72-75%, ce qui permettrait un screening peu coûteux des patients devant bénéficier de la recherche de mutations de VHL ⁽²¹²⁾.

c) Syndrome NEM2

On peut observer des nodules multifocaux ou bilatéraux correspondant à des PCC ou une hyperplasie diffuse de la médullosurrénale ^(42, 43,211).

Les cellules tumorales ont un cytoplasme granulaire basophile abondant avec un rapport nucléo-cytoplasmique bas ^(42, 43,211).

Les globules hyalins intracytoplasmiques sont présents ^(42, 43,211).

Les cellules sont disposées en Zellballen, mais les cellules endothéliales des vaisseaux sont aplaties peu visibles donnant l'aspect d'une prolifération diffuse ^(42, 43,211)

On n'observe pas de capsule péri-tumorale ⁽²¹¹⁾

d) Syndrome NF1

On peut observer l'association à une composante neuroblastique ou ganglioneuromateuse correspondant à un PCC composite.

La perte d'expression de l'anticorps anti NF1 n'est pas pathognomonique de la présence de mutation de gène NF1, son utilisation pour le screening n'est pas recommandée ^(123,211).

e) Mutation de FH

La perte d'expression de l'anticorps anti FH est souvent détectée chez les patients déficients en gène FH ⁽²¹³⁾.

B. Tumeurs neuroblastiques périphériques

Les tumeurs neuroblastiques périphériques représentent la tumeur primitive de la surrénale la plus fréquente chez l'enfant ^(46,47).

Chez l'adulte, les TNP sont rares, représentant 1,5%-3,5% des incidentalomes, essentiellement des ganglioneuromes d'évolution bénigne ⁽²⁸⁾.

Les neuroblastomes et les ganglioneuroblastomes surrénaliens de l'adulte sont exceptionnels représentant 5,7% des TNP, ils sont de pronostic péjoratif ⁽²¹⁵⁾.

La classification histopathologique se base sur 3 paramètres permettant de classer ces tumeurs selon (**annexe 12**) ^(83,149-151, 216-221) :

- L'abondance du stroma schwannien,
- La présence de fond fibrillaire,
- La proportion de cellules matures (ganglionnaires).

Selon la classification de l'INPC (**annexe 12**) le spectre lésionnel des tumeurs neuroblastiques périphériques comporte ^(83,149-151, 216-221) :

- Les neuroblastomes (NB),
- Les ganglioneuroblastomes nodulaires (GNBn),
- Les ganglioneuroblastomes intermixés (GNBi)
- Les ganglioneuromes (GN).

Les TNP avec syndrome opsomyoclonique présentent des aspects histologiques particuliers. On observe une infiltration lymphocytaire avec parfois des follicules lymphoïdes, indiquant une réponse immunitaire sous-jacente ^(222,223).

1/ Les neuroblastomes :

Se présentent comme une masse de consistance molle remaniée par des foyers hémorragiques, nécrotiques, et des calcifications en proportions variables ^(83,219).

a) Neuroblastome à *stroma pauvre indifférencié* :

Il s'agit de plages de cellules rondes neuroblastiques sans aucun prolongement neurofibrillaire ou « neuropile ». ^(83,219)

b) Neuroblastome à *stroma pauvre peu différencié* :

Le neuroblastome peu différencié est défini par la présence de neuropiles, un territoire suffit pour poser le diagnostic ^(83,219)

c) Neuroblastome à *stroma pauvre en voie de différenciation* :

Le stroma schwannien associé, reste inférieur à 50 %. Les cellules présentent différents stades de maturation, avec une différenciation synchrone nucléaire et cytoplasmique ^(83,219)

Il faut et il suffit qu'au moins 5 % des cellules soient de type ganglionnaire ⁽²¹⁹⁾.

Par définition on parlera de cellule ganglionnaire si la surface du cytoplasme est 3 fois supérieure à celle du noyau.

Dans ce cas le noyau est excentré, muni d'un gros nucléole central

2/ Les ganglioneuroblastomes :

Le plus souvent homogènes de consistance plus ferme que les neuroblastomes, ils peuvent montrer à la coupe un ou plusieurs nodules tranchant avec le tissu tumoral.

Les calcifications sont fréquentes ^(219,221).

a) Ganglioneuroblastome à stroma composite riche et pauvre, mélangé :

Essentiellement constitué d'un stroma schwannien qui représente plus de 50%, sur lequel on retrouve de petits îlots ou amas de 10 à 30 cellules tumorales présentant un aspect de différenciation variée mais souvent avec des cellules tumorales de type ganglionnaire dispersées dans un fond fibrillaire bien visible ^(150, 219,221).

b) Ganglioneuroblastome à stroma composite de type nodulaire, *classique* :

Le ganglioneuroblastome à stroma composite de type nodulaire possède un seul nodule macroscopiquement visible possédant une limite abrupte réalisant un « bord poussant » avec la composante non nodulaire de la tumeur qui montre un aspect de ganglioneurome ou de ganglioneuroblastome mélangé ^(151, 216,218, 219,221).

Dans le nodule, la tumeur est exclusivement faite de neuroblastes à différents stades de maturation pouvant donc être indifférenciée, peu différenciée ou différenciant.

c) Ganglioneuroblastome à stroma composite de type nodulaire, *variant* :

Deux variantes sont décrites : à nodules multiples ou à nodule de grande taille.

Le stroma schwannien peut être minoritaire (<50%) mais avec une démarcation nette entre le nodule uniquement composé de neuroblastes et le stroma ^(151, 216,218, 219,221).

3/ Les ganglioneuromes :

L'aspect est celui d'une masse encapsulée de consistance ferme fasciculée grisâtre.

Ce sont des tumeurs bénignes situées à l'extrémité du spectre des Tumeurs Neuroblastiques Périphériques.

Le stroma schwannien est très largement majoritaire ^(149, 219,221).

a) Ganglioneurome mature :

Les cellules de type ganglionnaire isolées parmi le contingent schwannien

b) Ganglioneurome maturant :

Très rare, défini par la présence de rares cellules peu différenciées sans neuropiles.

4/ Tumeurs neuroblastiques périphériques NOS :

Des modifications de la tumeur telles que des calcifications massives, une nécrose étendue spontanée, des artéfacts liés au type de prélèvement (écrasement) ou des remaniements post chimiothérapie empêchent de classer la tumeur, on parle dans ce cas de tumeur TNP NOS ou Neuroblastome NOS ^(83, 219,221)

- La seule indication de l'immunohistochimie dans les tumeurs neuroblastiques périphériques (TNP) est le neuroblastome indifférencié qui se présente comme une

tumeur à cellules rondes, en utilisant un panel d'anticorps mutuellement exclusifs : CD99, Myogénine, Desmine, CD45 ne sont pas exprimés ^(83,219).

L'expression nucléaire diffuse de l'anticorps anti PHOX2B est spécifique des TNP, elle permet de poser le diagnostic et de détecter deux fois plus de localisation ostéoméduillaire que l'étude morphologique seule ⁽²²⁴⁻²²⁷⁾.

C. Phéochromocytome composite

C'est une tumeur rare, représentant 3% à 9% de tous les PCC.

Ils peuvent être associés à une NF1 ou plus rarement une NEM2 ou un VHL ⁽²²⁸⁾.

La tumeur est composée de 02 contingents différents et intriqués :

- Un contingent correspondant à un phéochromocytome, exprimant chromogranine A et synaptophysine ⁽²²⁸⁾
- Un contingent correspondant soit à un ganglioneurome, dans 70 à 80% des cas composites, soit un ganglioneuroblastome dans 10 à 20% soit rarement un neuroblastome ou une tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques ⁽²²⁸⁾. Les cellules ganglionnaires expriment la chromogranine A et synaptophysine, les cellules de Schwann expriment la PS100 ⁽²²⁸⁾.

Par consensus il est nécessaire au diagnostic d'avoir la présence d'au moins 5 % de la composante phéochromocytome et d'au moins 5 % l'autre composante (ganglioneurome ou ganglioneuroblastome ou neuroblastome ou MPNST) ⁽²²⁸⁾

6. Diagnostics différentiels des tumeurs surrenaliennes

Les tumeurs surrenaliennes peuvent présenter des aspects morphologiques déroutant, l'apport des données cliniques, biologiques et radiologiques ainsi qu'une utilisation rationnelle d'un panel d'anticorps mutuellement exclusifs permet de redresser le diagnostic.

Certains centres d'expertise en pathologie surrenalienne retrouvent 9 à 13 % de discordance avec le premier diagnostic ^(229,230).

En utilisant les données cliniques, biologiques, radiologiques, macroscopiques, histologiques et un panel d'anticorps mutuellement exclusif, les erreurs ou retards diagnostiques peuvent être réduits ^(172,174).

Les métastases étant les tumeurs malignes les plus fréquentes dans cette localisation, la nature primitive ou secondaire de la lésion devra être précisée (tab. 7).

Si la lésion est primitive on précisera l'origine corticosurrenalienne ou médullosurrenalienne (tab. 7).

En cas de tumeurs corticosurrenaliennes, l'utilisation de scores prédictifs de malignité adaptés (voir scores histopronostiques) permet de déterminer la malignité ou la bénignité de la lésion.

Tableau 7 : Panels d'anticorps permettant de distinguer les tumeurs primitives surrenaliennes des métastases les plus fréquentes (adapté de 172,174).

anticorps	TCS	PCC	RCC	CHC	Mélanome
Chromogranine	-	+++	-	-	R
Synaptophysine	++	+++	-	-	R
PS100 / SOX10	-	+ CST	-	-	+++
SF1	++	-	-	-	R
MelanA	+	-	-	-	+++
Inhibin	+	-	-	-	+/-
Calretenine	+	-	-	-	-
EMA	-	-	+	+/-	-
AE1/AE3	+/-	-	+	+	+/-
PAX8	-	-	++	-	-
Ag Hépatocyttaire	-	-	-	++	-

CHC : carcinome hépatocellulaire, PCC ; phéochromocytome, RCC : carcinome à cellules claires du rein, R : rarement, TCS : tumeur corticosurrénaliennne.

7. Facteurs pronostiques

7.1. Facteurs pronostiques des adénomes corticosurréaliens

Le pronostic des adénomes corticosurréaliens est bon après exérèse ⁽²⁶⁾.

Il dépend essentiellement de la qualité de prise en charge des conséquences des sécrétions associées (hypercorticisme +/- hyperaldostéronisme, facteur de risque cardiovasculaire, fibrillation auriculaire, ostéoporose...) ^(26,231-233).

7.2. Facteurs pronostiques des carcinomes corticosurréaliens de l'adulte

Le taux de survie globale à 5 ans associé au CCS est de 37 à 47% ^(40,41)

Plusieurs facteurs pronostiques et prédictifs du CCS ont été identifiés :

A. Qualité de l'exérèse chirurgicale

La résection complète en monobloc de la tumeur (R0), chez les patients non métastatiques est le préalable à toute chance de guérison ^(130,234).

D'un autre côté, une rupture capsulaire per opératoire, une résection R2 de même qu'une résection R1 sont des facteurs prédictifs de récides locales et de mauvais pronostic ^(130,234).

B. Hypercorticisme clinique

Est un facteur pronostique défavorable chez les patients ayant bénéficié d'une résection complète ^(40, 41,235).

C. Scores histopronostiques

Plusieurs scores multiparamétriques sont utilisés afin d'affirmer la malignité mais aussi comme facteurs histopronostiques de récive ou de risque de métastases des carcinomes corticosurréaliens (CCS).

En pratique, le score de Weiss est le plus utilisé pour le diagnostic de malignité. D'autres scores présentent un intérêt au moins égal et sont plus simples d'utilisation

tel que le score de Weiss modifié, le score d'Helsinki et le score d'Helsinki modifié. (41, 162, 164, 177,178).

Le score de Weiss ne peut être appliqué pour les CCS oncocytaires, en raison de la présence constante de cytoplasme éosinophile, d'une architecture diffuse et d'atypies nucléaires (41).

Le score de Lin – Weiss – Bisceglia est validé pour les tumeurs oncocytaires, ainsi que le score d'Helsinki (41, 162, 164, 177,178).

La survie globale des CCS oncocytaires serait meilleure que celle des CCS conventionnels (154-161).

Le score de Weiss est difficilement applicable pour les CCS myxoïdes, le score d'Helsinki modifié serait le plus adapté pour ces cas (41).

Le score d'Helsinki modifié serait un facteur histopronostique plus performant que le score de Weiss et aurait l'avantage d'être applicable aux CCS oncocytaires et myxoïdes (157, 177,178).

Un score basé sur la désorganisation de la trame réticulinique, des critères histologiques et l'index mitotique peut être utilisé. Ce score serait également pronostique (179, 236).

D. Index mitotique

L'index mitotique (IM) peut être utilisé pour grader les CCS (41, 77,237) :

- Les carcinomes de bas grade < 20 mitoses pour 50 champs /HPF.
- Les carcinomes de haut grade ≥ 20 mitoses pour 50 champs /HPF.

L'utilisation de l'anticorps anti PHH3 n'aurait d'intérêt que dans les CCS avec un index mitotique bas (238).

E. Index de prolifération (KI67)

L'évaluation de l'index de prolifération (Ki 67) permet une stratification du risque de récurrence des CCS (41,77).

Plusieurs Cut-offs ont été proposés, mais les dernières recommandations ont validé des cut-offs : <10 %, 10–19%, >20% (41,77,130).

F. Stade TNM

Les dernières recommandations préconisent l'utilisation de la classification pTNM selon ENSAT 2008, celle-ci a été intégrée dans la dernière classification TNM de UICC 2017 avec des modifications minimales (**annexe 13**) (41, 77,130).

G. Stratification du risque

Pour les stades avancés, la classification de l'ENSAT modifiée (mENSAT) en 2015 avec une stratification du risque intégrant les paramètres GRAS (Grading par KI67, statut de résection, âge, sécrétion) semblait prometteuse (**annexe14**) (239,240)

Plus récemment deux études, ont démontré l'intérêt pronostique des paramètres GRAS même dans des stades moins avancés (241).

Récemment le cumulative GRAS et le SGRAS ont été proposés. (**Annexe15**) (242,243).

H. Autres facteurs pronostiques

Une expression intense de SF1, par immunohistochimie, est corrélée à un mauvais pronostic (41).

L'expression nucléaire de beta caténine et la surexpression de P53 sont associés à un mauvais pronostic (120).

Des données génomiques classent les CCS en 2 sous-groupes moléculaires principaux (C1A et C1B), ou 3 classes de risques avec des différences de survie significatives (41, 97,244).

L'expression BUB1B / PINK1 et la méthylation G0S2 serait des marqueurs de mauvais pronostic (245).

7.3. Facteurs pronostiques des carcinomes corticosurréaliens de l'enfant

Chez l'enfant, l'évolution des carcinomes corticosurréaliens est imprévisible, 90% des tumeurs corticosurréaliennes pédiatriques sont étiquetées CCS, néanmoins 70% sont d'évolution bénigne, il est donc préférable d'utiliser le terme générique de tumeurs corticosurréaliennes pédiatriques plutôt que de CCS (246-249)

Différentes études rapportent des facteurs pronostiques particuliers à cette population :

A. Qualité de l'exérèse chirurgicale

La résection complète en monobloc de la tumeur (R0), n'est obtenue que dans 50% des cas localisés. Chez les patients non métastatiques elle est corrélée à un meilleur pronostic (246, 250-253).

B. Hypersécrétion hormonale clinique

Contrairement à l'adulte, les tumeurs fonctionnelles de l'enfant ne sont pas corrélées à une évolution défavorable (246, 250-253)

C. Scores histopronostiques

Les scores histopronostiques développés pour l'adulte ne sont pas adaptés aux CCS de l'enfant (162, 164,180, 246-251).

Le score de Wieneke est validé pour la population pédiatrique avec une bonne corrélation pronostique (162, 164,180, 246-251).

D. Age

L'âge de découverte \leq 4ans est un facteur de bon pronostic, à l'inverse un âge supérieur à 10 -12 ans est de mauvais pronostic (246, 250-253)

E. Présence de métastase au diagnostic

La présence de métastase au diagnostic est de mauvais pronostic (246, 252,253)

F. Dimensions tumorales

Un volume tumoral $>200 \text{ cm}^3$, un poids $> 400\text{g}$, une taille $> 10.5\text{cm}$ seraient corrélés à un mauvais pronostic ^(246, 252,253)

G. Métastase ganglionnaire et invasion locorégionale

La présence de métastase ganglionnaire ou d'invasion locorégionale est corrélée à un pronostic péjoratif ^(246, 252,253)

H. Stade

Les stades TNM de l'UICC/AJCC ou ENSAT ne sont pas adaptés aux CCS pédiatriques.

Le stade proposé par le registre international des tumeurs corticosurréaliennes pédiatriques (IPATR), adopté par le COG, semble être le plus utilisé même s'il n'intègre pas tous les facteurs de risques validés (**annexe 16**) ^(246, 252)

7.4. Facteurs pronostiques des phéochromocytomes

Classiquement, le seul critère de malignité d'un phéochromocytome était la métastase dans un organe ne comportant pas de cellules chromaffines, cependant la dernière classification OMS des tumeurs endocrines considère que tous les PCC sont malins avec un potentiel métastatique estimé entre 10 et 15% ⁽³¹⁾.

A. Scores histopronostiques

Différents scores histopronostiques ont été proposés pour tenter de déterminer le potentiel métastatique des PCC ⁽²⁵⁴⁻²⁵⁹⁾ :

1/ Score PASS

Le score PASS (**annexe 17**) ou "Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score" comporte 12 paramètres histologiques cumulant 20 points ⁽²⁵⁴⁾.

Un score ≥ 4 serait corrélé à un potentiel métastatique (Potential malignant behavior), un score < 4 indiquerait l'absence de potentiel métastatique.

Ce score a été développé pour les PCC uniquement ⁽²⁵⁴⁾, même si certains auteurs l'ont appliqué pour les PGL ⁽²⁵⁵⁾.

Le score PASS souffre d'une importante variabilité d'interprétation intra- et inter-observateurs, au vu des critères histologiques subjectifs et peu reproductibles ⁽⁷⁷⁾, cependant il est souhaitable de détailler ces items dans le compte rendu anatomopathologique.

2/ Score GAPP

Le score GAPP (**annexe 18**) ou "Grading of Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma", adapté aux PCC et aux PGL, intègre en plus des paramètres histologiques, le KI67 et le type de catécholamine sécrétée cumulant 10 points ^(257,258)

Ce score propose la notion de grade, avec une augmentation du risque métastatique selon le degré de différenciation : bien, moyennement, peu différencié.

L'avantage de ce score est qu'il intègre des critères objectifs et reproductibles. Cependant, l'une des limites de ce score est qu'il n'intègre pas le statut SDHB qui est corrélé à un risque métastatique plus important dans les PGL et plus rarement les PCC.

3/ Score GAPP modifié

Le score GAPP modifié ou M-GAPP (**annexe 19**) reprend en grande partie le GAPP, sans la densité cellulaire, mais rajoute la perte d'expression de SDHB par immunohistochimie ⁽²⁵⁹⁾.

Un M-GAPP score < 3 serait de faible potentiel métastatique (9%), alors qu'un M-GAPP score ≥ 3 serait de potentiel métastatique élevé (52%) ⁽²⁵⁹⁾.

4/ Score COPP

Le score COPP ou « composite score PCC/PGL » (**annexe 20**) intègre la taille tumorale, des paramètres histologiques ainsi que la perte d'expression de PS100 et SDHB en immunohistochimie.

Un score ≥ 3 indiquerait un risque élevé de métastases ⁽²⁶⁰⁾.

5/ Score ASES

Le score ASES (**annexe 21**) intègre 4 items cliniques : âge, taille de la tumeur, tumeur extra-surrénalienne et le type de sécrétion. Si score >2 le risque métastatique serait élevé ⁽²⁶¹⁾.

6/ Score SGAP

Récemment, le score SGAP, (**annexe 22**) intègre 4 items : taille > 5 cm, âge ≤ 35 ans, PASS ≥ 3, test génétique positif. Ce score définit des groupes de faible risque, risque intermédiaire et haut risque de récurrence ⁽²⁶²⁾.

B. Valeurs des scores histopronostiques des phéochromocytomes

Une méta-analyse récente a comparé les VPP et VPN des scores PASS et GAPP, les résultats montrent que ces deux scores ont une VPN élevée, suggérant l'absence de risque métastatique si PASS < 4 ou GAPP < 3 ^(255,263).

Par contre, leur VPP étant minime, un score PASS ≥ 4 ou un score GAPP ≥ 3 ne donne pas d'indication aux cliniciens, sur le potentiel métastatique du PCC et ne devrait donc pas influencer sur la conduite à tenir et le suivi de ces patients ^(265,263).

Les scores PASS et GAPP seraient souvent surestimés dans les PCC sur NEM2A, il est préférable de ne pas le préciser dans ce cadre ⁽²⁶⁴⁾.

Le score MGAPP, présente une VPN moins importante que les autres scores, et une VPP moindre pour le potentiel métastatique ⁽²⁶³⁾.

Le score COPP, présente une VPN aussi importante que les autres scores, mais possède une VPP moindre pour le potentiel métastatique au vu du peu de cas rapportés dans l'étude ⁽²⁶³⁾.

Le score ASES, présente une VPN presque équivalente aux autres scores, mais possède la plus faible VPP pour le potentiel métastatique ⁽²⁶³⁾.

C. Stade TNM

L'AJCC a proposé une classification TNM pour les PCC (**annexe 23**)⁽²⁶⁵⁾, Elle est identique à la classification TNM UICC des carcinomes corticosurrénaux intégrés dans la 8^{ème} édition, même si cette dernière exclue de son champ d'application les PCC et les TNP⁽²⁶⁶⁾.

L'International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) a proposé d'intégrer le TNM AJCC dans les comptes rendus standardisés d'anatomie pathologique⁽¹³⁶⁾.

D. Autres facteurs pronostiques

Une taille tumorale > 5 cm serait corrélée à un potentiel métastatique⁽⁴³⁾.

Un taux élevé de méthoxytyramine serait corrélé au potentiel métastatique des phéochromocytomes⁽⁴³⁾

La perte d'expression de SDHB en immunohistochimie serait corrélée à un mauvais pronostic.^(43, 267,268)

Plusieurs mutations seraient corrélées à un potentiel métastatique telles que : Nmyc, CYO5B, VCL, TERT, ATRX, SDHD, MAX, FH, SLC25A11, MAML3 ...^(43, 267,268)

Les métastases sont plus fréquentes dans les tumeurs du cluster 1 (norépinephrine) que dans les tumeurs du cluster 2 (épinéphrine) (tab. 3)^(43, 267,268)

7.5. Facteurs pronostiques des tumeurs neuroblastiques périphériques

A. Classification TNM

Il n'y a pas de classification TNM pour les tumeurs neuroblastiques périphériques⁽⁸³⁾.

B. Age

Tous les systèmes de stratification des groupes de risque (INRG, COG, GPOH) tiennent compte de l'âge au diagnostic avec des seuils parfois différents^(83,269-276).

Des études ont montré une survie à 5 ans de 83 % pour les enfants de moins d'un an, de 67,9% pour les 12 à 18 mois et 38,3% pour les enfants de plus de 18 mois.

Ces résultats doivent refléter des mécanismes moléculaires différents dans les tumeurs des patients jeunes par rapport aux patients plus âgés⁽²⁷¹⁾.

C. Index Mitotique et Caryorhexique MKI

Une appréciation semi-quantitative du nombre de mitoses et de cellules en caryorrhexis ou MKI est réalisée sur au moins 5 000 cellules neuroblastiques^(83,272).

Les cut-offs sont :

- MKI faible <100/5000 cellules (< 2 %),
- MKI intermédiaire 100 - 200 (2 à 4 %)
- MKI haut > 200 (> 4 %).

Le MKI sera réalisé, sur biopsie représentative ou pièce opératoire, avant tout traitement. Il n'est pas recommandé de le faire sur ponction-biopsie osseuse^(127,128).

D. Marqueurs biochimiques

Des taux sériques élevés de NSE > 100 ng/ml, un rapport VMA/HVA < 1.0, une ferritinémie > 90 ng/ ml, un taux de LDH > 1400 IU/L, sont associés à un mauvais pronostic^(83, 277,278).

E. Classification de l'INPC

La classification histopronostique de l'INPC (**annexe 24**) basée sur l'âge, le type histologique et le MKI, permet de classer les TNP en histologie favorable (FH) ou défavorable (UH) ^(83, 269–276).

De façon générale des cellules tumorales différenciées ou en voie de différenciation, un âge plus jeune (<18 mois) et MKI faible (<2%) sont associés à une histologie favorable. Des cellules tumorales peu différenciées, âge > 5 ans et un MKI élevé (> 4%) sont associés à une histologie défavorable ^(83, 269–276)

Seuls les patients non prétraités, opérés d'emblée peuvent bénéficier de cette classification ^(83, 269–276)

F. Stades

L'extension locorégionale ou métastatique initiale de la tumeur est un critère de pronostic fondamental, il existe deux classifications ⁽⁸³⁾ :

- Le système international de stadification du neuroblastome ou International Neuroblastoma Staging System (INSS) (**annexe 25**) a été développé en tenant compte de la qualité de résection chirurgicale, de la topographie ganglionnaire, de l'extension à la ligne médiane du corps et les métastases. Il définit 6 stades, cette classification tend à être remplacée par celle de l'INRG.
- La classification l'International Neuroblastoma Risk Group (INRG) permet une stadification avant le traitement plutôt qu'une stadification post-chirurgicale. Elle définit 4 stades INRG Staging System (INRGSS) (**annexe 26**) basés sur des critères radiologiques définissant des facteurs de risque (IDRF)

G. Anomalies moléculaires

1/ Statut N-Myc

L'amplification de N-Myc est l'un des facteurs de risque indépendants les plus puissants de mauvais pronostic ⁽⁸³⁾. Elle est souvent corrélée aux neuroblastomes peu différenciés et indifférenciés, MKI haut et aux cellules à nucléole proéminent "bull's-eye" ^(279,280).

L'amplification du gène N-Myc est de mauvais pronostic dans les tumeurs localisées et les stades 4 de moins de 1 an ⁽⁸³⁾. A noter qu'un sous-groupe de tumeurs amplifiées Nmyc n'exprime pas la protéine N-Myc et présente une histologie favorable et un bon pronostic pour ces cas, la morphologie l'emporte sur la génétique ^(221,279,280)

2/ Expression Protéique de C myc

Un sous-ensemble de neuroblastomes avec histologie défavorable, aux cellules à nucléole proéminent et un MKI élevé, mais sans amplification du gène Nmyc ou d'expression de la protéine Nmyc, montre l'expression de C myc et ont un mauvais pronostic, semblable au Nmyc amplifiés ⁽²²¹⁾

3/ ALK

Environ 20% des neuroblastomes ont une amplification de ALK, 5% à 10% ont des mutations activatrices ponctuelles ^(83,221).

4/Activation de la télomérase

Certains NB activent la voie alternative d'allongement des télomères (ALT).

a) Réarrangements TERT

Retrouvés dans 20% à 30% des neuroblastomes à haut risque, retrouvés à tout âge, associés ou non à une amplification de Nmyc. Ils sont associés à un phénotype agressif ^(83,221)

b) Perte d'expression d'ATRX

Dans les TNP des enfants plus âgés > 5ans, d'histologie défavorable, sans amplification de Nmyc, elle est associée à un mauvais pronostic ^(83,221)

5/ Ploïdie

Des altérations quantitatives portant sur des gains ou des pertes de matériel chromosomique ont été décrites dans le neuroblastome.

Ces altérations peuvent porter sur ^(83,281) :

- Hyperdiploïdie ou pseudo triploïdie, qui sont fréquentes dans les NB des enfants de moins d'un an et dans les tumeurs localisées, sont associées à un bon pronostic.
- Une di- ou tétraploïdie, observée plus fréquemment dans les stades avancés, est associée à un mauvais pronostic.

6/ Altérations structurales

Des marqueurs génétiques récurrents sont observés dans le neuroblastome permettant de définir des sous-types génétiques avec des évolutions cliniques distinctes (Tab. 8) ⁽²⁸¹⁾ :

- **Type 1 = numérique** : gains ou des pertes de chromosomes entiers : correspondant aux tumeurs localisées, d'histologie favorable, chez le nourrisson, d'excellent pronostic.
- **Type 2 = segmentaire** : déséquilibres chromosomiques partiels : La délétion ou la perte d'hétérozygotie 1p, un gain de la région 17q ou la délétion ou la perte d'hétérozygotie 11q sont des altérations segmentaires chromosomiques associées à un mauvais pronostic ⁽¹¹⁰⁾. On l'observe chez des patients avec un âge plus élevé, ayant des tumeurs de stade avancé et un pronostic défavorable ;
- **Type 3 = amplification de l'oncogène Nmyc** : associées à un pronostic encore plus sombre.

Tableau 8 : Principaux types d'altérations génétiques des neuroblastomes ⁽²⁸¹⁾

Type 1 = type numérique	Type 2 = type segmentaire	Type 3 = Amplification de NMYC
< 1 an, Bon pronostic Stades localisés 1, 2 ou 4S Gains et pertes de chromosomes entiers Nmyc non amplifié	3 ou 4 ans Pronostic intermédiaire Stade 2, 3 ou 4 Gain et perte de segments chromosomiques : 17q+, 11q-, 1p-, autres Nmyc non amplifié	Mauvais pronostic Stade 3 ou 4 Amplification de Nmyc

H. Stratification du risque

1/ Stratification du risque selon l'INRGSS

Le stade INRG, l'âge, le type histologique l'altération de 11q, le degré de ploïdie le statut Nmyc sont intégrés dans le système de stratification du risque des neuroblastomes « INRGSS ».

Les taux de survie à 5 ans sont > 85% pour les patients à très faible risque, > 75% à 85% pour les patients à faible risque, de 50 à 75% pour les patients à risque intermédiaire et < 50% pour les patients à haut risque ⁽⁸³⁾.

2/ Stratification du risque selon le GPOH

Intègre les données des stades INSS et INRG, l'Age, le statut Nmyc et la délétion de 1p classe les patients en bas risque, risque intermédiaire et haut risque ⁽⁸⁴⁾.

3/ Stratification du risque selon le COG

Le COG a révisé actuellement sa classification pour incorporer l'INRGSS et inclure des biomarqueurs supplémentaires (Altérations segmentaires ...) ⁽²⁸³⁾

I. Neuroblastomes d'histologie défavorable « ultra haut risque »

Certains auteurs proposent une classification en sous-groupes des NB de haut risque de pronostic différent, en se basant sur un panel limité d'anticorps : Nmyc/Cmyc/Pan myc, ATRX, TERT (Tab. 9) ⁽²⁸⁰⁾.

L'intérêt étant de distinguer les patients non-répondeurs aux traitements conventionnels (sous-groupes MYC, TERT et ALT), des répondeurs (sous-groupe nul), avant le début du traitement ⁽²⁸⁰⁾.

Tableau 9 : Proposition de classification en sous groupes des neuroblastome à haut risque ⁽²⁸⁰⁾.

groupe	Sous-groupe	IHC			histologie	Réponse TRT
		Pan MYC	TERT	ATRX		
MYC	MYC	+++	+ ou -	+	Nucléole proéminent	mauvaise
Non MYC	TERT	-	+++	+	conventionnel	mauvaise
	ALT	-	-	-	conventionnel	mauvaise
	Nul	-	-	+	conventionnel	meilleur

D'autres auteurs ont étudié les altérations des voies de RAS et P53 et de l'activation des télomérases pour déterminer des sous-groupes d'évolutions cliniques différentes dans les neuroblastomes de haut risque (fig. 7) ⁽²⁸²⁾

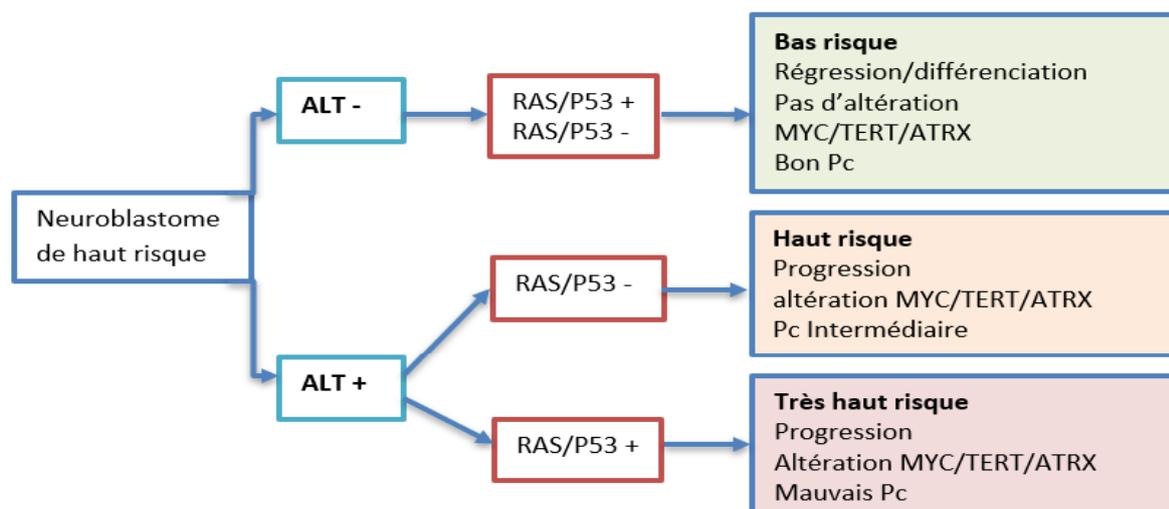


Figure 7 : Proposition de sous-groupes cliniques de neuroblastomes définis par les altérations de ALT et des voies RAS et p53. (adapté de 282)

J. Nomogramme clinico-biologique des neuroblastomes

Un nomogramme en ligne utilisant des facteurs cliniques et biologiques pour prédire la survie des enfants de plus de 18 mois diagnostiqués avec un neuroblastome à haut risque a été validé par l'INRG ⁽²⁷⁸⁾.

Il prend en considération les données suivantes :

- Statut Nmyc : amplifié, non amplifié, non connu.
- Localisation ostéoméduillaire : présente, absente, non évaluée.
- Taux de LDH : Valeur absolue en UI/l.

Pour chaque item des points sont obtenus, le total de points correspond à une probabilité de survie globale à 3 ans.

K. La réponse au traitement

La réponse métastatique, évaluée à la fin du traitement d'induction par scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine (MIBG), a été identifiée comme facteur pronostique par les groupes COG et SIOPEN, quel que soit le score utilisé, Curie ou SIOPEN ^(271,284).

8. Traitements

8.1. Traitement des tumeurs corticosurréaliennes

L'indication chirurgicale est posée d'emblée pour les tumeurs fonctionnelles : adénomes de Conn, adénomes de Cushing et adénomes virilisants ⁽²⁸⁴⁾.

Les adénomes de Conn et adénomes associés à un syndrome de Cushing infra clinique présentent une augmentation de la morbi-mortalité, d'où l'intérêt de discuter chez ces patients l'indication opératoire ^(275,276)

Les tumeurs surréaliennes ≤ 6 cm sans signes de malignité peuvent être opérées par laparoscopie ou rétro-péritonéoscopie. Pour les tumeurs ≥ 6 cm, la voie classique est préférée aux vues du risque de malignité ⁽²⁸⁴⁾.

Une étude chirurgicale comparative ⁽²⁵⁵⁾ repousse les limites de l'abord coelioscopique, à 8 ou 10 cm, en l'absence de signe d'agression locorégionale (imagerie ou peropératoire).

Pour les tumeurs de 4 à 6 cm, l'indication de la chirurgie est décidée en fonction des critères individuels du patient ⁽²⁸⁴⁾.

Il n'y a pas d'indication de chirurgie dans les myélolipomes et kystes surréaliens asymptomatiques ⁽²⁸⁴⁾.

Les masses asymptomatiques non fonctionnelles de moins de < 4 cm sans critères de malignité ne doivent pas être opérées, une simple surveillance de l'évolution volumétrique et hormonale est recommandée.

L'indication de la chirurgie devrait être décidée en RCP ⁽²⁸⁴⁾.

La progression de l'adénome vers le carcinome, suspectée par les changements de caractéristiques radiologiques et/ou biologiques est rarement décrite, la stratégie thérapeutique sera adaptée au stade.

Le choix du protocole thérapeutique des **Carcinomes corticosurréaliens (CCS)** dépend de la stratification du risque de récurrence (**annexe 27**) qui repose sur le stade, le Ki 67 pour un seuil de 10% et 20 % et le score histopronostique de Weiss.

A. Carcinomes corticosurrénaux « localisés a priori résectables »

1/ La chirurgie

La chirurgie est essentielle pour le traitement des carcinomes corticosurrénaux (CCS).

La chirurgie par laparotomie est le traitement standard pour tous les patients ayant un CCS « localisé a priori résectable » (stade I-II) et localement avancé (stade III) ⁽⁷⁷⁾.

2/ Traitement adjuvant

Le mitotane est le traitement médicamenteux de référence, il agit en perturbant l'expression des gènes de stéroïdogénèse et sur la structure même de la membrane mitochondriale.

Les dernières recommandations de l'ESE-ENSAT préconisent l'utilisation de mitotane en adjuvant chez les patients à risque de récurrence élevé (stade III, ou résection R1-RX, et / ou Ki-67 > 10%) ⁽⁷⁷⁾.

Le traitement adjuvant doit être discuté chez les patients à faible risque de récurrence (stade I / II, Résection R0 et indice Ki-67 10%) ⁽⁷⁷⁾.

La radiothérapie en adjuvant associée au mitotane, peut être discutée chez les patients avec résection R1 ou RX ou au stade III ⁽⁷⁷⁾.

L'utilisation de cytotoxiques (cisplatine + étoposide) en adjuvant dans les formes localisées, pour les patients à très haut risque de récurrence, est en cours d'étude dans un essai randomisé ⁽⁷⁷⁾.

B. Carcinomes corticosurrénaux métastatiques

Le traitement de première intention avec du mitotane seul ou du mitotane plus chimiothérapie est recommandé. L'association étoposide, doxorubicine, cisplatine et mitotane (EDP-M) est le traitement de première intention ⁽⁷⁷⁾.

Chez certains patients (par ex. Faible risque et/ou maladie plus indolente), la monothérapie au mitotane peut être envisagée avec adjonction d'EDP en cas de progression ⁽⁷⁷⁾.

La chirurgie y compris de la tumeur primitive, peut être envisagée chez tous les patients oligo-métastatiques si une résection complète de toutes les lésions est possible.

Les patients avec une évolution de la maladie indolente ou contrôlée sous traitement, pourraient être éligibles à la chirurgie ⁽⁷⁷⁾.

La résection peut également être indiquée dans de rares cas de sécrétions hormonales symptomatiques, ne répondant pas au traitement médicamenteux ⁽⁷⁷⁾.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) et les inhibiteurs du récepteur de l'IGF1 ont été étudiés en deuxième ligne des CCS avancés, les résultats sont globalement décevants ⁽⁷⁷⁾.

L'immunothérapie donne des résultats encourageants pour certains patients ⁽⁷⁷⁾.

C. Carcinomes corticosurrénaux de l'enfant

La distinction entre ACS et CCS reste difficile à évaluer chez l'enfant, la résection chirurgicale quand elle est possible et reste le traitement de choix.

Certains auteurs ont proposé une approche en deux étapes incluant le stade et cinq critères anatomopathologiques pour guider le traitement adjuvant dans les tumeurs corticosurrénales pédiatriques (**annexe 28**)⁽²⁸⁷⁾

8.2. Traitement des phéochromocytomes

Le traitement de référence des phéochromocytomes (PCC) est la chirurgie^(77,285)

En cas de PCC unilatéral < 6 cm, une surrénalectomie laparoscopique est indiquée.

Pour les PCC > 6 cm et/ou en présence de métastases, une chirurgie ouverte doit être réalisée⁽²⁸⁵⁾. Cependant en l'absence de signe d'agressivité locorégionale l'abord coelioscopique peut être tenté pour des lésions de 6 à 10 cm d'après Baazizi et al⁽²⁸⁶⁾.

Un traitement médical (alpha bloquant) préopératoire est associé pour éviter les fluctuations tensionnelles en per opératoire⁽²⁸⁵⁾.

Dans le PCC héréditaire bilatéral, une résection avec préservation d'au moins un tiers d'un parenchyme unilatéral doit être réalisée afin d'éviter l'insuffisance surrénalienne postopératoire⁽⁷⁷⁾.

La stratégie thérapeutique des PCC métastatiques doit être discutée au cas par cas en RCP, avec pour objectif le contrôle de la sécrétion excessive de catécholamines, de l'effet de masse en prenant en compte la qualité de vie des patients.

Les choix thérapeutiques comprennent une surveillance avec alpha-bloquant, thérapies locorégionales, agents radiopharmaceutiques, Chimiothérapie systémique et thérapies ciblées⁽⁷⁷⁾.

La chirurgie cytoréductrice doit être envisagée car elle peut améliorer les symptômes et le pronostic potentiel en réduisant la sécrétion de catécholamines⁽⁷⁷⁾.

La radiothérapie métabolique à la 131I-MIBG ou les analogues de la somatostatine radiomarqués sont indiquées comme traitement adjuvant⁽⁷⁷⁾.

La chimiothérapie peut être envisagée en première intention, s'ils ne fixent pas les radiotraceurs ou qu'ils progressent rapidement⁽⁷⁷⁾.

Le protocole de chimiothérapie le plus utilisé est une association cyclophosphamide-vincristine-dacarbazine (CVD) et / ou doxorubicine (CVDD ou CDD) avec des réponses variables⁽⁷⁷⁾.

La mise en évidence des voies impliquées dans les PCC de cluster 1 et 2 permettent d'envisager des thérapies ciblées adaptées personnalisées. (Fig. 8)⁽²⁸⁸⁾

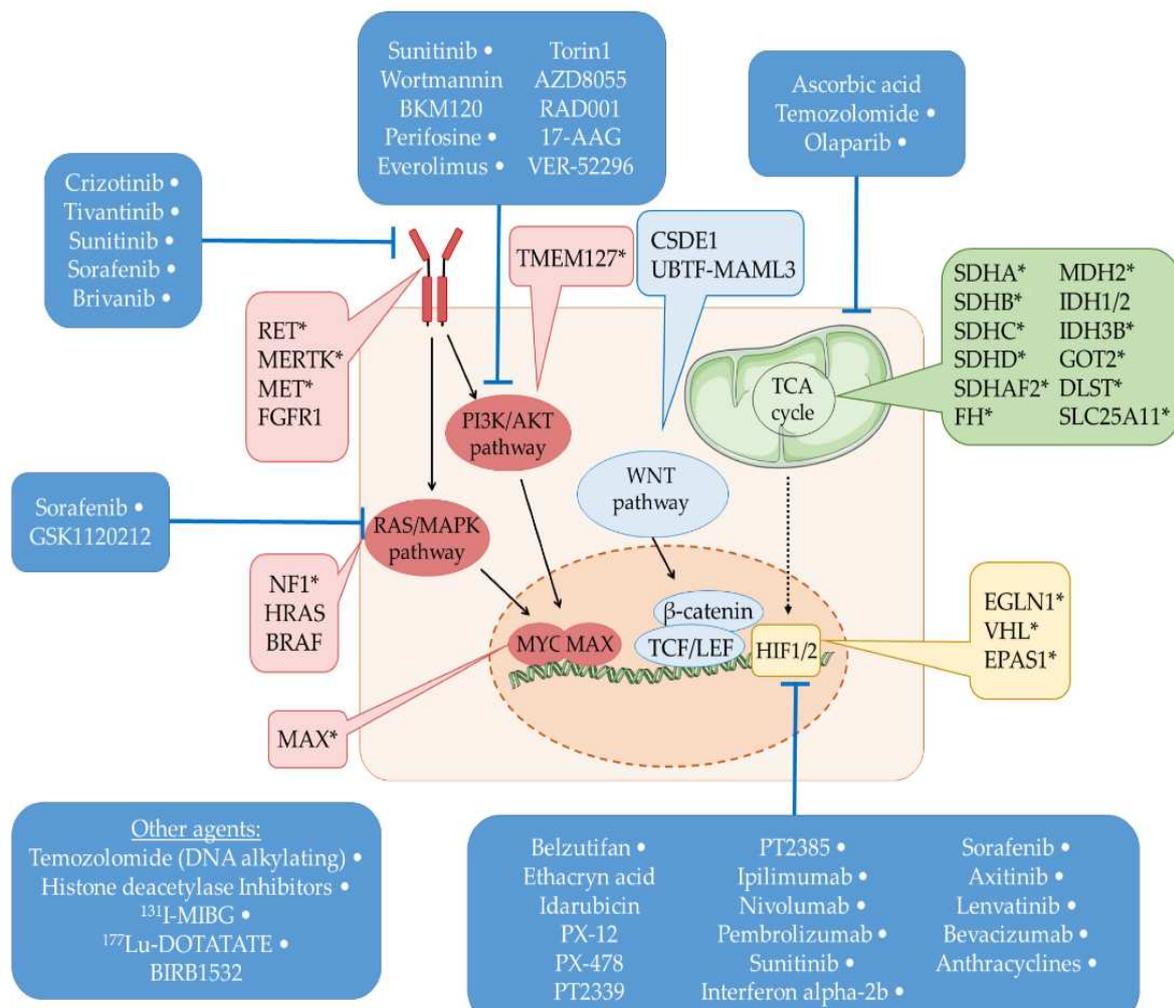


Figure 8 : Représentation schématique des principales voies associées à la tumorigénèse des PCC. (288)

8.3. Traitement des tumeurs neuroblastiques périphériques

A. Traitement des ganglioneuromes (GN) et ganglioneuroblastomes intermixtes (GNBi)

D'après les recommandations du GPOH, ainsi que d'autres équipes d'oncopédiatrie, les patients atteints de ganglioneuromes ou de GNBi devraient bénéficier d'une résection tumorale incomplète si une résection complète est mutilante.

Il n'y a pas d'indications à la chimiothérapie pour ces cas (84)

Les GNBi étaient auparavant considérés comme malins. Cependant, de nombreuses études ont montré que la chimiothérapie était inefficace et que la résection incomplète avec une marge < 2 cm, n'entraîne pas de progression en postopératoire et serait équivalente en termes de survie à une résection totale (290)

D'autres auteurs considèrent, que l'observation / surveillance pour certains patients, en fonction de l'âge, l'IDRF et la préférence de la famille serait plus judicieuse, compte tenu des taux élevés de complications chirurgicales (291)

En cas de progression, ces patients seront traités comme des neuroblastomes.

B. Traitement des neuroblastomes (NB) et ganglioneuroblastomes nodulaires (GNBn)

Le traitement des NB et GNBn dépend du groupe de risque attribuable selon la classification INRGSS ou selon le GPOH ⁽⁸⁴⁾

Le GPOH et le COG propose différentes modalités thérapeutiques selon le risque, l'âge et les résultats du statut Nmyc ^(84,292-294) **(annexe 29)**

Le COJEC rapide proposé par la SIOPEN pour les neuroblastomes de haut risque n'est pas réalisable localement, car il nécessite une prise en charge des effets secondaires dans des secteurs protégés, la possibilité de réaliser des autogreffes et la disponibilité de l'immunothérapie.

En Algérie le protocole utilisé le plus couramment est le NBL99, à base de VP16-CARBO et /ou CADO selon le stade ⁽²⁹⁵⁾.

C. Evaluation de la réponse au traitement

L'évaluation de la réponse globale au traitement repose sur le consensus de l'INRC (The International Neuroblastoma Response Criteria) ⁽²⁹⁶⁾

L'INRC a été récemment modifié en intégrant les données du PET scan ⁽²⁹⁶⁾.

Il définit les critères de réponse globale en 5 groupes en combinant la réponse de la tumeur primitive et des sites métastatiques (tissu mou, os, moelle osseuse) ⁽²⁹⁶⁾.

III. Problématique

III. Problématique

Les prélèvements intéressant la pathologie surrénalienne sont rares en pratique courante ce qui explique la difficulté diagnostique dans certaines situations.

De plus, leur nombre est en augmentation, depuis l'avènement et la généralisation des techniques d'imagerie (échographie, TDM) et la découverte de lésions asymptomatiques (Incidentalome), posent des problèmes croissants, en termes de diagnostic précis et de prise en charge.

L'augmentation de l'incidence et de la prévalence se répercute sur la littérature médicale internationale avec une augmentation des publications concernant les tumeurs / incidentalomes surrénaliens ces vingt dernières années.

La symptomatologie clinique, les paramètres histopronostiques et l'évolutivité sont variables selon la tranche d'âge et le type histologique considéré.

Devant une tumeur de la surrénale, aussi bien de l'adulte que de l'enfant, la démarche diagnostique doit être systématique et dépend de l'examen anatomopathologique, permettant de définir le sous-type histologique et les critères histopronostiques qui sont un préalable nécessaire avant tout traitement.

Cette démarche diagnostique consiste à :

- Déterminer la nature primitive ou secondaire de la lésion ;
- Déterminer l'origine corticosurrénalienne ou médullosurrénalienne ; en utilisant des critères morphologiques et surtout immunohistochimiques adéquats et mutuellement exclusifs que le pathologiste doit maîtriser en connaissant les limites de chaque critère.
- Faire ressortir les paramètres histopronostiques validés et adaptés pour chaque type histologique.

Le profil immunohistochimique particulier à chaque tumeur permet de rechercher l'origine de la tumeur corticosurrénalienne ou du phéochromocytome mais aussi de définir des groupes à risque de pronostic péjoratif (Ki 67, SF1 P53 et beta caténine pour les carcinomes corticosurrénaliens, SDHB, PS100 et Ki67 pour les phéochromocytomes).

Les avancées des méthodes de biologie moléculaire ont permis

- De mieux connaître les voies de carcinogénèse des différents types de tumeurs surrénaliennes.
- Reconnaître certaines anomalies génétiques connues ou de découverte récente, définissant parfois de nouveaux syndromes héréditaires.
- D'ouvrir la voie à l'utilisation de thérapies personnalisées dans les neuroblastomes en recherchant, par hybridation in situ le statut des gènes tel que Nmyc, 1p, 11q, 17q.

La prise en charge optimale de cette pathologie nécessite une étroite collaboration entre les différents intervenants : endocrinologues, pédiatres, chirurgiens, radiologues, biologistes et pathologistes.

De par leurs particularités respectives nous traiterons les tumeurs surrénaliennes, corticosurrénaliennes et médullosurrénalienne de l'adulte et de l'enfant.

IV. Objectifs

IV. Objectifs

1. Objectif principal

- Résolution des problèmes diagnostiques des tumeurs surrenaliennes basés sur des données essentielles de la morphologie et de l'immunohistochimie qui permettront un diagnostic fiable des tumeurs surrenaliennes primitives tout en appliquant les différents scores histopronostiques validés ou en cours de validation.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires consistent à :

- Comparer la sensibilité et la spécificité de différents scores histopronostiques pour les tumeurs corticosurrenaliennes de l'adulte
- Evaluer les différents scores histopronostiques concernant particulièrement les tumeurs oncocytaires et les tumeurs corticosurrenaliennes pédiatriques.
- Comparer la sensibilité et la spécificité de différents scores histopronostiques pour les phéochromocytomes.
- Déterminer l'intérêt de nouveaux marqueurs immunohistochimiques, pour des cas sélectionnés de tumeurs surrenaliennes (SF1, Beta caténine, SDHB, PHOX2B).
- Déterminer, pour des cas sélectionnés, le statut Nmyc des tumeurs neuroblastiques périphériques par hybridation in situ et comparer deux méthodes (FISH et CISH)
- Déterminer, pour des cas sélectionnés, le statut 1p, 11q et 17q des tumeurs neuroblastiques périphériques par hybridation in situ.
- Evaluer la prévalence des tumeurs surrenaliennes sur une série autopsique en collaboration avec le service de médecine légale.

V. Etude pratique

V. Etude pratique

1. Schéma d'étude

Notre étude a porté sur une série descriptive multicentrique de 173 tumeurs surrenaliennes consécutives colligées dans les services d'Anatomie pathologiques des CHU Douéra, CHU Mustapha et EHS CPMC, sur une période de 36 mois (janvier 2017 –décembre 2019).

Le recrutement a été arrêté le 31 Décembre 2019 et le suivi des patients jusqu'au 31 Octobre 2022.

L'unité d'analyse principale pour cette étude est un prélèvement de surrenale ou le cas échéant un prélèvement d'une localisation secondaire d'une lésion d'origine surrenalienne.

En cas de lésion bilatérale chaque surrenale sera étudiée séparément.

2. Population d'étude

2.1. Critères d'inclusion

Tous les types de prélèvements de tumeurs surrenaliennes :

- Biopsie scannoguidée
- Biopsie chirurgicale
- Pièce opératoire
- Pièce de nécropsie
- Blocs communiqués représentatifs adressés au service d'anatomie pathologique.

Les pièces de surrenalectomie reçues dans les services d'anatomie pathologique concernent :

- Les masses sécrétantes (syndrome de Conn, syndrome de Cushing, phéochromocytome...) quelle que soit leur taille.
- Les masses suspectes de malignité radiologiquement (densité, Wash out, taille > 4cm) avec ou sans signes d'invasions locorégionales

2.2. Critères d'exclusion

- Tous les prélèvements intéressant des tumeurs métastatiques de primitif connu,
- Lésions kystiques non tumorales.
- Lésions non tumorales (infectieuse, hémorragie, absence de lésion néoplasique)
- Matériel non exploitable pour cause technique (mauvaise fixation, mauvaise manipulation...)

3. Détermination de la taille de l'échantillon

La fréquence des tumeurs surrenaliennes est superposable à celle des incidentalomes, estimée à 5% de la population générale OMS 2023

La taille de l'échantillon nécessaire pour notre étude est de 73 prélèvements, déterminée selon Open Epi

Taille d'échantillon pour fréquence dans une population

Taille de population (pour facteur de correction de population fini ou fpc)(N) : 1000000
 Fréquence % hypothétique de facteur de résultats dans une population (p): 5%+/-5
 Limites de confiance comme % de 100 (absolu +/- %)(d) : 5%
 Facteur de calcul (Pour enquêtes de groupes-DEFF): 1

Taille d'échantillon (n) pour plusieurs niveaux de confiance

Confiance Niveau(%)	Taille de l'échantillon
95%	73
80%	32
90%	52
97%	90
99%	127
99.9%	206
99.99%	288

Équation

Taille d'échantillon $n = [DEFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p * (1-p))]$

Résultats tirés de OpenEpi, version 3, logiciel libre de calcul --SSPropor

Sur 173 pièces de surrénalectomie (dont 7 bilatérales) et biopsies de masses surrénales 6 patients ont été exclus de l'étude après examen histologique :

- Trois lésions kystiques non tumorales,
- Deux suspicions de carcinome corticosurrénalien montrant respectivement, après contrôle par examen histopathologique, une tuberculose surrénalienne et un hématome intra et péricurrénalien enkysté.
- Une suspicion de phéochromocytome montrant une surrénale sans particularité et un paragangliome du tissu graisseux péricurrénalien.

4. Type de prélèvement

L'étude anatomopathologique a porté sur 167 prélèvements : 131 pièces opératoires (97 surrénalectomies, 32 blocs communiqués, 2 biopsies) et 36 biopsies.

Tableau 10 : Répartition selon le type de prélèvement

Type de prélèvements	Nombre	%
Chirurgicaux	131	78,4%
Dont		
Pièce	97	58,1%
Blocs Communiqués	32	19,2%
Biopsie	2	1,1%
Biopsie	36	21,6%
Total	167	100%

Type de chirurgie

Sur les 131 prélèvements chirurgicaux adressés (pièce opératoires, biopsies chirurgicales, blocs communiqués), 33 surrénalectomies coelioscopiques ont été réalisées soit 25,2% des pièces opératoires.

Sur l'ensemble des cas opérés par coelioscopie, 20% mesuraient plus de 6 cm.

Tableau 11 : Répartition selon le type de chirurgie

Type de prélèvements	Nombre	Nb. total colonnes (%)
Laparotomie	98	74,8%
Celioscopie	33	25,2%
Total	131	100%

- Type de biopsie

Sur les 36 biopsies adressées, 28 prélèvements étaient scanno-guidés ou echo-guidés, 8 concernaient des biopsies des localisations secondaires hépatiques, osseuses ou cutanées, d'un primitif surrénalien synchrone. 25 biopsies concernaient la population pédiatrique soit 69,4%.

Tableau 12 : Répartition selon le type de biopsie

	Population			
	Pédiatrique		Adulte	
	Nombre	%	Nombre	%
Bx Scannoguidée	17	47,2%	11	30,6%
Autres (PBH, PBO, Bx cutané)	8	22,2%	0	0%
Sous-total	25	69,4%	11	30,6%

5. Recueil de données

167 masses surrénaliennes primitives consécutives ont été étudiées sur le plan anatomo-pathologique, en collaboration avec les équipes de chirurgie adulte et pédiatrique, de pédiatrie et d'endocrinologie. Les patients ont été pris en charge au niveau des services des établissements suivants :

- CHU Mustapha : chirurgie générale (CCB), chirurgie pédiatrique, oncopédiatrie.
- CHU Benimessous : pédiatrie, chirurgie pédiatrique.
- HCA : endocrinologie, chirurgie pédiatrique, pédiatrie.
- CHU Blida : chirurgie pédiatrique, pédiatrie.
- EPH Bologhine : endocrinologie.
- CHU Parnet : pédiatrie, chirurgie pédiatrique.
- CPMC : endocrinologie, oncopédiatrie.
- CHU Douera : chirurgie générale.
- CNMS : chirurgie générale.
- EPH SIDI GHILES : chirurgie générale.

Pour chaque patient, une fiche de transmission clinique a été élaborée avec l'aide des chirurgiens et des pédiatres recensant les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques

Une fiche de renseignement accompagne l'examen anatomopathologique, l'une dédiée à l'adulte (**annexe 15**), l'autre dédiée à l'enfant (**annexe 16**), elles comportent:

- Age, sexe, syndrome héréditaire, pathologies associées, traitement préopératoire...
- Données cliniques : Syndrome(s) endocrinien(s), HTA, incidentalome
- Données biologiques : Cortisol et/ou androgènes, aldostérone, chromogranine A, métanéphrines (plasmatiques/urinaires), métabolites urinaires ...
- Critères **radiologiques** : Taille, nodule (s) : unique/multiples ; hyperplasie ; bénin, malin, potentiel indéterminé, densité, Wash out.
- Type de chirurgie / type de prélèvement.

Une fiche anatomo-pathologique regroupant les données macroscopiques, microscopiques, immunohistochimiques, d'hybridation in situ et les scores histopronostiques a été réalisée.

La contribution des différents collègues cliniciens ayant participé à l'étude et la consultation des dossiers médicaux, nous a permis de recueillir les données évolutives.

6. Définitions des variables et catégories

A. Les données épidémiologiques :

Identification de l'âge et du sexe des patients, les antécédents personnels et familiaux lieu de résidence

B. Données cliniques

Les paramètres étudiés sont :

- La date d'apparition des premiers signes cliniques.
- Les signes cliniques recherchés sont : diabète, HTA, Triade de menard, syndrome de sécrétion hormonale (Cushing, hyperaldostéronisme, virilisation), syndrome de Pepper, Syndrome de Hutchinson, découverte fortuite (incidentalome) ou masse abdominale.

C. Données biologiques

Les paramètres étudiés quand ils sont précisés dans le dossier médical sont :

Types de sécrétions : cortisol, ACTH, Aldostérone, rénine, SDHEA, testostérone, 17oh progestérone, métanéphrine, normétanéphrine, dopamine, VMA, HVA.

Bilan biochimique : Kaliémie, Natrémie, LDH, Ferritinémie.

D. Données radiologiques :

Les données radiologiques ont été relevées du compte rendu radiologique.

La topographie (droite, gauche, bilatérale) et les dimensions ont été relevées.

La densité spontanée, le Wash out absolu et relatif ont été relevés pour les cas où cela a été précisé sur les comptes rendus TDM.

L'IDRF n'ayant pas été précisé, nous l'avons déterminé par exploitation des comptes rendus de l'imagerie selon les critères établis par l'INRG.

E. Données anatomo-pathologiques

La lecture des lames a été réalisée en concertation, par 3 pathologistes.

1/ Protocole d'étude macroscopique des pièces de résection

Pour la prise en charge macroscopique nous avons suivi les recommandations du CAP, du RCAP et RCP pour les tumeurs surrenaliennes de l'adulte et les neuroblastomes ^(127,128, 136-141)

a. Sur prélèvements biopsiques :

- Mesurer, compter et décrire les fragments adressés

Les biopsies ont été incluses en totalité, une carotte par cassette d'inclusion afin de préserver le matériel tissulaire

b. Prise en charge macroscopique d'une pièce de résection chirurgicale

Les données cliniques, radiologiques et biologiques doivent être transmises par le clinicien.

La fiche de transmission doit comporter les items suivants :

- Identification du patient : nom, prénom, âge, sexe.
- Préciser si sd. héréditaire, pathologies associées.
- Données cliniques : sd. Endocrinien(s), HTA, sd. de masse, incidentalome ...
- Données biologiques (cortisol +/- androgènes, aldostérone, métanéphrines plasmatiques, VMA ...).
- Critères radiologiques : Nodule unique/multiples/ bilatéral /multifocal, hyperplasie/ bénin/ malin, DS, WOA, WOR...).
- Type de chirurgie / protocole opératoire / aspect per op.
- Extension au tissu de voisinage, thrombose VCI, localisations secondaires.

La pièce sera adressée fixée au formol tamponné, non ouverte, capsule intègre.

Le pathologiste précisera les aspects macroscopiques de la lésion :

- Poids/ taille (3D) après avoir dégraissé prudemment, en respectant la capsule.
Nous avons évalué approximativement le poids tumoral par la formule suivante :
 $1\text{ml} = 1\text{g}$.
- Nous avons évalué le volume tumoral par la formule suivante :
 $V_{\text{Tumeur}} (\text{ml}) = (X\text{cm} \times Y\text{cm} \times Z\text{cm} \times 0,523)$.
- Présence de nodule ectopique, présence de graisse brune.
- Présence d'un nodule/ plusieurs nodules.
- Topographie : Cortex, médullaire, péricapsulaire.
- Aspect hétérogène/ homogène, Couleur/ consistance, solide / kystique/ solido-kystique.
- Taille de la tumeur :
 - Si < 3cm Inclusions en totalité,
 - Si > 3 cm cartographie de la tranche de section en précisant l'état de la capsule
- Nécrose %, Calcifications.
- Surrénale adjacente : épaisseur de la corticosurrénale.
- Etat de la capsule.
- Coupes sagittales de 3-5 mm orientées (tête/corps/queue) afin d'éviter les fausses hyperplasies dues aux coupes tangentielles (Fig. 9).
- Photographie de la pièce chirurgicale avant et après tranches de sections.



Figure 9 : Prise en charge macroscopique d'une tumeur surrénalienne

© Dr R. KASSA, CHU Douera

2/ Etude histopathologique

Les prélèvements effectués, fixés au formol tamponné à 10%, passent par les techniques usuelles de déshydratation, d'inclusion en paraffine puis de coupes à 3 - 4µ étalement et coloration à l'hématéine éosine.

Les PBO ont bénéficié d'une décalcification lente sur bloc d'inclusion en paraffine.

L'examen histologique des coupes colorées à l'hématéine –éosine (HE) et pour certains cas des colorations histochimiques permet d'apprécier :

- Les types et sous types histologiques.
- Intégrité de la trame réticulinique (réticuline +).
- La présence de graisse brune.

Concernant les tumeurs corticosurréaliennes (TCS) :

- Les critères histologiques de malignité TCS conventionnelles correspondent aux items composant le score de Weiss : architecture diffuse, grade nucléaire, index mitotique, mitoses atypiques, nécrose tumorale, cellules éosinophiles, invasion capsulaire, invasion sinusale et invasion vasculaire.
- Les critères histologiques de malignité des TCS oncocytaires sont déterminées par le score LWB que nous avons appliqué pour 5 tumeurs présentant un pourcentage de cellules oncocytaires supérieur à 90%.
- Les critères histologiques de malignité des TCS pédiatriques sont déterminés par les critères du score de Wieneke (AFIP).
- Les différents items des scores multiparamétriques (WEISS, WEISS modifié, LWB, AFIP, algorithme réticuline, Helsinki) ont été définis selon les critères proposés dans les articles princeps (**annexes 6 à 11**).
- La présence de foyers myxoïdes est confirmée par coloration au Bleu Alcian.

Nous avons évalué le volume de cellules viables dans certains cas par la formule suivante :

$V_{\text{cellules viable}} = V_{\text{Tumeur}} \times \% \text{ contingent viable} = (X_{\text{cm}} \times Y_{\text{cm}} \times Z_{\text{cm}} \times 0,523) \times (1 - \% \text{ remaniements fibrohyalins et/ou nécrotiques})$

Vu que le mécanisme d'action du mitotane implique les mitochondries, et étant donné que par définition la cellule oncocytaire est riche en mitochondries, nous avons évalué le volume de cellules oncocytaires des patients présentant un carcinome corticosurrénalien, par la formule suivante :

$V_{\text{cellules oncocytaires}} = V_{\text{contingent viable}} \times \% \text{ cellules oncocytaires} = (X_{\text{cm}} \times Y_{\text{cm}} \times Z_{\text{cm}} \times 0,523) \times (1 - \% \text{ remaniements fibrohyalins et/ou nécrotiques}) \times \% \text{ cellules oncocytaires}$

Concernant les phéochromocytomes (PCC) :

- La densité de vascularisation
- La présence de globules hyalins PAS+
- La densité cellulaire des PCC a été évaluée par deux méthodes :
 - o Densité selon le score PASS avec deux modalités : élevée et faible.
 - o Densité selon le score GAPP avec 3 modalités : élevée, intermédiaire et faible

- Les différents items des scores multiparamétriques (PASS, GAPP, mGAPP, COPP, SGAP) ont été définis selon les critères proposés dans les articles princeps (**annexes 17 à 22**)

3/ Etude immunohistochimique (IHC)

Réalisée sur tissus fixés et inclus en paraffine avec des anticorps mono et polyclonaux commercialisés. Une sélection d'un bloc représentatif a été effectuée pour chaque cas.

Afin de réduire le nombre de tests immunohistochimiques, après élaboration d'un plan détaillé, concernant le nombre et l'emplacement des carottes à prélever au niveau de chaque bloc donneur, puis leurs emplacements futurs sur le bloc, nous avons confectionné des blocs de paraffine comportant 4 à 7 fragments tissulaires, provenant de patients différents obtenus par macro dissection de zones d'intérêts.

L'immunohistochimie a été réalisée au niveau des services d'anatomo-pathologie (CHU Douera, CHU Mustapha, CPMC et CHU Parnet).

a/ Anticorps utilisés

Des cas sélectionnés ont bénéficié des **techniques d'immunohistochimie** à visée diagnostique ou pronostique avec des contrôles positifs et négatifs (interne ou externe) utilisant les anticorps anti SF1, MelanA A, Inhibine, Calrétinine, Synaptophysine, PS100, Ki67, PHH3, EMA, Pan cytokératine, Beta caténine, SF1, MDM2, Cyp11B1, Cyp11B2, PHOX2B, Nmyc, Cmyc, Phospho mTOR, ATRX SDHB, SDHA, FH et ALK D5F3

L'immunohistochimie a été réalisée sur automates d'IHC Dako Autostainer et automate Ventana ou en technique manuelle ou semi-automatique avec titration manuelle sur automate Ventana (**annexe 31**)

b/ Interprétation des résultats

L'expression des anticorps est évaluée par des méthodes semi quantitatives :

- Immun réactive Score ou IRS : s'obtient en multipliant le score de pourcentage de cellules exprimées (de 0 à 4) par le score d'intensité (de 0 à 3), le score obtenu varie de 0 à 12.
- H-score : Le score est obtenu par la formule suivante : $3 \times \% \text{ de noyaux fortement colorés} + 2 \times \% \text{ de noyaux moyennement colorés} + \% \text{ de noyaux faiblement colorés}$, donnant une plage de valeur de 0 à 300.
- H-score « pondéré » : Nous avons pondéré le résultat du H score obtenu par le pourcentage de cellules exprimées.

- **KI67 ou Index de prolifération**

L'index de prolifération de chaque tumeur a été défini comme le pourcentage de cellules affichant une expression nucléaire (toute positivité nucléaire claire est jugée suffisante, indépendamment de l'intensité), en comptant 1000 cellules dans la zone la plus immuno-réactive. Le comptage a été effectué par 03 pathologistes de façon indépendante.

- **PHH3**

Le comptage de l'index mitotique par PHH3 a été précédé d'un comptage des mitoses sur coloration usuelle et a consisté à réaliser le recensement des noyaux marqués présentant un aspect caractéristique de mitose sur 10 champs au grandissement 40 (1 HPF = 0,16 mm²), les marquages nucléaires témoignant d'une phosphorylation des histones et ne sont pas pris en considération.

- **P53**

L'interprétation de l'expression de P53 se base sur les recommandations concernant les carcinomes de l'endomètre ⁽²⁹⁷⁾

- Type sauvage = Wild-Type (normal), coloration nucléaire inégale (patchy) d'intensité variable,
- Aberrant = mutation probable (type mutationnel) :
 - ≥ 80 % de marquage nucléaire fort et diffus,
 - Absence totale de coloration nucléaire dans toutes les cellules, avec témoin interne
 - Marquage prédominant cytoplasmique modéré à fort grandissement non équivoque en l'absence de forte coloration nucléaire diffuse.

- **Beta caténine :**

L'expression de Beta caténine prenant en compte la topographie du marquage, l'intensité et pourcentage de cellules permet de classer les cas en 2 catégories ⁽²⁹⁸⁾ :

- Beta caténine anormale (mutée ou altérée) si expression :
 - Cytoplasmique intense focale <30 %,
 - Cytoplasmique diffuse modérée 30–70 %
 - Cytoplasmique > 70 % quelle que soit l'intensité de la coloration
 - Nucléaire focale intense <5 % des noyaux
 - Nucléaire diffuse modérée ou forte > 5 %
- Beta caténine de type sauvage (Wild Type) si :
 - Marquage membranaire

- **Anticorps Nmyc :**

L'expression nucléaire de Nmyc a été évaluée de façon semi-quantitative selon l'IRS prenant en compte l'intensité et le pourcentage de cellules positives comme suit :

Pourcentage de cellules positives : absence d'expression = 0, 1-25% = 1, 26-50% =2, 51 -75 % = 3, 75-100% = 4.

Intensité : 0 = aucun signal, 1 = faible, 2 = modéré, 3 = fort.

L'IRS a été calculé en multipliant le score de pourcentage de cellules par le score d'intensité, avec un score maximum égal à 9.

Trois groupes sont ainsi définis :

- Expression élevée quand l'IRS ≥ 8 ce qui correspond à un H score pondéré > 100
- Expression faible pour un IRS entre 1 et 6.
- Résultat négatif pour un IRS =0.

L'expression cytoplasmique de Nmyc n'a pas été relevée mais considérée comme résultat négatif ⁽²⁹⁹⁾

- **Anticorps Cmyc :**

L'expression de Cmyc a été évaluée de façon semi-quantitative selon l'IRS prenant en compte l'intensité et le pourcentage de cellules positives comme suit ⁽³⁰⁰⁾ :

Pourcentage de cellules positives : absence d'expression = 0, 1-30% = 1, 31-70% =2, 71 -100 % = 3.

Intensité : 0 = aucun signal, 1 = faible, 2 = modéré, 3 = fort.

L'IRS a été calculé en multipliant le score de pourcentage de cellules par le score d'intensité, avec un score maximum égal à 9.

Trois groupes sont ainsi définis :

- Expression élevée quand l'IRS ≥ 4 ce qui correspond à un H score pondéré > 60
- Expression faible pour un IRS entre 1 et 3.
- Résultat négatif pour un IRS =0.

- **Phospho-mTOR (p-mTOR):**

L'expression de p-mTOR a été évaluée de façon semi quantitative selon l'intensité et le pourcentage de cellules positives comme suit : négatif = 0%–9% ; faiblement positif = 10 % à 25 % ; modérément positif = 26 % à 50 % ; fortement positif = 51 % à 100 %.

L'expression est dite élevée quand le marquage est intense dans plus de 25% des cellules.

Pour notre étude nous avons considéré que l'expression intense et forte d'au moins 25% des cellules, correspondait à un H score pondéré ≥ 75 ⁽³⁰¹⁾.

4/ Etude d'hybridation in situ

- Des cas sélectionnés ont bénéficié des techniques d'hybridation in situ chromogénique. Les sondes utilisées sont Nmyc, Centromère 2, 1p, MDM2, MET, RET, PTEN. (**Annexe 32**).

7. Classifications utilisées

Pour notre étude nous avons utilisé :

- La classification OMS des tumeurs endocrines de 2004, actualisée en 2017 et mise à jour en 2023.
- Pour les tumeurs neuroblastiques périphériques nous avons utilisé la classification de l'INPC de 2001, récemment introduite dans la classification OMS des tumeurs pédiatriques de 2023.
- La classification HISTALDO des hyperaldostéronismes (**annexe 5**)
- Les scores histopronostiques ont été appliqués selon les critères établis par les auteurs respectifs dans leur article princeps :
 - Pour les tumeurs de la corticosurrénale conventionnelles et myxoïdes : Score de Weiss, score de Weiss modifié (Aubert), score d'Helsinki, et l'algorithme de la réticuline
 - Pour les tumeurs de la corticosurrénale oncocytaires : score de Lin Weiss Bisceglia, score de Weiss, Weiss modifié (Aubert), algorithme de réticuline et Helsinki.

- Pour les tumeurs de la corticosurrénale pédiatriques : score de Wieneke (AFIP), score de Weiss, Weiss modifié (Aubert), algorithme de réticuline et score d'Helsinki.
- Pour les phéochromocytomes : score PASS, score GAPP, score M-GAPP, score COPP, score ASES et score SGAP.
- Pour les TNP : classification INPC, stade INSS, stade INRG, stratification du risque selon INRGSS et GPOH, nomogramme de l'INRG pour les neuroblastomes de plus de 18 mois.

8. L'analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 26 et du logiciel Open Epi 3.01.

Une analyse descriptive a été effectuée :

- Moyenne \pm écart-types et/ou médianes, pour les variables quantitatives.
- Pourcentages pour les variables qualitatives.

Les tests statistiques du khi2, Fisher, Student et ANOVA pour les comparaisons de 2 ou plusieurs variables.

L'accord interclasse a été étudié par le coefficient Kappa.

Le seuil de signification statistique a été fixé à 0.05.

Nous présenterons dans nos résultats, les données globales des tumeurs surrénales avec la fréquence relative en fonction de l'âge, le sexe, la topographie, les aspects cliniques, biologiques et radiologiques et pour chaque types histologiques les caractéristiques histologiques et le cas échéant les sous types histologiques, le grade histologique, le profil immunohistochimique et les principaux facteurs pronostiques observés.

VI. Résultats

VI. Résultats

1. Résultats globaux

Nous avons colligé pour notre étude 173 masses surrenaliennes chez 166 patients. Après vérification histologique, 6 patients ont été exclus : lésion kystique ou non tumorale (fig. 10)

Les données des 167 masses surrenaliennes restantes ont été incluses dans notre étude.

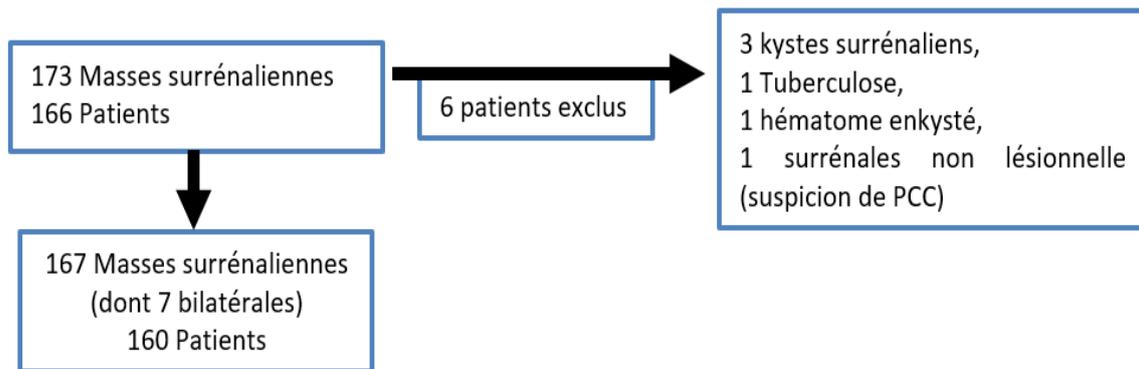


Figure 10 : Schéma d'étude des tumeurs surrenaliennes

1.1. Recrutement par hôpital et par service

Le recrutement des patients provient de 12 centres hospitaliers différents dans de proportions variables selon le nombre de services concernés

Le service de chirurgie du CHU Mustapha, le service d'endocrinologie de l'HCA et le service de pédiatrie du CHU Benimessous, ont adressé 115 prélèvements soit 68,8% de notre recrutement

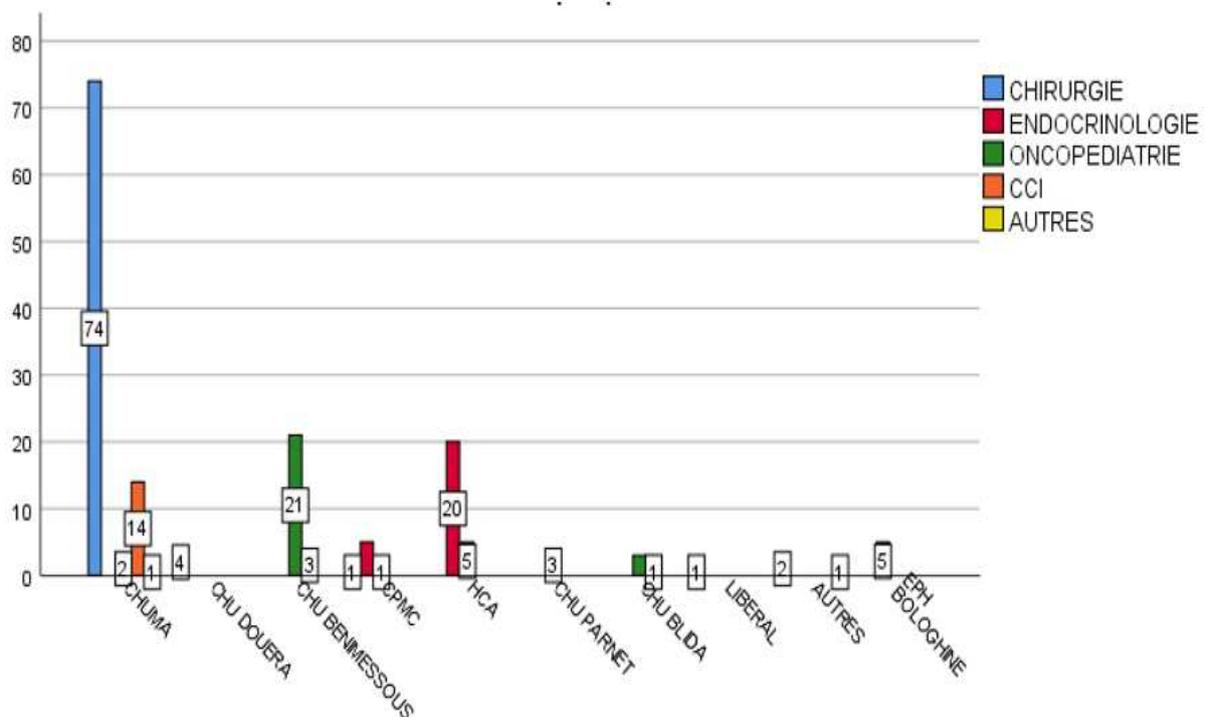


Figure 11: Recrutement en fonction du centre

1.2. Répartition des cas en fonction du sexe

La répartition en fonction du sexe a montré un Sex ratio **M/F = 0,7** soit **1.41 femmes pour un homme**.

Tableau 13 : Répartition en fonction du sexe

SEXE			
		Fréquence	Pourcentage
Valide	MASCULIN	70	41,9
	FEMININ	97	58,1
	Total	167	100,0

1.3. Répartition des cas en fonction de l'âge

La répartition en fonction de l'âge montre un pic de fréquence avant 10 ans et un autre entre «30 et 50 ans (3eme et 4eme décade) ;

L'âge moyen global au moment du diagnostic est de 30,3 ans ± 23,7 avec des âges extrêmes de 7 jours à 80 ans

L'âge moyen de la population adulte est de 46,11 ans ± 15,5 ans, celui de la population pédiatrique est de 4,8 ans ± 5,2 ans

La moyenne d'âge chez les hommes a été de **22,7 ans ± 20 ans** avec des extrêmes de **45 jours à 70 ans**. Les deux tranches d'âge les plus touchées sont avant 10 ans et 40 -49 ans

L'âge moyen chez les femmes a été de **35,7 ± 24,2 ans** avec des extrêmes de **7 jours à 80 ans**. Les deux tranches d'âge les plus touchées sont avant 10 ans et 30 -39 ans

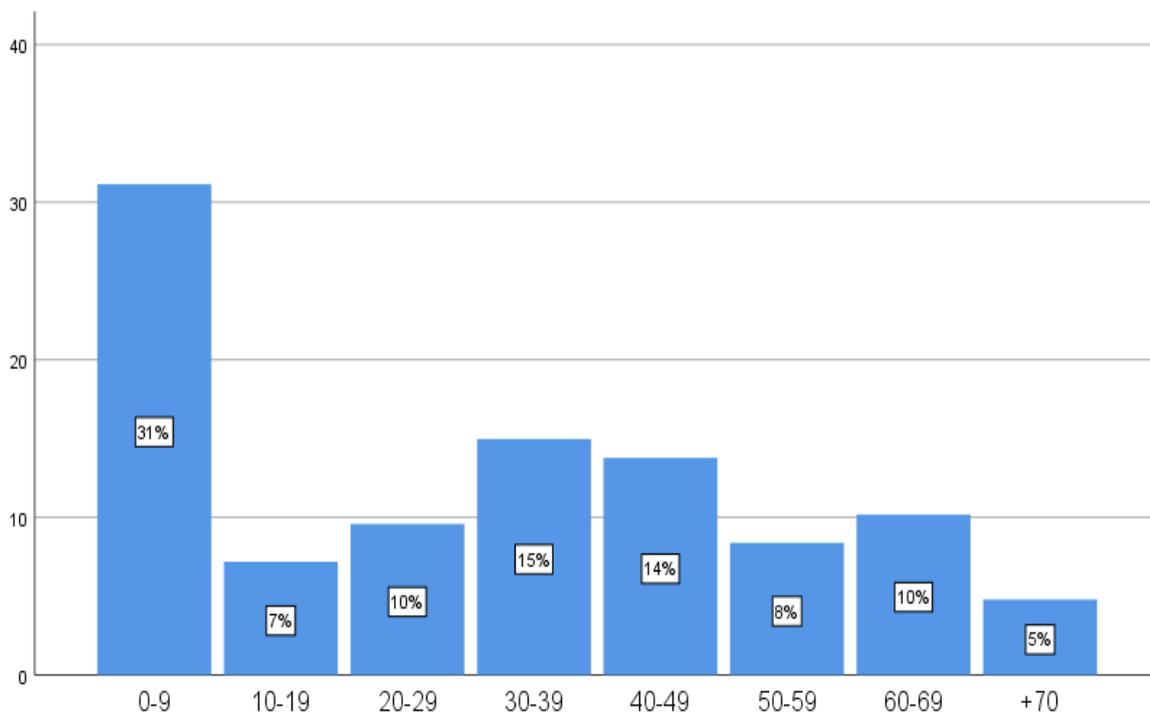


Figure 12 : Répartition par classe d'âge

1.4. Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte des tumeurs surrenaliennes sont multiples et varient en fonction du caractère sécrétant ou non sécrétant.

Les symptômes retrouvés dans notre étude peuvent être isolés ou associés :

- L'hypertension artérielle est retrouvée chez 42,5% de nos patients, avec des pics entre 30 –49 ans et 60-69 ans.
- La triade de Menard (complète et incomplète) est retrouvée chez 18% des patients.
- Les signes d'un hyperaldostéronisme sont retrouvés chez 13,2%.
- Les signes évocateurs d'un syndrome de Cushing (clinique ou subclinique) sont retrouvés chez 13,2% des patients
- Le DNID est retrouvé chez 11,4% des patients avec un pic vers 50–59 ans.
- Les masses tumorales sont palpables chez 22, 2% des patients, dont 75 % chez l'enfant de moins de 10 ans.
- Les incidentalomes représentent 26,3 % de nos patients, ils sont décrits à tout âge avec des pics à 30-40 ans et 60 -70 ans. L'âge moyen est de 44 ,9 ± 18,2 ans avec des extrêmes de 1 an et 76 ans.

Tableau 14 : Répartition en fonction des circonstances de découverte

	nombre	(%)
HTA	71	42,5%
DNID	19	11,4%
incidentalome	44	26,3%
Sd de Menard	incomplet	9 5,4%
	complet	21 12,6%
Sd de Conn	22	13,2%
Sd de cushing	infraclinique	9 5,4%
	clinique	13 7,8%
Virilisation	11	6,6%
Masse abdominale	37	22,2%
Sd de Pepper	7	4,2%
Sd de Hutchinson	2	1,2%

Examens biologiques demandés

Le type d'examens biologiques réalisés est variable selon la présentation clinique,

Les métanéphrines, la kaliémie, le taux de cortisol les VMA et l'aldostérone sont les paramètres les plus souvent demandés de notre étude.

Tableau 15 : Répartition en fonction des examens biologiques demandés

	nombre de tests demandés	% des patients
KALIEMIE	52	31,1
ALDOSTERONE	29	17,3
RENINE	19	11,3
CORTISOL	61	36,5
ACTH	8	4,7
TESTOSTERONE	23	13,7
DHEA	21	12,5
OESTROGENE	3	1,7
17ohp	6	3,5
TAUX LDH	20	11,9
TAUX VMA	31	18,5
TAUX HVA	14	8,3
METANEPHRINE	74	44,3
NORMETANEPHRINE	67	40,1
DOPAMINE	26	15,5

1.5. Aspect radiologique

Tous les patients ont bénéficié d'une échographie suivie d'une TDM.

15 patients adultes et 2 patients d'âge pédiatriques ont bénéficié d'une IRM.

Les données radiologiques ont été recueillies à partir des comptes rendus radiologiques.

A. Evaluation de la densité tissulaire spontanée (DS) précisée ou non à l'imagerie

La densité spontanée et les Wash out ont été précisés chez 36/103 patients adultes soit 35%.

B. Taille tumorale globale

La taille tumorale observée est en moyenne de $6,4 \pm 4,3$ cm avec des extrêmes allant de 0,5 cm et de 24 cm. 50% des tumeurs avaient une taille ≥ 5 cm ; par ailleurs 25% avaient une taille supérieure à 8 cm.

C. Imagerie fonctionnelle

La scintigraphie à la MIBG a été réalisée chez 34 patients (20,3%), la scintigraphie osseuse a été réalisée chez 12 patients (7,1%).

La population d'âge pédiatrique (moins de 19ans) a bénéficié de 95% des scintigraphies MIBG et 58,7% des scintigraphies osseuses.

1.6. Répartition topographique

La proportion de tumeur de localisation surrénalienne gauche était légèrement supérieure à celle de la localisation droite.

7 patients présentaient des masses bilatérales au diagnostic

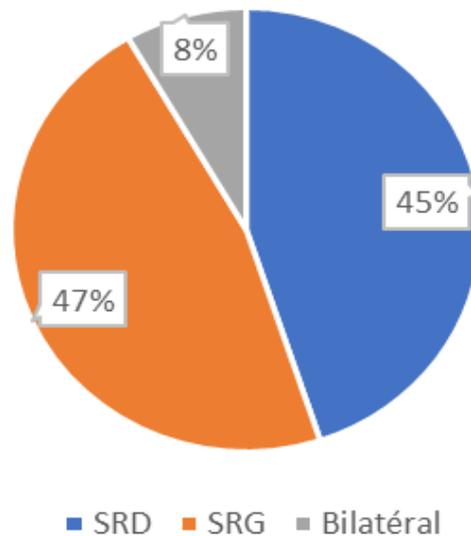


Figure 13 : Répartition en fonction de la topographie

1.7. Aspects Anatomopathologiques

A. Répartition par type histologique

Les types histologiques les plus rencontrés dans notre série sont les tumeurs neuroblastiques périphériques représentant 33,5%, puis les tumeurs corticosurréaliennes (Adénome et carcinome) avec 30,6% suivies des phéochromocytomes 25,7%

Les TNP sont majoritaires dans la population pédiatrique avec 78,1% des cas

Les tumeurs corticosurréaliennes et les phéochromocytomes représentent 77,7% des tumeurs de l'adulte

Tableau 166 : Répartition par type histologique

TYPE HISTO		Fréquence	Pourcentage
Valide	TNP	56	33,5
	PCC	43	25,7
	ACS	36	21,6
	AUTRES	17	10,2
	CCS	15	9,0
	Total	167	100,0

B. Répartition des cas bilatéraux par type histologique

5 patients présentaient un phéochromocytome bilatéral.

1 patient avait un phéochromocytome associé à un adénome corticosurrénalien

1 Patient présentait un adénome oncocytaire associé à un myélolipome

C. Répartition de la graisse brune chez l'adolescent et l'adulte selon le type histologique

La recherche de graisse brune dans le tissu graisseux péricurrénalien, réalisée sur 126 surrénales (pièces adressées et bloc communiqués) montre la présence de graisse brune dans 17 prélèvements soit une proportion de 13,5% (littérature 5%).

Chez 15 cas soit 88,2%, la tumeur associée était un phéochromocytome

2. Résultats anatomocliniques par type histologique

2.1. Maladie nodulaire corticosurrénalienne

Deux blocs communiqués ont été adressés avec un diagnostic de CCS

	Épidémiologie	Antécédent	Biologie	TDM	1ere lecture ACP
Patient 1	Homme, 63 ans	Lithiase rénale	Non sécrétant	Surrénales sans particularités	CCS
Patient 2	Homme, 66 ans	HTA	Cortisol élevé 17 OH progestérone élevé	Surrénales multinodulaires	CCS score 2 Weiss

L'étude anatomopathologique retrouve :

- Patient 1 = un parenchyme surrénalien siège de micronodules corticaux de 2 à 8 mm, les cellules sont tantôt claires tantôt éosinophiles rappelant les cellules de la réticulée faisant évoquer une **maladie nodulaire corticosurrénalienne sporadique**.
- Patient 2 = sur le premier bloc adressé un parenchyme surrénalien siège d'un adénome corticosurrénalien fait de cellules claires de score 1 de Weiss.

Par la suite, nous avons reçu tous les blocs des prélèvements de la tranche de section montrant de multiples nodules de 1 à 2 cm de grand axe. Les données de l'imagerie montraient un aspect multinodulaire de la surrénale controlatérale. Le contrôle biologique retrouve la persistance de sécrétion de 17 OHP qui nous ont fait redresser le diagnostic en maladie **corticosurrénalienne macronodulaire bilatérale**.

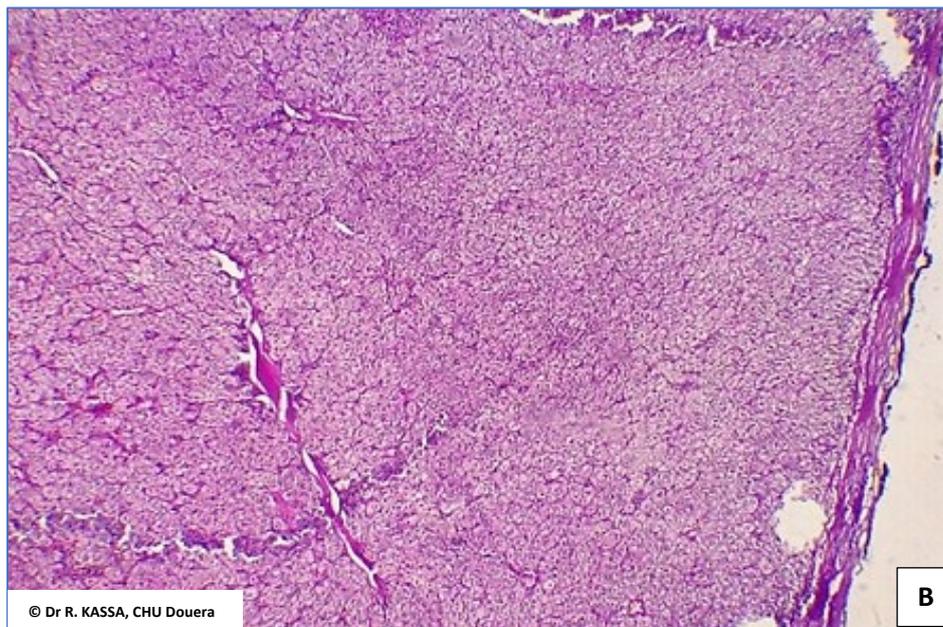
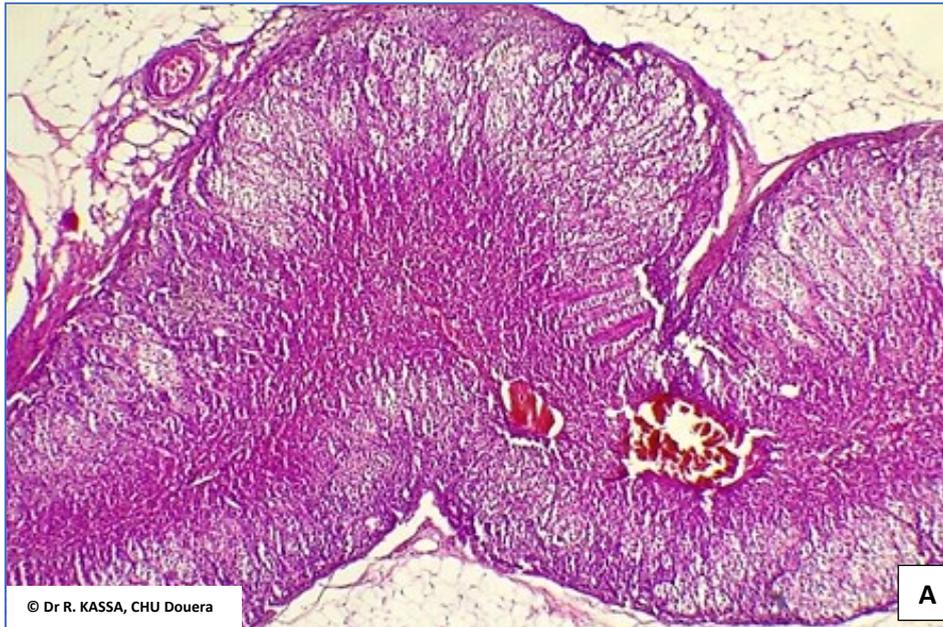


Figure 14 : Maladie nodulaire corticosurrénalienne :
A / Maladie nodulaire corticosurrénalienne sporadique.
B/ Maladie corticosurrénalienne macronodulaire bilatérale.

2.2. Adénomes corticosurréaliens

36 adénomes corticosurréaliens (ACS) ont été colligés dans notre série

A. Répartition en fonction du sexe

La répartition des ACS en fonction du sexe a montré un Sex ratio M/F = 0,4 soit 2.6 femmes pour un homme.

Tableau 17 : Répartition des ACS en fonction du sexe

		Fréquence	%
Valide	FEMININ	26	72,2
	MASCULIN	10	27,8
	Total	36	100,0

B. Répartition en fonction de l'âge

L'âge moyen de découverte des ACS est de 43,8 ans \pm 13,9 ans, avec des extrêmes de 22 ans et 71 ans et un pic entre 30-40 ans

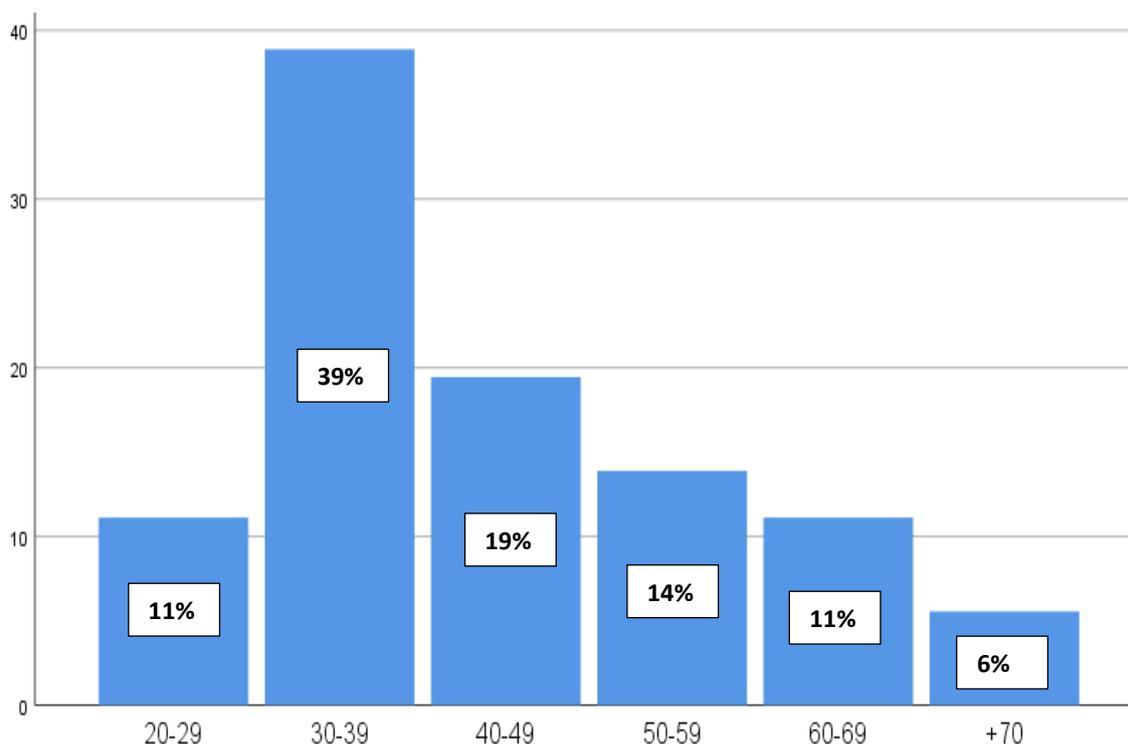


Figure15 : Répartition des adénomes corticosurréaliens en fonction de l'âge

C. Circonstances de découverte

19 patients présentaient des signes d'hyperaldostéronisme dont 1 patient avec syndrome de Cushing infraclinique.

Tous les patients avec hyperaldostéronisme présentaient une HTA au diagnostic.

10 incidentalomes sont notés dont 4 cushing patent ou infracliniques.

11 patients présentaient des signes de Cushing patents ou infra cliniques, 3 associaient des signes cliniques de virilisation.

9 patients avec syndrome de cushing présentaient une HTA dont 5 patients associant une HTA et un DNID.

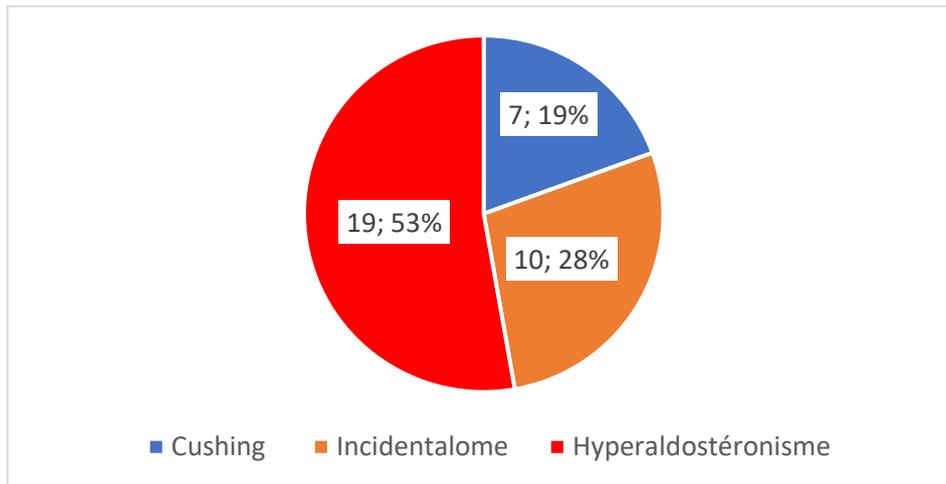


Figure 16 : Circonstances de découverte des adénomes corticosurréniens

D. Profils de sécrétion

19 Patients avaient un hyperaldostéronisme ou une hypokaliémie.

Une double sécrétion était détectée chez deux patients :

- un patient avec hyperaldostéronisme et élévation de la cortisolemie .
- un patient avec taux de cortisol et 17OH progesterone élevés.

On ne note pas d'hyperandrogénie mais un taux de testostérone bas est noté chez 3 patients.

Le taux de cortisol était élevé chez 12 patients dont 4 cushing infracliniques.

Chez 6 patients on ne retrouve pas d'hypersécrétion hormonale.

E. Répartition selon la topographie

La localisation gauche est le plus souvent observée.

Un ACS associé à un pheochromocytome controlateral est noté.

Un ACS associé à un myelolipome est observé.

Tableau 18 : Répartition des ACS selon la topographie

		Fréquence	Pourcentage
Valide	SRD	16	44,4
	SRG	20	55,6
	Total	36	100,0

F. Aspects anatomopathologiques

1/Aspects macroscopiques

L'adénome corticosurrénalien était unilatéral, solitaire, bien circonscrit.

L'ACS est de taille variable, de couleur jaune or ou jaune orangé, beige ou brun orange.

Les adénomes présentent parfois des remaniements fibrohyalins et hémorragiques, des calcifications ou un aspect myxoïde.

L'épaisseur de la couche corticosurrénalienne est le plus souvent < 2mm.



Figure 17 : Aspects macroscopiques des adénomes corticosurrénaux : A/ Adénome de Conn de couleur jaune orangé, B/ Adénome de Cushing de couleur jaune chamois, C/ Adénome oncocyttaire de couleur brunâtre, D/ Adénome de Cushing avec remaniements kystiques et hémorragiques.

2/ Taille et volume tumoral

La taille moyenne des adénomes corticosurrénaux (ACS) est de 3,4 cm \pm 2,7cm avec des extrêmes de 0,8cm à 16cm.

24 tumeurs soit 66,7 % mesurent moins de 4 cm, et 91,7% moins de 6 cm.

Le volume tumoral moyen est de 52,2 ml \pm 217,6 ml avec des extrêmes de 0,16 ml et 1305,4 ml.

On observe une différence significative de la taille moyenne des adénomes de Conn Vs adénome de Cushing.

L'adénome présentant une double sécrétion aldostérone et cortisol mesurait 2,5cm.

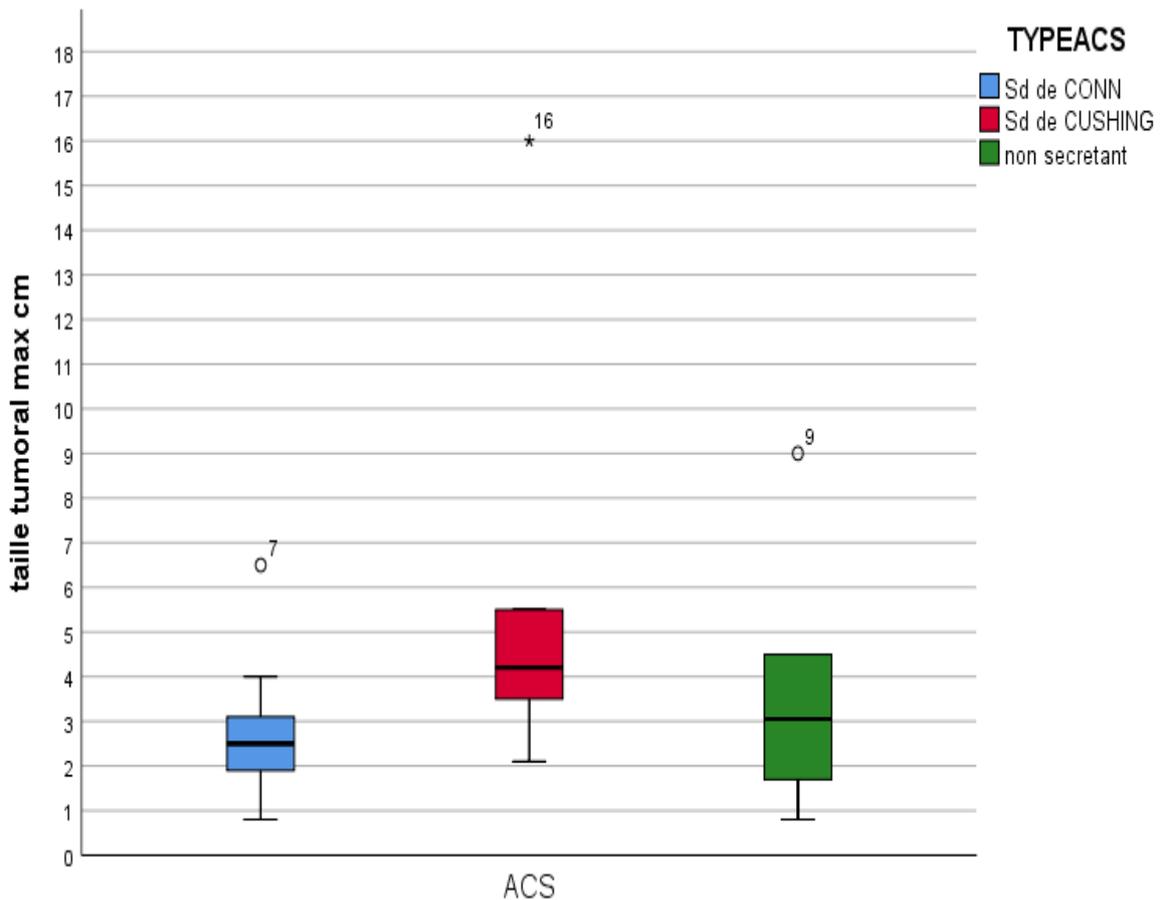


Figure 18 : Répartition des adénomes corticosurrénaux selon de la taille et la sécrétion

3/ Aspects histopathologiques

Le diagnostic de bénignité des adénomes corticosurréniens (ACS) repose sur les paramètres histologiques définis dans le score de Weiss.

a. Architecture cellulaire

Les ACS prennent une architecture cordonale ou en nids séparés par une vascularisation fine et riche.

Dans notre série deux ACS avait une architecture diffuse.

La coloration argentique montre une trame reticulinique conservée dans tous les ACS.

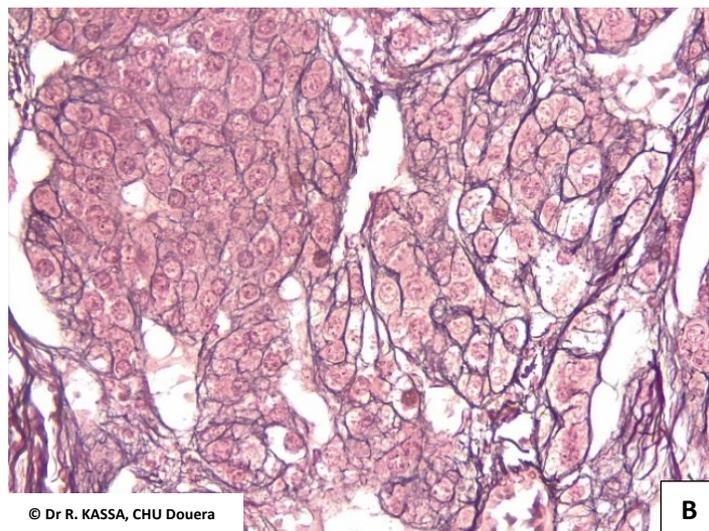
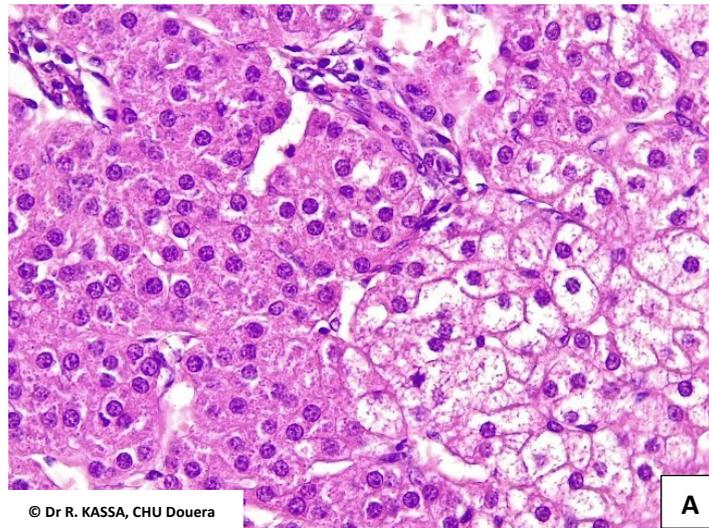


Figure 19 : Adénome corticosurrénalien : architecture cellulaire A/ architecture diffuse, composé de cellules éosinophiles et claires. B / trame reticulinique conservée entourant de petits amas de cellules corticosurréniennes.

b. Aspects cellulaires

Les ACS sont composés de cellules claires multi vacuolisées, riches en lipides dites « spongiocytaires » ressemblant à la zone fasciculée et/ou de cellules compactes éosinophiles, pauvres en lipides ressemblant à la zone réticulaire.

Les adénomes sécrétant l'aldostérone associent les cellules claires et les cellules éosinophiles avec une proportion plus élevée de cellules claires (fig.25 A).

Les adénomes sécrétant le cortisol associent les cellules claires et les cellules éosinophiles (fig.25 B).

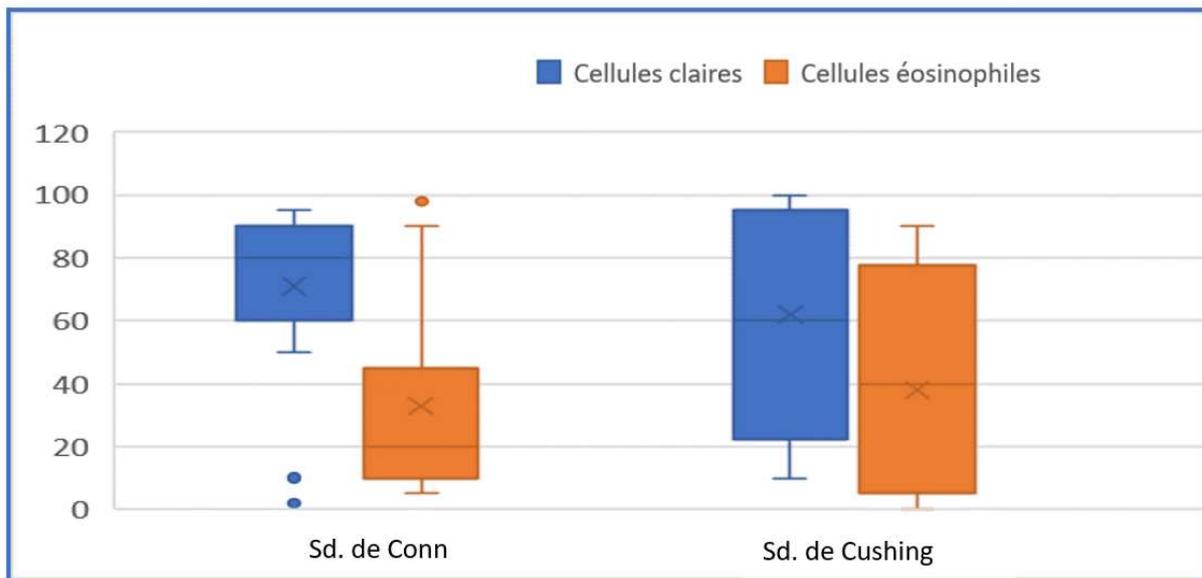


Figure 20 : Adénome corticosurrénalien : Aspects cellulaires selon le type de sécrétion

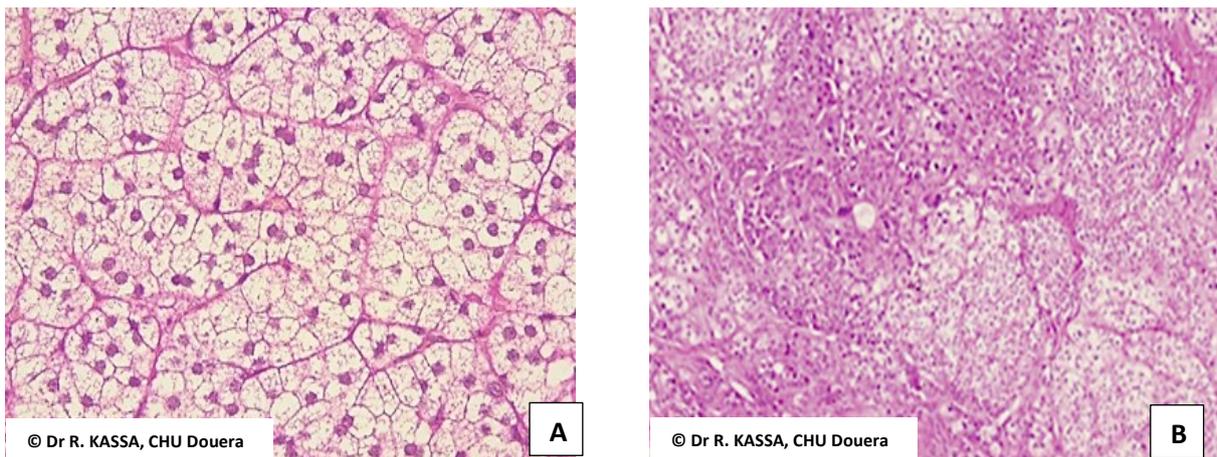


Figure 21 : Adénome corticosurrénalien : Aspects cellulaires A/ Aspect spongiocytaire prédominant dans un adénome de Conn (HE x 200), B/ Aspects intriqués de cellules claires spongiocytaires et éosinophiles rappelant la couche réticulée

Les cellules oncocytaires sont de grande taille, à noyau arrondi muni d'un nucléole proéminent rouge ocre.

- 4 patients soit 11,7% présentaient 90% à 98% de cellules oncocytaires correspondant à des adénomes oncocytaires (fig. 26 A).

- 20 patients soit 58,8%, présentaient des adénomes avec lésions de métaplasie oncocyttaire (fig. 26 B).

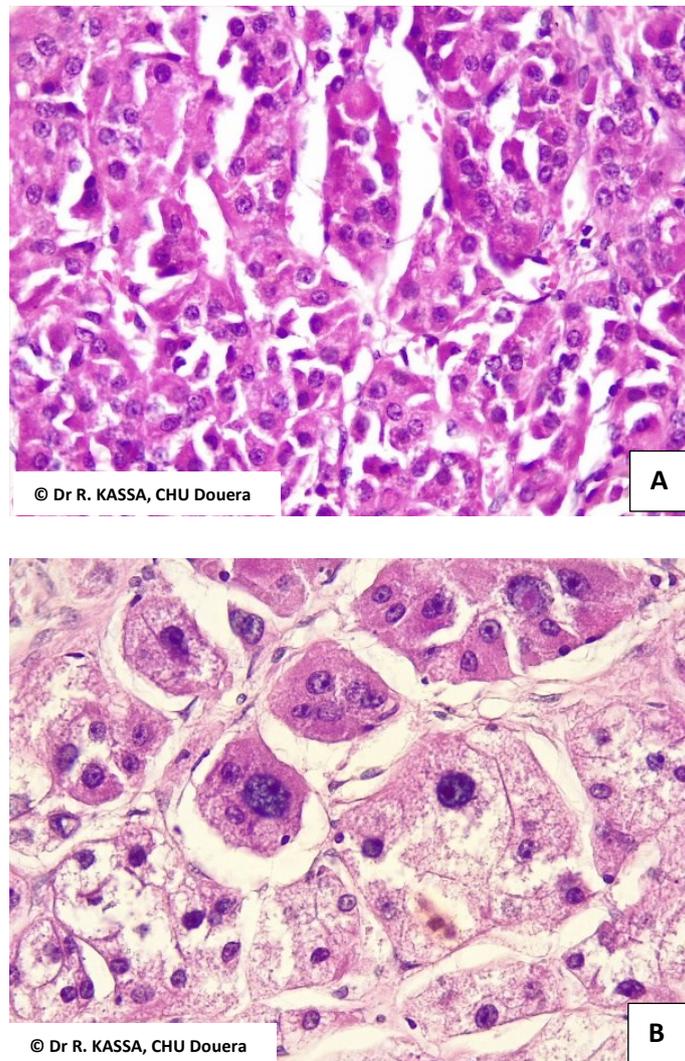


Figure 22 : Adénome corticosurrénalien oncocyttaire A/ Aspect oncocyttaire prédominant dans un adénome corticosurrénalien, B/ Métaplasie oncocyttaire focale dans un adénome corticosurrénalien

4/ Autres paramètres histologiques

Les autres paramètres étudiés sont ceux du score histopronostique de Weiss

- Aucun ACS ne présentait de mitoses atypiques, d'invasion capsulaire ou veineuse ou sinusoidale.
- L'index mitotique est < 5 mitoses / 50 HPF chez tous les patients.
- Le grade nucléaire est élevé chez 12 Patients soit 35,3%.
- La déplétion en cellules claires est retrouvée chez 6 patients soit 17,6%.
- L'architecture diffuse est retrouvée chez 2 patients soit 5,9%.

G/ Histaldoscore

L'histaldoscore a pu être réalisé pour 14/19 patients adressés pour syndrome de Conn.

- 5 Patients soit 35% sont des APA ou adénome de Conn,
- 9 patients soit 65% sont des hyperplasies (7 APM, 2 MAPM).

Tableau 19 : Répartition des syndromes de Conn selon l'HISTALDOSCORE

	diagnostic clinique	diagnostic histologique (HE)	HISTALDO cyp11b2	Évolution
p1	ACS	ACS	APM	Perdu de vue
p2	ACS	ganglioneurome + hyperplasie glomérulaire	ganglioneurome + MAPM	Perdu de vue
p3	ACS	ACS	APA	TA contrôle Loxen 2020
p4	ACS	ACS	APA	RAS 2020
p5	ACS	ACS	APA	RAS 2020
p6	ACS	ACS	APM	Perdu de vue
p7	ACS	ACS	APM	tératome ovarien 2019 hyperaldo persistance 2020 2022
p8	ACS	hyperplasie macro et micronodulaire	APM	persistance HTA 2020 2022
p9	ACS	ACS	APA	RAS 2020
p10	ACS	ACS	APM	TA 60/100
p11	ACS	ACS	APA	RAS 2020 2022 TA nle
p12	ACS	ACS	APM	HTA nle 2019 sous aldactazine
p13	ACS	ACS	APM	Perdu de vue
p14	ACS	hyperplasie macro et micronodulaire	MAPM	Perdu de vue

2.3. Carcinomes corticosurréaliens

Nous avons reçu 15 carcinomes corticosurréaliens (CCS)

A. Répartition en fonction du sexe

La répartition des CCS en fonction du sexe a montré un Sex ratio de 0.25 soit 4 femmes pour un homme.

Tableau 190 : Répartition des CCS en fonction du sexe

		SEXE	
		Fréquence	Pourcentage
Valide	MASCULIN	3	20,0
	FEMININ	12	80,0
	Total	15	100,0

B. Répartition des cas en fonction de l'âge

L'âge moyen au diagnostic était de 32,33 ans \pm 19,96 ans avec des extrêmes de 20 mois et 66 ans. On observe deux pics, l'un avant 10 ans et l'autre de 30 à 50 ans.

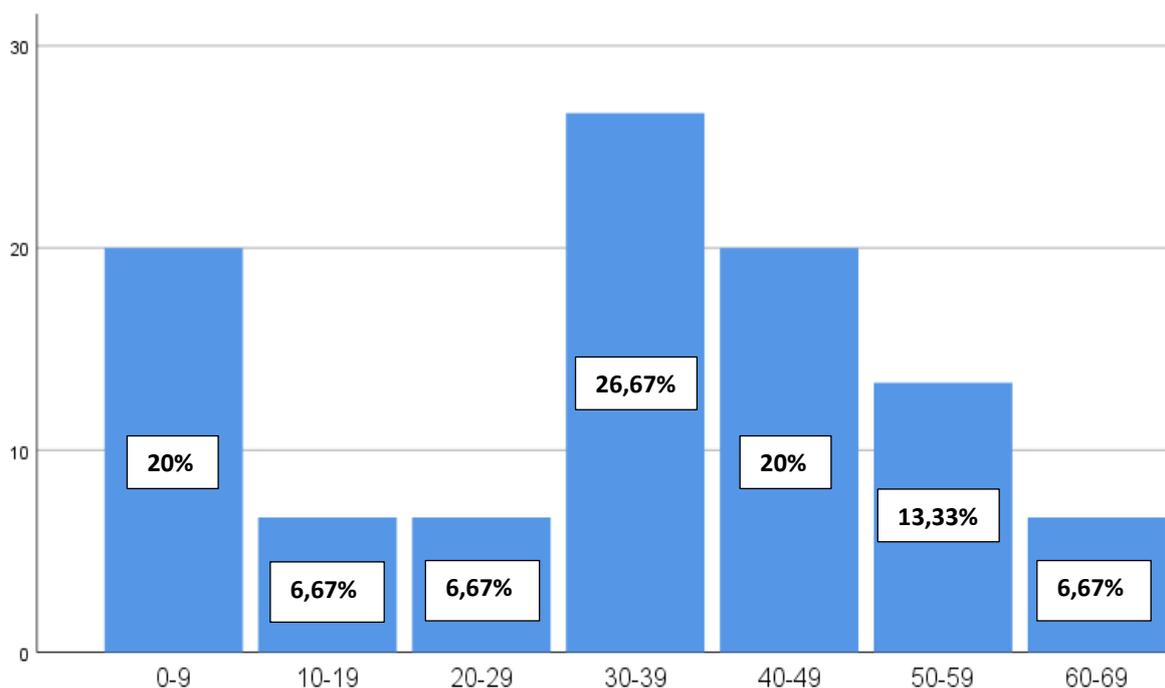


Figure 123 : Répartition des CCS en fonction des classes d'âge

C. Circonstances de découverte

6 patients soit 40% présentaient des signes de syndrome de Cushing associés à une androgénie.

Une sécrétion isolée était retrouvée chez 4 patients soit 27%.

5 cas soit 33% sont de découverte fortuite « incidentalome ».

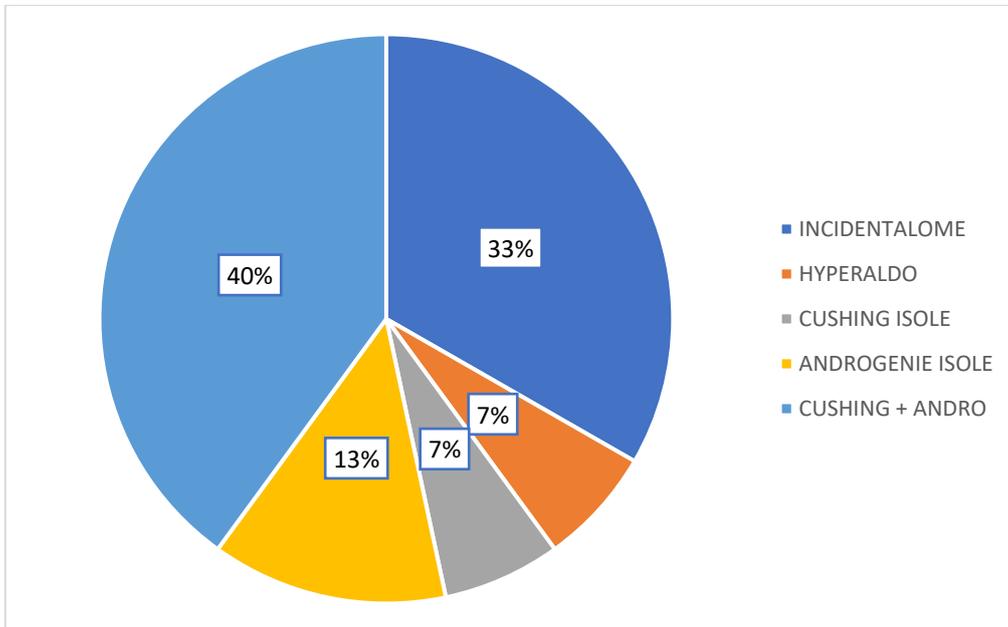


Figure 134 : Répartition des CCS selon les circonstances de découverte

D. Répartition des cas selon le type de sécrétion

Les carcinomes corticosurréaliens non sécrétants représentent 27% de notre série.

Le syndrome de cushing associé ou non à une hyperandrogénie représente 60% des cas.

Deux patients ont présenté une hyperandrogénie isolée ou un hyperaldostérionisme, soit 13% des cas.

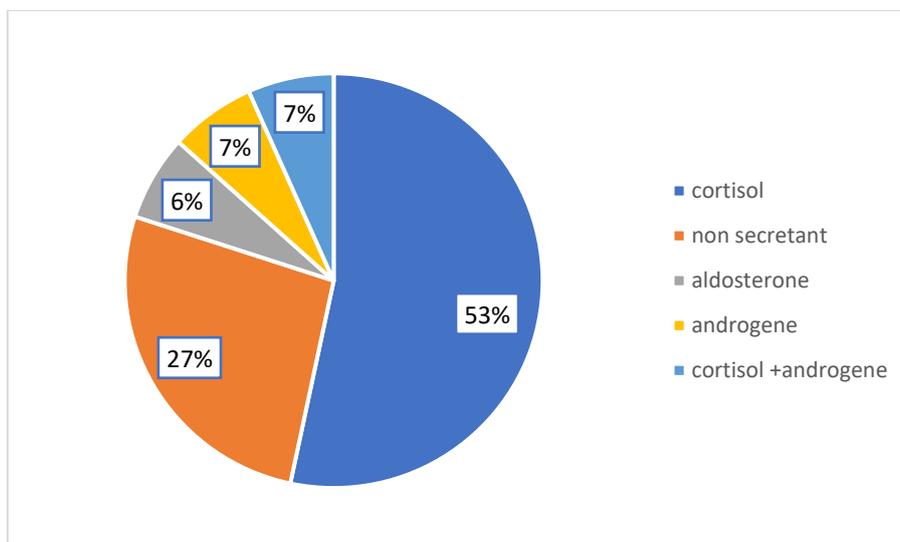


Figure 25 : Répartition des CCS selon le type de sécrétion

E. Répartition des cas selon la topographie

La localisation gauche est observée dans 60% des cas.

F. Aspect anatomopathologique des carcinomes corticosurréaliens

1/ Aspects macroscopiques

Les carcinomes corticosurréaliens étaient unilatéraux, mal limités, le plus souvent multinodulaires ou lobulés,

Les CCS sont de grande taille, d'aspect hétérogène de couleur jaune, beige ou brun siège de remaniements nécrotiques ou hémorragiques.

On note des remaniements des calcifications ou un aspect myxoïde parfois.

Un cas était bien limité siège de multiples nodules mal limités.

Un cas était adressé avec un thrombus de la veine cave et une résection de métastase hépatique synchrone.

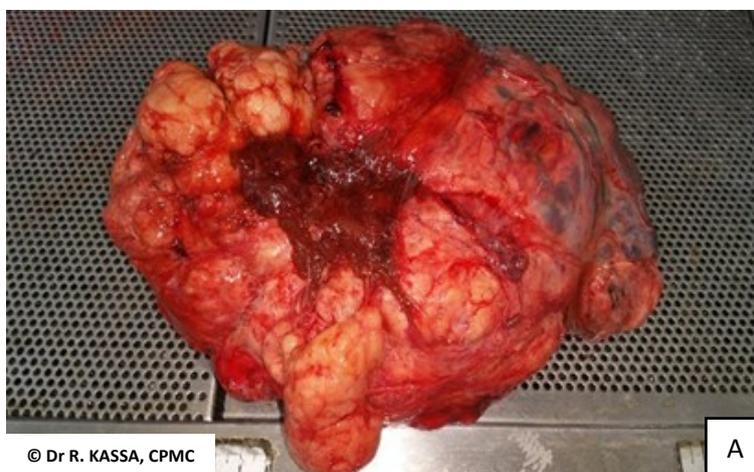


Figure 26 : Carcinome corticosurrénalien : Aspects macroscopiques A/ Pièce de résection d'un volumineux CCS d'aspect lobulé ; B/ CCS multinodulaire développé au sein d'un adénome corticosurrénalien connu

2/ Taille et volume tumoral

La taille moyenne des CCS est de 12,8 cm \pm 5,9 cm (extrêmes de 3,5 cm à 24 cm).
14 tumeurs soit 93,3 % mesurent plus de 4 cm et 86,7 % mesurent plus de 6 cm.

Le volume tumoral moyen est de 585,4ml \pm 543,6 ml avec des extrêmes de 1,9 ml et 1707,07 ml.

Tableau 201 : Taille et volume tumoral des CCS

		taille tumoral max cm	volume tumoral ml
N	Valide	15	15
	Manquant	0	0
Moyenne		12,8	585,4
Médiane		12,0	395,4
Mode		12,0	1,9
Ecart type		5,9	543,6
Minimum		3,5	1,9
Maximum		24,0	1707,07
Percentiles	25	10,0	209,2
	50	12,0	395,4
	75	18,2	753,1

3/ Répartition des sous types histologiques des CCS

Différents aspects de carcinome corticosurrénalien sont retrouvés dans notre série :

- 6 patients présentaient un CCS conventionnel.
- 3 patients avaient un CCS mixte (conventionnel avec composante oncocytaire).
- 4 patients d'âge pédiatrique ont été observés.
- Un carcinome oncocytaire et un CCS myxoïde ont été répertoriés.

Tableau 21 : Répartition des CCS par sous type histologique

sous type histo CCS		
CCS	Fréquence	%
conventionnel	6	40,0
pédiatrique	4	26,7
mixte	3	20,0
oncocytaire	1	6,7
myxoïde	1	6,7
Total	15	100,0

a. Carcinome corticosurrénalien conventionnel

Les CCS prennent une architecture diffuse chez 12 patients soit 80%. La coloration argentique montre une perturbation de la trame reticulinique.

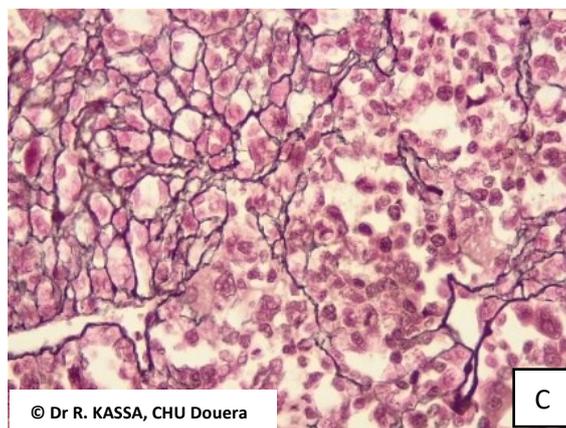
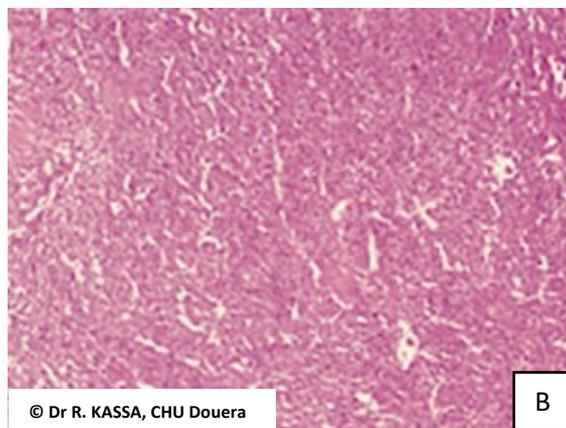
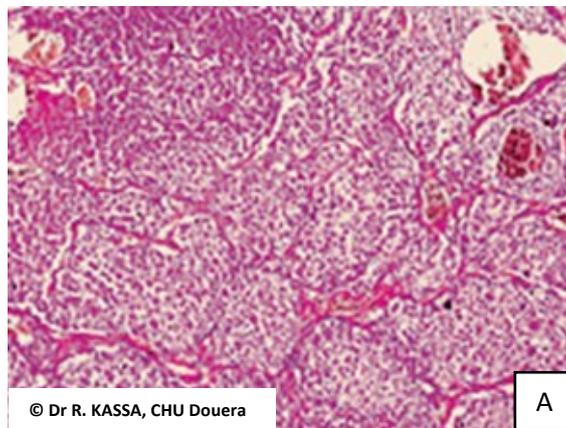


Figure 27 : Carcinome corticosurrénalien : Aspects morphologiques A/ Aspect de lobules de cellules éosinophiles, plus rarement clarifiées, B/ Architecture diffuse, C/ Trame reticulinique altérée

Un grade nucléaire élevé correspondant à un grade 2 ou plus de Fuhrmann et les mitoses atypiques (tripolaires ou étoilées) sont retrouvées chez tous les patients.

La nécrose tumorale est observée chez 13 patients soit 86,7%.

Une proportion de moins de 25% de cellules claires est retrouvée chez 14 patients soit 93,3%.

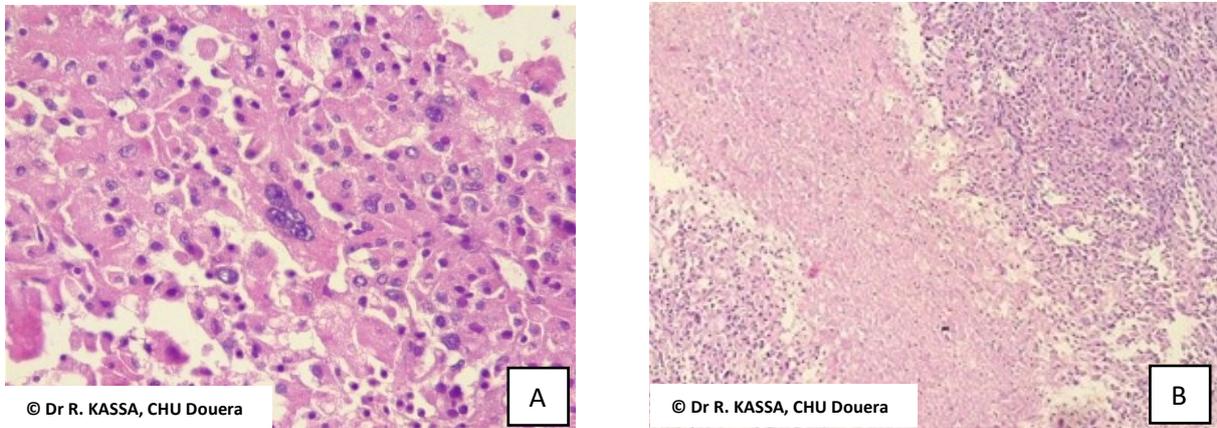


Figure 28 : Carcinome corticosurrénalien : Aspects morphologiques A/ Pléomorphisme nucléaire, B/ Nécrose tumorale

Une invasion capsulaire est retrouvée chez 8/14 patients évaluables soit 57,1%.

L'invasion sinusoidale a été retrouvée chez 4/14 patients évaluables soit 28,6%.

L'invasion vasculaire est retrouvée chez 9/15 patients soit 60%.

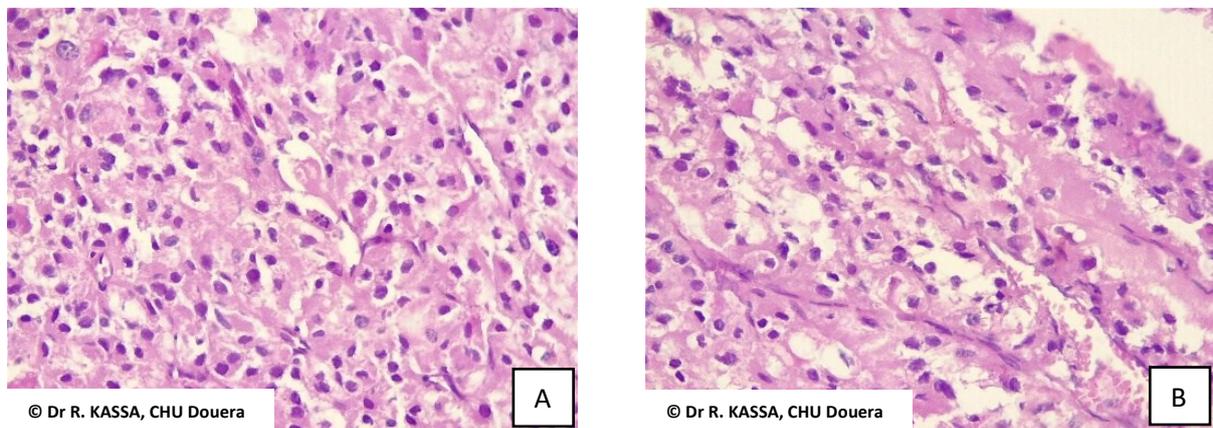


Figure 29 : Carcinome corticosurrénalien : Aspects morphologiques A/ Invasion des sinusoides ; B/ Invasion vasculaire

L'index mitotique était supérieur à 5 mitoses /50 HPF chez tous les patients.

L'index mitotique moyen était de $21,1 \pm 10,2$ mitoses/50HPF avec des extrêmes de 8 et 40 mitoses/50HPF

- 8 patients soit 53,3% ont plus de 20 mitoses /50HPF.
- 4 patients soit 26,7% ont entre 10 et 20 mitoses / 50 HPF.
- 3 patients ont moins de 10 mitoses /50 HPF.
-

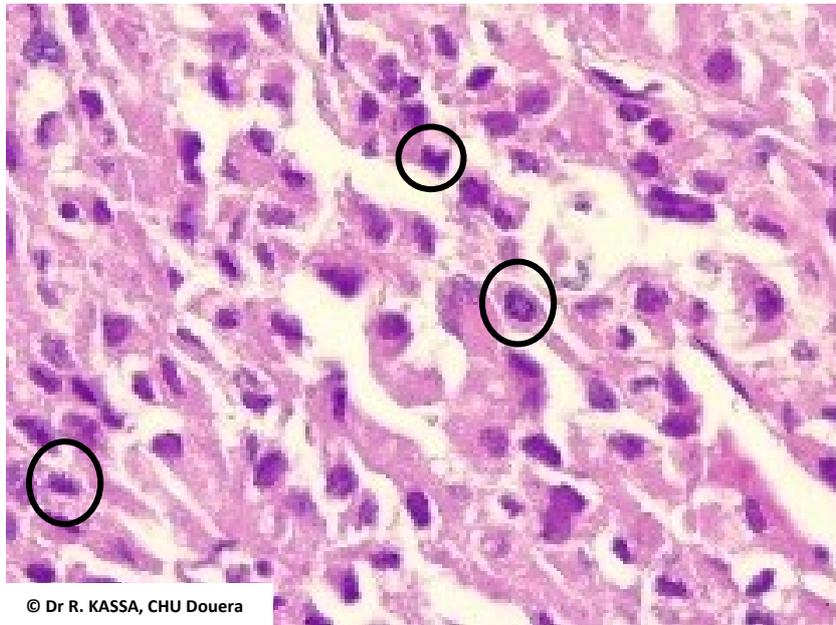


Figure 30: Carcinome corticosurrénalien : index mitotique élevé et mitoses atypiques

b. Tumeurs corticosurréaliennes pédiatriques

Les critères de malignités proposés par Wieneke et al. Montre 3 patients de potentiel malin (>4 critères) et un patient de potentiel incertain.

Patient	taille >10,5 cm	poids > 400 g	extension graisse	VCI	nécrose	Inv. caps	inv. veineuse	Mitose atypique	Mitose > 15 /20	Score
PATIENT 1	+	+	-	-	+	-	-	+	+	5
PATIENT 2	-	-	+	-	-	+	-	+	-	3
PATIENT 3	-	-	+	-	+	+	+	+	-	5
PATIENT 4	+	+	-	0	+	+	+	+	+	7

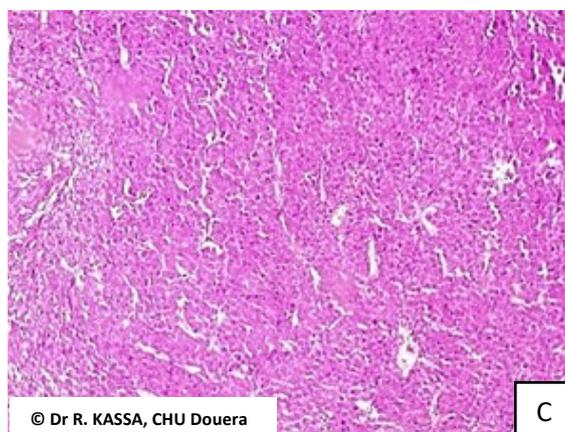
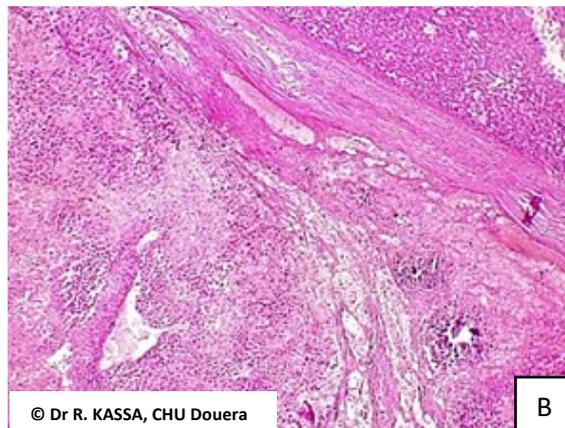
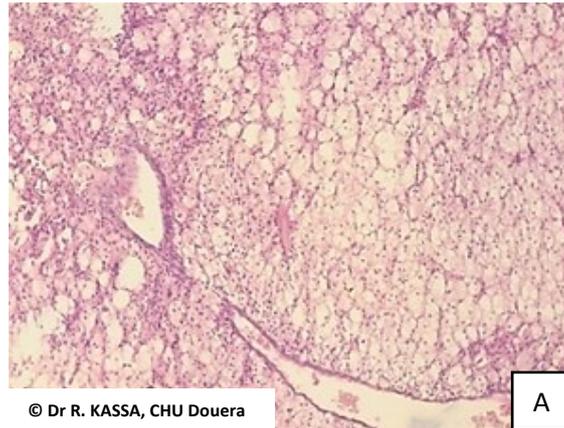


Figure 31 : Tumeur corticosurréaliennne pédiatrique : A/ Tumeur corticosurréaliennne d'un enfant opéré en 2014 montrant une prolifération de cellules claires spongiocytaires classée de potentiel bénin selon le score de l'AFIP. B/ Métastase hépatique du même enfant avec de larges remaniements nécrotiques. C/ Architecture diffuse avec aspect éosinophile des cellules tumorales

c. Tumeurs corticosurréaliennes oncocytaires

1 seul patient présentait au moins un critère majeur correspondant à un carcinome corticosurrénalien oncocytaire (CCO).

4 patients n'avaient aucun critère majeur ou mineur correspondant à des adénomes oncocytaires (ACO).

	Critères majeurs			Critères mineurs			Aucun critère	diagnostic
	> 5 mitoses /50 HPF	Mitose atypique	invasion veineuse	T>10cm >200g	Nécrose tumorale	Invasion capsulaire		
Patient 1	+	+	+	+	+	+	-	CCO
Patient 2	-	-	-	-	-	-	+	ACO
Patient 3	-	-	-	-	-	-	+	ACO
Patient 4	-	-	-	-	-	-	+	ACO
Patient 5	-	-	-	-	-	-	+	ACO

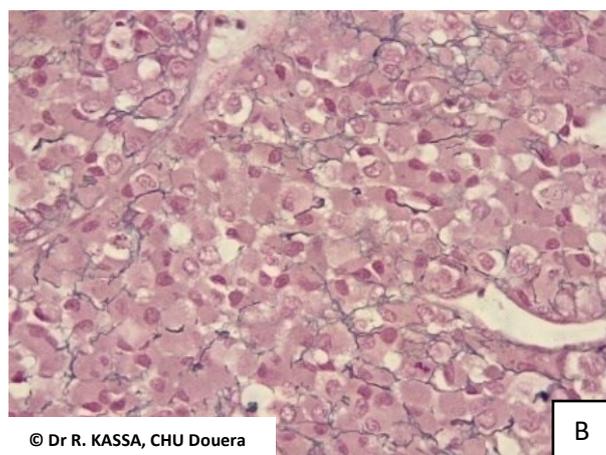
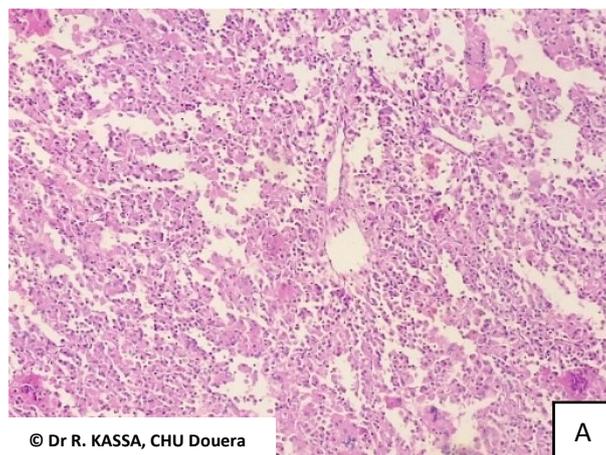


Figure 32 : Carcinome corticosurrénalien oncocytaire A/ Prolifération néoplasique d'architecture diffuse faite de cellules éosinophiles oncocytaires majoritaires $\geq 90\%$, B/ Perturbation de la trame reticulinique

d. Tumeurs corticosurréaliennes myxoides

1 seul patient présentait un carcinome corticosurrénalien dans sa variante myxoïde

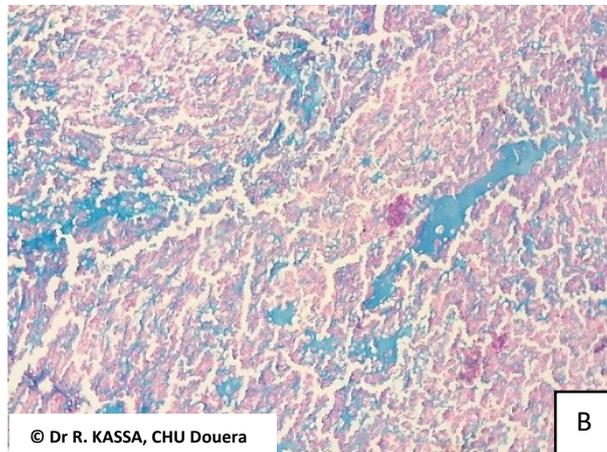
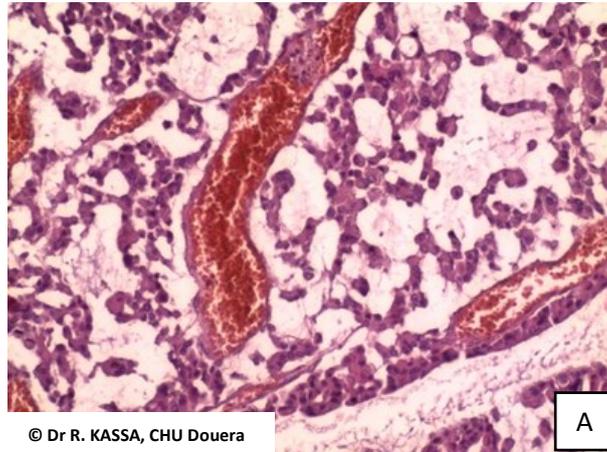


Figure 33 : Carcinome corticosurrénalien myxoïde : A/ Prolifération disposée en cordons ou pseudo-glandulaire faite de petites cellules uniformes présentant un fond myxoïde plus ou moins étendu. B/ Dépôts de mucine extracellulaire colorés au bleu alcian.

G. Etude volumétrique des cellules viables et des cellules oncocytaires

Le volume de cellules viables moyen était de 342 ml avec des extrêmes de 1,7 à 938,9 ml.

Le volume moyen de cellules oncocytaires était de 90 ml avec des extrêmes de 0,35 à 478,8 ml.

Tableau 22 : Volume des cellules viables et des cellules oncocytaires des CCS

		V. cellules viables (ml)	V. Oncocytes (ml)
N	Valide	15	15
	Manquant	0	0
Moyenne		342,7	90,6
Médiane		311,5	31,1
Mode		1,7	,35
Ecart type		285,3	131,6
Minimum		1,7	,35
maximum		938,9	478,8
Percentiles	25	128	10,2
	50	311,5	31,1
	75	587,4	94,9

H. Profil Immunohistochimique des tumeurs corticosurréaliennes (TCS)

Des panels d'anticorps ont été effectués pour les TCS de notre série incluant les adénomes et carcinomes corticosurréaliens.

Le 1^{er} panel à visée de confirmation diagnostique de TCS en prenant en considération les données bibliographiques, comportait les anticorps anti Chromogranine, anti SF1, anti EMA effectué sur toutes les TCS de notre série, ainsi que les anticorps anti cytokératines AE1AE3, anti Inhibin, calrétinine et Melan A sur des cas sélectionnés.

- L'ensemble des TCS exprimaient SF1 (100 %).
- L'expression de Melan A est retrouvée dans 98% des cas, l'expression de l'inhibine chez 95,6% des patients et celle de la calrétinine chez 93,7%.
- L'expression d'AE1AE3 était hétérogène représentant 15,1%.
- Un seul patient sur 6 testés exprimait la synaptophysine.
- Les TCS n'exprimaient pas EMA, chromogranine ou PS100 (0%).

Tableau 23 : Profil d'expression des anticorps dans les tumeurs corticosurréaliennes

ANTICORPS	EXPRESSION	% Positif
SF1	53/53	100%
CHROMOGRANINE	0/51	0%
EMA	0/47	0%
INHIBINE	44/46	95,6%
MELAN A	50/51	98%
CALRETNINE	45/48	93,7%
SYNAPTOPHYSINE	1/6	16,6%
AE1AE3	5/33	15,1%
PS100	0/6	0%

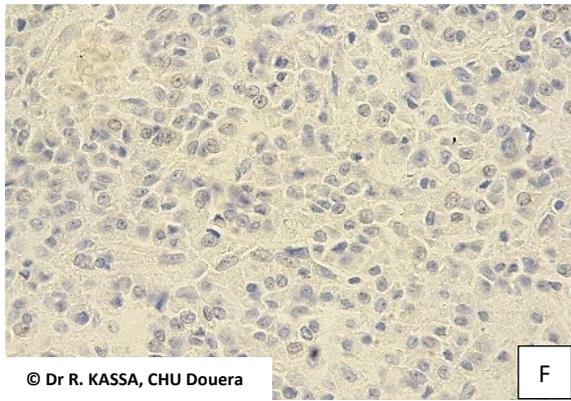
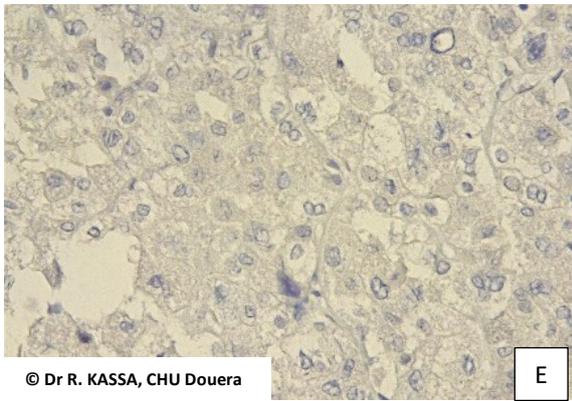
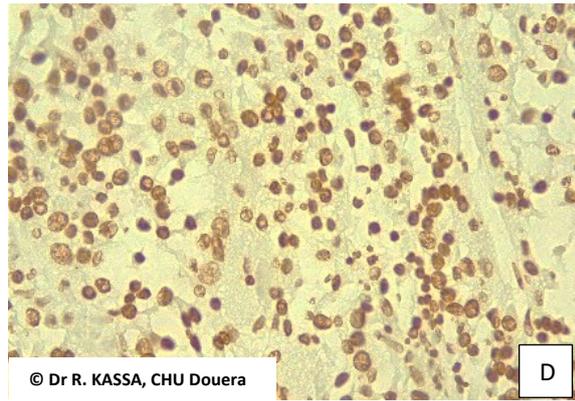
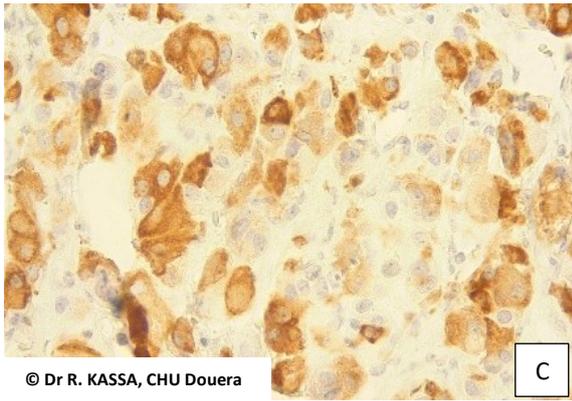
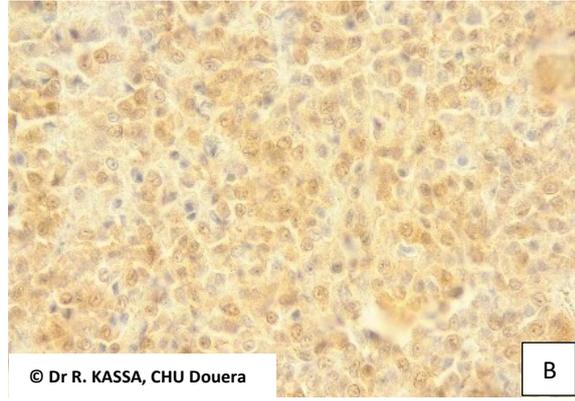
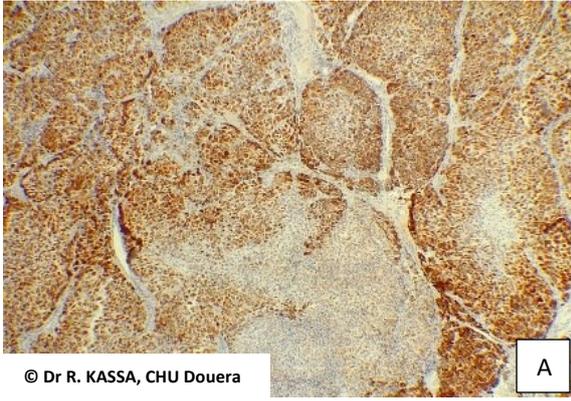


Figure 14 : Profil d'expression des anticorps dans les tumeurs corticosurréaliennes A/ Melan A ; B/ Calrétinine ; C/ Inhibine ; D/ SF1, E/ EMA ; F/ Chromogranine

1/ Etude comparative du H-Score et du H-Score « Pondéré » des anticorps anti SF1, Melan A, Inhibine, Calrétinine dans les TCS selon le type histologique.

Les H Score moyen de l'anticorps SF1 et Melan A dépassait 200 dans les TCS.

Les H score moyen de l'inhibine et de la Calrétinine est inférieur à 120.

Dans les TCS, le H Score pondéré moyen de SF1 dépasse 220, suivi de Melan A avec 175.

Les H score pondéré moyen de l'inhibine et de la Calrétinine est inférieur à 75.

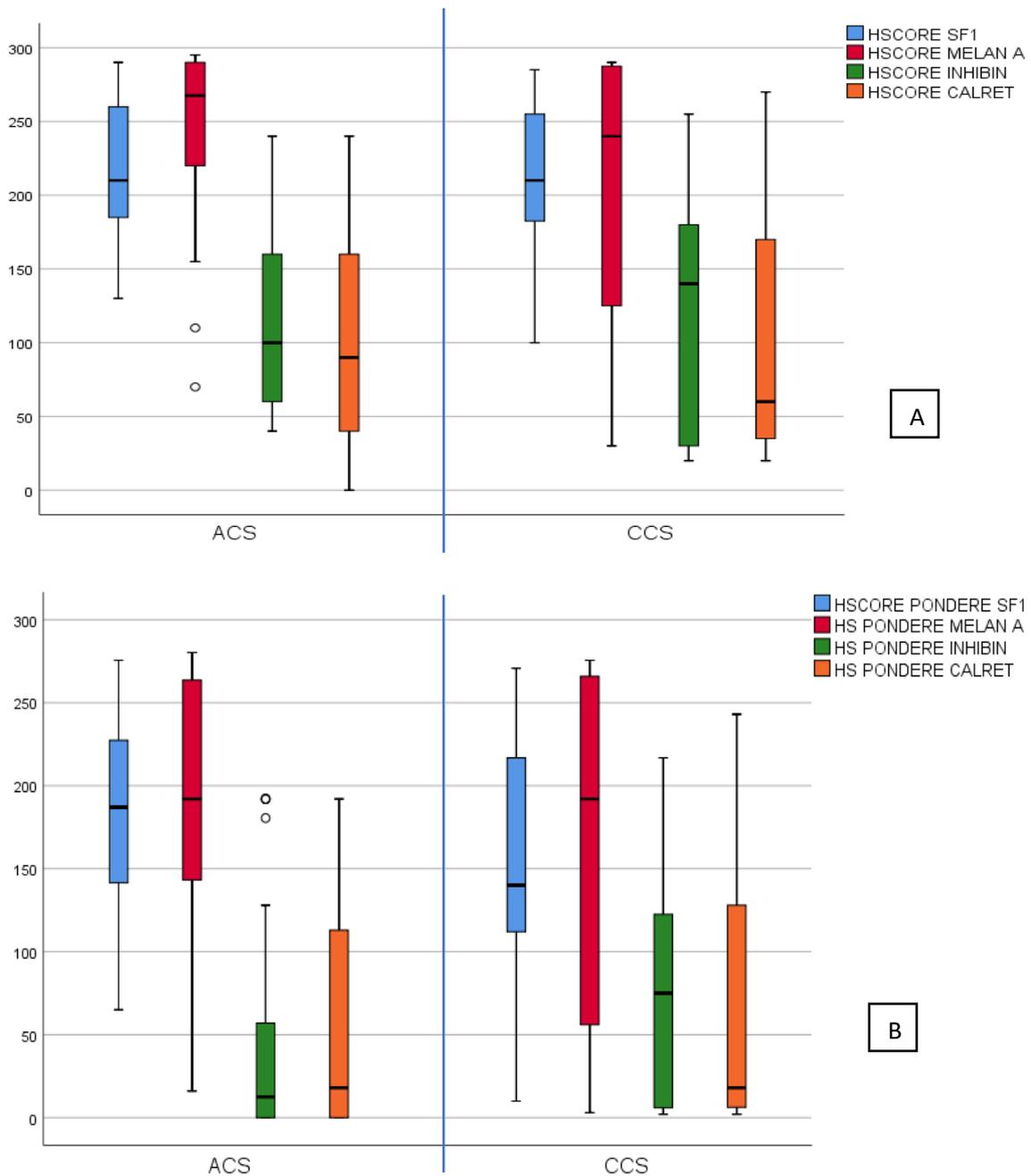


Figure 35 : Expression de SF1, Melan A, Inhibin et calrétinine dans les ACS et les CCS : A/ H score, B/ H Score pondéré

2/ Index de prolifération Ki67

L'index de prolifération des tumeurs corticosurréaliennes était en moyenne de 7,56% \pm 13,4% avec des extrêmes de 1 à 65%.

Tous les adénomes avaient un index de prolifération inférieur à 3%.

Les carcinomes ont un index de prolifération supérieur à 7%.

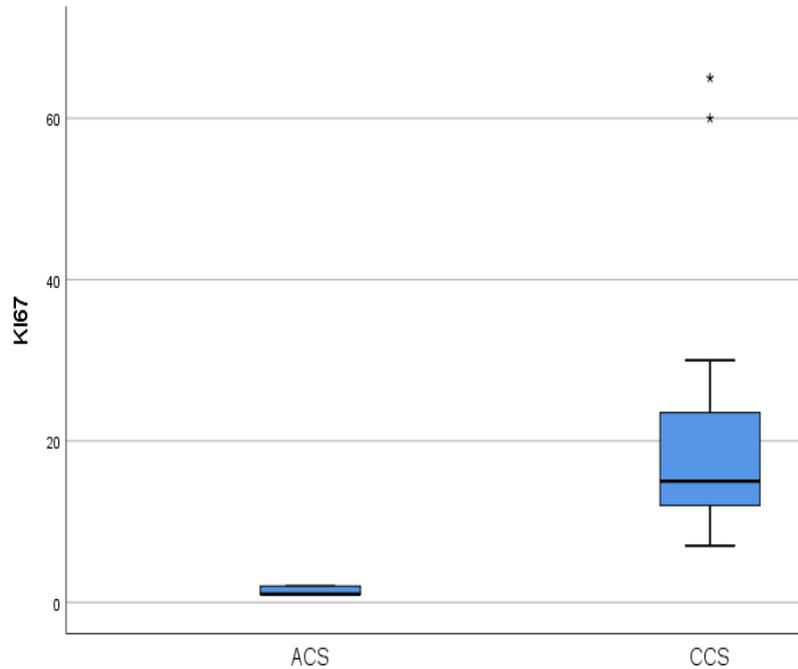


Figure 36 : Répartition de l'index de prolifération (Ki67) dans les ACS et les CCS

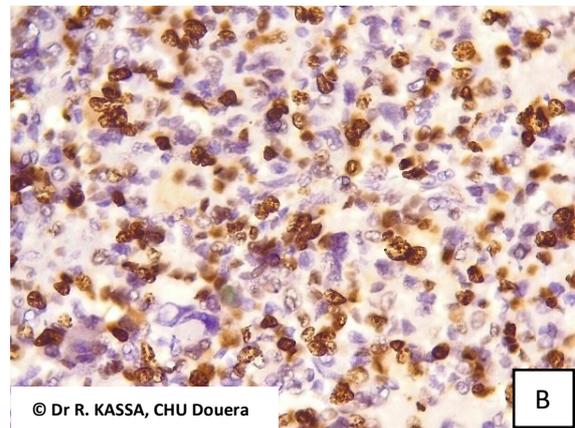
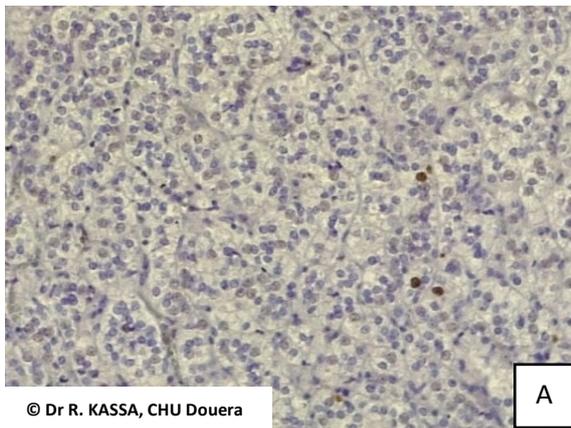


Figure 37 : Index de prolifération (Ki67) dans les tumeurs corticosurréaliennes : A/ Adénome Ki67 1% , B/ carcinome Ki67 50%

3/ Protéines intervenant dans le cycle de prolifération des TCS

Nous avons étudié pour des cas sélectionnés l'expression aberrante de beta caténine et P53, une amplification de MDM2 et l'expression de Phospho-mTor.

a. Altération des voies WNT/ Beta Caténine et P53

L'expression de la Beta caténine était aberrante chez 27 patients soit 61%,

Différents aspects d'expression aberrante de beta caténine sont observés :

- Nucléaire chez 1 patient,
- Nucléo cytoplasmique chez 11 patients,
- Cytoplasmique chez 15 patients.

L'expression de la protéine P53 était aberrante chez 17 patients soit 37,7%.

Différents aspects d'altération de l'expression de P53 sont observés :

- Absence d'expression chez 7 patients,
- Mosaïsme chez 2 patients,
- Surexpression chez 8 patients.
- 8 patients soit 18,1% présentaient une double altération de l'expression de P53 et Beta Caténine, il s'agit de 2 ACS (1 ACO et ACS) et 6 CCS (4 CCS conventionnels, 1 CCS pédiatrique et 1 CCS myxoïde)

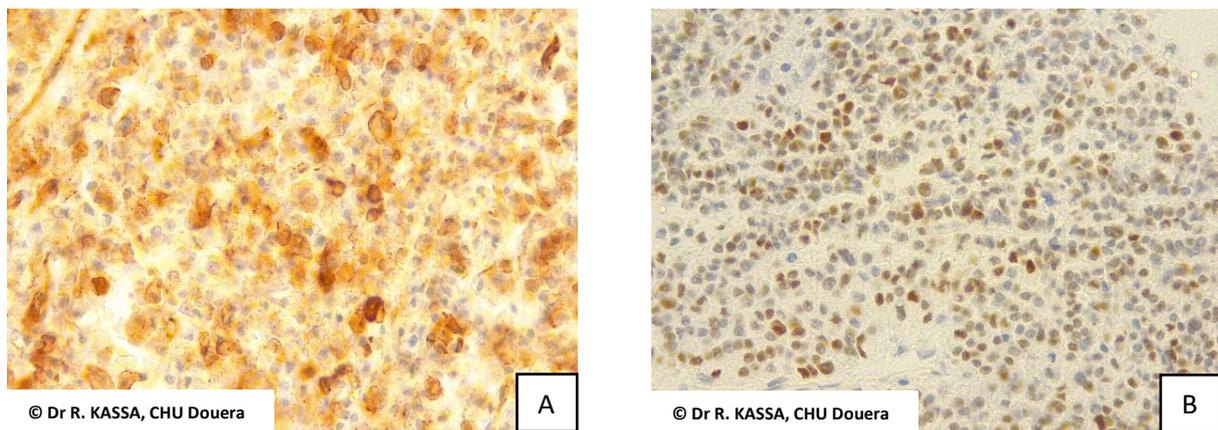


Figure 38 : Expression de Beta caténine et P53 dans les tumeurs corticosurréaliennes : A/ Expression nucléocytoplasmique de Beta caténine d'un CCS conventionnel, B/ Expression diffuse de P53 d'un CCS conventionnel

b. Expression de MDM2

Nous n'avons pas observé pour 13 cas sélectionnés de CCS, d'expression de l'anticorps MDM2 ou d'amplification MDM2 par hybridation in situ.

c. Expression de Phospho-mTor dans les carcinomes corticosurréaliens

L'expression de Phospho-mTor a été recherchée pour 10 patients avec un H-Score moyen de $88 \pm 94,2$ avec des extrêmes de 0 à 200.

5 des patients testés exprimaient p-mTOR.

Tableau 25 : Expression de phospho-mTOR dans les carcinomes corticosurréaliens

		Conventionnel	Pédiatrique	Myxoïde	Oncocytaire	Mixte	Total
MTOR	NEGATIF	1	3	0	0	1	5
	POSITIF	3	0	1	1	0	5
Total		4	3	1	1	1	10

I. Facteurs pronostiques des carcinomes corticosurréaliens

1/ Statut de résection

La résection était carcinologique (R0) chez 8 patients soit 53,3%

Un résidu microscopique R1 était observé chez 5 patients soit 33,3% des cas

Chez 2 patients inopérables, une biopsie chirurgicale à visée de confirmation diagnostique a été faite.

Tableau 26 : Statut de résection chirurgicale des CCS

		Fréquence	Pourcentage
Valide	R0	8	53,3
	R1	5	33,3
	R2	2	13,3
	Total	15	100,0

2/ Grading selon l'Index Mitotique

8 patients présentaient un CCS de Bas Grade soit 53,3%

Tableau 27 : Répartition par grade des CCS selon l'index mitotique

		Fréquence	Pourcentage
Valide	BAS GRADE ≤ 20	8	53,3
	HAUT GRADE > 20	7	46,7
	Total	15	100,0

3/ Grading selon l'index de prolifération

Dans notre série, 6 patients de grade 3 soit 40% des cas.

Tableau 28 : Répartition par grade des CCS selon l'index de prolifération (Ki67)

		Fréquence	Pourcentage
Valide	GRADE 1 $< 10\%$	3	20,0
	GRADE 2 10-19%	6	40,0
	GRADE 3 ≥ 20	6	40,0
	Total	15	100,0

4/ Staging

a. Stade pTNM chez l'Adulte

Le pTNM réalisé chez 9 patients adultes montre des stades localement avancé ou métastatique (Stade III et IV) dans 56 % des cas.

2 cas de biopsie chirurgicale sont classés stade IV cTNM.

b. Stade selon l'IPATR chez l'enfant

Le Staging chez les 4 enfants de notre série montre des stades localisés chez 75% d'entre eux.

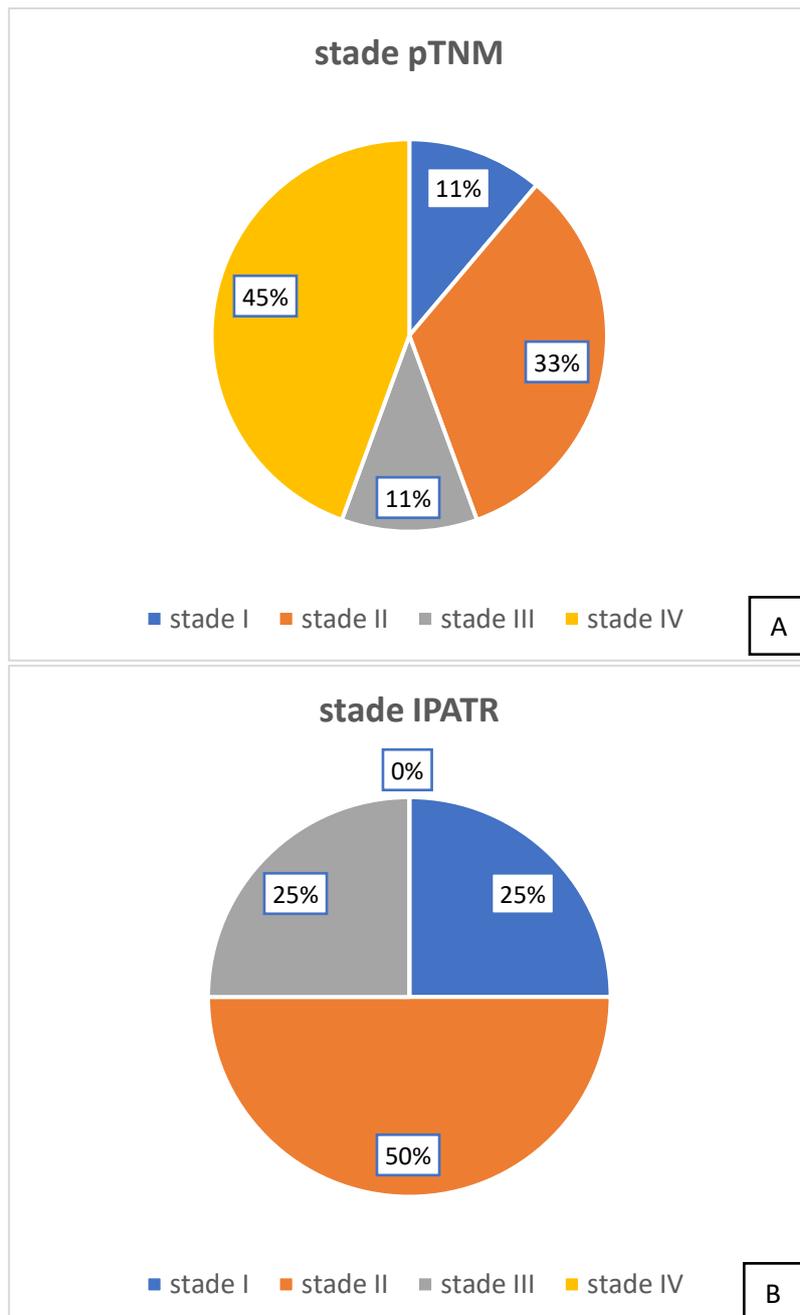


Figure 39 : Répartition des CCS par stade A/ Stade TNM chez l'adulte, B/ Stade IPATR chez l'enfant

5/ Scores histopronostiques

a. Score histopronostique des tumeurs corticosurréaliennes conventionnelles et myxoïdes

Les 4 scores utilisés (scores de Weiss, Weiss modifié (Aubert), algorithme de réticuline et Helsinki) sont équivalents en termes de sensibilité, spécificité, VPP et VPN.

Tableau 29 : Répartition des tumeurs corticosurréaliennes conventionnelles et myxoïdes en fonction des scores histopronostiques

	ACS		CCS conventionnel		CCS MIXTE		CCS myxoïde	
	BENIN	MALIN	BENIN	MALIN	BENIN	MALIN	BENIN	MALIN
SCORE WEISS	30	0	0	6	0	3	0	1
SCORE WEISS MODIFIE	30	0	0	6	0	3	0	1
SCORE HELSINKI	30	0	0	6	0	3	0	1
RETIC SCORE	30	0	0	6	0	3	0	1

b. Score histopronostique des tumeurs corticosurréaliennes oncocytaires

Le score de Weiss perd en spécificité et en VPP comparé au score LWB

Les scores LWB, Weiss modifié, Helsinki et l'algorithme de réticuline sont équivalents en termes de sensibilité, spécificité, VPP et VPN.

Tableau 24 : Répartition des tumeurs corticosurréaliennes oncocytaires en fonction des scores histopronostiques

	Tumeur oncocytaire	
	ACO	CCS oncocytaire
Score LWB	4	1
SCORE WEISS	3	2
SCORE WEISS MODIFIE	4	1
SCORE HELSINKI	4	1
RETIC SCORE	4	1

c. Score histopronostique des CCS Pédiatriques

3 patients d'âge pédiatrique de notre série sont classés de potentiel malin par le score de Wieneke.

1 patient est classé de potentiel incertain de malignité.

Les score de Weiss, Weiss modifié, Helsinki sont équivalent entre eux et classent ces patients en potentiel malin.

L'algorithme de la réticuline est en faveur de la bénignité dans un cas de CCS pédiatriques, classé de potentiel intermédiaire par le score de l'AFIP à l'inverse des scores de Weiss, Weiss modifié et de l'Helsinki qui le classe comme malin.

Tableau 25 : Répartition des tumeurs corticosurréaliennes pédiatriques en fonction des scores histopronostiques

		ccs pédiatrique
SCORE AFIP	BENIN	0
	MALIN	3
	INTERMEDIAIRE	1
SCORE WEISS	BENIN	0
	MALIN	4
SCORE WEISS MODIFIE	BENIN	0
	MALIN	4
SCORE HELSINKI	BENIN	0
	MALIN	4
RETIC SCORE	BENIN	1
	MALIN	3

6/ Evolution des CCS

L'évolution des CCS est péjorative avec 6 patients en rechute, progression ou décès. La proportion de perdus de vue est 40%.

Tableau 26 : Répartition des carcinomes corticosurréaliens en fonction de l'évolution

	Rémission	Rechute/ Progression	Décès	Perdu de vue	Sous-total
Ccs conventionnel	1	1	2	2	6
Ccs pédiatrique	1	0	2	1	4
Ccs myxoïde	0	0	0	1	1
Ccs oncocytaire	0	1	0	0	1
Ccs mixte	1	0	0	2	3
Sous-total	3	2	4	6	15

a. Evolution selon la qualité de la résection chirurgicale

Les patients présentant une résection R1 ou R2 sont décédés ou en progression.

Tableau 27 : Répartition de l'évolution des carcinomes corticosurréaliens en fonction du statut de résection

		R0	R1	R2	Total
EVOLUTION CODE	REMISSION	3	0	0	3
	RECHUTE/PROGRESSION	1	0	1	2
	PERDU DE VUE	3	2	1	6
	DECES	1	3	0	4
Total		8	5	2	15

b. Evolution selon l'Index Mitotique

3 décès et une progression sont observés dans les CCS de haut grade.

Tableau 34 : Répartition de l'évolution des carcinomes corticosurrénaux en fonction de l'index mitotique

Grade selon mitoses	Rémission	Rechute/ Progression	Décès	Perdu de vue	Sous-total
Bas Grade	2	1	1	4	8
Haut Grade	1	1	3	2	7

c. Evolution selon l'Index de prolifération

3 décès et 2 progressions sont observés dans les grades 2 et 3 ($\geq 10\%$)

Tableau 35 : Répartition de l'évolution des carcinomes corticosurrénaux en fonction de l'index de prolifération

Grade selon KI67	Rémission	Rechute/ Progression	Décès	Perdu de vue	Sous-total
GRADE1	1	0	1	1	3
GRADE2	1	1	1	3	6
GRADE3	1	1	2	2	6
<15%	2	0	2	2	6
$\geq 15\%$	1	2	2	4	9

d. Evolution selon le volume de cellules viables

Les patients décédés avaient un volume de cellules viables supérieures à 200 ml.

Tableau 36 : Evolution selon le volume de cellules viables

		Rémission	Rechute/ progression	Décès	Perdu de vue	Sous-total
Volume de cellules viables	≤ 200	1	1	0	4	6
	> 200	2	1	4	2	9

e. Evolution selon le volume de cellules oncocytaires

Les 4 patients décédés et 2 en progression ou rechute avaient un volume de cellules oncocytaires inférieur à 100 ml.

Tableau 37 : Evolution selon le volume de cellules oncocytaires

		Rémission	Rechute/ progression	Décès	Perdu de vue	Sous- total
Volume de cellules oncocytaires	≤ 100	1	2	4	5	12
	> 100	2	0	0	1	3

f. Evolution selon le statut de Beta caténine et P53

3 décès et une rechute sont associés à une altération simultanée des voies de P53 et Beta caténine.

Un décès était associé à une altération isolée de P53.

L'altération isolée de Beta caténine n'a pas été retrouvée dans notre série.

Tableau 38 : Evolution selon le statut de Beta caténine et P53

				Rémission	Rechute/ progression	Décès	Perdu de vue	Sous-total
P53	WT	BCAT	WT	0	1	0	0	1
			altéré	0	0	0	0	0
	altéré	BCAT	WT	2	0	1	3	6
			altéré	0	1	3	2	6

g. Evolution selon l'expression de phospho-MTOR

3 décès (dont 2 pédiatriques) et une rechute sont associés à l'absence d'expression de phospho-MTOR.

Tableau 39 : Evolution selon l'expression de phospho-MTOR

H-Score Pondéré		Rémission	Rechute/ progression	Décès	Perdu de vue	Sous-total
phospho-MTOR	≤ 75	1	1	3	1	6
	> 75	0	1	1	2	4
Sous-total		1	2	4	3	10

h. Evolution selon l'expression de SF1

Une surexpression de SF1 est observée chez les patients en rechute ou décédés.

Tableau 28 : Evolution selon l'expression de SF1

		Rémission	Rechute/ progression	Décès	Perdu de vue	Sous- total
SF1	≤100	1	0	0	2	3
	>100	2	2	4	4	12

i. Evolution selon le staging de l'IPATR

2 Décès sont notés dans les stades II et III de l'IPATR.

Tableau 29 : Evolution selon le staging de l'IPATR

		Rémission	Rechute/ progression	Décès	Perdu de vue	Sous-total
STADE IPATR	I	0	0	0	1	1
	II	1	0	1	0	2
	III	0	0	1	0	1
	IV	0	0	0	0	0

j. Evolution selon les critères GRAS, Cumulative GRAS et SGRAS

Les critères GRAS, Cumulative GRAS et SGRAS ne montrent pas différence évolutive significative.

Tableau 30 : Evolution selon les critères GRAS, Cumulative GRAS et SGRAS

		Rémission/ stabilité	Rechute/ progression	Décès	Perdu de vue
GRAS	FAVORABLE	2	1	1	3
	PEJORATIF	0	1	1	2
CUMULATIVE GRAS	1	1	1	1	1
	2	1	0	0	1
	3	0	1	0	2
	4	0	0	1	1
GROUPE SGRAS	1	1	0	0	0
	2	0	1	1	2
	3	1	0	0	2
	4	0	1	1	1

k. Evolution selon l'algorithme décisionnel thérapeutique des tumeurs pédiatriques

L'arbre décisionnel classe 3 tumeurs d'évolution attendue défavorable, parmi elles 2 décès sont observés.

Tableau 31 : Evolution selon l'algorithme décisionnel thérapeutique des tumeurs pédiatriques

Evolution attendu des ccs pédiatrique		Rémission	Rechute/ progression	Décès	Perdu de vue	Sous- total
	DEFAVORABLE	1	0	2	0	3
	FAVORABLE	0	0	0	1	1

l. Evolution des carcinomes corticosurrénaux selon les scores histopronostiques

2 décès et une rechute sont observés pour un score de Weiss ou Weiss modifié ≥ 6 et un score d'Helsinki ≥ 17 concernant les CCS Conventionnels et mixtes.

Le CCS oncocytaire présente une progression avec un score d'Helsinki ≥ 19 et un score de Weiss = 6.

Dans les CCS Pédiatriques, 2 décès et une rechute sont observés pour un score de Weiss ou Weiss modifié ≥ 6 et un score d'Helsinki ≥ 17 .

2.4. Phéochromocytomes

A. Répartition en fonction du sexe

La répartition en fonction du sexe a montré un Sex ratio de **0.72** soit **1.38 femme pour un homme**.

Tableau 44 : Répartition des phéochromocytomes en fonction du sexe

		Fréquence	Pourcentage
Valide	MASCULIN	18	41,9
	FEMININ	25	58,1
	Total	43	100,0

B. Répartition en fonction de l'âge

L'âge moyen au diagnostic est **39,6 ans ± 20,8 ans**, avec des **extrêmes de 10 ans et 80 ans**. 50% des PCC sont observés avant 41 ans, avec deux pics entre 10 et 30 ans.

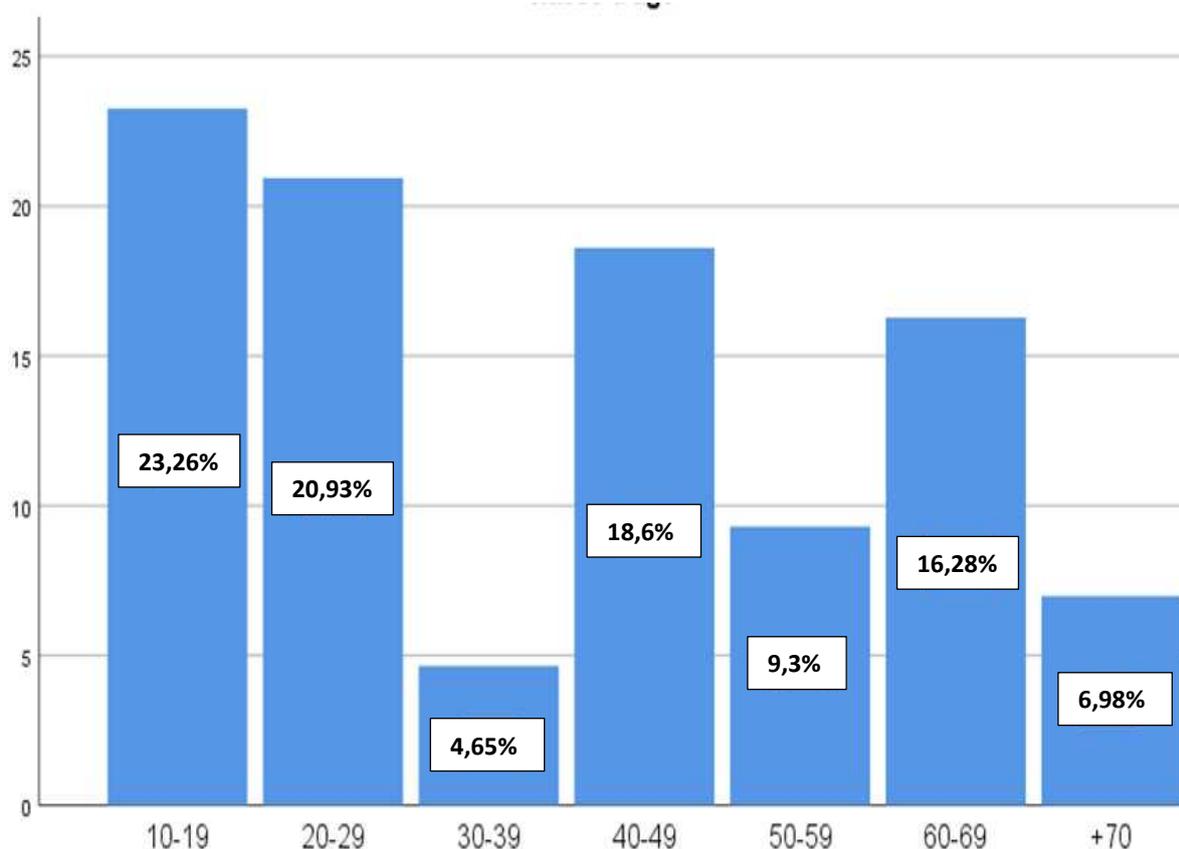


Figure 40 : Répartition des phéochromocytomes en fonction des classes d'âge

C. Répartition selon la topographie

21 PCC étaient de topographie droite soit 55 % des cas, A noter une présentation bilatérale chez 5 patients.

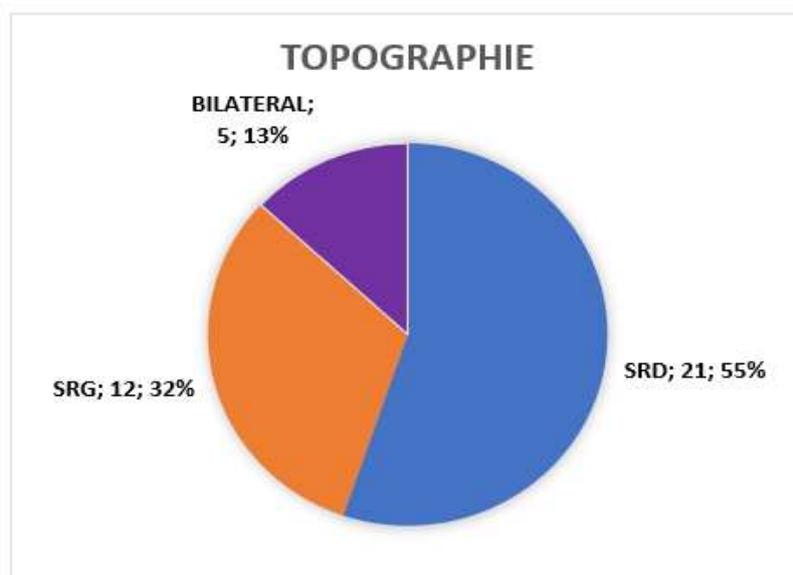


Figure 41 : Répartition des phéochromocytomes selon la topographie

D. Circonstances de découvertes

Les signes cliniques les plus observés chez les patients présentant un PCC sont une triade de menard complète ou incomplète pour 67,4% ainsi que l'hypertension artérielle pour 60,5%.

Les incidentalomes représentent 18,6 % de nos PCC.

Les PCC apparemment sporadiques représentent 76,8% des cas.

7 patients (10 PCC) soit 23,2% des PCC ont consulté dans le cadre d'un syndrome héréditaire connu (NEM2, NF1 et suspicion de VHL).

Un syndrome de Cushing ACTH sécrétant a été observé soit 2,3% des PCC.

Tableau 45 : Répartition des phéochromocytomes selon les circonstances de découverte

Présentation clinique		Nombre	Nb. total colonnes (%)
Apparemment « SPORADIQUE »		33	76,8%
SYNDROME	NF1	3	7,0%
	NEM2*	5	11,6%
	VHL**	2	4,6%
	Sous-total	10	23,2%
HTA		26	60,5%
MENARD***		29	67,4%
CUSHING		1	2,3%
INCIDENTALOME		8	18,6%
MASSE ABDO		2	4,7%

* 3 patients aux antécédents de NEM2 dont deux bilatéraux, ** suspicion clinique, bilatéral, *** triade complète ou incomplète

E. Evaluation du Taux de globules rouges

Nous avons recherché la présence de polyglobulie associée au PCC, en évaluant le taux de globules rouges, cette donnée a été précisée chez 30 des 43 PCC de la série :

- Les PCC du cluster 1 montrent un taux de globules rouges dans les normes
- Une polyglobulie a été observée chez un patient présentant une NEM 2 (cluster2).

F. Répartition par cluster selon le profil sécrétoire et l'âge

Les PCC sont sécrétants dans 77% des cas, le type adrénérgique (sécrétion de méthanéprine seule ou associée à la normétanéprine) est observé chez 18 PCC soit 42%, suivi du type noradrénérgique (normétanéprine isolée ou associée à la dopamine, dopamine isolée) est retrouvé chez 15 PCC soit 35%,

Les PCC non sécrétants sont retrouvés dans 18% des PCC

Le profil sécrétoire a permis de classer les PCC en 3 Catégories :

- Cluster 1 : superposable au profil noradrénérgique représente 35 % des cas.
- Cluster 2 : correspondant au profil adrénérgique représente 42% des cas.
- Inclassable : représenté par les PCC non sécrétants ou dont les données biochimiques sont manquantes, ceci représente 23% de notre série.

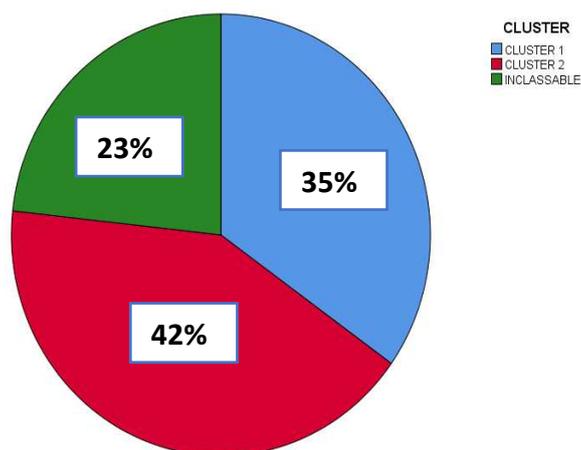


Figure 42 : Répartition des phéochromocytomes selon le profil sécrétoire

La répartition des PCC selon l'âge montre un pic avant 35 ans dans le cluster 1, et un pic après 35 ans dans le cluster 2.

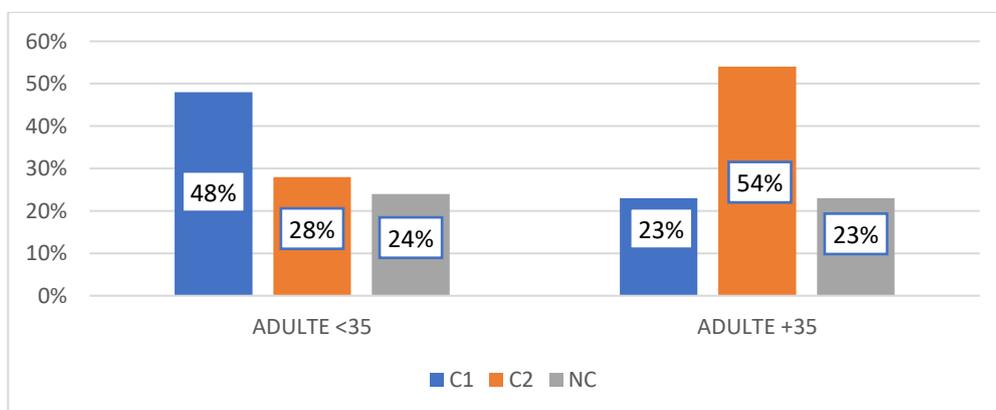


Figure 15 : Répartition des phéochromocytomes selon le profil sécrétoire et l'âge

G. Aspects Anato pathologiques des PCC

1/ Aspects macroscopiques

Le PCC se présente comme une masse nodulaire ronde ou ovale coiffée par la surrénale,

La tranche de section montre un aspect nodulaire unique ou multiples, bien circonscrit, non encapsulé ou pseudo encapsulé.

La lésion est de couleur rose-gris à brune, parfois légèrement jaune, tantôt homogène tantôt hétérochrome.

Les remaniements hémorragiques, kystiques ou fibrohyalins sont présents dans des proportions variables d'une tumeur à l'autre et au sein de la même tumeur.



© Dr R. KASSA, CHU Douera

A



© Dr R. KASSA, CHU Mustapha

B



© Dr R. KASSA, CHU Douera

C



© Dr R. KASSA, CHU Douera

D

Figure 44: Aspects macroscopiques des phéochromocytomes A/ Aspect kystiques et hémorragiques, B/ Aspect solide brun, C /Remaniements fibrohyalins, D/ ossification centrale

5 patients ont présenté une masse bilatérale au diagnostic dont 3 avec syndrome héréditaire connu, il s'agit de 2 patients suivis pour une NEM2 et un patient suspect de VHL.

2 PCC pédiatriques apparemment sporadiques, avaient une présentation bilatérale synchrone ou metachrone multinodulaire.

2/3 patients présentant une NEM2 avaient des micronodules intra médullosurrénaux associés à des nodules de plus de 1cm.

Un enfant avec un PCC multinodulaire apparemment sporadique a développé un PCC controlatéral 4 ans après, avec la découverte de masses surrénales et de paragangliomes chez la fratrie.

2 patients ont présenté une tumeur multifocale associant un PCC avec un paragangliome synchrone ou metachrone.



Figure 45: Aspects macroscopiques des phéochromocytomes bilatéraux : A/ Aspect multinodulaire, avec un « petit phéochromocytome » (cercle bleu) de moins de 1cm, chez un patient présentant une NEM2, B/ Tumeurs multifocales chez un patient présentant une altération de SDHA associant un PCC et un paragangliome

2/ Taille tumorale

La taille tumorale des PCC était variable avec une moyenne de $5,3 \pm 2,5$ cm et des extrêmes de 2cm et 15 cm. 26 PCC soit 60% ont présenté une taille ≤ 5 cm.

La répartition de la taille par cluster ne montre pas de différence de la taille moyenne.

Tableau 46 : Répartition en fonction de la taille tumorale

		taille tumoral cm
N	Valide	43
	Manquant	0
Moyenne		5,3
Médiane		5,0
Mode		5,0
Ecart type		2,5
Minimum		2,0
Maximum		15,0
Percentiles	25	3,8
	50	5,0
	75	6,4

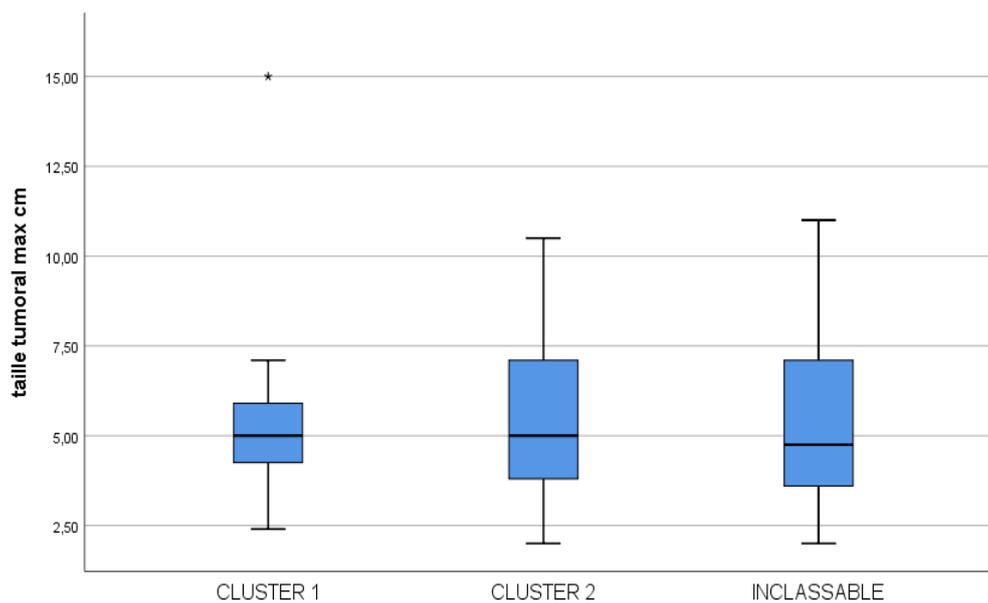


Figure 46 : Répartition de la taille selon les clusters

3/ Aspects histopathologiques des phéochromocytomes

Dans notre étude les aspects les plus observés sont : l'architecture diffuse 88,4% des PCC, une densité cellulaire élevée et la présence de cellules fusiformes pour 74,4% des cas et un index mitotique supérieur à 3 mitoses /10 HPF pour 58,1% des cas.

Tableau 47 : Répartition des aspects histopathologiques des phéochromocytomes

Items	Absence		Présence	
	Nombre	(%)	Nombre	(%)
Densité élevée (PASS)	11	25,6%	32	74,4%
Cellules fusiformes	11	25,6%	32	74,4%
Mitose atypique	23	53,5%	20	46,5%
Mitoses >3/10 HPF	18	41,9%	25	58,1%
Nécrose confluente	40	93,0%	3	7,0%
Architecture diffuse (PASS)	5	11,6%	38	88,4%
Monotonie cellulaire	40	93,0%	3	7,0%
Invasion graisse	41	95,3%	2	4,7%
Pléomorphisme nucléaire	27	62,8%	16	37,2%
Hyperchromasie	38	88,4%	5	11,6%
Invasion capsulaire	33	76,7%	10	23,3%
Invasion vasculaire (PASS)	35	81,4%	8	18,6%

a. Architecture cellulaire :

L'architecture des PCC varie d'une tumeur ou nodule tumoral à l'autre et au sein de la même tumeur.

Dans notre série l'architecture en « Zellballen » constituée de nids séparés par un stroma grêle vasculaire, était observée chez 9 PCC.

Une architecture diffuse avec un aspect trabéculaire, des cordons cellulaires larges ou des pseudo-rosettes, était noté chez 34 PCC soit 88,4%.

La coloration argentique permet de visualiser la trame réticulinique et montre un aspect altéré chez tous les cas étiquetés d'architecture diffuse et chez 3 cas de « Zellballen ».

Analyse de tableau simple

	DIFFUSE	ZELLBALL	Total
RETIC DISP	34	3	37
RETIC PRESERVE	0	6	6
	34	9	43

Paramètre	Estimation	Inférieur – Supérieur ICs à 95%	Méthode
Sensibilité	100%	(89.85, 100 ¹)	Score de Wilson
Spécificité	66.67%	(35.42, 87.94 ¹)	Score de Wilson
Valeur prédictive positive	91.89%	(78.7, 97.2 ¹)	Score de Wilson
Valeur prédictive négative	100%	(60.97, 100 ¹)	Score de Wilson
Exactitude du diagnostic	93.02%	(81.39, 97.6 ¹)	Score de Wilson

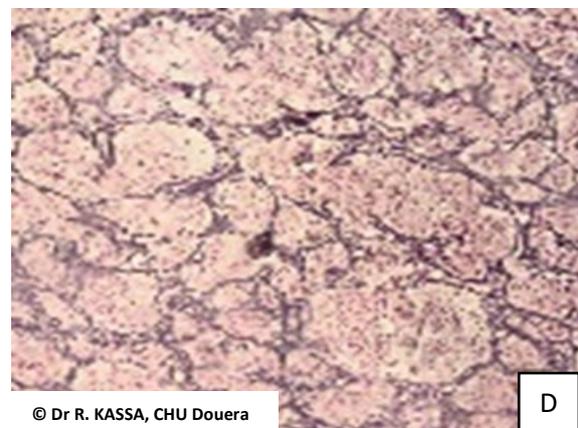
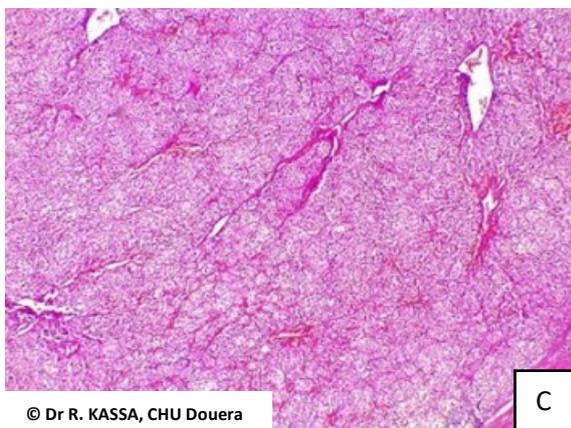
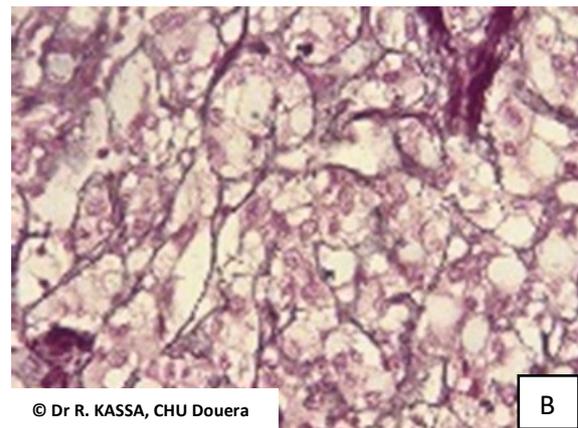
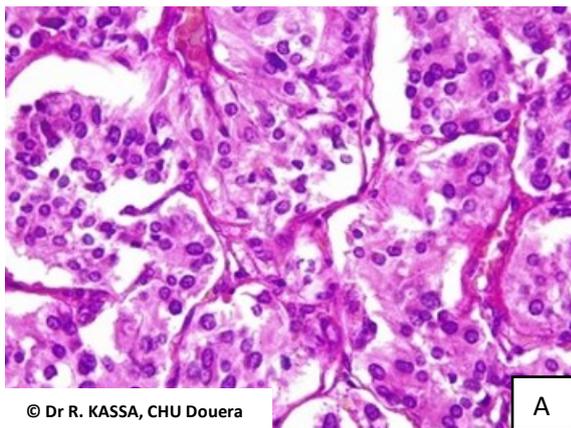


Figure 47 : Phéochromocytome : architecture cellulaire A/ Aspect de Zellballen, B / Les nids sont entourés d'une fine trame réticulinique, C/ Aspect de cordons larges ou diffus, D/ La trame réticulinique est moins dense

b. Aspects cellulaire

Différents aspects cellulaires sont rencontrés au sein d'une même tumeur :

- Des cellules à cytoplasme granuleux basophile rappelant les cellules chromaffines médullosurréaliennes « normales ».
- Des cellules d'aspect amphophile ou clair.
- Des cellules éosinophiles munies de vacuoles intracytoplasmiques claires.
- Des cellules d'aspect pléomorphe à noyau vésiculeux et nucléole bien visible.
- Des cellules allongées fusiformes.
- Des cellules ganglionnaires éparses isolées.
- Par ailleurs des globules hyalins positifs au PAS sont souvent présents.

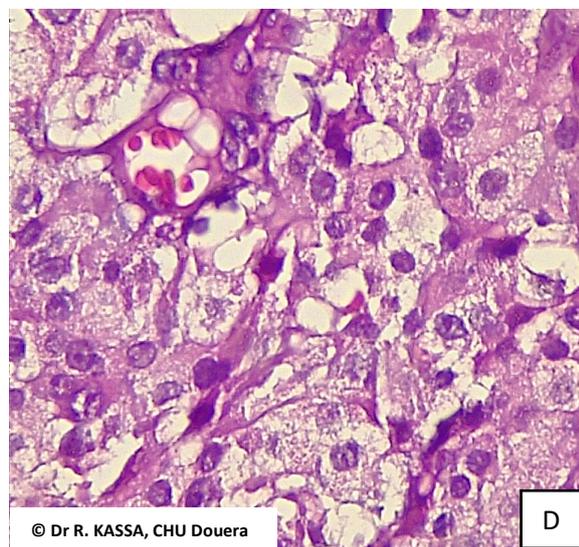
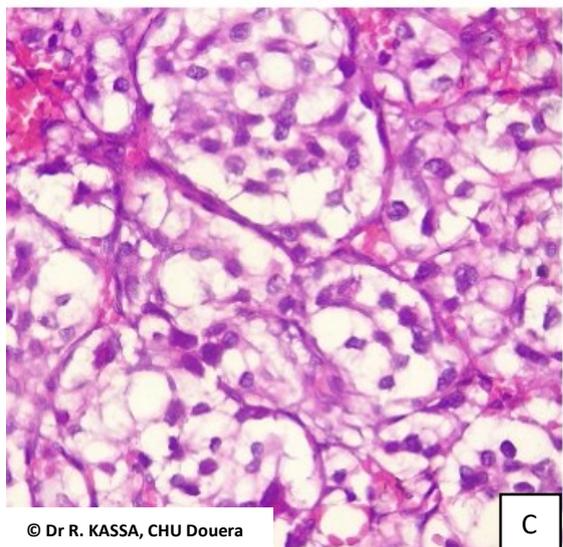
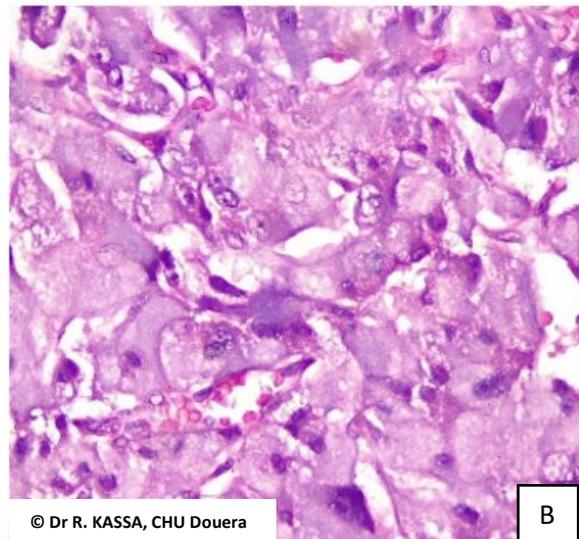
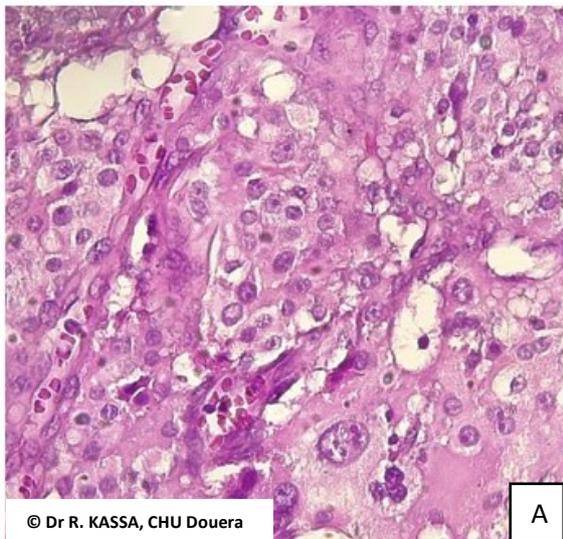


Figure 48 : Différents aspects cellulaires rencontrés dans les phéochromocytomes A/ Cytoplasme éosinophile ou amphophile, B/ Cytoplasme granuleux basophile, C/ Cytoplasme clarifié, D/ Micro vacuoles intra cytoplasmiques

c. Densité cellulaire

Les PCC de densité PASS élevée représentent 74,4% des PCC.

Les PCC de densité GAPP élevée représentent 23,3% des PCC.

Il n'y a pas de différence significative de la densité cellulaire élevée PASS ou GAPP selon les différents clusters.

Tableau 48 : Répartition selon la densité cellulaire selon le Score PASS et le score GAPP

PCC		Nombre	%
DENSITE PASS	Faible	11	25,6%
	Elevée	32	74,4%
DENSITE GAPP	Faible	22	51,2%
	Intermédiaire	11	25,6%
	Elevée	10	23,2%

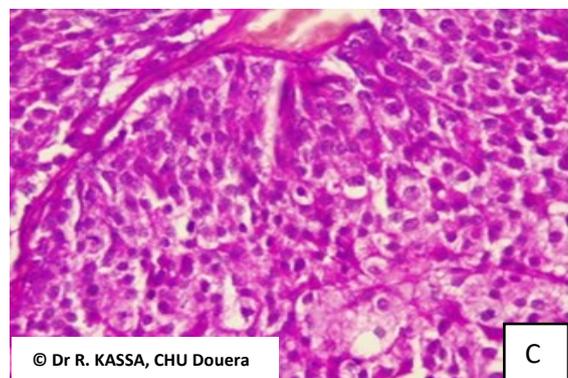
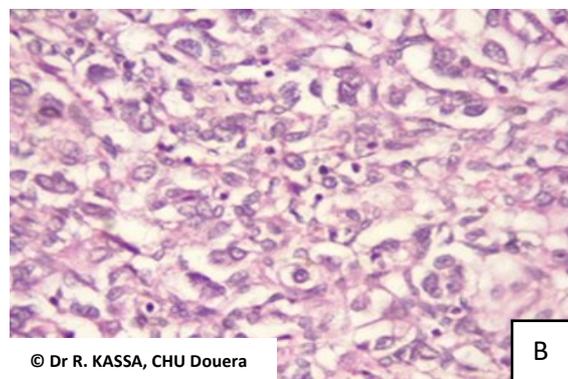
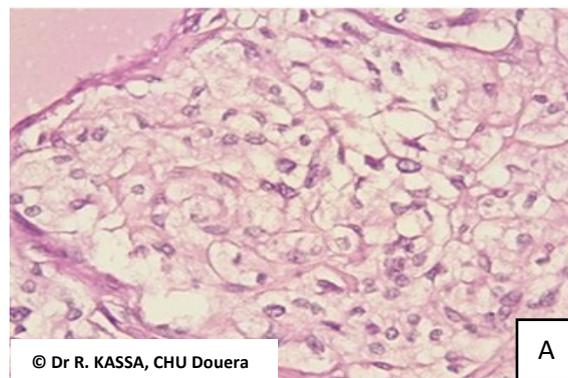


Figure 49 : Phéochromocytome : Densité cellulaire selon le GAPP A/ Densité faible, B/ Densité intermédiaire, C/ Densité élevée

d. Présence de cellules fusiformes

Les foyers de cellules fusiformes ont été observés dans 32 PCC soit 74,4%

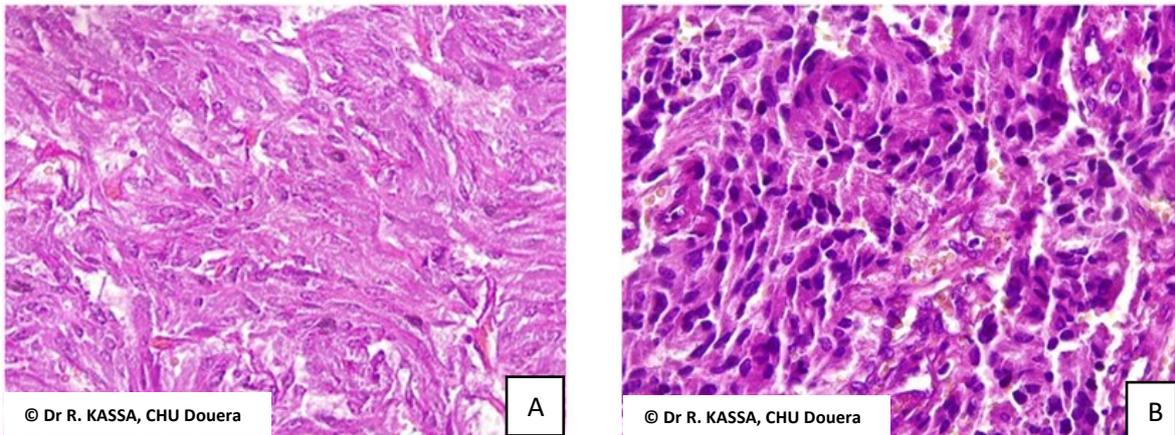


Figure 50 : Phéochromocytome : Présence de cellules fusiformes (A et B)

e. Index mitotique

L'index mitotique était < 3 mitoses/10 HPF dans 25 PCC soit 58,1 % des prélèvements, avec une médiane de 2 mitoses / 10 HPF. Les extrêmes sont de 1 mitose/ 10HPF à 12 mitoses /10 HPF.

L'index mitotique ≥ 4 mitoses /10 HPF dans respectivement 9 PCC du cluster 1 (60%), 5 PCC du cluster 2 (27,5%) et 2 PCC non classés (20%).

Il n'y a pas de différence significative des moyennes de l'index mitotique entre les PCC du cluster 2 et le groupe non classé.

On retrouve une différence significative entre la moyenne des mitoses du cluster1 et des autres sous-groupes avec une valeur- p^1 0.0015.

Tableau 49 : Répartition de l'index mitotique par cluster

Index mitotique		Cluster 1	Cluster 2	Non classé
N	Valide	15	18	10
	Manquant	0	0	0
Moyenne		5,33	2,94	2,60
Médiane		5,00	2,00	2,00
Mode		2	2	2
Ecart type		3,773	2,155	2,066
Minimum		1	1	1
Maximum		12	10	8
Percentiles	25	2,00	2,00	1,75
	50	5,00	2,00	2,00
	75	8,00	4,00	2,50

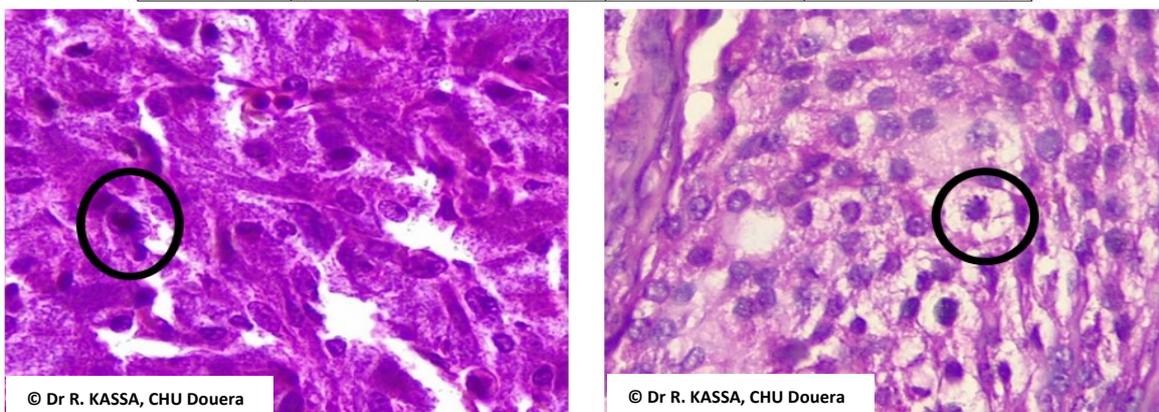


Figure 51 : Phéochromocytome présence de mitoses et de mitoses atypiques

f. Autres paramètres histologiques

Nous avons recherché la présence de globules hyalins et d'une richesse vasculaire capsulaire et sous capsulaire chez tous les PCC adressés d'abord de façon globale puis par cluster.

- Présence de globules hyalins

Les globules hyalins étaient retrouvés chez 20 patients soit 47%.

La répartition par cluster montre une prédominance des globules hyalins dans le cluster 2.

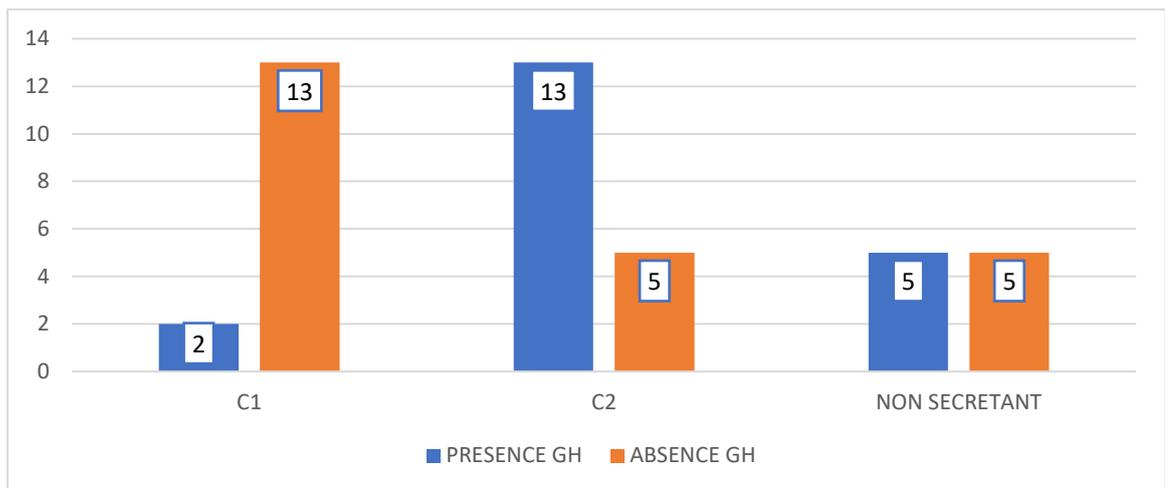


Figure 52 : Répartition des globules hyalins selon les clusters

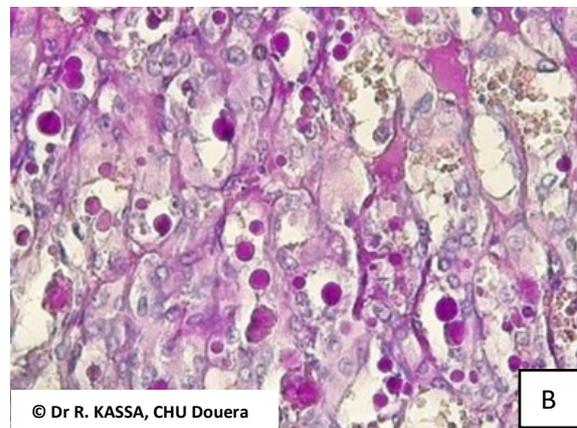
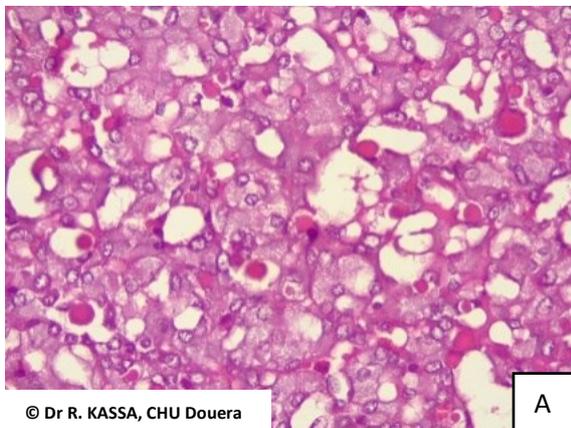


Figure 16 : Phéochromocytome : A/ Présence de globules hyalins extracellulaires, B/ La coloration à l'acide périodique de Schiff permet de mieux les visualiser.

- **Répartition par présence de richesse vasculaire capsulaire**

Une richesse vasculaire capsulaire ou sous capsulaire était retrouvée chez 23 patients soit 53%.

La répartition par cluster montre une prédominance de la richesse vasculaire capsulaire dans le cluster 1.

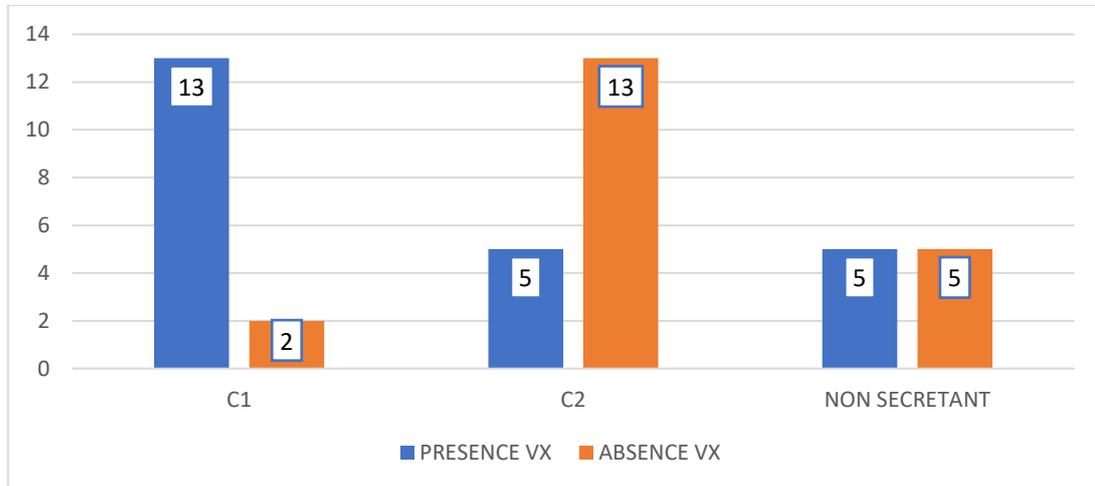


Figure 54 : Répartition de la richesse vasculaire capsulaire selon les clusters

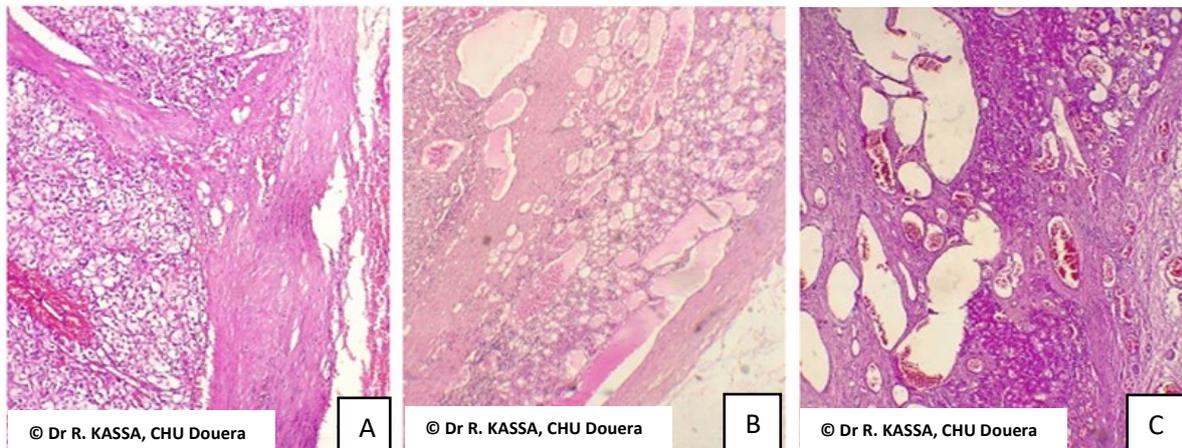


Figure 55 : Pheochromocytome A/ Richesse vasculaire modérée chez un patient présentant une perte d'expression de SDHB, B/ Richesse vasculaire importante chez un patient présentant un syndrome de VHL, C/ Richesse vasculaire importante chez une jeune femme enceinte présentant un pheochromocytome apparemment sporadique

H. Profil Immunohistochimique

Des panels d'anticorps ont été effectués pour les phéochromocytomes (PCC) de notre série.

1/ Panel diagnostique

Le 1^{er} panel à visée de confirmation diagnostique de PCC, en prenant en considération les données bibliographiques, comportait les anticorps anti Chromogranine, anti SF1, anti cytokératines AE1AE3, anti EMA et anti PS100 effectué sur tous les PCC de notre série, ainsi que les anticorps anti Inhibin, Calrétinine et Melan A pour des cas sélectionnés.

L'ensemble des PCC exprimait Chromogranine (100%), et n'exprimait pas AE1AE3, EMA ou SF1 (0%).

Les cellules sus tentaculaires étaient présentes dans 28 PCC soit 66%

2 sur 11 PCC du cluster 1 testés expriment l'Inhibine, soit 18%.

On n'observe pas d'expression de Melan A ou Calrétinine sur les cas sélectionnés.

Tableau 50 : Profil d'expression des anticorps dans les phéochromocytomes

ANTICORPS	EXPRESSION	% Positif
CHROMOGRANINE	43/43	100%
PS100	28/43	66%
SF1	0/43	0%
EMA	0/43	0%
AE1AE3	0/43	0%
INHIBINE	2/17	12%
MELAN A	0/10	0%
CALRET ENINE	0/8	0%

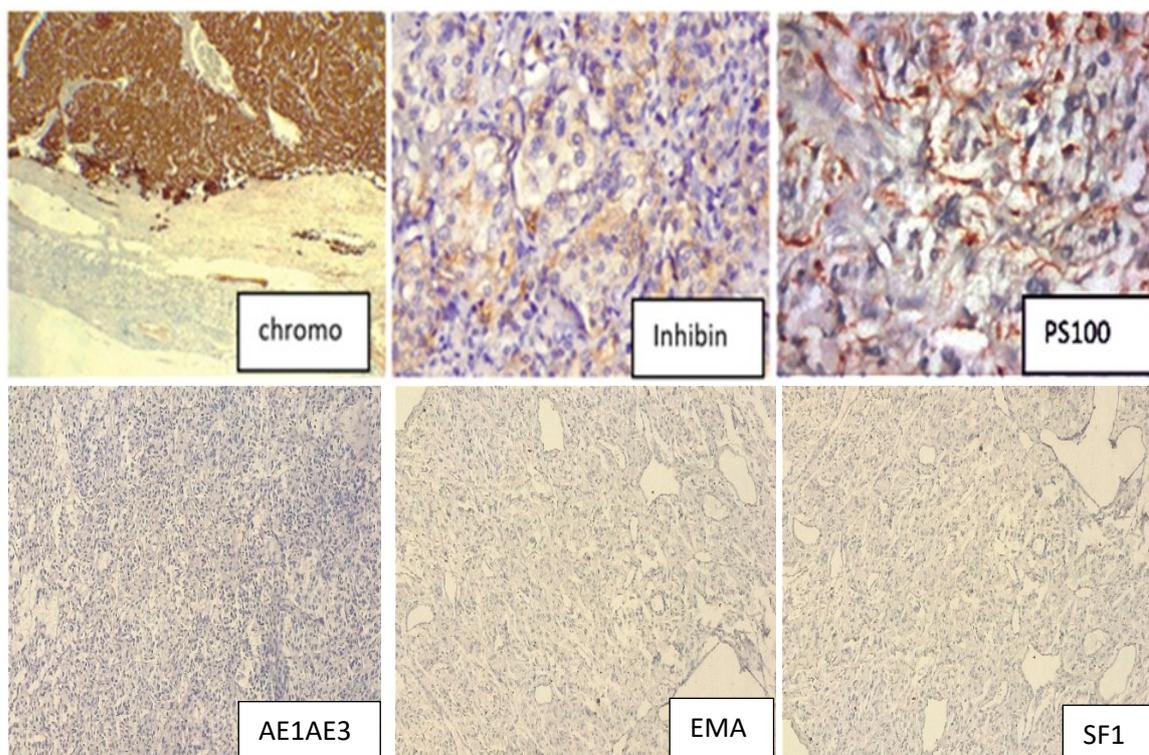


Figure 56 : Profil d'expression des phéochromocytomes

© Dr R. KASSA, CHU Douera

2/ Screening génétique

Dans un deuxième temps pour l'ensemble des PCC, nous avons recherché la perte d'expression des anticorps SDHB, SDHA et FH pouvant témoigner d'une mutation SDHx ou FH sous-jacente.

3 PCC ont présenté une perte d'expression de SDHx (2 SDHA, 1 SDHB) soit 7% des PCC.

1PCC (patient avec suspicion de VHL) a présenté une perte de FH soit 2% des PCC.

Tableau 51 : Expression des phéochromocytomes aux anticorps SDHA, SDHB et FH

ANTICORPS	EXPRESSION	% Positif
PERTE SDHB	3/43	7%
PERTE SDHA	2/43	5%
PERTE FH	1/43	2%

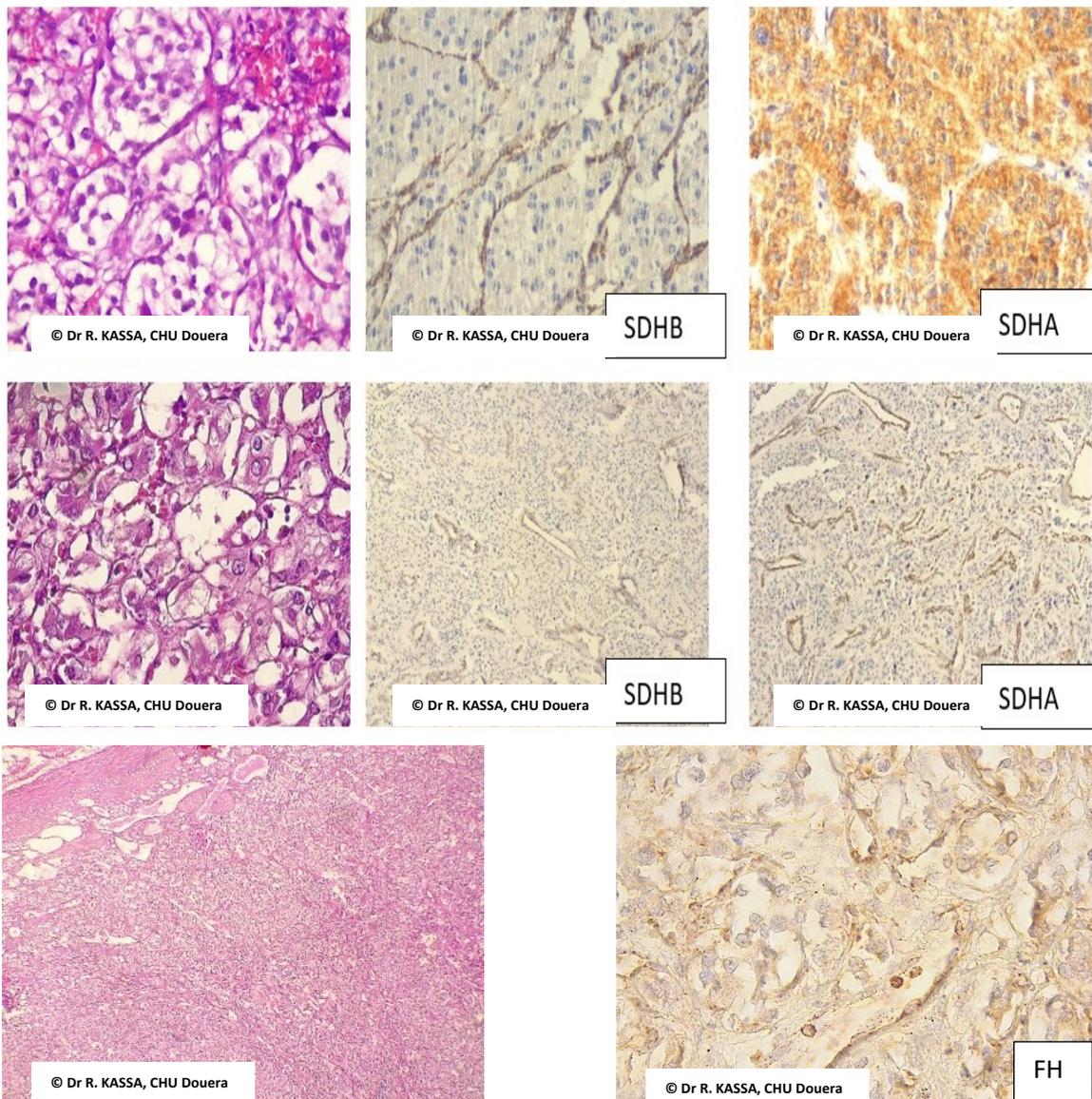


Figure 57 : Phéochromocytome : Screening génétique montrant la perte d'expression des anticorps anti SDHB, SDHA et FH

3/ Expression des protéines intervenant dans le cycle de prolifération

Les PCC répartis en 3 groupes selon le profil sécrétoire : Les PCC des clusters 1 et cluster 2 présentant des voies de signalisation différentes, nous avons donc testé certains anticorps dirigés contre des protéines synthétisées lors de l'activation de ces voies.

Pour cela nous avons étudié pour des cas sélectionnés l'expression aberrante de beta caténine et P53, la perte d'expression d'ATRX, l'expression d'IDH1, de Phospho-mTor, de Cmyc et de Nmyc.

Par ailleurs nous avons recherché par hybridation in situ des altérations de PTEN, MET et RET pour des cas sélectionnés.

Tableau 52 : Expression des protéines intervenant dans le cycle de prolifération

ANTICORPS IHC	EXPRESSION	% Positif	Sonde HIS	Alteration	%
BETACAT "altéré"	7/40	17,5%	PTEN	0/10	0%
P- mTOR	30/38	79%	MET	0/10	0%
NMYC	11/12 (2 NY)	92%	RET	0/10	0%
CMYC	8/12	67%			
IDH1	0/12	0%			
PERTE ATRX	0/12	0%			
P53 "altéré"	0/43	0%			

L'expression du Phospho MTOR dans le cluster 2 est de 76 %, la différence est statistiquement significative par rapport au cluster 1 et du groupe des non classés

Tableau 53 : Répartition des PCC par expression de phospho-mTOR et par cluster

		Effectif			
		CLUSTER 1	CLUSTER 2	NON CLASSE	total
MTOR	NEGATIF	9	4	5	18
	POSITIF	6 (40%)	13(76,5%)	1(16,6%)	20
Total		15	17	6	38

Expression nucléaire de Cmyc est observée chez 50% des PCC testés

Une forte expression est observée dans 4 PCC du cluster 1.

On ne retrouve pas d'expression dans le cluster 2.

Tableau 54 : Répartition des PCC par expression de Cmyc et par cluster

		CLUSTER 1	CLUSTER 2	NON CLASSE	total
C myc	NEGATIF	0	2	0	2
	Faible expression	3	0	1	4
	Forte expression	4	0	2	6
Total		7	2	3	12

La recherche d'expression de Nmyc chez 12 PCC du cluster 2 retrouve :

- L'expression nucléaire intense chez 2 PCC développés sur Neurofibromatose de type 1.
- Une expression cytoplasmique chez 9 PCC.
- Une absence d'expression chez un PCC.

Nous avons recherché l'expression aberrante de Beta caténine sur des cas sélectionnés.

- Il n'y a pas de différence significative entre les clusters 1 et 2.
- Un cas d'altération de l'expression de Beta caténine était associé à une perte d'expression de SDHA.

Tableau 55 : Répartition des PCC par expression de beta caténine et par cluster

Effectif		CLUSTER 1	CLUSTER 2	NON CLASSE	total
Beta caténine	Membranaire « normale »	12	14	7	33
	altérée « mut »	3	4	0	7
Total		15	18	7	40

Nous n'avons pas détecté d'altérations de PTEN, MET ou RET pour 10 PCC testés du cluster 2.

Il n'y a pas de perte d'expression d'ATRX dans les 12 PCC sélectionnés du cluster 2.

Nous n'avons pas observé d'expression d>IDH 1 chez les 12 PCC du cluster 1 sélectionnés.

Nous n'avons pas observé d'expression aberrante de P53 sur tous les PCC de notre série.

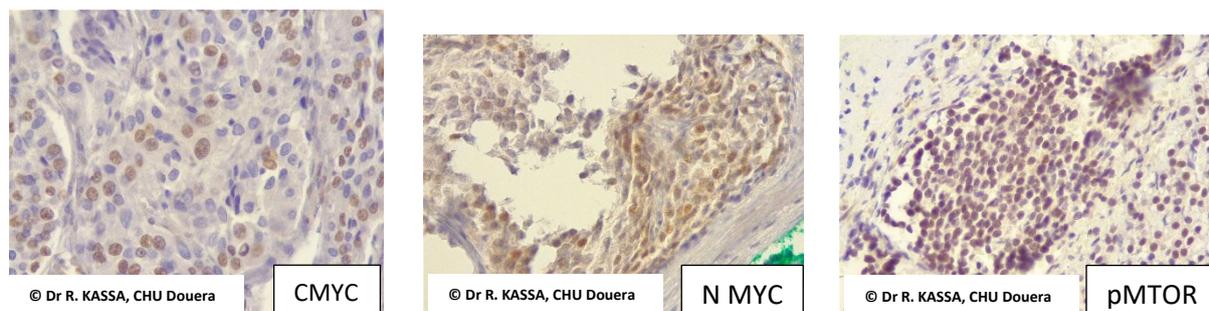


Figure 58 : Expression des protéines intervenant dans le cycle de prolifération

I. Facteurs pronostiques

1/ Stades pTNM

Tous nos phéochromocytomes étaient opérés à un stade localisé avec 58% au stade I et 42% au stade II.

2/ Scores histopronostiques en fonction des clusters.

40 PCC soit 93% présentaient un score PASS supérieur à 4 de potentiel de malignité élevé.

Le score SGAP montre 21 cas de faible risque de récurrence ou de risque intermédiaire soit 49%.

Le M GAPP montre une répartition égale du potentiel métastatique faible et élevé.

Les scores COPP et ASES ne présentent pas de différence significative des proportions de risque faible (91% vs 93%)

On observe une différence significative de la moyenne des scores PASS, GAPP, GAPP-M et ASES, la moyenne des scores est plus élevée dans le cluster 1 puis le cluster 2 puis les non classés

Le score COPP ne montre pas de différence significative entre les différents clusters.

Le SGAP ne montre pas de différence significative entre le cluster 1 et cluster 2.

Les PCC associés à un syndrome héréditaire ont des moyennes de scores PASS, GAPP et GAPP-M plus élevées que les sporadiques.

Il n'y a pas de différence significative concernant les scores COPP et ASES

En moyenne le score SGAP est significativement plus élevé dans les PCC syndromiques

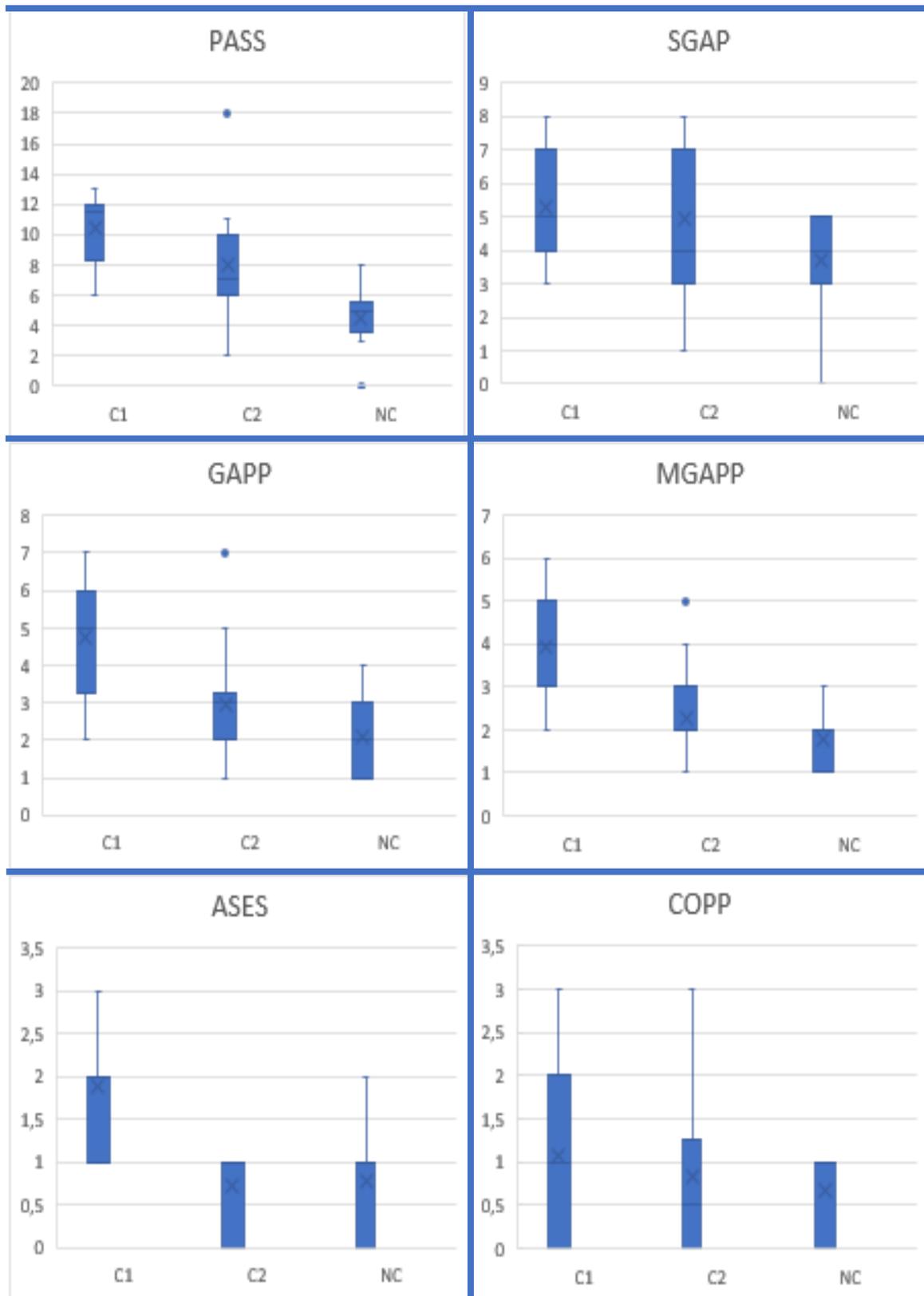


Figure 59 : Répartition des scores des phéochromocytomes selon les clusters

2.5. Résultats Anatomocliniques des tumeurs neuroblastiques périphériques

A. Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte les plus fréquentes des tumeurs neuroblastiques périphériques (TNP) étaient une masse abdominale chez 24 patients et les incidentalomes chez 21 patients. On note un patient atteint d'un syndrome opsomyoclonique.

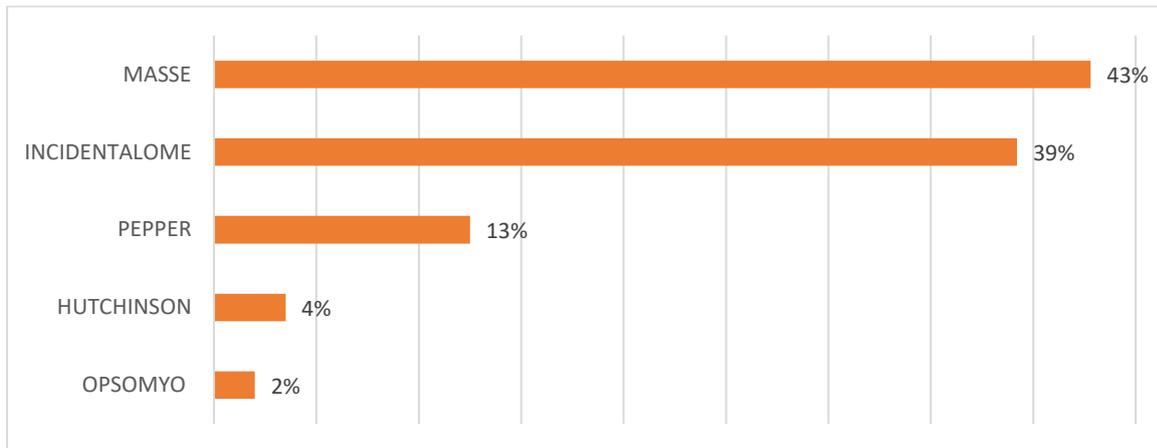


Figure 60 : Répartition des tumeurs neuroblastiques périphériques selon les circonstances de découverte

B. Profil biologique

Les taux des dérivés méthoxylés n'ont pas été précisés chez 31 patients soit **55,4%**.

Chez les 25 patients restants 15 patients (60%) sont sécrétants.

Le taux de HVA est élevé chez 9/13 patients.

Le taux de LDH était élevé chez 18 / 19 patients testés soit 94,7%,

La ferritinémie précisée chez 4 patients montre une élévation chez 3 d'entre eux.

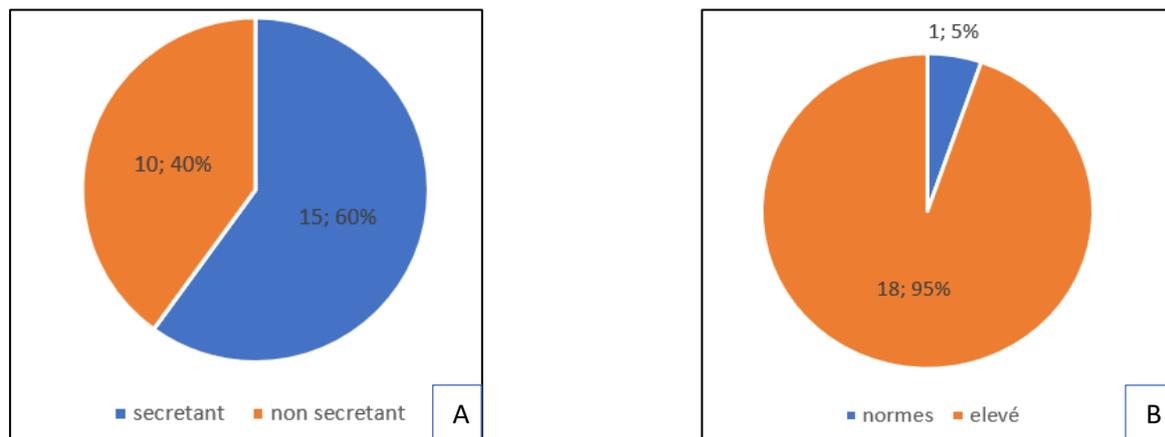


Figure 61 : Répartition des tumeurs neuroblastiques périphériques selon la biochimie : A/ Taux de VMA et B/ Taux de LDH

C. Fixation à la scintigraphie

La scintigraphie MIBG a pu être réalisée chez 27 patients soit 48,2%.

Une fixation de la masse surrénalienne associée, le cas échéant, à d'autres localisations, était observée chez 17 Patients, soit 63%.

Une scintigraphie osseuse au technétium a été demandée chez 8 patients, dont 4 présentaient des lésions osseuses.

D. Aspects Anato-pathologiques des tumeurs neuroblastiques périphériques

1/ Aspects macroscopiques

Le spectre des tumeurs neuroblastiques périphériques (TNP) réunit les neuroblastomes, ganglioneuroblastomes et ganglioneuromes :

- Le neuroblastome est d'aspect nodulaire ferme ou rénitent, parfois kystique à contenu hémorragique.
- Le ganglioneuroblastome est d'aspect ferme, beige ou grisâtre, avec des foyers hémorragiques punctiformes ou parfois des nodules hémorragiques bien limités en son sein, réalisant un aspect de « bord poussant ».
- Le ganglioneurome est une masse blanche ferme, non encapsulée, parfois d'aspect fasciculé à la coupe, sans évidence de foyer hémorragique ou nécrotique.

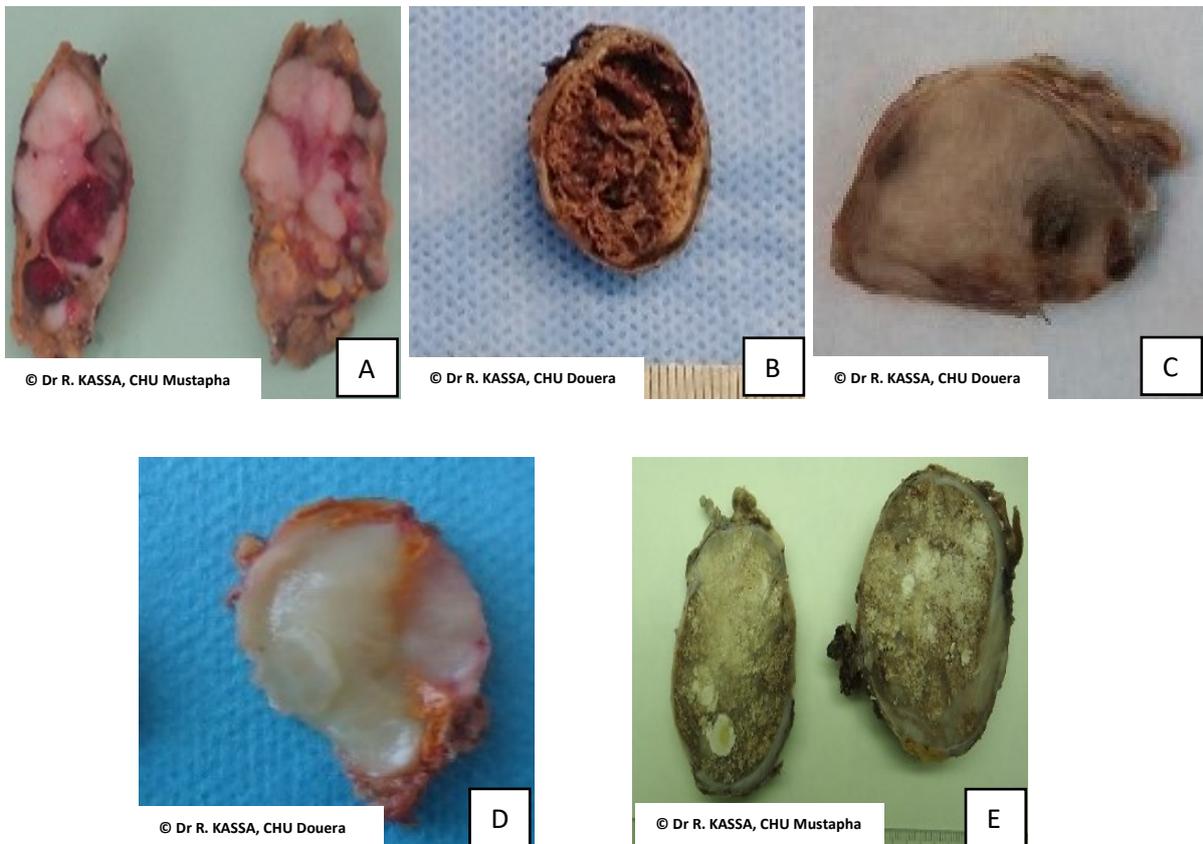


Figure 62 : Aspects macroscopiques des tumeurs neuroblastiques périphériques : A/ Neuroblastome, B/ Neuroblastome kystisé, C/ Ganglioneuroblastome nodulaire variante multinodulaire, D/ Ganglioneurome avec aspect en « bouton de chemise », E/ Neuroblastome avec remaniements post chimiothérapie

2/ Répartition par type histologique

Sur 56 patients de cette série, 41 patients ont présenté un neuroblastome soit 73,2% des TNP. Les ganglioneuroblastomes et les ganglioneurome représentent 26,8 %.

Tableau 56 : Répartition des tumeurs neuroblastiques périphériques par type histologique

		Fréquence	Pourcentage	%
Valide	Neuroblastome	41	73,2	73,2
	Ganglioneuroblastome	7	12,5	12,5
	ganglioneurome	8	14,3	14,3
	Total	56	100,0	100,0

3/ Répartition selon le sous type histologique

Sur 45 Patients non prétraités, le neuroblastome peu différencié est retrouvé chez 30 patients soit 66,7%, un cas de neuroblastome en voie de différenciation est également observé.

Les ganglioneuroblastomes représentent 6 patients soit 6,67% dont 3 GNB à stroma mélangé riche et pauvre ou « intermixed » et 3 GNB nodulaires, variante multinodulaire.

Le ganglioneurome mature est retrouvé chez 8 patients soit 31,3%.

11 prélèvements post chimiothérapie soit 19,6% des TNP ont été adressés, dont 9 neuroblastomes NOS et 2 TNP NOS.

Tableau 57 : Répartition des tumeurs neuroblastiques périphériques par sous types histologiques

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage cumulé
Valide	NB Peu diff	30	53,6	53,6
	NB NOS	9	16,1	69,7
	NB diff	1	1,8	71,5
	GNBi	3	5,4	76,9
	GNBn multiple	3	5,4	82,2
	GN mature	8	14,3	96,4
	TNP NOS	2	3,6	3,4
	Total	56	100	100

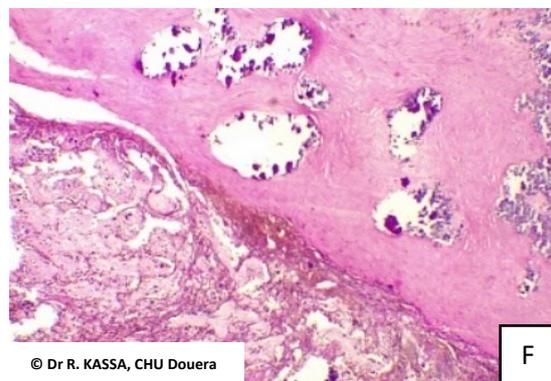
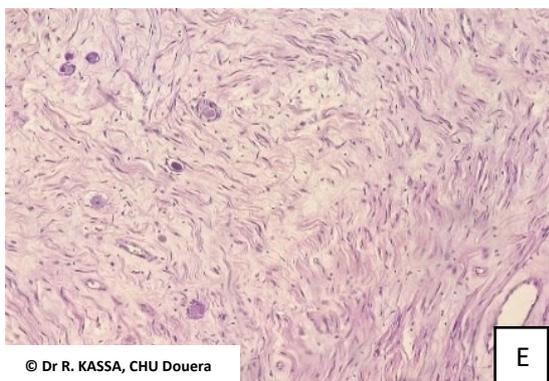
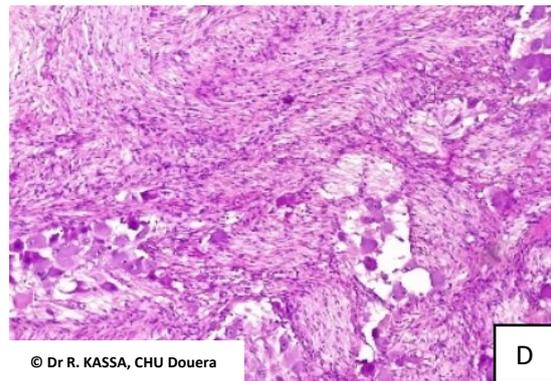
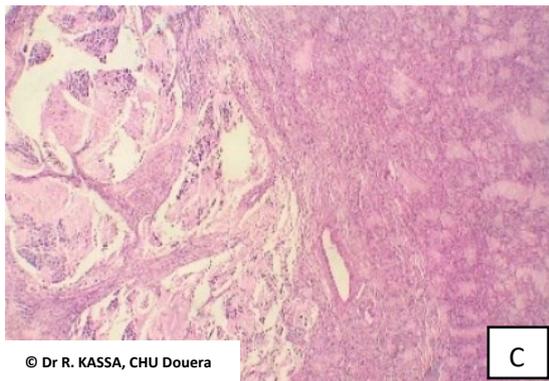
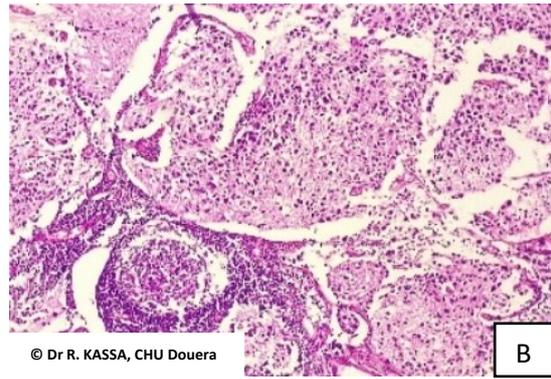
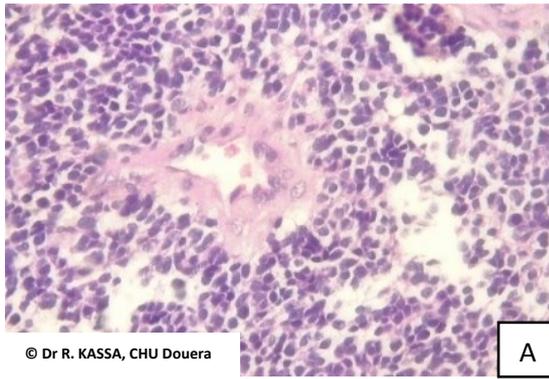


Figure 63 : Répartition des tumeurs neuroblastiques périphériques par sous types histologiques :
A/ Neuroblastome peu différencié,
B/ Neuroblastome peu différencié avec présence d'un amas lymphoïde chez un patient présentant un syndrome opsomyoclonique,
C/ Ganglioneuroblastome nodulaire, présence d'un « Bord poussant »,
D/ Ganglioneuroblastome intermixé à stroma riche et pauvre,
E/ Ganglioneurome mature,
F/ Neuroblastome NOS avec remaniements post chimiothérapie.

4/ Répartition des types histologiques en fonction du sexe

La répartition des types histologique des tumeurs neuroblastiques périphériques (TNP) par sexe montre pour les neuroblastomes un Sex Ratio M/F de 1,05.

Le Sex Ratio M/F des ganglioneuroblastomes est de 2,5, celui des ganglioneuromes est de 3.

Tableau 58 : Répartition des types histologique des tumeurs neuroblastiques périphériques selon le sexe

		MASCULIN	FEMININ	Total
Diagnostic histologique	Neuroblastome	21	20	41
	Ganglioneuroblastome	5	2	7
	ganglioneurome	6	2	8
Total		32	24	56

5/ Répartition des tumeurs neuroblastiques périphériques par type histologique et age

Le neuroblastome est observé avant l'âge de 5 ans chez 35 patients soit 85,4 % dont 25 (43,5%) avant 2 ans, et 15 (37%) avant 18 mois.

Tous les ganglioneuroblastomes (n=7) de notre série sont vus avant l'âge de dix ans, dont 71,4% après 5ans.

Les ganglioneuromes sont diagnostiqués après l'âge de 10 ans dans 75 % des cas.

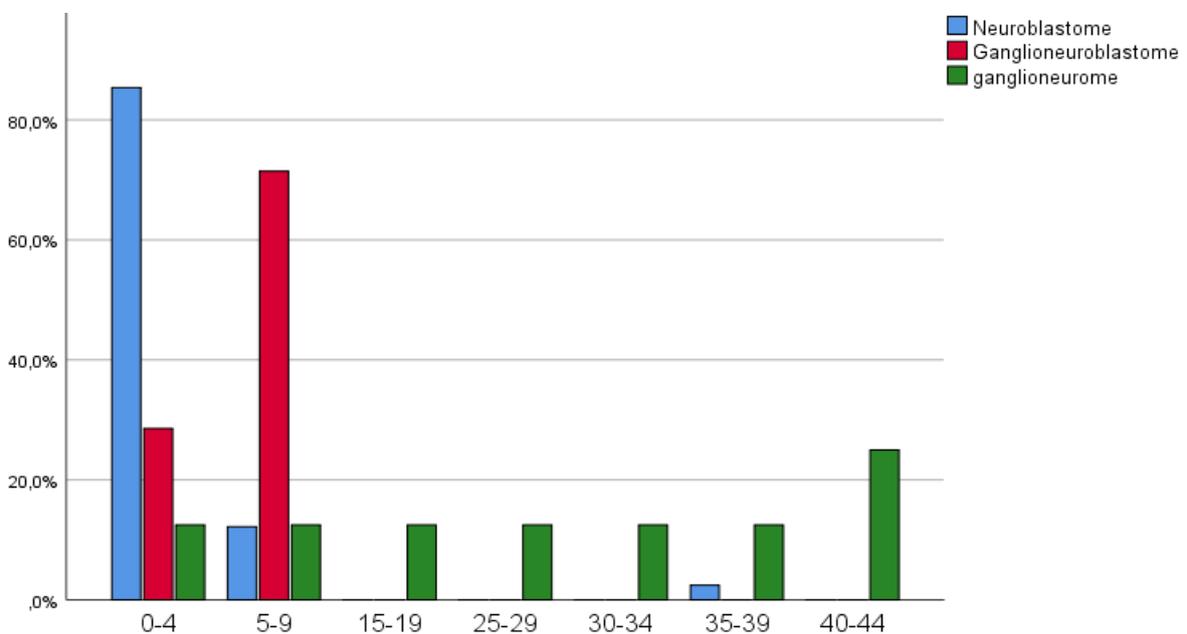


Figure 17 : Répartition des types histologique des tumeurs neuroblastiques périphériques selon la classe d'âge

6/ Taille et volume tumorale selon le type histologique

La moyenne de taille tumorale est de 6,8 cm pour les neuroblastomes (extrêmes 2,4 – 17 cm), 6,4 cm pour les ganglioneuroblastomes (extrêmes 5,2 – 8,5 cm) et 7,3 cm pour les ganglioneuromes (extrêmes 0,5 cm – 12 cm).

Il n'y a pas de différence significative de taille tumorale moyenne entre les différents sous types histologiques.

Il n'y a pas de différence significative de taille entre les tumeurs post chimiothérapie et celles opérées d'emblée.

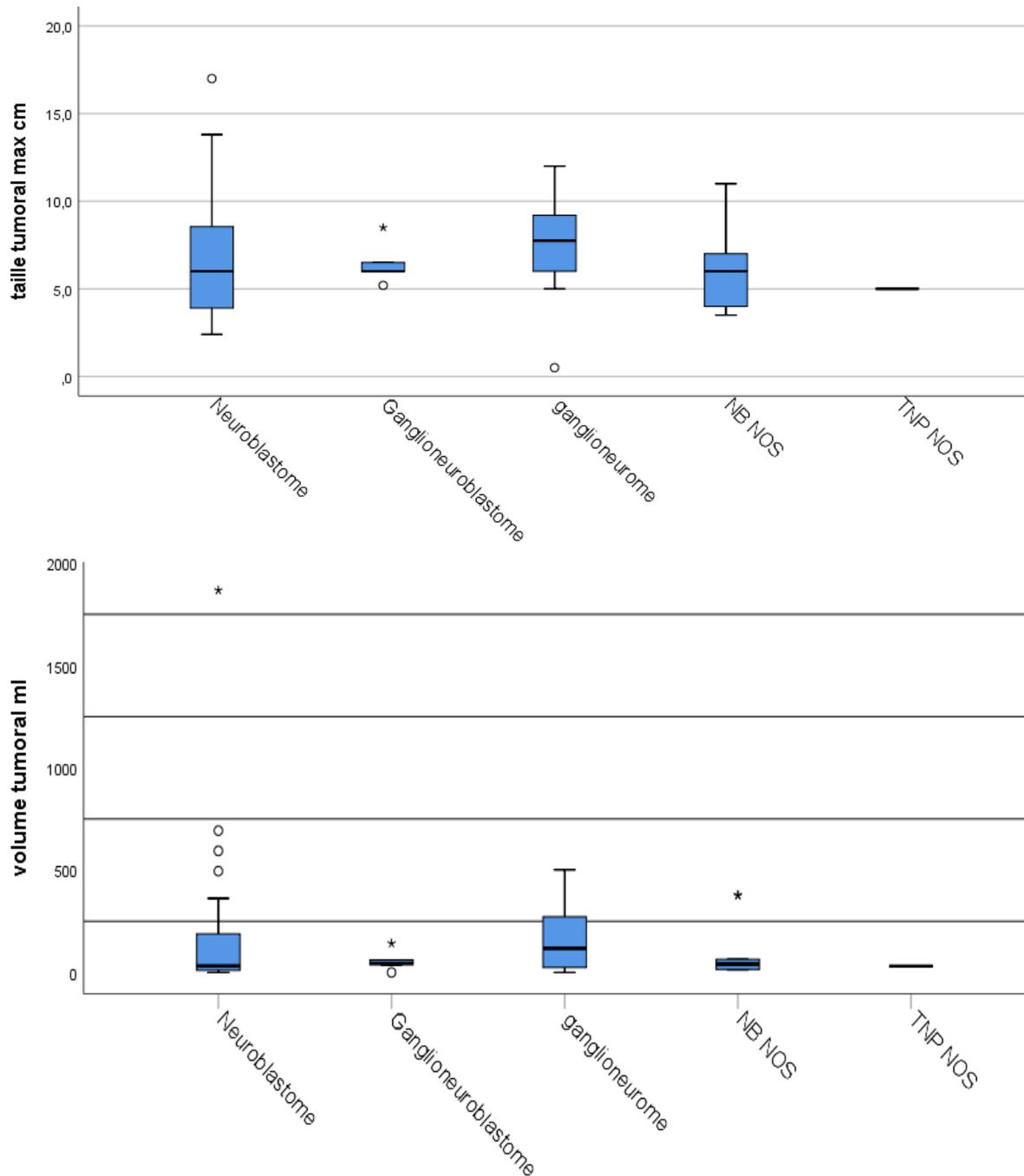


Figure 65 : Répartition de la Taille et du volume tumorale selon le type histologique

E. Etude immunohistochimique

L'étude immunohistochimique n'est pas nécessaire pour le diagnostic de neuroblastome peu différencié ou différenciant, les ganglioneuroblastomes et les ganglioneuromes.

L'anticorps anti PHOX2b est utilisé pour les neuroblastomes indifférenciés dans le cadre du panel utilisé pour le diagnostic de tumeurs à cellules rondes.

Le PHOX2b peut être utilisé pour l'évaluation de l'atteinte ostéomédullaire.

Nous avons testé l'anticorps PHOX2b chez 47 patients tous positif.

Le HSCORE moyen était de 252 ± 49 avec des extrêmes de 100 et 295.

Sur les 2 PBO testées, le nombre de cellules tumorales visualisables était majoré par rapport à ceux détectables à la coloration HE.

Tableau 59 : Evaluation du H- Score de l'anticorps PHOX2B dans les neuroblastomes

N	Valide	47
	Manquant	9
Moyenne		252,98
Médiane		280,00
Mode		290
Ecart type		49,428
Minimum		100
Maximum		295
Percentiles	25	210,00
	50	280,00
	75	290,00

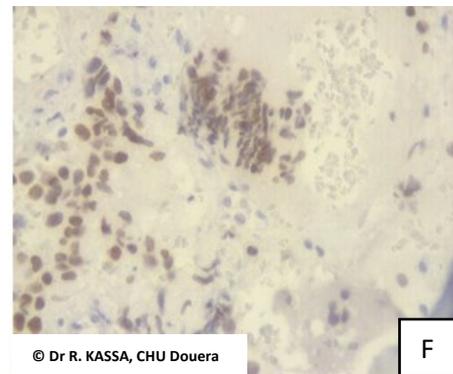
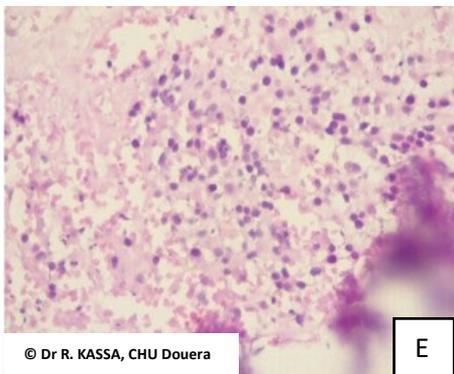
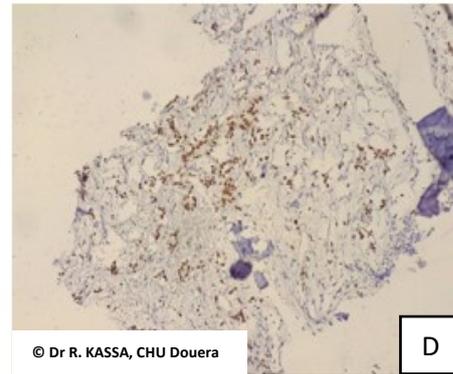
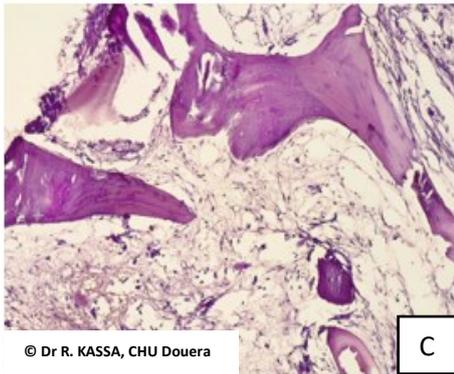
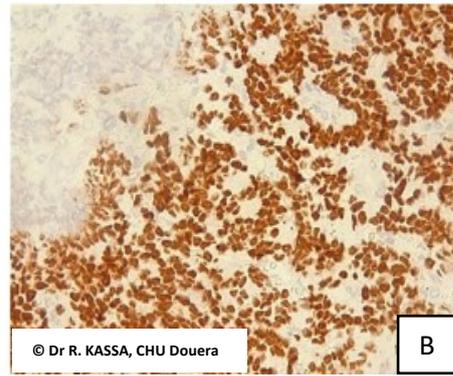
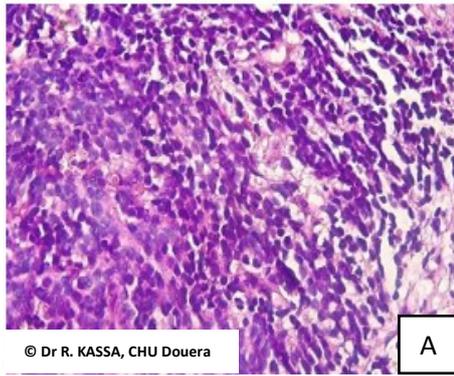


Figure 66 : Neuroblastome :Aspects histologiques

A/ Neuroblastome peu différencié présentant peu de neuropiles, B/ PHOX2B diffus et intense confirmant le diagnostic, C/ Ponction biopsie osseuse d'un patient présentant un neuroblastome montrant une moelle pauvre avec de rares cellules éparses, D/ Expression de PHOX2B, E/ Ponction biopsie osseuse montrant sur un fond hémorragique des cellules éparses, F/ Expression forte de PHOX2B

F. Facteurs histopronostiques

1/ Index mitotique et caryorhexique (MKI)

L'évaluation du MKI a pu être calculée chez 25 patients soit 44,6%,

Chez 18 patients le MKI était faible soit 72% des MKI réalisés.

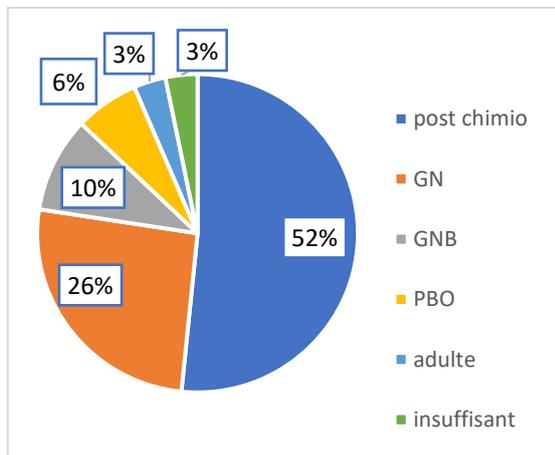


Figure 67 : Cause d'absence d'évaluation du MKI

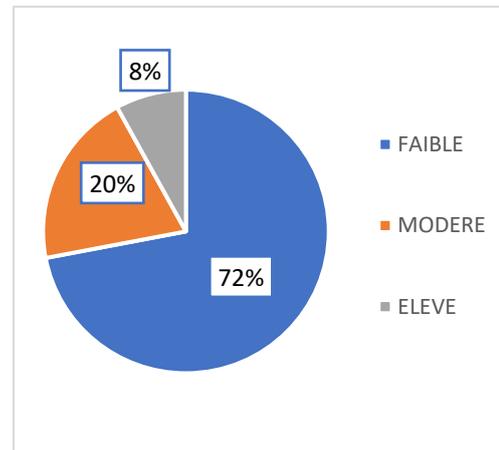


Figure 68 : Répartition des neuroblastomes par MKI

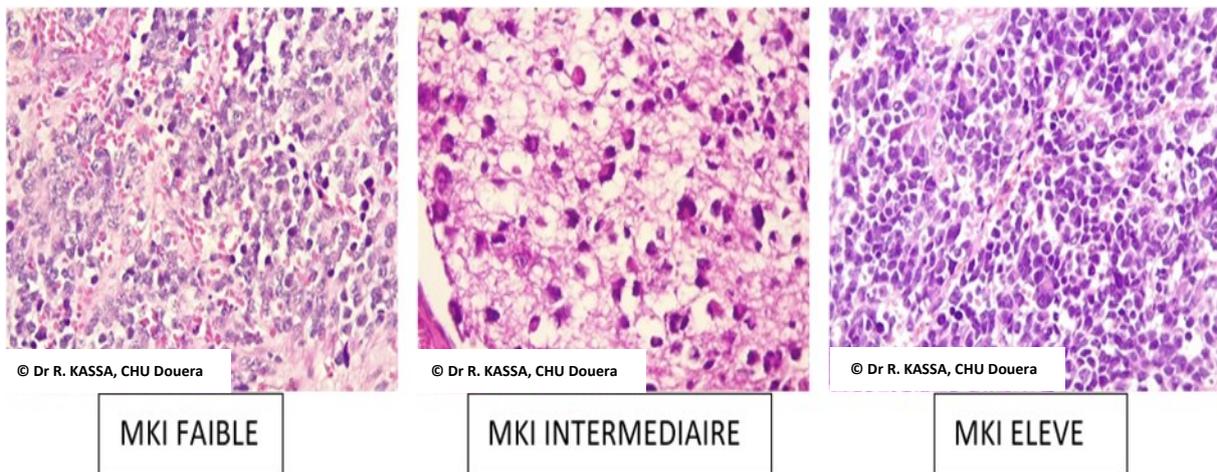


Figure 69 : Microphotographies des différents degrés de MKI

2/ Classification INPC histologie favorable / histologie défavorable

La classification INPC ne peut être appliquée pour 21 patients soit 37,5%

27 patients soit 77,2 % des cas classés, sont d'histologie favorable.

Tableau 60 : Répartition des tumeurs neuroblastiques périphériques selon la classification INPC

Classification INPC			
		n (%)	%
Valide	Histologie favorable	27 (48,2%)	77,2%
	Histologie défavorable	8 (14,3%)	22,8%
	Non applicable	21 (37,5%)	
	Total	56 100,0%)	

3/ Stade INSS

56 patients dont 6 adultes (INSS non applicable).

26 / 50 patients ont une présentation métastatique (stade M et MS) au diagnostic soit 52 % des cas.

13/50 patients sont diagnostiqués au stade 1 soit 26%.

Tableau 61 : Répartition des tumeurs neuroblastiques périphériques selon la classification INSS

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	STADE 1	13	23,2	23,2	23,2
	STADE 2a	2	3,6	3,6	26,8
	STADE 2b	3	5,4	5,4	32,1
	STADE 3	6	10,7	10,7	42,9
	STADE 4	17	30,4	30,4	73,2
	STADE 4s	9	16,1	16,1	89,3
	non applicable	6	10,7	10,7	100,0
	Total	56	100,0	100,0	

4/ IDRF et Stade INRG

L'IDRF n'a pas été précisé sur les comptes-rendus TDM, nous l'avons évalué sur les données de l'imagerie pour les 24 NB localisés (stade INSS 1, 2 et 3).

Tableau 62 : Répartition des tumeurs neuroblastiques périphériques selon l'IDRF

		Fréquence
Valide	IDRF -	10(17,9%)
	IDRF +	14(25,0%)
	non applicable	32(57,1%)
	Total	56(100,0%)

26 Patients étaient de stade métastatique au diagnostic selon l'INRG.

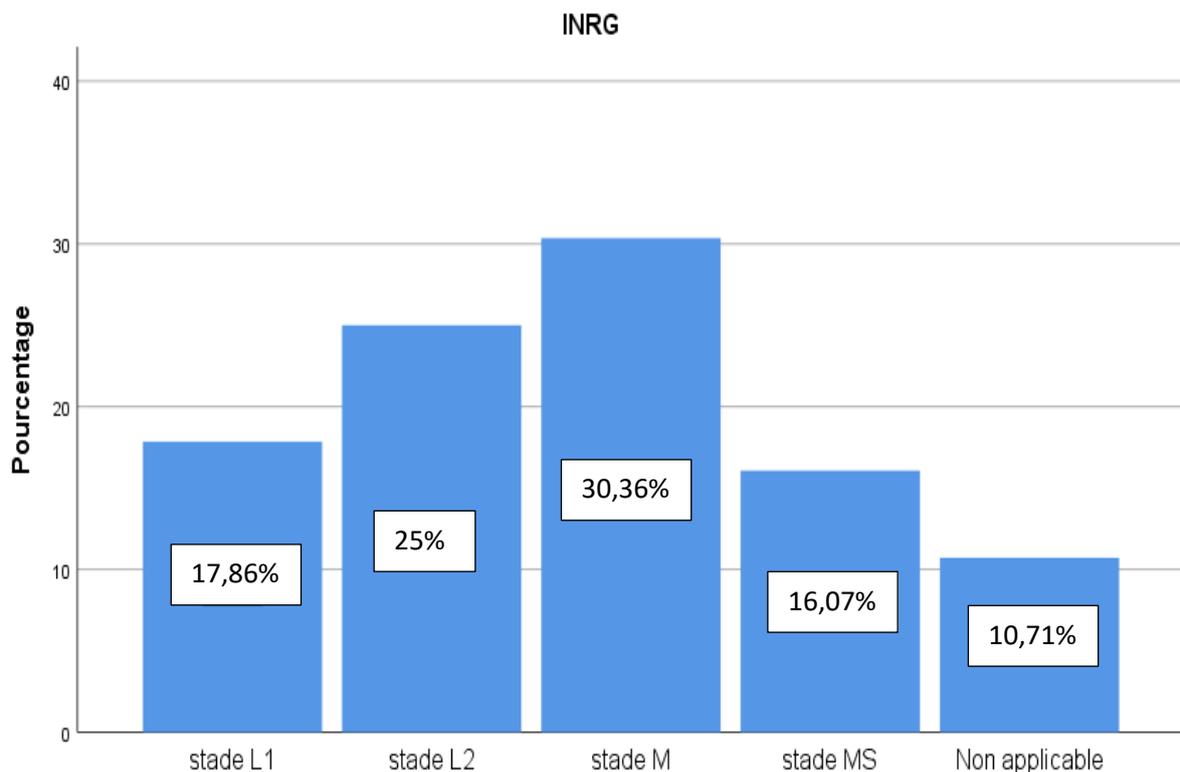


Figure 70 : Répartition des tumeurs neuroblastiques périphériques selon l'INRG

5/ Etude du statut Nmyc

La recherche du statut Nmyc a pu être réalisée sur 42 prélèvements (patients traités ou non traités).

14 prélèvements n'ont pas été testés (Ganglioneurome, GNB intermixed, matériel tissulaire exigus, Adulte ...).

25% des cas ont un ratio Nmyc /Cen2 supérieur à 4.

Trois méthodes ont été effectuées pour définir le statut amplifié : le nombre de copies de Nmyc ≥ 10 , ratio Nmyc /Cen2 ≥ 4 et ratio Nmyc /Cen2 ≥ 3 .

Le test de corrélation entre les trois méthodes est significatif Sig. (Bilatérale) $< 0,01$.

Suivant les recommandations, nous considèrerons pour la suite des résultats un ratio Nmyc /Cen2 ≥ 4 comme amplifié.

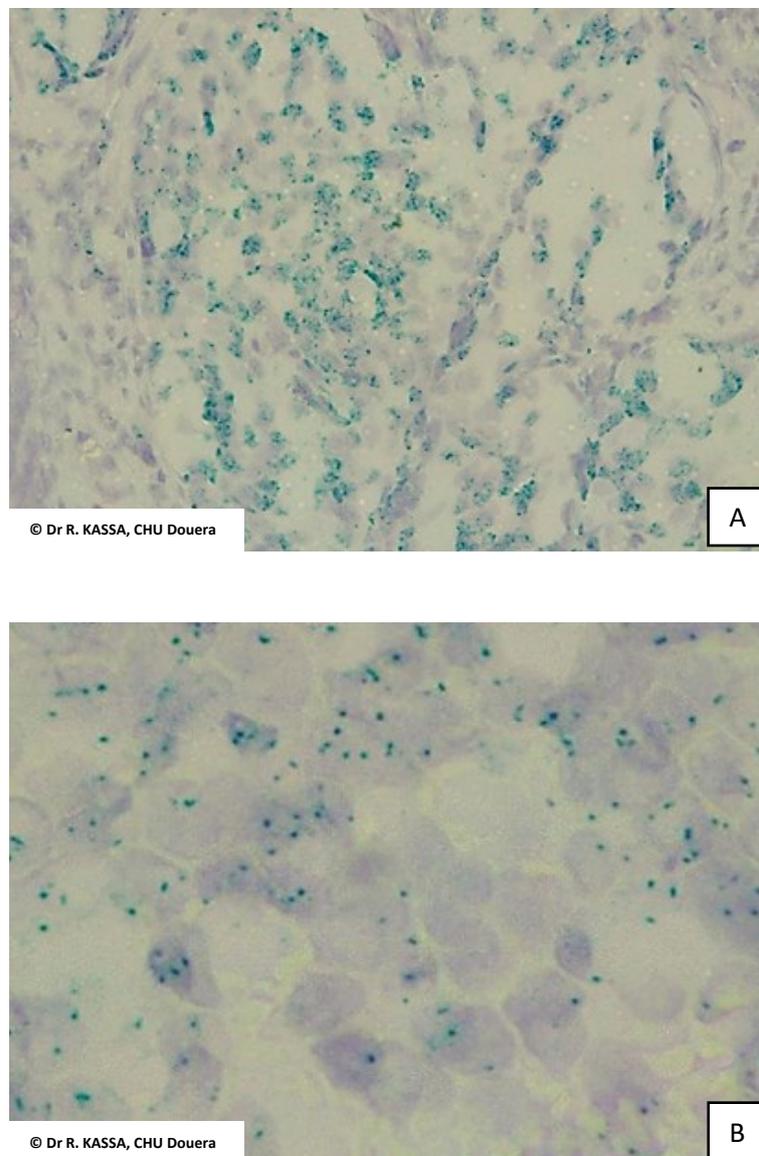


Figure 71 : Hybridation in situ chromogénique utilisant une sonde Nmyc : A/ Statut Nmyc amplifié, B/ Statut Nmyc non amplifié

a. Corrélation du statut Nmyc selon la catégorie Traité ou non traité

Il n'y a pas de différence significative entre le statut Nmyc des patients prétraités ou non traités.

b. Corrélation du statut Nmyc avant et après chimiothérapie

Nous avons reçu pour deux patients, une biopsie pré-thérapeutique et la pièce opératoire post-chimiothérapie, le ratio Nmyc/Cen2 était majoré en post-chimiothérapie, sans amplification.

	Avant traitement		Après traitement	
	Ratio NMYC/CEN2	Statut NMYC	Ratio NMYC/CEN2	Statut NMYC
Patient 1	1,4	Non amplifié	3,45	Non amplifié
Patient 2	1,77	Non amplifié	3,52	Non amplifié

6/ Altération de 1p36

Sur 35 patients testés nous avons observé 4 cas d'altération : 2 polysomies et 2 délétions.

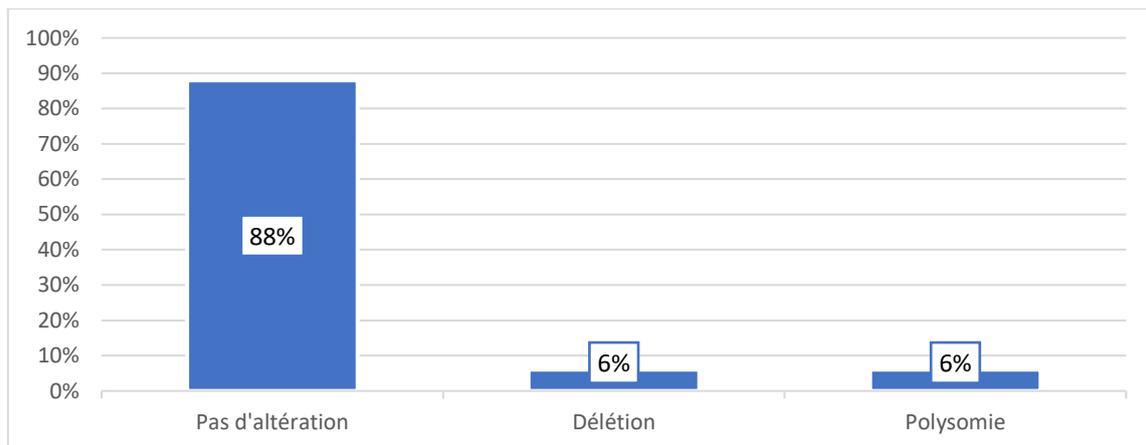


Figure 7219 : Répartition des neuroblastomes selon le statut 1p

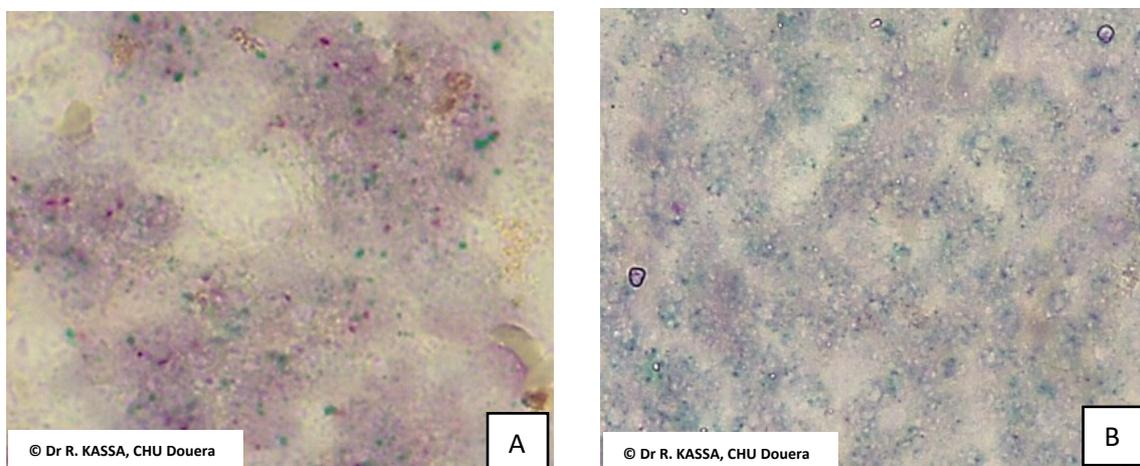


Figure 73 : Hybridation in situ chromogénique utilisant une sonde 1p36q : A/ Pas de délétion, B/ Présence d'une délétion

7/ Répartition par groupe de risque selon l'INRG System et selon le GPOH

Nous avons pu déterminer le groupe de risque selon l'INRG chez 49 patients.
20 patients sont considérés de haut risque soit 35,7%.

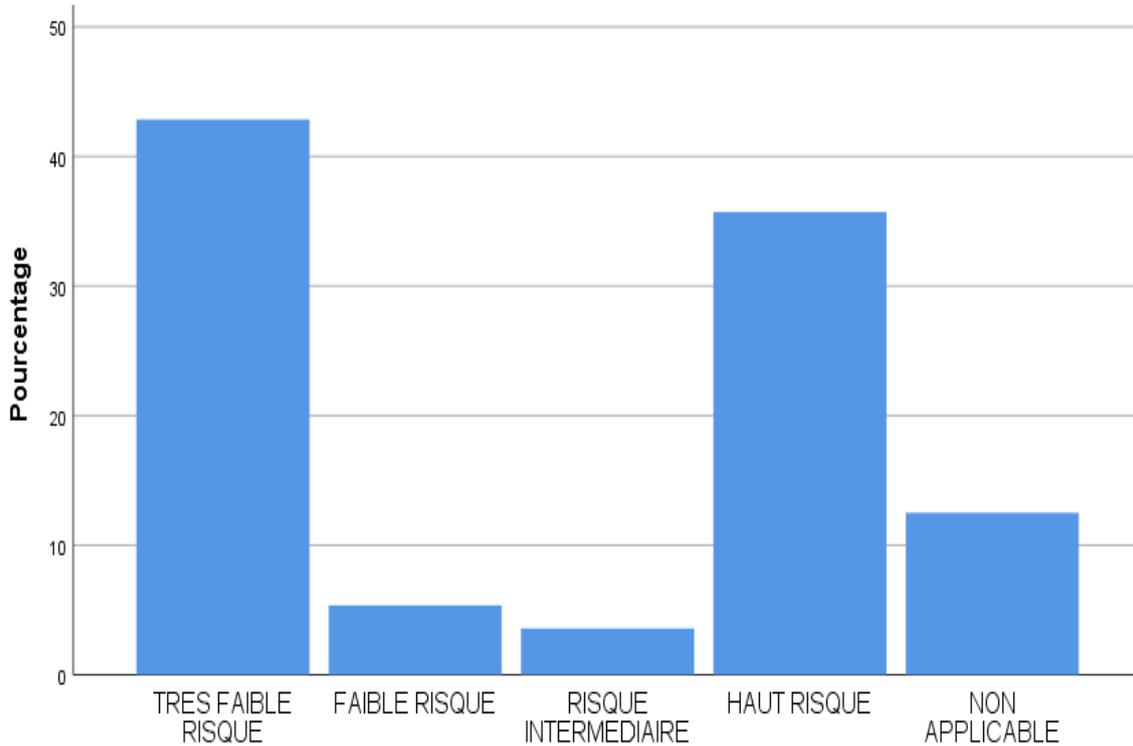


Figure 74 : Répartition des neuroblastomes selon le risque INRGSS

Nous avons pu déterminer le groupe de risque selon le GPOH chez 41 patients.
33,9% des patients sont considérés de haut risque.

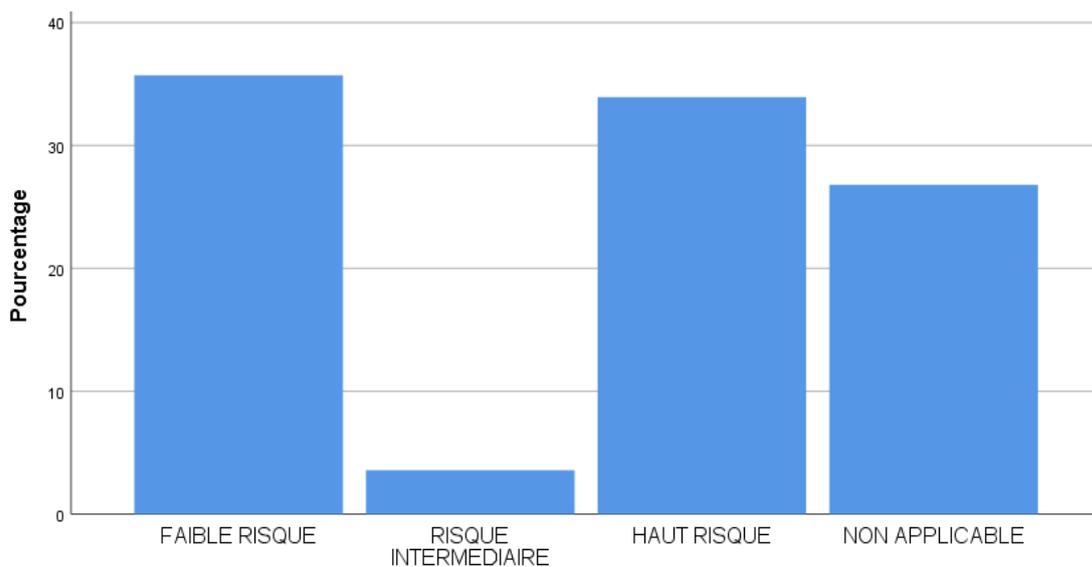


Figure 75 : Répartition des neuroblastomes selon le risque GPOH

8/ Corrélation des résultats de N-myc par CISH et Immunohistochimie

32 patients ont bénéficié de 2 techniques CISH Nmyc et IHC Nmyc.

La spécificité de l'anticorps Nmyc pour un H Score pondéré supérieur à 100, est de 86,96% avec une valeur prédictive négative de 83,33%.

L'expression de l'anticorps Nmyc en l'absence d'amplification est observée chez 4 patients.

L'absence d'expression de l'anticorps anti Nmyc avec amplification de Nmyc est notée chez 3 patients.

Tableau 63 : Corrélation des résultats N-myc par CISH et Immunohistochimie

		RATIO4		Total	Paramètre	Estimation Inférieure - Supérieure ICs à 95%	Méthode
		NON AMPLIFIÉ	AMPLIFIÉ				
MYCNIHC	NEGATIF	20	3	23	Sensibilité	55.56% (26.66, 81.12 ^a)	Score de Wilson
	POSITIF	4	5	9	Spécificité	86.96% (67.87, 95.46 ^a)	Score de Wilson
Total		24	8	32	Valeur prédictive positive	62.5% (30.57, 86.32 ^a)	Score de Wilson
					Valeur prédictive négative	83.33% (64.15, 93.32 ^a)	Score de Wilson
					Exactitude du diagnostic	78.13% (61.24, 88.98 ^a)	Score de Wilson

9/ Expression des anticorps Nmyc, Cmyc, ATRX et ALK

a. Expression de la protéine Nmyc en Immunohistochimie

L'expression protéique de Nmyc a été recherchée sur 41 prélèvements,

9 patients avaient une expression nucléaire intense et diffuse soit 22%.

17 patients présentaient une expression cytoplasmique focale ou diffuse.

Tableau 64 : Profil d'expression de Nmyc en immunohistochimie

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Valide	NEGATIF	15	26,7	36,5
	POSITIF	9	16,1	22
	Cytoplasmique	17	30,4	41,5
	Total	41	73,2	100,0
Manquant	Système	15	26,8	
Total		56	100,0	

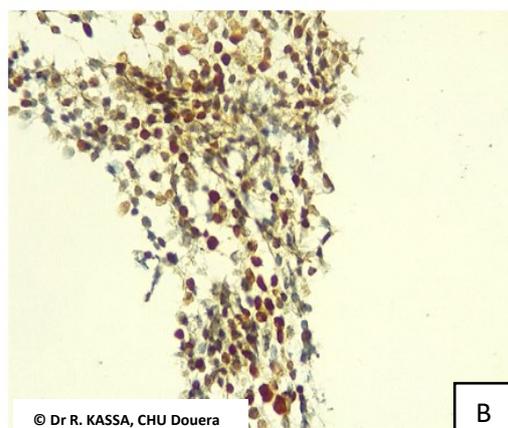
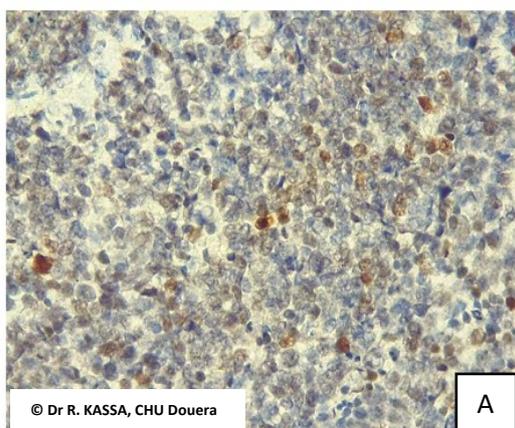


Figure 76 : Expression de Nmyc en immunohistochimie A/ H Score pondéré estimé à 70, B/ H Score pondéré estimé à 240

b. C Myc

La recherche d'expression de Cmyc chez 12 patients Nmyc non amplifié, n'a pas mis en évidence une expression de C Myc.

c. ATRX

Nous avons pu réaliser ATRX chez 12 patients Nmyc non amplifié, sans évidence de perte d'expression.

d. ALK

La recherche d'expression d'ALK (D5F3) a été réalisée chez 10 patients.

Un cas d'expression cytoplasmique intense a été noté.

5 cas testés présentaient une expression faible au niveau de la trame neurofibrillaire avec peu de renforcement cytoplasmique périnucléaire.

4 cas n'exprimaient pas ALK.

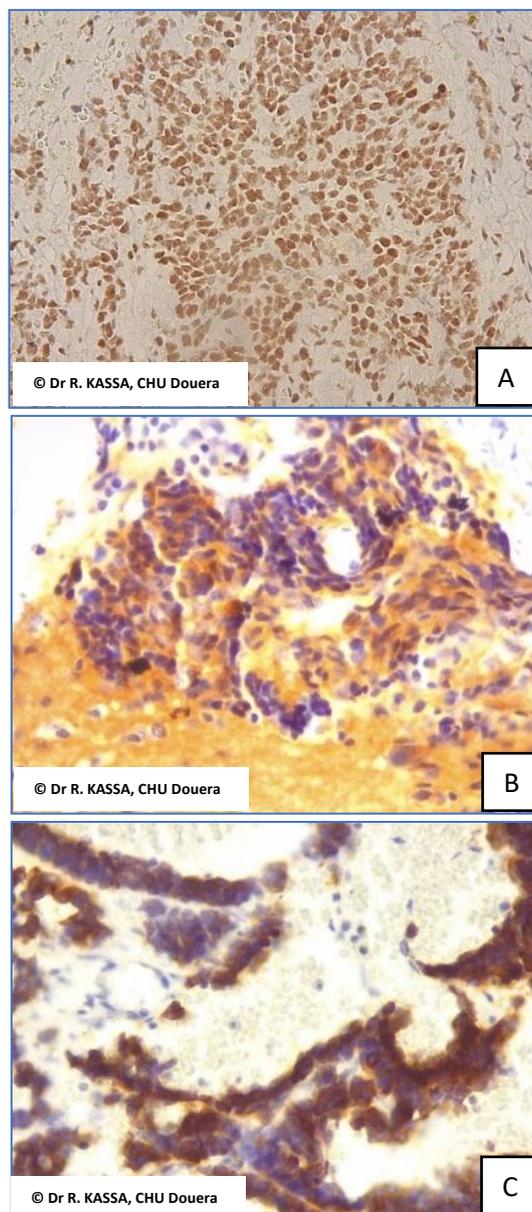


Figure 77 : Neuroblastome A/ ATRX pas de perte d'expression, B/ ALKD5F3 Expression de la trame fibrillaire, C/ ALK D5F3 expression diffuse intense cytoplasmique

10/ Altération de la voie P53

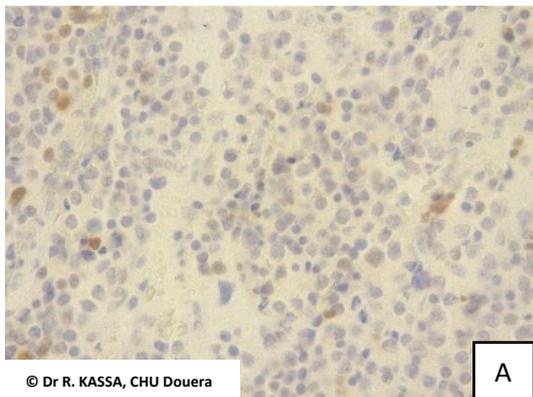
L'expression aberrante de P53 a été recherchée chez 30 patients.

L'absence d'expression ou l'expression diffuse ou un mosaïsme pouvant témoigner d'une altération de la voie P53 était observée chez 36,7% des patients.

Il n'y a pas de différence significative dans l'expression de P53 entre les patients traités ou non traités.

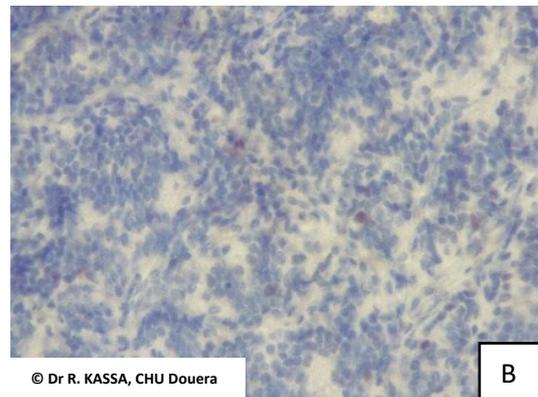
Tableau 65 : Répartition selon l'altération de l'expression de P53

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	« Wild type »	19	33,9	63,3	63,3
	« muté »	11	19,6	36,7	100,0
	Total	30	53,6	100,0	
Manquant	Système	26	46,4		
Total		56	100,0		



© Dr R. KASSA, CHU Douera

A



© Dr R. KASSA, CHU Douera

B

Figure 78 : Profil d'expression de P53 dans les neuroblastomes A/ Expression normale, B/ Perte d'expression

11/ Expression de Phospho-mTor

L'expression de Phospho-mTor a été recherchée pour 28 patients avec un H-Score moyen de $74,14 \pm 93$ avec des extrêmes de 0 à 252.

L'expression de p-mTOR était considérée positive si le H score Pondéré ≥ 75 , 16 patients soit 57,1% exprimaient p-mTOR.

Il n'y pas de différence significative de l'expression de p-mTOR chez les patients traités ou non traités.

Tableau 66 : Répartition de l'expression de Phospho mTOR dans les neuroblastomes

MTOR		Fréquence	Pourcentage valide
Valide	NEGATIF	12	42,9
	POSITIF	16	57,1
	Total	28	100,0

G. Evolution des tumeurs neuroblastiques périphériques

1/ Evolution selon le type histologique

Sur les 12 décès de notre série 11 sont dus à un neuroblastome.

16/45 patients soit 35% présentant un neuroblastome ou un ganglioneuroblastome nodulaire sont en rémission, 11 patients soit 24,4% sont décédés.

A noter que 17 patients sont perdus de vue.

Parmi les 11 patients présentant un ganglioneurome ou un ganglioneuroblastome intermixed, 5 patients soit 45 % sont en rémission, un seul patient soit 9% est décédé (GNBi) et 5 patients sont perdus de vue.

2/ Evolution selon la catégorie INPC.

Sur 56 patients, la classification INPC a été appliquée pour 35 patients.

14 /16 patients d'histologie favorable sont en rémission soit 87,5%

3/6 patients d'histologie défavorable sont décédés ou en progression soit 50%.

Tableau 67 : Evolution selon la catégorie INPC

		Evolution				Total
		Rémission	Rechute/progression	Perdu de vue	Décès	
CATINPC	Histologie favorable	14	0	11	2	27
	Histologie défavorable	3	1	2	2	8
	Non applicable	4	0	9	8	21
Total		21	1	22	12	56

3/ Evolution selon le risque GPOH et INRGSS

Parmi les 17 patients en rémission, 70,6 % sont de faible risque GPOH.

Parmi les 8 patients décédés, 75 % sont de haut risque GPOH.

Parmi les 21 patients en rémission, 71,4 % sont de très faible risque ou faible risque INRGSS.

Parmi les 8 patients décédés, 75% sont de haut risque INRGSS.

4/ Nomogramme pour les stades M de plus de 18 mois

Le nomogramme, selon le statut Nmyc, la présence ou pas d'atteinte osseuse et le taux de LDH, n'a pu être évalué que pour 6 patients (en l'absence de précisions concernant le taux de LDH).

- Deux patients en rémission ont un score de 0,77.
- Deux patients décédés présentaient un score inférieur à 0,42.
- Un patient avec un score de 0,62 présente une rechute.

Tableau 68 : Nomogramme pour les neuroblastomes de plus de 18 mois

Age	LDH	Meta os	Statut Nmyc	Probabilité survie 3 ans	Total points	Evolution à 3ans
3 Ans 4 Mois	533	Absent	Non Amplifié	0,77	2	rémission 2022
5 Ans 6 Mois	1774	Absent	Non Amplifié	0,62	7	Rechute 2022
3Ans 1 Mois	420	Présent	Non Amplifié	0,54	59	Perdu de vue
4 Ans	438	Présent	Amplifié	0,42	91	Décès 2020
2 Ans	459	Absent	Non Amplifié	0,77	2	Rémission 2022
1 Ans 10 Mois	824	Présent	Amplifié	0,41	92	Décès 2020

2.6. Aspects anatomocliniques des autres tumeurs surrénaliennes

Nous avons colligé 6 autres types histologiques répartis sur 15 patients

Tableau 69 : Autres types histologiques observés dans notre série

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage cumulé
Valide	Myélolipome	4	2,4%	2,4%
	Métastase	4	2,4%	4,8%
	Lymphome	3	1,8%	6,6%
	Mélanome	2	1,2%	7,8%
	Ewing	1	0,6%	8,4%
	Hémangiome	1	0,6%	9%
	Total	15/167	9%	

A. Hémangiome

Un patient de sexe masculin de 63 ans aux antécédents d'HTA a présenté un hémangiome caverneux surrénalien.

Patient asymptomatique, sans signes cliniques d'hypersécrétion.

Le taux de cortisol était légèrement augmenté.

La TDM montrait une tumeur hétérogène de 5 cm avec hémorragie, nécrose et calcification.

L'examen histologique montre un parenchyme surrénalien siège de larges cavités vasculaires communicant entre elles, prenant le CD31 et CD34.

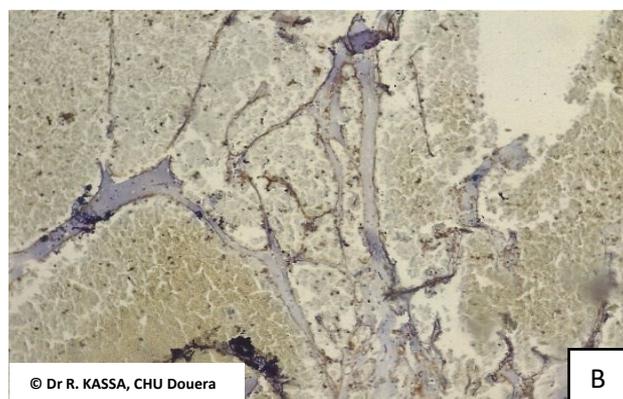
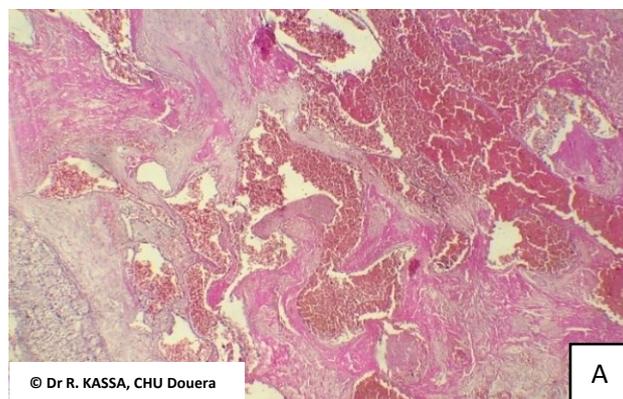


Figure 79 : Hémangiome caverneux surrénalien A/ Cavités vasculaires dilatées tapissées de cellules endothéliales, B/ Expression de CD34

B. Myélolipome

4 patients soit 2,4% de notre série, ont présenté un myélolipome dont un associé à un adénome oncocytaire controlatéral.

Le Sex ratio M/F = 0,33, soit 3 femmes pour un homme, l'âge moyen était de 51,2 avec des extrêmes 27 à 65 ans.

3 patients étaient hypertendus dont 1 associant un DNID.

Les 4 patients sont de découverte fortuite (incidentalome non sécrétant).

Les 4 cas ont eu un diagnostic de myélolipome à la TDM.

L'étude macroscopique montrait des masses bien limitées, sans évidence de capsule fibreuse, d'aspect jaunâtre ou hémorragique.

La taille moyenne était de 7,1 cm \pm 2,1 cm avec des extrêmes de 5 à 10 cm.

L'examen histopathologique montrait une prolifération bénigne bien limitée, dissociant le cortex surrénalien sans évidence de capsule fibreuse, faite de deux composantes entremêlées, de proportion variable :

- Une composante adipeuse faite d'adipocyte mature.
- Une composante hématopoïétique faite des 3 lignées : granulocytaire, mégacaryocytaire et érythroblastique.

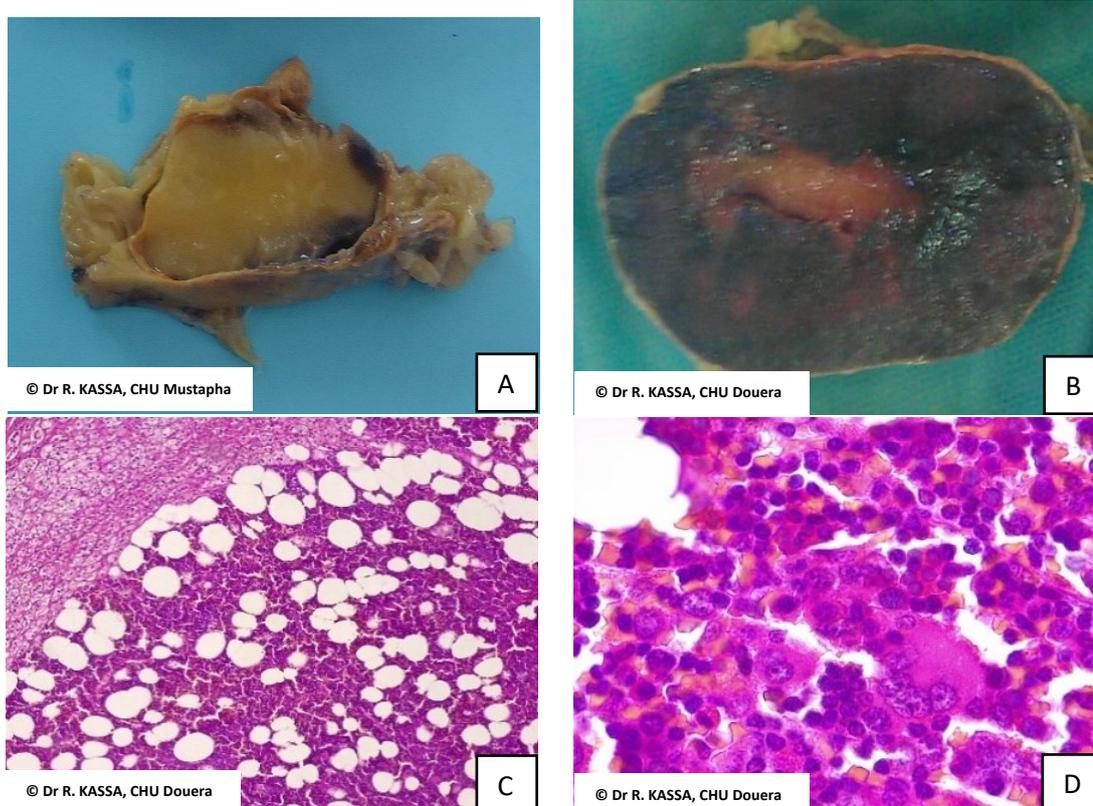


Figure 80 : Myélolipome surrénalien A/ Composante adipeuse prédominante, B/ Composante hématopoïétique prédominante, C/ Parenchyme surrénalien siège d'une prolifération bénigne, dissociant le cortex surrénalien sans évidence de capsule fibreuse, faite de deux composantes entremêlées adipeuses et hématopoïétiques (HEx40). D/ Population hématopoïétique faite de mégacaryocytes, de granulocytes et d'érythroblastes.

C. Métastase d'un carcinome

4 patients soit 2,4% de notre série, ont présenté une masse unique de la loge surrénalienne associée ou non à d'autres localisations.

Le Sex ratio M/F = 1, l'âge moyen était de 50,25 ans (extrêmes de 32 à 76 ans).

Les 4 cas étaient non sécrétants se présentant comme des incidentalomes.

L'examen histopathologique montrait une prolifération néoplasique d'allure épithéliale maligne d'architecture solide ou focalement papillaire dans trois cas, prenant la coloration bleu alcian focalement, témoignant d'une mucosécrétion.

Les résultats de l'étude Immunohistochimique utilisant les anticorps anti SF1, Chromogranine, EMA, AE1AE3 et CD10 sont résumés dans le tableau 70

Tableau 70 : Profils immunohistochimiques des métastases de carcinomes

	SF1	MelanA	Chromogranine	EMA	AE1AE3	CD10	Dc final
PATIENT1	+	-	-	+	+	+	Carcinome papillaire du rein
PATIENT2	-	-	-	+	+	-	Carcinome du pancréas exocrine
PATIENT3	-	-	-	+	+	-	Carcinome du pancréas exocrine
PATIENT4	-	-	-	+	+	-	Carcinome du pancréas vs gastrique

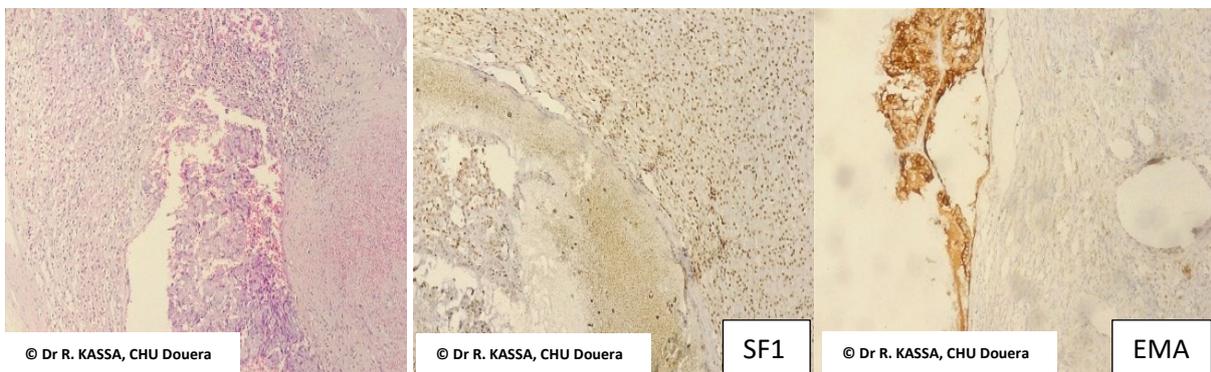


Figure 81 : Métastase d'un carcinome papillaire du rein : Parenchyme surrénalien siège d'une prolifération épithéliale exprimant SF1, CD10 et EMA, le patient a présenté une tumeur rénale et une thrombose de la veine rénale controlatérale 10 mois après.

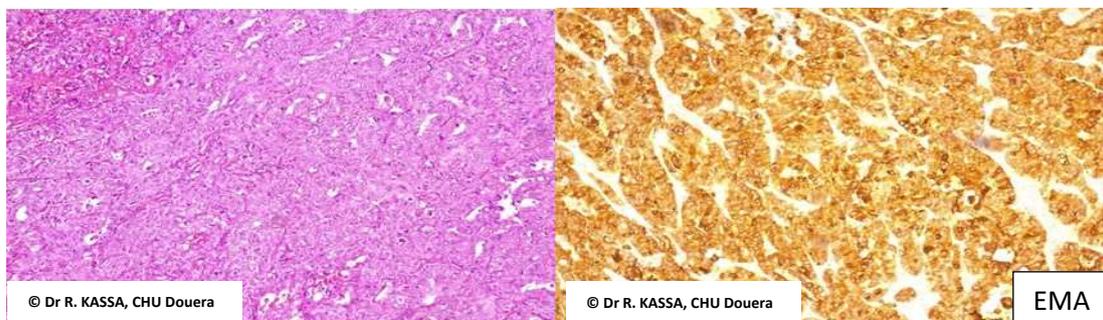


Figure 82 : Métastase d'un carcinome du pancréas exocrine : Volumineuse masse de la loge surrénalienne montrant une prolifération épithéliale d'aspect solide et focalement pseudo papillaire exprimant EMA, AE1AE3 et CK 8/18.

D. Mélanomes

2 patients soit 1,2 % de notre série, ont présenté un mélanome surrenalien.

Le diagnostic était posé sur biopsie dans tous les cas.

	épidémiologie	Antécédant	Circonstance de découverte	Histologie
PATIENT1	Homme, 36 ans	lésion cutanée réséquée 10 ans avant, sans preuve histologique	Incidentalome Bilatéral	prolifération à cellules rondes indifférenciées, pseudo cohésives, nucléole proéminent, mitoses+++
PATIENT2	Femme, 78 ans	cancer du sein traité à 55 ans, vitiligo du thorax	TDM de contrôle	

L'étude immunohistochimique montre l'expression du Melan A dans les deux cas, SF1 est exprimé dans un cas. Les deux patients sont décédés quelques mois après.

	SF1	Melan A	Chromo	EMA	AE1AE3	Autres	Dc final
PATIENT1	+	+	-	-	-	PS100+/HMB45+	Mélanome
PATIENT2	-	+	-	-	-	PS100+/ HMB45+ GATA 3-/LCA-	Mélanome

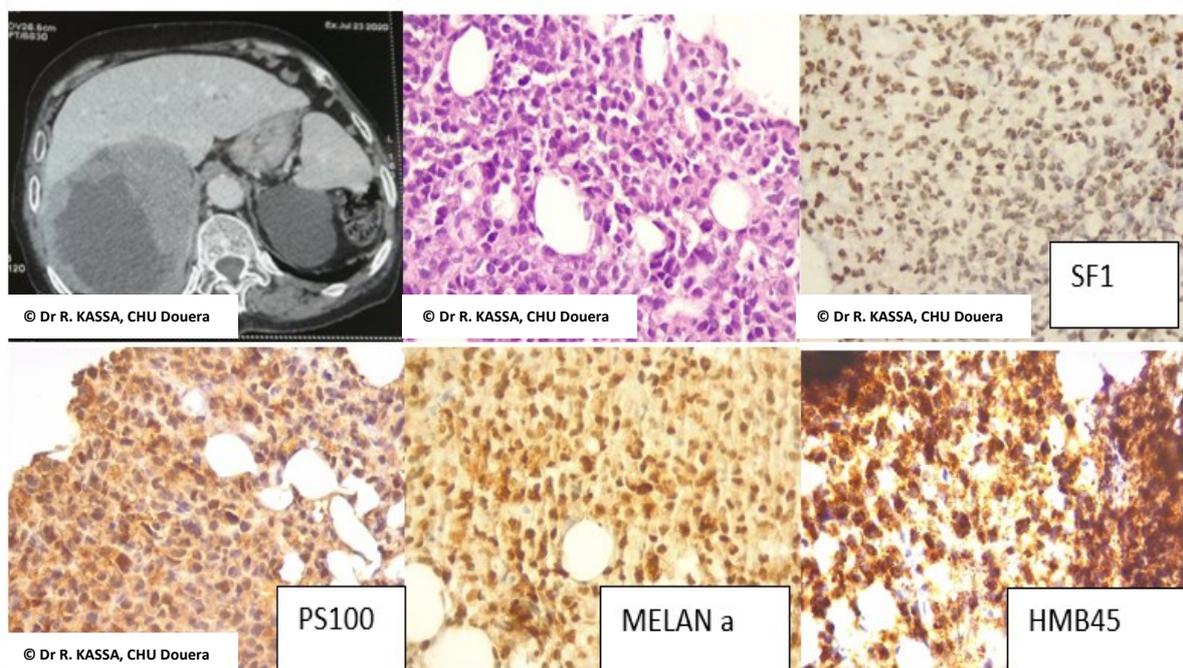


Figure 83 : Mélanome surrenalien : A/ TDM : Volumineuse masse de la loge surrenalienne avec métastases hépatiques et pulmonaires, B/ L'examen histopathologique montre une prolifération d'allure maligne faite de cellules pseudo cohésives (HE x 200) exprimant SF1, PS100, MELAN A et HMB45. Cette prolifération n'exprimait pas EMA et AE1AE3

E. Lymphomes

3 patients soit 1,8% de notre série, ont présenté un lymphome surrenalien dont un bilatéral.

Le diagnostic était posé sur biopsie dans tous les cas.

Tous les patients étaient des femmes. L'âge moyen était de 59,6 ans avec des extrêmes de 45 à 72 ans.

3 patients étaient hypertendus dont 1 associant un DNID

Les 3 patients sont de découverte fortuite (incidentalomes), sans signes de sécrétions.

La taille moyenne était de 11 cm avec des extrêmes de 4,4 cm à 17,7 cm

L'examen histopathologique montrait une prolifération à cellules rondes indifférenciées, ou pléomorphes, d'architecture diffuse, d'allure lymphomateuse avec foyer de nécrose tumorale.

L'étude immunohistochimique montre l'expression des marqueurs lymphoïdes.

Les trois patients sont décédés.

	CD20	CD3	Autres marqueurs lymphoïdes	Panels surrenales	Dc final
PATIENT1	+	-	CD10 + MUM1 - Bcl2 + Bcl 6 +	SF1 - Chromo - EMA - Melan A - AE1AE3 -	Lymphome B à grandes cellules type centre
PATIENT2	-	+	CD4 - CD 8 - CD 30 + / ALK -	SF1 - Chromo - EMA - Melan A - AE1AE3 -	Lymphome T anaplasique
PATIENT3	-	+	CD4 - CD 8 + CD 30 - / ALK - TdT - Ki 67 90%	SF1 - Chromo - EMA - Melan A - AE1AE3 -	Lymphome T de type Lennert

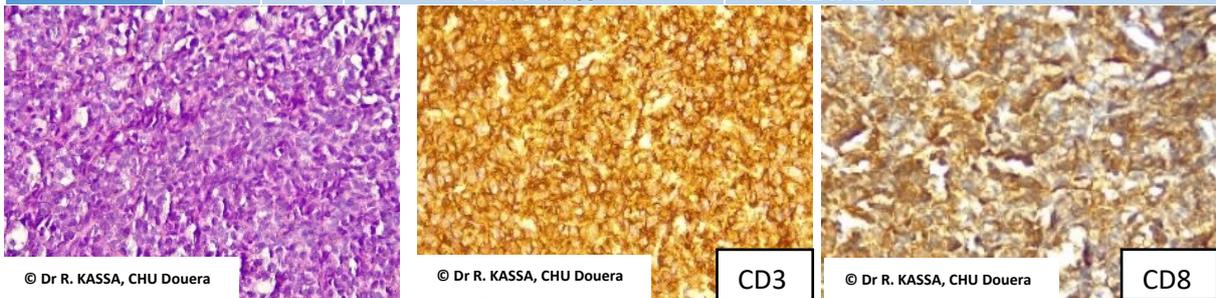


Figure 84 : Lymphome T de type Lennert exprimant CD3 et CD 8 sans expression de CD4 et CD 30

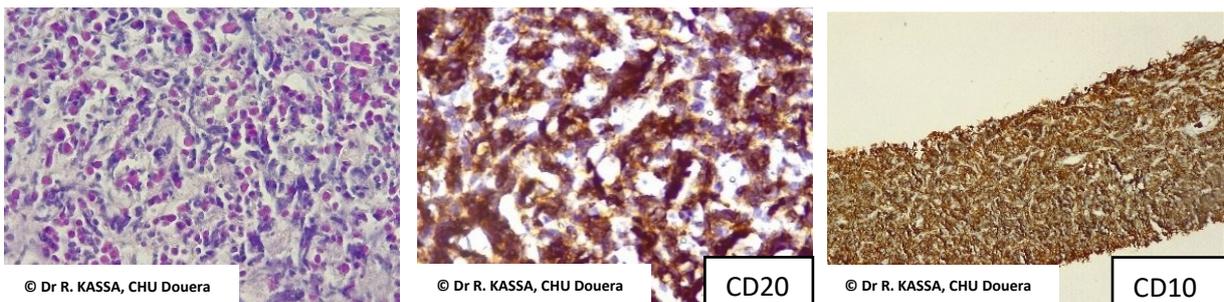


Figure 85 : Lymphome B à grandes cellules type centre exprimant CD20 et CD 10

F. Sarcome d'Ewing

Une patiente soit 0,6 % de notre série, a présenté un sarcome d'Ewing surrénalien. Le diagnostic était posé sur biopsie scannoguidée.

	épidémiologie	circonstance de découverte	histologie
Patient 1	Femme, 48 ans	Incidentalome	Prolifération à cellules rondes indifférencié Larges foyers de nécrose en damier mitoses +++

L'étude immunohistochimique montre l'absence d'expression du SF1, Melan A, AE1AE3, EMA, HMB45, PS100, Chromogranine, LCA, PHOX2B, Desmine, Myogénine.

Expression diffuse membranaire de CD99.

La recherche de transcrit de fusion EWSR1 par technique CISH a montré la présence d'un réarrangement EWSR1

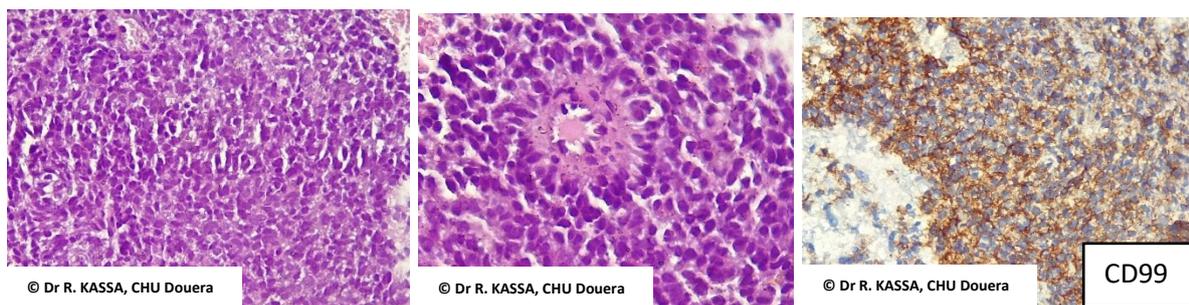
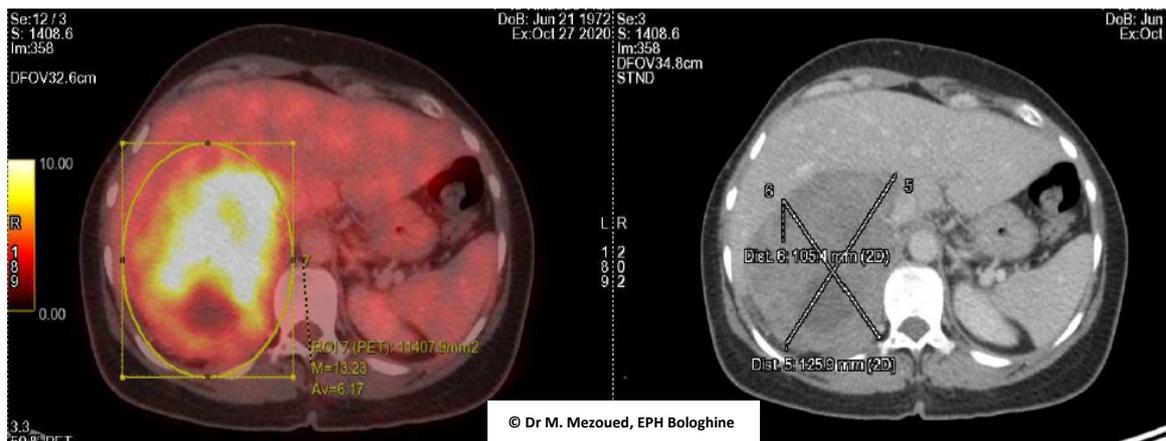


Figure 86 : Sarcome d'Ewing surrénalien : Volumineuse masse de la loge surrénalienne, montrant une prolifération à cellules rondes indifférenciées avec aspect de rosettes et pseudo rosettes, expression diffuse membranaire de CD99

3. Etude de concordance diagnostique

3.1. Concordances du diagnostic radiologique et du diagnostic anatomopathologique

Nous avons comparé le diagnostic radiologique proposé pour les 36 patients ayant une densité spontanée et/ou un Wash out au diagnostic anatomopathologique.

Chez 17 patients soit 47,2%, le diagnostic radiologique proposé était celui de masse suspecte, parmi eux 11 patients soit 64,7% étaient des PCC, un cas de carcinome corticosurrénalien et 2 lymphomes étaient notés.

Chez 14 patients soit 38,9%, le diagnostic radiologique proposé était celui de ACS, parmi eux 9 ont été confirmés histologiquement, 3 correspondaient à un adénome oncocytaire et un cas correspondait à une hyperplasie micronodulaire (APM).

Un cas de ganglioneurome associé à un syndrome de Conn a été observé

Chez 5 patients soit 13,9%, le diagnostic radiologique proposé était celui de PCC, parmi eux 4 ont été confirmés histologiquement, le dernier cas était un adénome corticosurrénalien.

Tableau 71 : Concordances du diagnostic radiologique et du diagnostic anatomopathologique

<i>Histologie</i> \ Radiologie	<i>Masse nécrosée/ suspecte / agressive/ atypique/ Indéterminée</i>	ACS	PCC
PCC	11	0	4
ACS	0	9	1
APM	0	1	0
ACO	1	3	0
Lymphome	2	0	0
hémangiome	1	0	0
ganglioneurome	1	1	0
CCS	1	0	0
TOTAL	17	14	5

3.2. Concordances du diagnostic clinique et anatomopathologique

Une bonne concordance entre le diagnostic évoqué cliniquement et le diagnostic final était observée chez 136 patients soit 81,4%, avec un coefficient kappa de 0,65.

Mesures symétriques					
		Valeur	Erreur asymptotique standard	T approximatif	Signification approximative
Intervalle par Intervalle	R de Pearson	,613	,055	9,960	,000°
Ordinal par Ordinal	Corrélation de Spearman	,821	,037	18,487	,000°
Mesure d'accord	Kappa	,658	,038	17,992	,000
N d'observations valides		167			

Une discordance majeure de diagnostic (malin vs bénin) est observée chez 7 patients.

	Diagnostic évoqué	Diagnostic final
Patient 1	Malin / PCC	Bénin / ACS
Patient 2 à 5	Malin / CCS	Bénin / ACS
Patient 6	Malin / CCS	Bénin / hémangiome
Patient 7	Bénin / ACS	Malin / CCS

Le diagnostic de malignité était proposé chez 25 patients qui présentaient un autre type de tumeur maligne que celle évoquée cliniquement.

	Diagnostic évoqué	Diagnostic final
Patient 8 à 11	CCS	PCC
Patient 12	CCS	TNP
Patient 13 à 15	CCS	Lymphome
Patient 16 à 17	CCS	Mélanome
Patient 18 à 23	CCS	Métastase d'un carcinome
Patient 24	CCS	Ewing
Patient 25	néphroblastome	TNP

Le diagnostic d'adénome était posé chez 7 patients qui présentent un autre type de tumeur bénigne.

	Diagnostic évoqué	Diagnostic final
Patient 26 à 27	ACS	Adénome oncocytaire
Patient 28 à 30	ACS	Ganglioneurome
Patient 31 à 32	ACS	Hyperplasie

3.3. Concordances du diagnostic anatomopathologique initial et du diagnostic anatomopathologique final

Nous avons comparé les résultats anatomopathologiques de la première lecture aux résultats de notre lecture, chez 32 patients :

- Le type histologique était conservé pour 27 patients soit 84,4%
 - o 19 patients présentaient une parfaite concordance de sous type histologique.
 - o 8 patients tous des TNP ont nécessité des modifications minimales concernant le sous type histologique sans conséquences thérapeutiques.
- 5 cas soit 15,6% présentaient un problème diagnostique avec un impact potentiel sur la prise en charge clinique (traitement, surveillance...)
- Le coefficient kappa de 0,11 montre une mauvaise concordance inter observateur

	1ere lecture	2eme lecture
Patient 1	Bénin /ACS	Malin / PCC
Patient 2	Malin /CCS WEISS 2	Bénin /Hyperplasie Macronodulaire
Patient 3	Bénin /ACS	Bénin/ Hyperplasie glomérulée
Patient 4	Malin /CCS	Malin/ PCC
Patient 5	Malin /TCS WEISS 3	Bénin /ACS

4. Algorithme décisionnel anatomopathologique des tumeurs surrenaliennes

Nous avons utilisé pour nos patients, un algorithme décisionnel séquentiel basé sur un panel d'anticorps comportant SF1, Chromogranine, EMA ou Melan A, chromogranine, AE1AE3, sélectionnés selon les données de la littérature.

Tableau 72 : Résumé du profil d'expression immunohistochimique de notre série

	TCS	PCC	Lymphome	Ewing	Melanome	Carcinome
SF1	53/53	0/43	0/3	0/1	1/2	1/4
CHROMOGRANINE	0/51	43/43	0/3	0/1	0/2	0/2
EMA	0/47	0/43	0/3	0/1	0/2	4/4
INHIBINE	44/46	2/17	0/3	0/1	0/2	0/4
MELAN A	50/51	0/10	0/3	0/1	2/2	0/2
AE1AE3	5/33	0/43	0/3	0/1	0/2	4/4
PS100	0/6	28/43 Cellules sustentaculaires	0/3	0/1	2/2	0/4

Paramètre	Estimation	Inferieur - Supérieur ICs à 95%	Méthode	Paramètre	Estimation	Inferieur - Supérieur ICs à 95%	Méthode
Sensibilité	96.36%	(87.68, 99 ^a)	Score de Wilson	Sensibilité	96.15%	(87.02, 98.94 ^a)	Score de Wilson
Spécificité	100%	(92.44, 100 ^a)	Score de Wilson	Spécificité	92.31%	(66.69, 98.63 ^a)	Score de Wilson
Valeur prédictive positive	100%	(93.24, 100 ^a)	Score de Wilson	Valeur prédictive positive	98.04%	(89.7, 99.65 ^a)	Score de Wilson
Valeur prédictive négative	95.92%	(86.29, 98.87 ^a)	Score de Wilson	Valeur prédictive négative	85.71%	(60.06, 95.99 ^a)	Score de Wilson
Exactitude du diagnostic	98.04%	(93.13, 99.46 ^a)	Score de Wilson	Exactitude du diagnostic	95.38%	(87.29, 98.42 ^a)	Score de Wilson

Paramètre	Estimation	Inferieur - Supérieur ICs à 95%	Méthode	Paramètre	Estimation	Inferieur - Supérieur ICs à 95%	Méthode
Sensibilité	95.65%	(85.47, 98.8 ^a)	Score de Wilson	Sensibilité	93.33%	(78.68, 98.15 ^a)	Score de Wilson
Spécificité	85.71%	(60.06, 95.99 ^a)	Score de Wilson	Spécificité	40%	(23.4, 59.26 ^a)	Score de Wilson
Valeur prédictive positive	95.65%	(85.47, 98.8 ^a)	Score de Wilson	Valeur prédictive positive	65.12%	(50.17, 77.58 ^a)	Score de Wilson
Valeur prédictive négative	85.71%	(60.06, 95.99 ^a)	Score de Wilson	Valeur prédictive négative	83.33%	(55.2, 95.3 ^a)	Score de Wilson
Exactitude du diagnostic	93.33%	(84.07, 97.38 ^a)	Score de Wilson	Exactitude du diagnostic	69.09%	(55.97, 79.72 ^a)	Score de Wilson

Concernant les TCS :

- L'utilisation de SF1 seul à une VPP de 100% et une VPN de 95,8%.
- Le Melan A a une VPP 98% et une VPN 85,7%, L'inhibine a une VPP 95,6% et une VPN 85,7%.
- La Chromogranine et EMA sont négatifs.
- L'AEAE3 peut être positive dans les TCS.

Concernant les PCC :

- La Chromogranine est positive dans tous nos cas
- SF1 et EMA sont négatifs.
- L'inhibine peut être positive dans certains cas de PCC.
- La PS100 met en évidence les cellules sus tentaculaires chez 28 patients avec une VPP de 65,1 % et une VPN de 83,3%.

Un 1^{er} panel appliqué de manière séquentielle sur 107 tumeurs surrenaliennes de notre série utilisant EMA, SF1 et Chromogranine permet de poser le diagnostic de primitif vs secondaire et TCS vs PCC chez 106 patients soit 99% des cas.

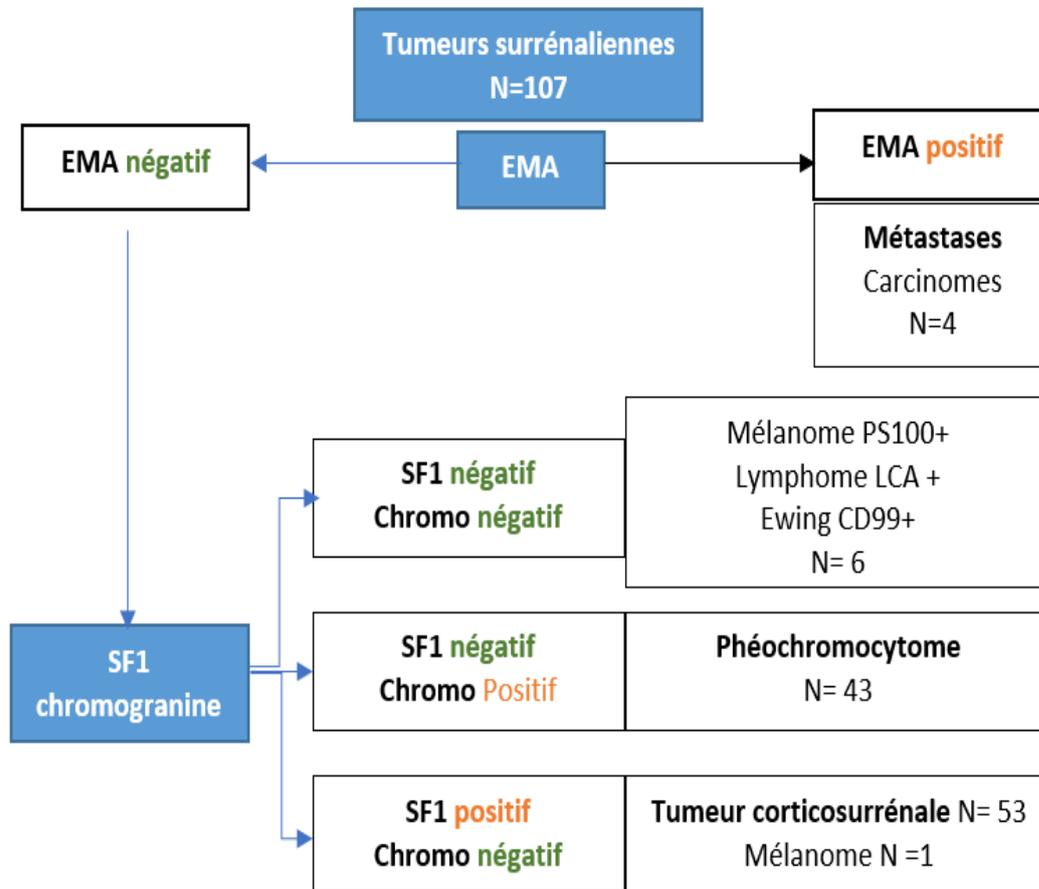


Figure 87 : Proposition de l’algorithme décisionnel utilisant le panel EMA, SF1 et chromogranine

Diagnostic ou Évaluation du test de dépistage

Analyse de tableau simple

	Positif	Négatif	Total
Positif	100	1	101
Négatif	0	6	6
	100	7	107

Paramètre	Estimation	Inférieur – Supérieur ICs à 95%	Méthode
Sensibilité	100%	(96.3, 100 ¹)	Score de Wilson
Spécificité	85.71%	(48.69, 97.43 ¹)	Score de Wilson
Valeur prédictive positive	99.01%	(94.6, 99.83 ¹)	Score de Wilson
Valeur prédictive négative	100%	(60.97, 100 ¹)	Score de Wilson
Exactitude du diagnostic	99.07%	(94.89, 99.83 ¹)	Score de Wilson

Un 2eme panel appliqué sur 104 tumeurs surrenaliennes de notre série utilisant EMA, Melan A et chromogranine permet de poser le diagnostic de primitif vs secondaire et TCS vs PCC chez 101 patients soit 97,1% des cas.

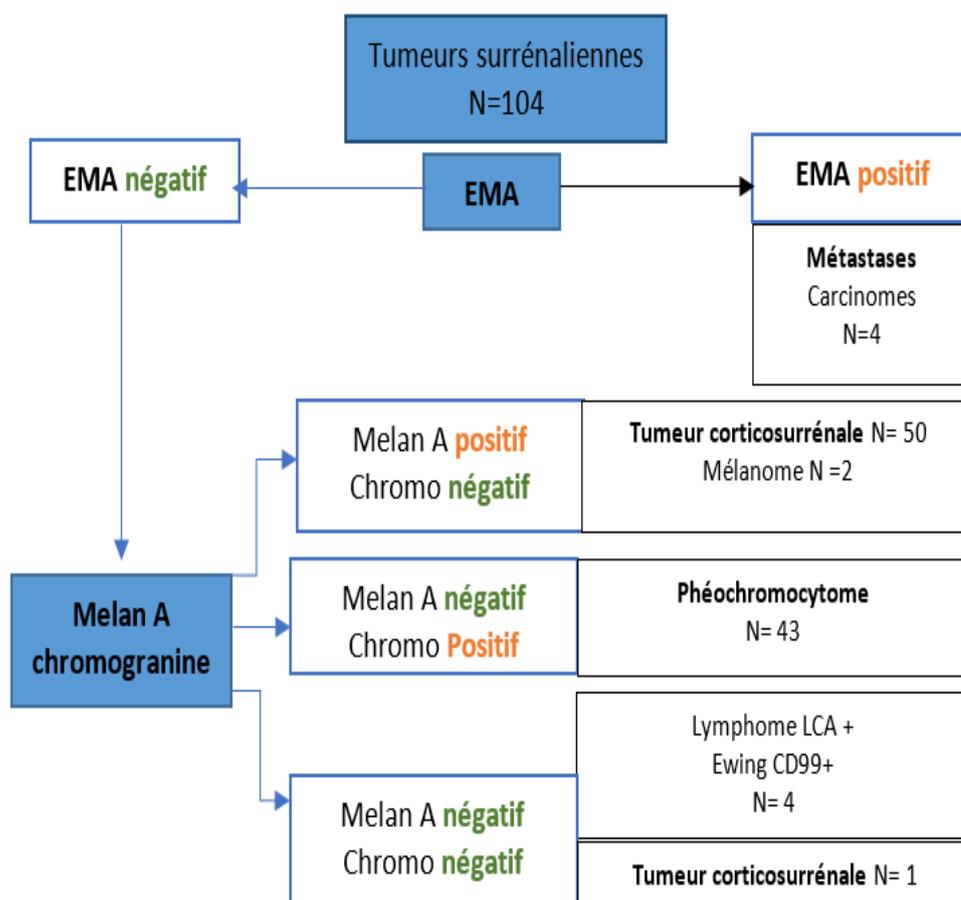


Figure 88 : Proposition de l’algorithme décisionnel utilisant le panel EMA, Melan A et chromogranine

Diagnostic ou Évaluation du test de dépistage

Analyse de tableau simple

	Positif	Négatif	Total
Positif	97	2	99
Négatif	1	4	5
	98	6	104

Paramètre	Estimation	Inférieur – Supérieur ICs à 95%	Méthode
Sensibilité	98.98%	(94.44, 99.82 [†])	Score de Wilson
Spécificité	66.67%	(30, 90.32 [†])	Score de Wilson
Valeur prédictive positive	97.98%	(92.93, 99.44 [†])	Score de Wilson
Valeur prédictive négative	80%	(37.55, 96.38 [†])	Score de Wilson
Exactitude du diagnostic	97.12%	(91.86, 99.01 [†])	Score de Wilson

VII. Discussion

VII. Discussion

Après étude, les résultats des différents aspects histologique et l'apport de l'immunohistochimie, nous permettent un diagnostic fiable des tumeurs surrénaliennes primitives.

Selon les données de la littérature, la fréquence des tumeurs surrénaliennes se superpose à celle des incidentalomes et se situe autour de 5% de la population générale ⁽²⁴⁶⁾.

Les études de population générale portant sur les tumeurs surrénaliennes sont rares :

- Une étude chinoise ⁽²²⁾ retrouve une prévalence de 1,4% variable selon l'âge (0,2% à 3,2%)

- Une étude américaine ⁽²³⁾ rapporte une prévalence de 1,54% et une augmentation de l'incidence des incidentalomes surrénaliens variant de 4.4/10⁵ hab. en 1995 à 47/10⁵ hab. en 2017.

- Une étude britannique ⁽²⁴⁾ retrouve quant à elle, une prévalence de 1,2%

- Une étude suédoise ⁽²⁵⁾ rapporte une prévalence de 0,9%. Elle a relevé une fréquence de 4,5% après relecture de 10% des TDM de la population étudiée, suggérant une sous-estimation de la présence d'une masse surrénalienne, par omission de report sur les comptes rendus d'imagerie en routine.

- Au Maghreb, des séries hospitalières ont été rapportées en Algérie par Kesri, Mezoued et al. et Benserai et al. ⁽³⁰²⁻³⁰⁴⁾, au Maroc ⁽³⁰⁵⁾ et en Tunisie ⁽³⁰⁶⁾ concernant les incidentalomes surrénaliens ou les tumeurs surrénaliennes primitives.

Concernant les résultats globaux, notre série de 167 tumeurs surrénaliennes consécutives, sans limite d'âge, a été colligée de différents centres hospitaliers (CHU Mustapha, CHU Benimessous, HCA, CHU Blida, EPH Bologhine, CHU Parnet, CPMC, CHU Douera, CNMS, EPH SIDI GHILES) sur une période de 03 ans (Janvier 2017-December 2019).

Les services de clinique chirurgicale « B » du CHU Mustapha, d'endocrinologie de l'HCA et de pédiatrie du CHU Benimessous ont largement participé à l'étude avec 115 patients soit 68,8% des prélèvements.

- Notre étude comporte 103 tumeurs surrénaliennes chez l'adulte et 64 chez les moins de 19 ans.

	Série hospitalière	Période	Effectifs	Population cible
Kesri. N	CHU Bab el Oued, Alger	1987-2006	91 adultes	Incidentalomes
Kassa. R	CHU Mustapha, Alger	2000-2009	39 adultes	Tumeurs surrénaliennes
Jenouiz.Z et al	CHU Charles Nicolle, Tunis	2000-2016	24 adultes	Incidentalomes non sécrétants
Hammouti. I	CHU Ibn Sina, Rabat	2009-2014	15 adultes	Incidentalomes
Mezoued. M	EPH Bologhine	2014-2018	60 adultes	Incidentalomes
Notre étude	CHU Douera	2017-2019	167 dont 103 adultes	Tumeurs surrénaliennes

L'âge moyen de nos patients est de 30,3 ans avec une disparité selon le sexe. Il est de 22,7 ans chez l'homme et 35,7 ans chez la femme.

L'âge moyen de la population adulte est de 46,1 ans, proche de l'âge moyen rapporté dans les séries chirurgicales 47,7 - 51,7 ans .⁽³⁰⁷⁻³⁰⁹⁾.

La moyenne d'âge des incidentalomes de notre série est de 44,9 ans, en deçà des moyennes d'âge rapportées dans la littérature^(22-25,214) et les séries hospitalières algériennes de Kesri et Mezoued et al.^(302,303) entre 50 ans et 69 ans.

Ces disparités sont liées, dans notre série, à un effet centre avec une part importante de la pathologie pédiatrique.

Nous observons une prédominance féminine, avec 58,1% des cas, retrouvé dans les séries chirurgicales avec 56,4% à 69,8%⁽³⁰⁷⁻³⁰⁹⁾

Les incidentalomes sont retrouvés chez 26,3%, ce qui rejoint certaines séries chirurgicales⁽³⁰⁹⁾ avec 30,1% mais diffère des séries des incidentalomes de Kesri 45,5%⁽³⁰²⁾ et 80,1%⁽²³⁾.

L'hypertension artérielle est retrouvée chez 42,5% de nos patients vs 48,1%⁽²⁴⁾ et 24,1%⁽²¹⁴⁾ dans la littérature.

La proportion d'hypertendus dans notre série 2 fois plus importante que la prévalence de l'HTA dans la population générale en Algérie (42,5% vs 23,7%)⁽³¹⁰⁾.

Le diabète non insulino-dépendant est présent chez 11,2% des patients vs 12,2%⁽²¹⁴⁾, 17,1 %⁽²⁴⁾ et 14% dans la population algérienne⁽³¹⁰⁾.

Des signes de sécrétion tels que la triade de Menard (complète ou incomplète), le syndrome de Conn et le syndrome de Cushing sont les signes cliniques les plus fréquents dans notre série.

Ils sont présents chez 46,1% des patients, très proche des données de la littérature avec 47,3%⁽³⁰⁸⁾

Une masse palpable est présente essentiellement chez la population pédiatrique 43% vs 33%⁽²⁹⁵⁾.

A l'inverse, chez l'adulte, vu la topographie rétropéritonéale, la palpation de la masse est rarement retrouvée dans notre série.

Chez l'adulte, les masses palpables sont toutes malignes (CCS, Ewing, lymphome).

Les paramètres biologiques les plus souvent demandés sont les métanéphrines, la kaliémie, le taux de cortisol et l'aldostérone chez l'adulte. les VMA sont demandés chez l'enfant.

Tous les patients bénéficient d'une TDM ; la densité spontanée et/ou le Wash out n'y sont précisés que chez 35 % vs 51,1 %⁽²³⁾. Les différentes recommandations, européennes, américaines et asiatiques, préconisent de faire un examen TDM sans injection (densité spontanée) et après injection de produit de contraste (wash out) pour toute masse surrénalienne.

Dans notre série, la localisation gauche représente 46,7 %, l'étude de Baazizi et al.⁽²⁸⁶⁾ retrouve une prédominance droite (62%) proche des données de Alghafees M A et al. avec 47,3% et de la série japonaise (48,8%)⁽²¹⁴⁾, l'étude suédoise rapporte une prédominance à gauche (55,1%)⁽²⁵⁾.

La bilatéralité représente 8,4% de notre recrutement se rapprochant des données japonaises (7,1%) ⁽²¹⁴⁾. Les études suédoise et britannique ^(24,25) retrouvent 2 à 3 fois plus de cas bilatéraux avec respectivement 14,5% et 23% des cas.

Les tumeurs bilatérales concernent essentiellement des PCC rentrant dans un cadre syndromique. Nous observons une association de PCC et d'un adénome et une association d'un adénome et un myélolipome.

La taille tumorale moyenne dans notre série est de 6,4 cm vs 5,8 cm de la série de Kesri ⁽³⁰²⁾, 5,2 cm et 5,7 cm selon les données des séries chirurgicales ^(308, 309) et 2,5 cm selon les études britanniques et japonaises ^(24,25)

La différence constatée, par rapport à la littérature, est due au fait que la moitié des patients opérés présentent des tumeurs suspectes radiologiquement ou sont de taille supérieure à 5 cm.

Le risque de malignité augmente avec la taille de la tumeur ; dans les tumeurs de moins de 40 mm, le risque de malignité est < 5 % et augmente à > 25 % pour les lésions de plus de 60 mm. Certaines guidelines recommandent une surrénalectomie basée sur une taille de tumeur supérieure à 40–60 mm.

Actuellement, il n'y a pas de taille limite pour la surrénalectomie, d'autres paramètres sont à prendre en considération : Densité spontanée et Wash out à la TDM, l'évolution de la taille lors du suivi, l'âge, le sexe et les comorbidités ⁽³¹¹⁾.

Dans notre série, nous constatons que la scintigraphie au MIBG et la scintigraphie osseuse sont essentiellement demandées chez la population pédiatrique.

Tant chez l'enfant que chez l'adulte la demande de scintigraphie, est faite par les cliniciens, suivant les recommandations internationales :

L'indication de la scintigraphie MIBG est limitée à certains cas : ^(73,119, 295, 312,313)

- Suspicion de PCC métastatiques détectés par TDM.
- PCC de ≥ 5 cm ou maladie multifocale ou récidivante.
- Bilan d'extension des neuroblastomes.

L'indication de la scintigraphie osseuse au technétium est réservée : ^(73, 119,295, 312,313)

- En cas de signe d'appel osseux chez l'adulte.
- En cas de neuroblastome non fixant à la MIBG.

Les prélèvements de notre étude intéressaient essentiellement les résections chirurgicales dans 80% des cas, les biopsies représentant 20%.

Parmi les biopsies adressées, près de 70% concernent des enfants, pour diagnostic et évaluation préthérapeutique. Le reste concerne des biopsies de masses suspectes non sécrétantes chez l'adulte.

Chez l'adulte, la majorité des recommandations considèrent que **les indications de la biopsie percutanée sont limitées aux suspicions de métastase surrénalienne, de lymphome ou de lésion du tissu péri-surrénalien** ^(35,53). La biopsie est formellement contre indiquée en cas de suspicion de PCC. Elle est délétère en cas de carcinome corticosurrénalien de stade I ou II en raison du risque de dissémination tumorale liée à la rupture capsulaire ⁽³¹⁴⁾.

Chez l'enfant, la biopsie percutanée, permet d'une part, le diagnostic, l'évaluation pré thérapeutique et histopronostique des TNP jugés inopérables

d'emblée et d'autre part, le diagnostic histologique des masses suspectes non sécrétantes ⁽³¹³⁾.

Dans notre étude, on note que les indications de la biopsie chez l'adulte sont conformes aux recommandations.

Chez l'enfant peu de biopsies ont été adressées pour évaluation préthérapeutique, ceci est due à des problèmes logistiques et des impératifs de temps. En effet étant donné la nécessité d'une anesthésie générale pour effectuer le geste, la principale difficulté signalée par les pédiatres, est-d'avoir un rendez-vous rapide dans un centre d'imagerie ou au service de chirurgie pédiatrique.

La chirurgie coelioscopique représente 25% de notre série vs 22% ⁽³¹⁵⁾. Dans notre série, cette technique a même été proposée chez 6 patients présentant des masses \geq 6 cm sans signes d'agressivité loco-régionale. L'étude comparative récente de Baazizi et al. ⁽²⁸⁶⁾ montre que les tumeurs surrenaliennes, même de taille supérieure à 6 cm ne présentant pas de signes d'infiltration locorégionale, peuvent bénéficier de cette technique. Cette approche est confirmée par d'autres auteurs ⁽³¹⁶⁾.

Dans notre série, les types histologiques les plus fréquents sont les tumeurs neuroblastiques périphériques suivis par les tumeurs corticosurréaliennes puis les phéochromocytomes ainsi que d'autres tumeurs plus rares.

La proportion élevée de TNP est due à un effet centre ; de 2017 à 2019 la recherche d'amplification de Nmyc n'était disponible que dans notre service.

Chez l'adulte, les adénomes, les phéochromocytomes et les carcinomes corticosurréaliens sont les tumeurs les plus fréquentes de notre série avec 35%, 32% et 10,7%, les séries chirurgicales et d'incidentalomes montre une fréquence généralement plus élevée des adénomes et retrouvent moins de carcinomes corticosurréaliens ^(214, 302,307-309).

Cette différence est due à la sélection des patients présentant des tumeurs de grande taille, essentiellement des PCC, dans le service de chirurgie collaborateur.

D'autre part, le nombre élevé de carcinomes recrutés dans notre série, s'explique par les relectures demandées, pour confirmation diagnostique ou compléments d'information concernant les facteurs pronostiques.

Chez l'enfant , les TNP sont les tumeurs surrenaliennes les plus fréquentes.

Nous avons constaté la présence de graisse brune (BAT) dans le tissu péricurréalien dans 13,5% des pièces adressées vs 8 -30% % ⁽³¹⁷⁻³¹⁹⁾. Dans 88,2%, la tumeur associée est un phéochromocytome. Certains auteurs trouvent une association entre l'activation de la graisse brune et le pronostic des phéochromocytomes ⁽³¹⁷⁾.

La persistance de graisse brune chez l'adulte peut induire une fixation physiologique de MIBG. Ces patients présentent un risque potentiel de faux positif en cas de contrôle scintigraphique postopératoire.

Concernant les résultats anatomocliniques des phéochromocytomes de notre série, nous retrouvons une prédominance féminine avec 58,1% vs 55% proche des données européennes ^(45, 68,320).

L'âge moyen est plus jeune dans notre série que ce qui est rapporté dans la littérature avec 39,6 ans vs 47,6 et 56,7 ans ^(45, 68,320).

Dans notre série la moitié des PCC ont moins de 35 ans, ce qui suggère un risque élevé de présence de mutation germinale dans ce sous-groupe ⁽³²¹⁾

Dans notre série, 55% des cas de PCC sont de localisation droite et 5 % bilatéraux, ces constatations sont aussi décrites par Berends et al ⁽⁴⁵⁾.

Les PCC sont de découverte fortuite chez 18,6 % des cas vs 23% ⁽³²⁰⁾.

Les signes cliniques observés chez les patients présentant un PCC sont : une triade de menard complète ou incomplète chez 67,4% vs 67,8% ⁽³²⁰⁾.

L'hypertension artérielle est observée dans notre série dans 60,5% des PCC vs 77,6% rapportée dans la littérature ⁽³²⁰⁾.

Un syndrome de Cushing ACTH sécrétant est observé chez 2,3% de nos PCC, une centaine de cas ont été rapportés dans la littérature ⁽³²²⁾.

Les PCC apparemment sporadiques représentent 76,8% des cas vs 72,1% ⁽³²⁰⁾.

Dans notre série, 7 patients (10 PCC) soit 23,2% des PCC ont consulté dans le cadre d'un syndrome héréditaire connu (NEM2, NF1 et suspicion de VHL) vs 17,9% ⁽³²⁰⁾.

Les PCC sont sécrétants dans 77% des PCC de notre série, le type adrénérgique (sécrétion de métanéphrine seul ou associée à la normétanéphrine) est observé chez 42% vs 38% ⁽³²¹⁾ suivi du type noradrénérgique chez 35% vs 62% ⁽³²¹⁾. Les non sécrétants ou avec des données incomplètes sont retrouvés chez 23% des PCC.

Une corrélation entre génotype et type de sécrétion permet de classer les PCC en Cluster 1 noradrénérgique / dopaminérgique et cluster 2 adrénérgique.

Dans notre série le cluster 1 « pseudo hypoxique » est le plus fréquent chez les enfants et les moins de 35 ans, alors que le cluster 2 « voie des kinases » est plus fréquent chez les plus de 35 ans.

Une étude récente rapporte une différence ethnique dans le profil génétique des PCC entre la population asiatique et européenne ⁽³²³⁾.

En l'absence de données algériennes ou maghrébines sur le profil génétique de notre population, nous supposons que l'effectif du cluster 2 « voie des kinases » doit aussi comprendre des patients du cluster 3 « voie WNT » qui présente le même profil biochimique.

La distinction entre les différents clusters des PCC est primordiale pour la prise en charge des patients, guidant le rythme et les paramètres de surveillance et déterminant les potentielles cibles thérapeutiques ⁽¹¹⁹⁾.

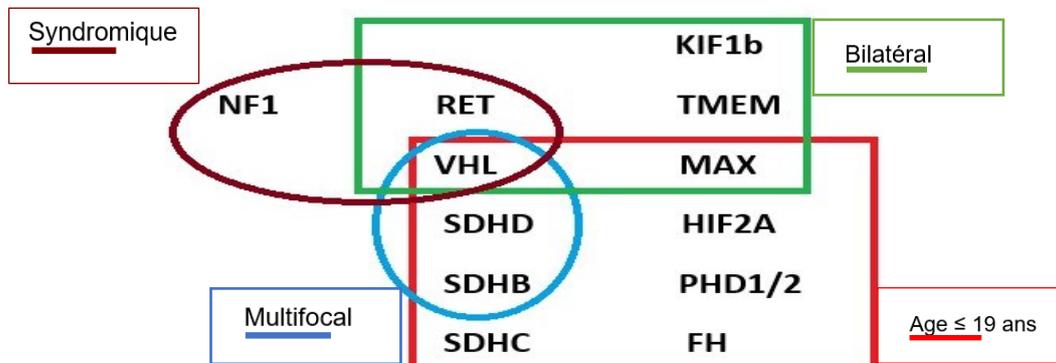
Les aspects macroscopiques retrouvés chez nos patients sont variables, les tumeurs sont de couleur rose-gris à brune, homogène ou hétérogène siège de remaniements hémorragique, kystiques ou fibrohyalins hétérochromes.

Nous retrouvons un aspect multinodulaire chez 6 patients : les 5 patients de présentation bilatérale dont 3 avec syndrome héréditaire connu et un enfant de présentation apparemment sporadique ayant présenté une atteinte controlatérale 4 ans plus tard avec notion de paragangliome chez la fratrie.

Tous nos PCC bilatéraux ont un âge inférieur à 35 ans, Une atteinte multifocale est observée chez 2 patients.

Une corrélation génotype/ phénotype permet de cibler les gènes cibles à rechercher en cas de PCC/PGL selon la clinique et le type de sécrétion (20, 77, 84, 101,119–121,123).

Les présentations multifocales ou bilatérales suggèrent une mutation germinale sous-jacente.



Age ≤ 19 ans

Bilatéral

Multifocal

Syndromique

Les patients SDHx ou VHL, bénéficiant de tests génétiques précocement, ont un meilleur suivi, grâce à la détection précoce de nouvelles lésions et de récurrences moins étendues, avec une meilleure survie des patients métastatiques (357).

Dans notre série, la taille moyenne est de 5,3 cm vs 4,5 cm (320). Nous n'observons pas de différence significative entre les clusters, en termes de taille tumorale moyenne.

Dans notre série, différents aspects cellulaires sont retrouvés au sein d'une même tumeur : des cellules à cytoplasme granuleux basophile ou amphophile ou claire.

Il n'y a pas de corrélation entre l'aspect des cellules et la mutation sous-jacente. Cependant la présence de cellules claires ou vacuolisées peut suggérer des mutations de VHL ou SDHx (43).

Les cellules fusiformes sont observées chez 74,4% de nos cas vs 56% (254).

Certaines caractéristiques morphologiques, notamment l'aspect de cordons larges, une densité cellulaire élevée, une comédonécrose et un index de prolifération élevé ont été associées à un risque accru de métastases d'où la présence de ces items dans les scores multiparamétriques PASS et GAPP (136, 254,325).

Cependant, les études confirmant l'intérêt prédictif de l'activité mitotique, le pléomorphisme ou l'invasion vasculaire, sont rares (326).

L'aspect classique en nids ou « Zellballen » est rarement retrouvé, l'aspect de cordons larges ou de pseudo rosettes prédomine avec 88% des cas vs 60% (254).

L'altération de la trame réticulinique est retrouvée dans 86% des PCC.

La coloration argentique permet de mieux objectiver le type d'architecture cellulaire :

- Les Zellballen sont entourés d'une fine trame réticulinique,
- Les cordons larges présentent une trame réticulinique altérée.

La densité cellulaire est élevée selon PASS dans la majorité de nos cas 74,4% vs 47%, cette différence peut s'expliquer par les critères définissant la densité élevée, établis de façon subjective selon l'auteur (254).

La densité cellulaire est élevée selon les critères du GAPP dans 23,2% de nos cas, la différence avec les critères du PASS est que Kimura et al. ont fourni des critères morphométriques précis pour évaluer la densité cellulaire.

Par ailleurs, nous n'avons pas observé de différences de densité entre les différents clusters.

La nécrose confluyente est retrouvée dans 7% des cas vs 13% ⁽²⁵⁴⁾.

L'index mitotique est en moyenne de 3,7 mitoses/10 HPF vs 3 mitoses/10 HPF ⁽²⁵⁴⁾, avec une nette majoration dans le cluster 1.

D'autres aspects histologiques ont été recherchés dans notre série, tel que la présence de globules hyalins ou la richesse vasculaire au niveau de la capsule tumorale.

Les globules hyalins sont présents dans 47% vs 44% ⁽²⁵⁴⁾, la richesse vasculaire est présente dans 53% de nos cas, ces deux éléments sont mutuellement exclusifs.

En croisant ces deux aspects histologiques avec les sous-groupes de PCC, nous constatons une bonne corrélation entre l'absence de globules hyalins, la présence d'une richesse vasculaire et le cluster 1 comme cela est décrit dans la littérature ⁽⁴³⁾

De même, nous constatons que la présence de globules hyalins et l'absence d'une richesse vasculaire sont corrélés au cluster 2.

La présence de richesse vasculaire ou de globules hyalins permet donc de distinguer morphologiquement les PCC du cluster 1 des PCC du cluster 2 et ainsi sélectionner les patients devant bénéficier du screening des mutations génétiques.

L'étude immunohistochimique réalisée pour nos cas avait plusieurs objectifs : diagnostique, recherche de mutation détectable par immunohistochimie et enfin en suivant les voies de signalisation des clusters 1 et 2 , tenter de mettre en évidence les protéines en aval de ces voies.

Notre étude confirme l'intérêt de la Chromogranine comme marqueur diagnostique positif performant des PCC, tous nos cas expriment la Chromogranine

La PS100 est exprimée dans 66% des cas mettant en évidence les cellules sustentaculaires.

Le SF1 et l'EMA sont aussi de bons marqueurs négatifs, il n'y a pas d'expression dans tous les cas de PCC de notre série.

La cytokératine AE1/AE3 n'est pas exprimée dans nos cas. Cela confirme les données de la littérature ; un seul auteur a décrit une telle expression sans que cela ne soit rapporté depuis ^(174, 204,206-208)

L'Inhibine, habituellement utilisée par les pathologistes comme marqueur de différenciation corticosurrénalienne, a été testée sur 17 PCC de notre série. 2 patients expriment cet anticorps, tous du cluster 1. D'autres auteurs ont rapportés une bonne corrélation entre le profil pseudo hypoxique (cluster1) et l'expression de cet anticorps ⁽³²⁸⁾.

Nous n'observons pas d'expression de Melan A ou Calrétinine sur les cas sélectionnés.

Nous avons testé tous nos cas avec les anticorps validés pour la détection des mutations SDHx et FH ^(209, 213, 329)

Pour 3 cas, apparemment sporadiques, nous avons constaté une perte totale de SDHB témoignant d'une mutation sous-jacente SDHx. Parmi ces 3 cas, deux présentent une perte de SDHA associée.

La perte d'expression de SDHB indiquerait une mutation d'un des gènes du complexe SDHx (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, et SDHAF2), en cas de perte d'expression concomitante de SDHA une mutation de SDHA doit être évoquée ⁽²⁰⁹⁾.

Un patient présentant un PCC bilatéral, suspect de syndrome de VHL, a présenté une perte d'expression de FH. Cette association n'a pas été décrite dans la littérature.

Dans le cluster 2, l'activation des voies des MAP kinases et /ou PI3K/mTOR nous a incité à rechercher les produits de synthèse de ces voies comme phospho-mTOR et la famille des protéines MYC (C myc et N myc)

Comme attendu, l'expression de phospho-mTOR est significativement plus élevée dans le cluster 2.

La protéine Cmyc n'est pas exprimée dans les deux cas testés du cluster 2.

La protéine Cmyc est fortement exprimée dans 4 cas du cluster 1.

L'expression nucléaire de Nmyc est retrouvée dans deux cas de NF1 et totalement absente dans le troisième. **Cette association entre neurofibromatose de type 1 et expression de NMYC n'a pas été rapportée auparavant.**

Une expression cytoplasmique de Nmyc a été retrouvée chez 75% de nos cas, ce phénomène a déjà été décrit dans des cellules différenciées dans d'autres localisations et correspond à un clivage de la protéine myc ⁽³³⁰⁾. **C'est la 1^{ère} description faite dans les PCC.**

Nous n'avons pas mis en évidence d'altérations de PTEN, MET ou RET pour 10 PCC testés, ni de perte d'expression d'ATRX dans les 12 PCC sélectionnés du cluster 2.

Nous n'avons pas retrouvé d'expression d'IDH1 par immunohistochimie dans les cas du cluster 1 testés.

L'expression de Beta caténine est rarement altérée (17,5%), cette altération de l'expression n'est pas forcément corrélée à des mutations de la voie WNT

Un cas de notre série présente une perte d'expression de SDHA associée à une altération de Beta caténine, comme rapporté dans la littérature pour d'autres tumeurs ⁽³³¹⁾.

Au vu des données de l'immunohistochimie la fréquence des PCC héréditaires est passée de 23,2% cliniquement décelable à au moins 30% avec immunohistochimie, ce qui rejoint les données de la littérature où la proportion de PCC avec mutation germinale varie de 25% des PCC chinois à 38,8% des PCC européens.

Au terme de notre étude, nous pouvons apporter une première estimation de la fréquence de mutations dans la population qui serait d'au moins 30%.

Tous nos patients opérés pour phéochromocytome sont de stade localisé I ou II (T1 ou T2), nous n'avons pas observé de stade métastatique au diagnostic.

Le stade TNM pour les phéochromocytomes a été introduit récemment par l'AJCC (136,265), une étude récente confirme son intérêt pour les stades II et IV (54).

Les scores histopronostiques PASS, GAPP, M-GAPP, COPP, ASES et SGAP, utilisés chez nos patients montre une grande disparité de résultats. La majorité des cas présentent un potentiel de malignité selon PASS, alors que les scores ASES et COPP sont majoritairement d'un potentiel bénin.

La majorité des scores histopronostiques ont été développés pour prédire le risque de malignité des PCC, cependant l'hypothèse de départ était biaisée étant donné qu'il est bien établi aujourd'hui que tous les PCC sont malins, d'où des scores prédictifs peu performants avec une valeur prédictive positive faible.

Le score SGAP développé récemment paraît être intéressant, dans la mesure où il se base sur des critères cliniques, histologiques et génétiques considérés comme facteurs de mauvais pronostic tel que la taille supérieure à 5 cm, l'âge jeune (moins de 35 ans) et la présence d'une mutation sous-jacente.

Ce score a été donc conçu pour détecter les patients à risque de récurrence de la maladie (autres localisations, récurrence locale, métastase) après chirurgie, permettant de moduler les modalités de suivi des patients.

Il est intéressant d'observer que tous les cas classés de haut risque SGAP, dans notre série sont soit syndromiques, soit âgés de moins de 35 ans, parmi eux deux cas ont présenté une récurrence après 3 ans et 4 ans (un PCC contralatéral et un paragangliome).

Ce score pronostique nous paraît être le plus pertinent en pratique courante.

Concernant les résultats anatomocliniques des adénomes corticosurrénaux de notre série, nous retrouvons une nette prédominance féminine avec 72,2% vs 71 % que l'on retrouve dans la série de Ichigo et al. (214).

L'âge moyen est plus jeune dans notre série que ce qui est rapporté dans la littérature avec 43,8 ans vs 49,3 ans (214).

La proportion d'adénomes sécrétant l'aldostérone dans notre série est de 51% vs 4,8% des incidentalomes dans la population japonaise, néanmoins cette fréquence augmente chez la population avec HTA à 58% et se rapproche de nos résultats (333).

Les adénomes sécrétant le cortisol (infracliniques et cliniques) représentent 19% des cas vs 24% à 26% (333).

Une co-sécrétion d'aldostérone et de cortisol ou « Conn's syndrome » est retrouvée chez 1 patient ce qui représente 14 % des adénomes testés vs 19% dans la littérature (231), cependant la co-sécrétion n'a été recherchée que chez 7 patients.

En cas d'hyperaldostéronisme la recherche systématique d'un syndrome de Cushing infra clinique pour les nodules de plus de 2 cm est préconisée (231).

Nous n'avons pas eu d'adénome sécrétant des androgènes de façon isolée.

Les adénomes non sécrétant représentent 16,6% de nos cas vs 30% (214).

La surrénale gauche est le plus souvent atteinte dans 55,6% des cas vs 52% (214). Cela est dû à un biais de détection, les tumeurs surrénales gauches étant plus facilement détectables par le radiologue (35).

L'adénome corticosurrénalien est unilatéral, solitaire, bien circonscrit, de couleur jaune or ou jaune orangé, beige ou brun orange. Les adénomes présentent des remaniements fibrohyalins et hémorragiques, des calcifications ou un aspect myxoïde.

En moyenne les ACS mesurent 3,5 cm vs 3cm ⁽²¹⁴⁾ et un volume moyen de 52ml équivalent à un poids de 52 g vs 50 -100 g ⁽²⁶⁾.

Plus 66% des ACS mesurent 4 cm et 9% mesurent plus de 6 cm. Ces adénomes « larges » sont difficiles à distinguer radiologiquement des masses malignes ⁽³³⁴⁾.

La taille moyenne des adénomes de notre série varie selon le type de sécrétion, ainsi les adénomes de Conn mesurent 2,6 cm vs 2 cm, les adénomes de Cushing mesurent 5,9 cm vs 2,9 cm et les adénomes non sécrétants mesurent 3,6 cm vs 2,6 cm ⁽²¹⁴⁾.

Histologiquement, les adénomes ont une architecture cordonale dans 94,4% de nos cas, l'architecture diffuse est rencontrée dans les adénomes oncocytaires.

La trame réticulinique est conservée chez tous les cas d'adénome. C'est un critère de bénignité pour certains auteurs ^(179,236).

Les cellules sont claires micro vacuolisées riches en lipides ou sont mêlées à des cellules éosinophiles pauvre en lipides, rappelant les cellules de la réticulée.

Les adénomes de Conn présentent une plus grande proportion de cellules claires que les adénomes de Cushing qui associent des cellules claires et éosinophiles

L'aspect histologique ne permet pas la distinction des types de sécrétion des adénomes ⁽²⁶⁾.

Aucun paramètre histologique péjoratif habituel (index mitotique > 5 mitoses/50HPF, mitoses atypiques, invasion capsulaire, invasion vasculaire, invasion sinusoidale, nécrose tumorale) n'est rencontré chez nos patients.

Un grade nucléaire élevé est observé chez 12 patients soit 33,3% des cas dont 4 ACO.

4 cas présentent une différenciation oncocyttaire de plus de 90% correspondant à des adénomes oncocytaires.

Les adénomes oncocytaires peuvent être trompeurs étant donné la présence de trois critères habituellement péjoratifs : le grade nucléaire élevé, l'architecture diffuse et la prédominance de cellules claires.

Les critères suggestifs de cellules oncocytaires sont une cellule de grande taille égale ou supérieure à celle d'une cellule spongiocytaire, à cytoplasme éosinophile granuleux avec un noyau muni d'un nucléole proéminent de couleur ocre.

Dans la littérature, les hyperaldostéronismes primaires sont dus à un adénome dans 30% des cas et à une hyperplasie dans 60% des cas ⁽³³⁵⁾, nous avons appliqué l'HISTALDO SCORE chez 14 patients de notre série et l'on retrouve pratiquement les mêmes proportions : 35% d'adénome et 65% d'hyperplasie.

Le diagnostic d'adénome de Conn ne peut être posé par le pathologiste que s'il dispose des anticorps anti Cyp11B1 et anti Cyp11B2.

L'intérêt du diagnostic postopératoire est de déterminer les patients pouvant espérer une bonne chance de guérison (adénome) et les patients à risque de persistance des symptômes (hyperplasie) ⁽¹⁶³⁾.

Pour exemple, nous rapportons deux observations, qui illustrent certaines difficultés diagnostiques.

Un de nos patients, présentant une hypersécrétion de cortisol, a été diagnostiqué comme carcinome corticosurrénalien par un 1^{er} pathologiste, lors de notre relecture du bloc adressé, il n'avait pas de signes de malignité, nous avons proposé le diagnostic d'adénome corticosurrénalien.

Par la suite, lors du suivi du patient la persistance de sécrétion de 17OH progestérone et la relecture de l'imagerie (lésions bilatérales) nous a fait redresser le diagnostic vers une hyperplasie macronodulaire bilatérale (PMAH) ⁽¹⁰¹⁾.

La distinction histologique entre adénome corticosurrénalien et PMAH est impossible en l'absence de données radiologiques et biologiques ⁽²⁴⁵⁾.

Un autre patient adressé pour relecture de carcinome corticosurrénalien non sécrétant présentait une maladie nodulaire sporadique.

Nous n'avons pas eu de PPNAD ou d'iMAD, ceci est dû au biais de recrutement de notre étude qui, suivant la classification OMS de 2004, n'intégrait pas les hyperplasies corticosurrénales.

Concernant les résultats des carcinomes corticosurrénaux de notre série, on retrouve une nette prédominance féminine avec 80% vs 58% - 62% ^(243,336)

L'âge moyen des CCS est plus jeune dans notre série que ce qui est rapporté dans la littérature avec 32,3 ans vs 50 ans ⁽³³⁶⁾.

On retrouve 2 pics dans notre série, < 10 ans et vers 30 ans vs 10 ans et 40 ans ⁽³³⁶⁾.

Dans notre série 33,3 % des cas sont âgés de moins de 30 ans vs 37% dans la littérature.

Les CCS de découverte fortuite représentent 33% de nos cas vs 29% ^(243,336).

Les carcinomes corticosurrénaux sécrétants représentent 73% de nos cas vs 59%.

La localisation gauche représente 60% vs 52- 56% dans la littérature ^(179,336).

Macroscopiquement, les CCS sont le plus souvent mal limités, multinodulaire ou lobulé, d'aspect hétérogène de couleur jaune, beige ou brun siège de remaniements nécrotiques ou hémorragiques. On note des remaniements des calcifications ou un aspect myxoïde.

Un cas a été adressé comme adénome ayant changé de caractéristique radiologique lors du suivi. Il s'agissait d'un carcinome corticosurrénalien sur adénome corticosurrénalien montrant un aspect multinodulaire à la tranche de section.

En moyenne les CCS mesurent 12,8 cm vs 10,5cm ⁽²¹⁴⁾ avec un volume moyen de 585ml équivalent à un poids de 585 g vs 365 g à 429 g ^(41, 177,179).

Plus 93% des CCS mesurent plus de 4 cm et 86% mesurent plus de 6 cm, un seul cas de notre série mesure < 4 cm soit 7 % des cas vs 9% dans la littérature ⁽²⁴³⁾.

Les CCS conventionnels (classique, mixte, pédiatrique) représentent 86,7% ce qui rejoint les données rapportées par d'autres auteurs 74% - 81,7% ^(177,179)

Dans notre série, les CCS oncocytaires et myxoïdes sont des entités rares, avec une fréquence de 7,6% pour chaque variante. Ces entités sont reconnues par les dernières classifications OMS de 2017 et 2023 ^(41,147)

Leurs fréquences rapportées sont variables de 10% à 18% pour les carcinomes oncocytaires et 7,5% et 8% pour les carcinomes myxoïdes ^(177,179).

Un consensus est fait pour la définition d'une tumeur oncocyttaire surrénalienne exigeant plus de 90 % de cellules oncocytaires. La cellule oncocyttaire est définie comme étant une cellule ayant 1 à 2 fois la taille d'une cellule spongiocytaire à cytoplasme abondant granuleux éosinophile munie d'un noyau atypique présentant parfois un nucléole proéminent ocre. **Cette entité doit être distinguée des tumeurs conventionnelles, les critères de malignité étant différents** ⁽¹⁵⁶⁾.

Il n'y a pas de consensus concernant le cut off des tumeurs myxoïdes. Certains auteurs considèrent que la présence de 10 % de substance myxoïde colorée par le bleu alcian suffit ⁽¹⁶⁵⁾. D'autres considèrent qu'il faut 70% de composante myxoïde pour définir cette entité ⁽¹⁶⁶⁾. Pour tous les auteurs, les critères de malignité habituels peuvent être difficiles à apprécier dans ces cas ^(41, 165,166).

Les critères histologiques de malignité étudiés dans notre série sont ceux intégrés dans le score de Weiss ; les critères constamment retrouvés sont l'index mitotique supérieurs 5 mitoses /50 HPF, les mitoses atypiques et le grade nucléaire élevé.

L'index mitotique est un élément diagnostique et pronostic important intégré dans tous les scores multiparamétriques ⁽¹³⁷⁾. Il est supérieur à 20 mitoses chez la moitié des patients de notre série.

L'architecture diffuse, la nécrose tumorale et l'effraction capsulaire, sont retrouvées chez plus de 60 % de nos patients.

L'invasion vasculaire et sinusoïdale sont plus rarement retrouvées.

Les 5 tumeurs oncocytaires de notre série sont représentées par 4 adénomes sans critères majeurs ou mineurs de malignité. Un seul cas de carcinome oncocyttaire a été observé, il présente tous les critères de malignité majeurs et mineurs.

Les 4 tumeurs pédiatriques sont représentées par 3 carcinomes corticosurrénaliens et une tumeur de potentiel incertain. Cette dernière a récidivé 3 ans après la résection chirurgicale, par une métastase hépatique.

L'étude immunohistochimique réalisée sur tous nos cas de tumeurs corticosurréaliennes (TCS) avait pour objectif principal le diagnostic, puis la recherche d'altération génétique sous-jacente détectable par immunohistochimie en suivant les voies de signalisation connues pour leur implication dans la carcinogenèse des tumeurs surrénaliennes.

Notre étude confirme l'intérêt de l'anticorps anti SF1 comme marqueur diagnostique positif performant des tumeurs corticosurréaliennes, tous nos cas expriment SF1.

A noter que l'utilisation de SF1 est recommandée pour les CCS et non pas pour les adénomes corticosurréaliens dont le diagnostic anatomopathologique ne nécessite habituellement pas d'étude immunohistochimique.

La Chromogranine, l'EMA et PS100 sont aussi de bons marqueurs négatifs, il n'y avait pas d'expression dans tous les TCS de notre série.

La cytokératine AE1/AE3 est rarement exprimée, de façon faible ou hétérogène, dans nos cas. Son expression, même si elle est rare, peut-être une cause d'erreur diagnostique.

Le Melan A, l’Inhibine et la Calrétinine, habituellement utilisés par les pathologistes comme marqueurs de différenciation corticosurrénalienne, ont été testés sur les TCS de notre série, avec une fréquence respective de 98%, 95,6% et 93,7% vs 81%,88% et 88% ^(174,337-339)

Nous avons observé dans notre étude une expression quantitativement plus faible des anticorps anti Inhibine et Calrétinine dans les TCS par rapport au SF1 et Melan A. Ces derniers ayant un H-Score pondéré par le pourcentage de cellules positives, nettement plus élevé.

L’index de prolifération (Ki67) est inférieur à 5% dans les adénomes et supérieur à 5% dans les carcinomes, ce qui rejoint le Cut off retrouvé dans la littérature pour les tumeurs corticosurréaliennes de l’adulte ⁽⁴¹⁾.

Les adénomes et carcinomes corticosurréaliens présentent différentes voies de signalisation, nous avons donc testé certains anticorps dirigés contre des protéines synthétisées lors de l’activation de ces voies.

Une expression aberrante de Beta caténine et de P53 témoignant d’une altération des voies Wnt ou P53, isolée ou concomitante, est retrouvée chez 35 des 44 cas de TCS testés.

Comme attendu, l’altération de Beta caténine est retrouvée aussi bien dans les adénomes que les carcinomes corticosurréaliens ⁽⁴¹⁾.

L’altération de la voie de P53 est retrouvée dans tous les CCS mis à part la variante oncocytaire.

Nous n’avons pas observé d’amplification de MDM2 ou d’expression de l’anticorps MDM2.

L’expression des anticorps anti Beta caténine et anti P53 est corrélée dans la littérature aux données génétiques, leur utilisation est recommandée pour tous les carcinomes corticosurréaliens ⁽⁴¹⁾.

Une Co altération des voies P53 et Beta caténine est retrouvée chez 18% des cas vs 20% dans la littérature ⁽³⁴⁰⁾.

Nous avons observé l’absence d’expression de mTOR dans les CCS pédiatriques, alors que 70% des CCS chez l’adulte expriment mTOR, pouvant témoigner de l’activation de la voie d’IGF II chez l’adulte ^(341,342).

Les résultats des scores histopronostiques de Weiss, Weiss modifié, Helsinki et l’algorithme réticulinique sont concordants pour les TCS conventionnelles ⁽⁴¹⁾.

Concernant **les tumeurs oncocytaires** le score de Weiss est pris en défaut, alors que **score LWB, de Weiss modifié, Helsinki et l’algorithme réticulinique sont concordants.**

Il est recommandé d’utiliser le score LWB, Helsinki et l’algorithme réticulinique pour cette variante ⁽⁴¹⁾.

Pour le **carcinome corticosurréalien variante myxoïde**, les résultats des scores de Weiss, Weiss modifié, Helsinki et l’algorithme réticulinique sont concordants pour notre cas. **Il est recommandé d’utiliser le score d’Helsinki et/ou l’algorithme réticulinique pour cette variante ⁽⁴¹⁾.**

Les **TCS pédiatriques**, classées selon les scores de l'AFIP, Weiss, Weiss modifié, Helsinki et l'algorithme réticulinique montrent une bonne concordance entre les scores mis à part l'algorithme réticulinique. **Il est recommandé d'utiliser le score de l'AFIP ainsi que le score d'Helsinki pour cette tranche d'âge** ⁽⁴¹⁾.

La résection complète en monobloc de la tumeur (R0) est réalisée chez la moitié des patients. La qualité de résection est un facteur pronostique de récurrence locale indépendamment de l'âge. Une résection R1 indique un complément de traitement par radiothérapie. **Les dernières recommandations préconisent de préciser la distance des marges de résection, dans le compte rendu anatomopathologique** ⁽¹³⁷⁾.

Le stade pTNM établi pour nos patients montre 64% de tumeurs présentant une extension locorégionale ou métastatique ce qui rejoint les données de la littérature ⁽³⁴³⁾.

Pour l'enfant, l'IPATR a développé un staging dédié. Dans notre série comme rapporté dans la littérature ⁽²⁵²⁾, les formes localisées sont les plus fréquentes.

Le grading, selon l'index mitotique, des CCS de notre série, retrouve 47,6% de haut grade ceci rejoint les données de Weiss et al. ⁽²³⁷⁾.

Le cut off de 20 mitoses a été retenu par les deux dernières classifications OMS des tumeurs endocrines ^(41,147).

Le grading, selon l'index de prolifération Ki 67, des CCS de notre série, retrouve 40% de grade 3. **Les cut off de 10 % et 20 % ont été retenus par les deux dernières classifications OMS des tumeurs endocrines** ^(41,147).

Ce grading selon l'index de prolifération, est intégré dans les systèmes de stratification du risque de récurrence, telles que les critères GRAS, cumulative GRAS et SGRAS.

Le SGRAS a pour intérêt majeur de définir les modalités de traitement et de surveillance avec de bonnes performances selon la littérature.

Les données concernant l'évolution des patients sont manquantes chez 40% des cas.

Parmi les 9 patients restants, 3 sont en rémission, deux en progression /rechute et 4 sont décédés.

Dans notre série les 5/6 patients décédés ou en progression ont un volume de cellules viables supérieur à 200ml.

D'autre part **tous les patients décédés ou en progression ont un volume de cellules oncocytaires inférieur à 100 ml.**

La résection R0 permet une rémission chez 3 patients, alors que 4/6 patients en progression ou décédés, sont R1 ou R2.

Le grade selon l'index mitotique montre 4/6 décès ou progression pour un index mitotique sup à 20 mitoses.

Le grade selon l'index de prolifération montre 5/6 décès ou progression pour un ki67 sup à 10%.

L'expression intense de SF1 est un facteur péjoratif d'après la littérature ⁽⁴¹⁾. Chez nos patients, **un H score pondéré supérieur à 100 est associé aux décès et progressions.**

Cette étude nous permet de confirmer l'intérêt du SF1 comme nouveau marqueur diagnostique et pronostique des tumeurs corticosurréaliennes.

Dans notre série, **les décès et progressions sont associés à l'altération de P53 ou la Co altération de P53 et Beta caténine** ce qui rejoint les données de la littérature ⁽⁴¹⁾. **Cette étude nous permet de confirmer l'intérêt de la beta caténine et P53 comme nouveaux marqueurs pronostiques des tumeurs corticosurréaliennes.**

L'expression de mTOR est faible chez 4 patients décédés ou progression, en théorie, l'utilité des inhibiteurs de mTOR pourrait être limitée pour ce sous type de population.

Dans notre série, un score de Weiss ≥ 6 ou un score d'Helsinki ≥ 17 est associé aux décès et progression quel que soit la variante histologique ou l'âge.

Les différents critères GRAS, cumulative GRAS et SGRAS ne montrent pas de caractère discriminant quant à l'évolution.

L'algorithme proposé, chez l'enfant, par Picard et al. ⁽²⁸⁷⁾ semble prometteur, deux des patients classés d'évolution défavorable sont décédés.

Concernant les résultats anatomocliniques des tumeurs neuroblastiques périphériques (TNP), les circonstances de découverte dans notre série sont l'apparition d'une masse abdominale dans 43% des cas ou un incidentalome dans 39% des cas vs 40% ⁽⁴⁷⁾.

Le syndrome de Pepper, le syndrome de Hutchinson et le syndrome opsomyoclonique représentent 18 % des cas.

Les dérivés méthoxylés étaient élevés chez 60% des patients testés vs 90% dans la littérature. Cela peut être dû au biais d'information, en effet le taux de VMA a été précisé chez 45% des cas.

Le taux de LDH n'a été demandé que chez 19 patients dont 95% présentaient des taux élevés. **L'étude Algérienne de Bouterfas et al. ⁽²⁹⁵⁾ a démontré l'intérêt pronostique du taux de LDH dans l'évaluation du risque dans les neuroblastomes. Ces conclusions sont confirmées par l'étude de l'INRG ⁽²⁷⁷⁾ qui fait de la LDH et la ferritine un outil simple et accessible, surtout dans les pays à revenu faible/intermédiaire, permettant d'identifier les patients de très haut risque et d'affiner la stratification du risque.**

La scintigraphie MIBG a été réalisée chez la moitié de nos patients, elle fixe localement et au niveau des métastases le cas échéant, dans 63% des cas Vs 90% dans l'étude de Bouterfas et al. ⁽²⁹⁵⁾.

Les aspects macroscopiques sont variables selon le type histologique ou la notion de traitement préalable.

Les neuroblastomes représentent 73% de nos cas vs 73% - 87,5% ^(344,290), suivis des ganglioneuroblastomes 12,5% vs 7% et ganglioneuromes 14,3% vs 20% ⁽²⁹⁰⁾.

Selon la classification de l'INPC reprise par l'OMS pédiatrique de 2023 et endocrine de 2017, le sous type histologique ne peut être précisé en post chimiothérapie. nous classons donc ces cas comme neuroblastomes NOS ou TNP NOS.

Dans notre série le neuroblastome peu différencié représente 53,6% des cas vs 60% dans la série de Shimada ⁽³⁴⁴⁾.

Les ganglioneuromes et les ganglioneuroblastomes représentent 25% de notre série ce qui correspond aux données de la littérature ⁽²⁹⁰⁾.

Les tumeurs neuroblastiques post chimiothérapie (NB NOS, TNP NOS) représentent près de 20 % des cas.

L'étude immunohistochimique n'est pas indispensable au diagnostic qui reste morphologique.

Le seul sous type nécessitant un complément immunohistochimique est le neuroblastome indifférencié qui nécessite un panel d'anticorps intégrant les diagnostics différentiels des tumeurs à cellules rondes de l'enfant ⁽²²⁵⁾.

L'anticorps anti PHOX2B a montré une bonne sensibilité et spécificité dans les neuroblastomes de l'enfant ^(225,226).

Par ailleurs il permet une meilleure **évaluation de l'infiltration de la moelle osseuse pour les cas métastatiques avant et après chimiothérapie** ⁽²²⁴⁾.

Dans notre série toutes les TNP testées étaient positives, et les PBO testées montraient une majoration du nombre de blastes visualisables.

Nous n'avons pas observé dans notre série de prédominance masculine dans les neuroblastomes avec un ratio M/F = 1,05 vs 1,2 - 1,5 rapporté par d'autres auteurs

On retrouve une large prédominance masculine pour les ganglioneuroblastomes et les ganglioneuromes avec respectivement un ratio de 2,5 et 3 vs un ratio de 1 dans la littérature ^(149-151,295).

Dans notre série, comme dans la littérature ^(290,291), l'âge moyen augmente avec le degré de différenciation. Les neuroblastomes sont majoritairement diagnostiqués avant 5 ans, les ganglioneuroblastomes entre 5 et 10 ans, et les ganglioneuromes après l'âge de 10 ans.

Dans notre série on n'observe pas de différence significative des moyennes de taille ou de volume tumoral entre les différents sous types, à la différence de la littérature qui retrouve une majoration du volume tumoral dans les ganglioneuromes et ganglioneuroblastomes par rapport aux neuroblastomes ⁽²⁹⁰⁾.

Au cours des dernières décennies, de nombreux facteurs cliniques et biologiques ont été intégrés au système de classification des risques de neuroblastome permettant de définir des patients de risque faible, intermédiaire, élevé ou plus récemment ultra haut risque.

L'âge, l'index mitotique et caryorhexique (MKI), l'histologie favorable ou défavorable, le stade de la maladie, l'amplification de Nmyc sont des éléments pronostiques essentiels afin de pouvoir classer les patients.

Dans notre série l'estimation du MKI n'a pu être réalisée que chez 45% des cas. Le MKI est faible chez 72 % des cas vs 64% ⁽³⁴⁵⁾.

L'indice mitotique-caryorhexique (MKI) calculé pour 5000 noyaux est indiqué uniquement pour les neuroblastomes, il n'est donc pas réalisable pour les GNB intermixed et les ganglioneuromes.

D'autre part, on ne doit pas estimer le MKI sur des prélèvements post chimiothérapie, d'où l'intérêt d'une biopsie préthérapeutique avant tout traitement.

Enfin, classiquement, **le MKI ne peut être réalisé sur prélèvement de moelle osseuse en raison du nombre limité de cellules tumorales** ⁽³⁴⁶⁾.

La classification INPC qui classe les patients en histologie favorable ou défavorable en intégrant le type histologique, l'âge et le MKI a été faite pour 62,5 % des patients de notre étude. Dans notre série 77,2% des cas sont d'histologie favorable vs 62% dans la littérature ⁽³⁴⁵⁾.

Les patients prétraités ou les patients adultes, ne doivent pas être classés selon l'INPC.

Dans notre série, les patients diagnostiqués au stade métastatique (M et MS de l'INRGSS) représentent 52% des cas vs 48% dans la littérature et 50 % dans l'étude de Bouterfas et al. ^(295,345).

Les tumeurs classées stade M selon INRGSS représentent 34% de nos cas vs 34% dans la littérature et 22% dans l'étude de Bouterfas et al. ^(295,345).

Le statut Nmyc a été évalué par technique d'hybridation in situ chromogénique (CISH) sur des patients traités et non traités. Nous avons utilisé la technique CISH pour nos patients en nous basant sur les données de la littérature validant cette technique.

La fréquence d'amplification Nmyc est estimée à 26,3% vs 20% dans la littérature et 36 % dans l'étude de Bouterfas et al. ^(295, 345,347).

Dans notre étude deux patients ont bénéficié d'une étude du statut Nmyc avant traitement et en post chimiothérapie, le statut n'a pas changé cependant on note une majoration du ratio NMYC/CEN 2 chez ces patients. **Il est préférable d'éviter de rechercher le statut Nmyc en post chimiothérapie pour éviter les faux positifs** (cellules ganglionnaires matures, aspects hétérogènes avec des cellules normales, gain et amplification focale ...) ⁽³⁴⁸⁾.

Diverses altérations chromosomiques segmentaires (SCA) dont les plus fréquentes sont la délétion 1p, la délétion 11q et le gain de 17q, sont associées à un pronostic péjoratif ⁽⁸³⁾. Ces altérations sont recherchées par technique CGH non disponible dans notre pays.

Nous avons tenté de mettre en évidence la délétion de 1p36, par hybridation in situ. Le statut du chromosome 1p36 a pu être évalué chez 42 patients, nous avons observé une altération dans 12% des cas testés, dont 6% délétion et 6% de polysomie.

La délétion de 1p est un facteur péjoratif dans les neuroblastomes, il serait associé à l'amplification de Nmyc dans 70% des cas, dans notre série les 2 délétions observés sont associées à une amplification de Nmyc soit 18%.

Étant donné l'hétérogénéité clinique et biologique des tumeurs neuroblastiques périphériques, une stratification de patients selon le risque a été proposée par l'INRG et le GPOH.

Ces classifications reposent sur le stade (INSS et INRG), l'âge, le type histologique l'altération de 11q ou la délétion de 1p, le degré de ploïdie et le statut Nmyc.

Dans notre série, la proportion de patients de haut risque est semblable avec les deux systèmes (INRGSS et GPOH) avec 34% et 36% vs 42% ⁽²⁸³⁾.

Ses systèmes de stratifications ont permis de détecter un sous-groupe de patients de pronostic particulièrement péjoratif, donnant lieu au concept de neuroblastome « ultra » haut risque qui n'a pas de définition consensuelle ⁽³⁴⁹⁾.

Le pathologiste peut intervenir dans ce cadre pour définir des sous-groupes péjoratifs, en utilisant les anticorps pour étude immunohistochimique, ciblant Nmyc, Cmyc, ATRX, TERT et ALK ^(221, 350,351)

Dans notre série, l'expression protéique de Nmyc détectée par immunohistochimie a été réalisée pour 41 patients de notre série, on retrouve 22% de positivité nucléaire 31 patients de notre série ont bénéficié de deux techniques (CISH et IHC) pour la détection de Nmyc. En croisant les données du statut Nmyc (CISH) avec les résultats de l'expression protéique de Nmyc (IHC) on observe 62,5% de concordance vs 90% ⁽³⁵¹⁾, avec une bonne valeur prédictive négative de 83,3%.

Nous avons observé une discordance génotype/phénotype de Nmyc chez 21% des cas de notre série.

Deux cas de figures sont observés : Nmyc Amplifié et absence d'expression protéique (MA / Nmyc -) ou Nmyc non amplifié et expression protéique de Nmyc (MNA / Nmyc+).

Cette discordance a été rapportée par différents auteurs, il apparait actuellement que les cas MA / Nmyc – ont le même pronostic que les cas non amplifiés, la stabilité de la protéine Nmyc paraît être un élément essentiel pour la carcinogénèse.

Par ailleurs, les patients présentant un profil MNA / Nmyc+ présenteraient le même pronostic que les patients amplifiés ⁽³⁵¹⁾.

Aucun cas testé dans notre série n'exprime Cmyc ou ne présente une perte d'ATRX.

Nous avons recherché l'expression de ALK chez 10 patients, le choix du clone D5F3 a été fait au vu de sa capacité de détection des gains et amplifications du gène ALK dans les neuroblastomes ⁽³⁵²⁾.

L'expression intense d'ALK est retrouvée chez 10% des cas testés de notre série ce qui correspond aux données de la littérature ⁽³⁵¹⁾. L'expression faible d'ALK est observée chez 40% des cas testés. **L'expression de ALK serait péjorative dans les neuroblastomes d'histologie favorable** ⁽³⁵¹⁾.

Nous avons recherché une activation de la voie de P53. Chez nos patients, on retrouve 36% d'altération, soit par absence d'expression soit par surexpression.

L'altération de la voie de P53 a été décrite dans les neuroblastomes soit par inhibition médiée par MDM2 soit par mutation induite par la chimiothérapie ⁽³⁵³⁻³⁵⁵⁾

Nous avons aussi recherché une activation de la voie de PI3K/AKT/MTOR. Chez nos patients, on retrouve 57% d'expression de MTOR.

L'activation de la voie de PI3K/AKT/MTOR a été décrite dans les neuroblastomes essentiellement par le biais de AKT, mais aussi TrkB et aurait un effet stabilisant de Nmyc^(354,355).

L'évolution de nos patients n'a pu être évaluée chez 39% des patients.

On observe une différence évolutive selon le sous type histologique. Dans notre série, une progression ou le décès sont relevés chez 42% des patients présentant un neuroblastome ou un ganglioneuroblastome nodulaire.

A l'inverse une rémission est notée chez tous les ganglioneuromes de notre série.

Un seul décès est à déplorer chez les patients présentant un GNB intermixed qui a développé des métastases. Au vu de l'évolution, il est probable qu'il s'agisse en fait d'un GNB nodulaire dont la composante nodulaire n'a pas été détectée lors du protocole de macroscopie effectué par le premier pathologiste (intervention faite dans un pays tiers).

La classification INPC permet une bonne discrimination pronostique, en effet 87,5 % des patients d'histologie favorable sont en rémission.

A l'inverse 50 % des patients d'histologie défavorable sont décédés.

La stratification du risque selon l'INRGSS et le GPOH dans notre série, montre une bonne estimation du risque évolutif.

Nous avons opté pour la classification GPOH essentiellement pour la disponibilité de la sonde 1p en CISH localement, étant donné que l'INRGSS repose sur la ploïdie (non faite en routine) et le statut 11q (non disponible).

Nous avons testé le nomogramme développé par l'INRG pour les neuroblastomes de plus de 18 mois ⁽²⁷⁸⁾ qui intègre le Taux de LDH, la présence ou non de localisation ostéomédullaire et le statut NMYC.

Ce nomogramme est intéressant dans notre population, étant donné que le seul item obligatoire à préciser, pour le calcul du risque évolutif est le taux de LDH. Ce nomogramme intègre l'absence de données concernant le statut Nmyc et l'atteinte ostéomédullaire.

Dans notre série, ce nomogramme a été utilisé chez 6 patients avec des résultats qui semblent probants. En effet, deux patients décédés après 1 an et 2 ans d'évolution avaient une probabilité de survie à 3 ans inférieure à 45 %. De même 2 patients en rémission après 4 ans et 5 ans avaient une probabilité de survie à 3 ans supérieure à 75%.

Dans notre série en dehors des phéochromocytomes et des tumeurs corticosurrénales, nous avons observé d'autres types histologiques chez 15 patients dont des myélolipomes, des métastases de primitif inconnu, des lymphomes, des mélanomes, un sarcome d'Ewing et un hémangiome.

Le myélolipome représente 2,4% de nos cas vs 3,6% à 5% dans la littérature ^(214,309).

C'est la deuxième tumeur surrénale la plus fréquente après les adénomes.

Le plus souvent de diagnostic radiologique. Ces tumeurs sont constamment bénignes et sont rarement opérées.

Le diagnostic différentiel peut se poser avec un adénome corticosurrénal siège de larges foyers de métaplasie myélolipomateuse. Le critère essentiel en faveur du myélolipome est l'absence de capsule le séparant du tissu surrénal.

A noter pour un cas de notre série la présence d'un adénome oncocytaire controlatéral, c'est la première association rapportée.

Les prélèvements adressés pour CCS non sécrétant montrant l'aspect histopathologique de métastase de carcinome, représentent 2,4% des cas comme décrit dans la littérature ^(214,309).

Ces tumeurs métastatiques ont posé certains soucis de diagnostic, en l'absence de primitif connu.

En utilisant un panel d'anticorps intégrant EMA, AE1AE3, SF1 et chromogranine, nous avons confirmé le diagnostic évoqué sur la morphologie.

Deux carcinomes pancréatiques d'aspect solide ont été diagnostiqués, l'aspect pseudo papillaire de l'un d'eux peut être rencontré dans les carcinomes corticosurrénaux.

Un carcinome papillaire rénal a été diagnostiqué sans évidence de primitif rénal qui n'est apparu que 2 ans après la surrénalectomie, ce patient exprime EMA et SF1.

Le SF1 est recommandé pour établir l'origine corticosurrénale mais certains auteurs ont déjà rapporté son expression dans les tumeurs rénales ^(356,357). Ceci doit être pris en compte par le pathologiste lors de la démarche diagnostique. Dans notre cas l'expression de EMA et AE1AE3 et CD10 nous a permis de poser le diagnostic.

Nous avons reçu deux cas de mélanome de localisation surrénale, ces tumeurs sont exceptionnellement primitives dans cette localisation, selon l'OMS les critères essentiels pour poser ce diagnostic sont : la mise en évidence de la différenciation mélanocytaire ; la localisation intra parenchymateuse et l'absence de preuve d'un mélanome antérieur ou synchrones en dehors de la glande surrénale.

L'un des patients rapporte la notion de lésion cutanée réséquée 10 ans auparavant sans preuve histologique, l'autre patient présentait des antécédents de cancer du sein traité et de vitiligo sans évidence de primitif cutané.

L'un des patients présentait une expression de SF1 et MelanA. Un complément d'étude IHC a permis de poser le diagnostic (PS100 positif).

Les deux patients sont décédés après 4 mois et 14 mois.

Nous avons diagnostiqué 3 lymphomes de localisation surrénale. Ce sont des entités anatomopathologiques rarement retrouvées dans cette localisation. Le diagnostic est morphologique et immunohistochimique ⁽¹⁹⁵⁾.

Un sarcome d'Ewing de localisation surrénale, a été diagnostiqué dans notre série. C'est une entité rare dans cette localisation. Le diagnostic repose sur l'aspect morphologique de tumeur à cellules rondes exprimant CD99, confirmé par étude CISH montrant un réarrangement de EWSR. La patiente est décédée 4 ans après le diagnostic.

Un patient présentant une masse suspecte radiologiquement a montré l'aspect d'un hémangiome caverneux.

Dans notre série, le diagnostic radiologique seul concorde peu avec les résultats de l'examen anatomopathologique. La moitié des patients sont adressés pour masse suspecte sans diagnostic proposé.

On observe dans notre série une bonne concordance du diagnostic clinique proposé (intégrant l'examen clinique et les données paracliniques) et le diagnostic anatomopathologique final avec un coefficient Kappa de 0,65.

Les diagnostics avec discordance majeure c'est-à-dire cliniquement malin et histologiquement bénin sont notés chez 6 patients.

A l'inverse, un cas considéré comme cliniquement bénin (ACS) est revenu en faveur de la malignité après examen anatomopathologique (CCS) ; Ce cas a été soumis pour relecture au groupe « Comète » confirmant notre diagnostic.

Le diagnostic de malignité est évoqué cliniquement chez 25 patients qui présentaient après examen histologique une autre entité que celle évoquée.

Chez un enfant, le diagnostic de néphroblastome évoqué cliniquement, s'avère être un neuroblastome peu différencié.

Le diagnostic de bénignité est évoqué cliniquement chez 7 patients (ACS), le diagnostic final reste bénin mais de sous types différents.

L'un des patients adressés comme **adénome de Conn** montre l'**aspect d'un ganglioneurome associé à un APM ; à notre connaissance c'est la première association de ce type décrite dans la littérature.**

Deux autres patients adressés pour ACS présentaient des aspects d'adénome oncocytaire.

Deux patients présentaient une hyperplasie à l'histologie.

Nous avons reçu pour relecture ou complément d'étude anatomopathologique 32 prélèvements avec une concordance parfaite pour 60 % des cas et des changements minimes pour 25% des cas.

Après relecture, **une discordance est retrouvée chez 15% des patients de notre série, dont 12,5% de discordance majeure vs 9 à 13 % des centres d'expertise en pathologie surrénalienne** ^(229,359).

Nous avons utilisé pour nos cas deux panels minimaux d'anticorps à visée diagnostique, le premier utilisant Chromogranine, SF1 et EMA montre une VPP de 99% et une VPN de 100%.

Le deuxième panel remplaçant le SF1 par le Melan A qui est plus disponible dans les différents services de pathologie, présente une VPP de 98% et une VPN de 80%

Au terme de ce travail, au vu des résultats obtenus, le panel d'anticorps associant les anticorps anti EMA puis SF1 et chromogranine, utilisé de façon séquentielle, permet de régler les problèmes diagnostiques des tumeurs surrénaliennes :

- **En distinguant les primitifs surrénaliens des métastases**
- **En précisant l'origine corticosurrénalienne ou médullosurrénalienne.**

Cette approche séquentielle permet par ailleurs une diminution des couts du diagnostic anatomopathologique en minimisant le nombre d'anticorps utilisés.

VIII. Conclusion

VIII. Conclusion

la pathologie surrénalienne est rare du point de vue anatomopathologique. Cette « rareté » engendre certaines difficultés diagnostiques pour le pathologiste non expérimenté.

Au terme de notre étude, nous avons montré des aspects épidémiologiques de notre population semblable à ceux rencontrés dans la littérature.

Néanmoins, l'âge moyen est légèrement plus jeune dans notre population d'étude, et on retrouve une prédominance féminine

L'hypertension artérielle est deux fois plus fréquente dans notre population d'étude que dans la population générale algérienne.

Des signes de sécrétion sont retrouvés chez près de la moitié de nos patients, alors que les incidentalomes sont moins fréquemment opérés.

Dans notre étude, les demandes d'explorations biologiques sont le plus souvent faites selon les recommandations internationales, même si la fréquence des taux d'androgènes semble élevée. Ces explorations étant faites dans le secteur libéral et public, une approche séquentielle permettrait de réduire les coûts de prise en charge globale de la pathologie surrénalienne.

Des efforts restent à fournir concernant les compte rendus d'imagerie, qui ne précisent pas toujours la densité spontanée et le Wash out, ceci afin d'optimiser la prise en charge des patients.

L'accès aux examens de scintigraphie reste difficile, en pratique courante, les enfants sont les principaux bénéficiaires de ces techniques.

Les biopsies scannoguidées étaient réservées à de rares cas chez l'adulte conformément aux recommandations internationales

A l'inverse chez l'enfant un effort pour faire bénéficier les patients présentant une TNP d'une biopsie préthérapeutique pour une meilleure évaluation.

La chirurgie coelioscopique s'est bien développée localement, en repoussant les limites de taille au-delà de 6cm.

Notre étude a confirmé que la fiabilité du diagnostic final repose sur une démarche intégrative reposant aussi bien sur des données cliniques, biologiques et radiologiques que anatomopathologiques.

Le diagnostic anatomopathologique repose sur une prise en charge macroscopique adéquate, des critères histologiques bien définies et des colorations spéciales, complétés pour les cas difficiles par un panel minimal d'anticorps comportant SF1, Chromogranine et EMA.

Les tumeurs les plus fréquentes dans notre série sont les tumeurs neuroblastiques périphériques, les tumeurs corticosurréaliennes et les phéochromocytomes.

Notre étude montre que le profil épidémiologique des phéochromocytomes est différent dans notre population, avec des patients en moyenne plus jeunes faisant craindre une composante génétique plus importante.

Nous avons tenté de répartir nos patients en clusters, en s'aidant des données cliniques et biologiques. Cette classification permet :

- De cibler les altérations génétiques à rechercher en priorité vu le coût des examens génétiques et leur disponibilité variable,
- De définir les modalités de surveillance du patient (et des proches) en cas de mutation germinale,
- D'orienter les thérapeutiques proposées en cas de PCC métastatiques selon le type de cluster.

Dans notre étude, certains aspects histologiques comme la présence de globules hyalins ou une vascularisation riche étaient bien corrélés au type de cluster.

Dans notre étude, l'intégration en routine des nouveaux anticorps anti SDHB, SDHA et FH a permis un screening peu coûteux de ces altérations génétiques dans les PCC.

Tous les scores histopronostiques (PASS, GAPP, M-GAPP, ASES, COPP et SGAP) doivent être précisés dans les PCC, leur validation nécessite un suivi minimal de 10 ans.

Notre étude montre une prédominance féminine et un âge plus jeune pour les tumeurs corticosurréaliennes (adénomes et carcinomes).

L'intégration des anticorps CYP11B1 et CYP11B2 en routine pour les hyperaldostéronismes nous ont permis de déterminer la proportion réelle d'adénome de Conn vs hyperplasie 35%/65% qui rejoint celle de la littérature.

Pour les carcinomes corticosurréaliens, le diagnostic des sous types morphologiques est indispensable afin de pouvoir appliquer le score histopronostique adéquat.

Dans notre étude on a observé une éventuelle corrélation entre le volume de cellules viables, le volume de cellules oncocytaires et le pronostic, ceci doit être confirmé par des études plus larges.

Dans les CCS de notre étude une altération de Beta caténine et ou P53 est observée. Les patients jeunes devraient bénéficier d'un conseil génétique.

Les scores histopronostiques des TCS sont validés pour l'adulte, mais pour la population pédiatrique nous n'avons pas eu de résultats probants, le terme générique de tumeurs corticosurréaliennes devrait être adopté pour cette population.

Le grading SGRAS paraît être intéressant pour établir les modalités thérapeutiques et de suivi.

Dans notre étude les tumeurs neuroblastiques périphériques (TNP) présentaient des caractéristiques cliniques et biologiques proches de celles retrouvées dans d'autres séries.

Le taux de LDH est un paramètre simple disponible qui pourrait avoir un impact pronostic important.

Dans notre série, la classification des TNP a été faite en appliquant rigoureusement les définitions de l'INPC qui sont claires et reposent sur des critères objectifs.

Notre étude nous a permis d'intégrer le PHOX 2B dans le panel des tumeurs rondes de l'enfant ainsi que pour l'évaluation des métastases ostéomédullaires et le suivi thérapeutique.

De même, nous avons pu mettre en place la technique CISH pour le statut Nmyc et 1p36 ce qui nous a permis de mieux classer nos patients selon INRGSS et GPOH.

Nous avons mis en place les anticorps anti Nmyc, Cmyc, ATRX et ALK (D5F3) pour les ultra haut risque, nous cherchons un fournisseur local pour l'anticorps TERT.

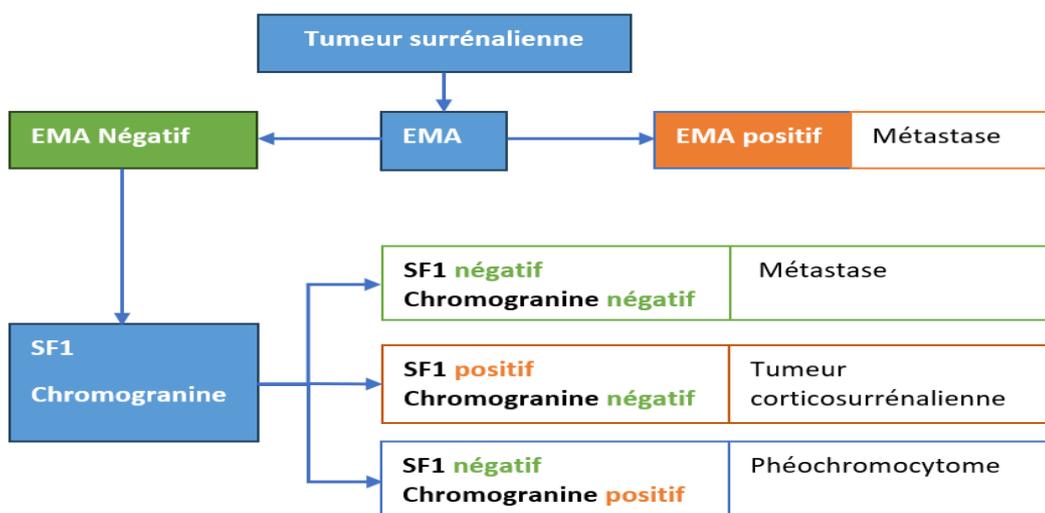
Nous avons aussi pu appliquer le nomogramme prédictif de l'INRG qui paraît prometteur.

Globalement la concordance entre pathologiste pour les tumeurs surrenaliennes est dans les normes internationales, mais l'adoption du panel minimal d'anticorps comprenant SF1, Chromogranine et EMA permettrait de réduire les discordances entre pathologistes.

Recommandations

Au terme de ce travail, nous proposons des éléments qui peuvent améliorer la prise en charge anatomopathologique :

- Création d'une RCP multidisciplinaire « surrenale », en parallèle d'un comité de lecture anatomopathologique dédié à la pathologie surrenalienne, les échanges en RCP permettent d'aplanir les difficultés rencontrées par manque de données, au moins par la diffusion des fiches de transmission dédiées à la pathologie surrenalienne de l'adulte et de l'enfant (**Annexes 32 , 33**)
- Elaboration et diffusion des guides pour la prise en charge anatomopathologique des tumeurs surrenaliennes de l'adulte et de l'enfant.
- Diffusion de compte rendu anatomopathologique synoptique rassemblant les items nécessaires à la prise en charge du patient par les cliniciens (**Annexes 33,34,35**)
- Utiliser en routine, l'**algorithme séquentiel** pour le diagnostic des tumeurs surrenaliennes, utilisant les anticorps anti **EMA** puis **SF1** et **Chromogranine**.



- Utiliser l'Histaldoscore pour le **diagnostic d'adénome de Conn**, en intégrant les anticorps **Anti CYP11B1 et CYP11B2** en routine.
- Utiliser des anticorps anti **Beta caténine** et anti **P53** pour **tous les carcinomes corticosurrénaux**.
- Appliquer les scores histopronostiques des tumeurs corticosurrénales, selon le type histologique :

Score	WEISS	WEISS modifié	Helsinki	Algorithme reticulinique	LWB	AFIP
Conventionnelle	+	+	+	+		
Myxoïde			+	+		
Oncocytaire			+	+	+	
Pédiatrique			+			+

- Préciser la distance des **marges de résection**, dans le compte rendu anatomopathologique
- Préciser le stade **pTNM** pour les **CCS** de l'**adulte** et le stade **IPATR** pour les **TCS pédiatriques**
- **Grading des CCS** en précisant l'**index mitotique** et l'**index de prolifération**.
- Préciser pour les **PCC** la présence de **globules hyalins** ou de **richesse vasculaire**.
- Signaler dans le compte rendu anatomopathologique, la présence de **graisse brune perisurrénale**.
- **Screening génétique SDHB, SDHA et FH**, pour tous les cas de **PCC**, en fonction du cluster suspecté.
- Appliquer les scores **PASS, GAPP, M-GAPP, COPP, ASES** et **SGAP**.
- Préciser le **pTNM**.
- Préciser le **sous type histologique** des **TNP**, selon la classification de l'**INPC / OMS 2023 (annexe 12)**
- Classer les **TNP post chimiothérapie** en **neuroblastomes NOS** ou **TNP NOS**.
- Intégrer l'anticorps anti **PHOX2B** dans le panel des tumeurs à cellules rondes de l'enfant pour le diagnostic des **neuroblastomes indifférenciés**
- **Utiliser le PHOX2B pour quantifier l'infiltration de la moelle osseuse pour les cas métastatiques avant et après chimiothérapie**
- Calculer l'**indice mitotique-caryorhexique (MKI) uniquement** pour les neuroblastomes. Le MKI **ne doit pas être estimé** pour les GNB intermixtes, les ganglioneuromes, sur **prélèvements post chimiothérapie et sur PBO**

- Classer **les TNP avant chimiothérapie, en histologie favorable ou défavorable** selon les critères de l'INPC. Les patients **prétraités ou les patients adultes, ne doivent pas être classés.**
- Rechercher le **statut NMYC et 1p36 par hybridation in situ.** Il est préférable d'éviter de rechercher le statut Nmyc en post chimiothérapie pour éviter les faux positifs.
- **Utiliser les anticorps anti Nmyc, Cmyc, ATRX, TERT et ALK (D5F3)** afin de définir les sous-groupes de neuroblastomes péjoratifs.
- Intégrer dans le compte rendu anatomopathologique la **stratification du risque selon l'INRGSS et le GPOH**
- Préciser les résultats du **nomogramme de l'INRG** pour les **neuroblastomes de plus de 18 mois**

Perspectives

- Relancer le projet visant à établir, après autopsie des décès par mort subite ou accidentel, la fréquence des nodules surrenaliens, en collaboration avec l'Académie Algérienne de Développement des Sciences Médico-Légales (AADSML). Ce projet a été retardé par les circonstances exceptionnelles des 3 dernières années, mais a reçu les autorisations nécessaires (Comité d'éthique et conseil scientifique du CHU Mustapha).
- Réaliser des études plus larges en s'aidant des sociétés savantes d'endocrinologie, de radiologie, de pédiatrie, d'oncologie et d'anatomie pathologique.
- Sensibiliser les radiologues du secteur public et libéral pour des comptes rendus normalisés (densité spontanée, homogénéité).
- Sensibiliser les cliniciens et radiologues pour l'orientation des patients en cas d'incidentalome.
- Explorer l'impact de certaines de nos données telles que le volume de cellules oncocytaires dans les CCS et la réponse au traitement par mitotane.
- Explorer les possibilités thérapeutiques des différentes voies en introduisant certains anticorps tel que ERK et AKT.
- Création d'une plateforme régionale de biologie moléculaire rassemblant les différentes techniques de biologie moléculaire : hybridation in situ, RT-PCR, pyroséquenceur, NGS et PCR digitale, associant des médecins, des biologistes et des bio-informaticiens.
- Développement de la PCR digitale qui permettrait un suivi des patients et une recherche de cibles thérapeutiques personnalisées.

Bibliographie

- 1) Antonini SR, Stecchini MF, Ramalho FS. Development and Function of the Adrenal Cortex and Medulla in the Fetus and Neonate. In: *Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology* [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 30 déc 2020]. p. 611-23. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128148235000362>
- 2) Tissier F, Hoang C. Anatomie, embryologie et histologie de la surrénale. In: *EMC Endocrinologie-Nutrition*. Paris : Elsevier Masson SAS ; 2007. p. 6.
- 3) Lack EE. Developmental, physiologic, and anatomic aspects of adrenal cortex and medulla. In: *Tumors of the Adrenal Glands and Extraadrenal Paraganglia*. ARP; 2007. p. 1-15. (AFIP ATLAS OF TUMOR PATHOLOGY).
- 4) Lotfi C, Kremer J, Passaia B, Cavalcante I. The human adrenal cortex: growth control and disorders. *Clinics* [Internet]. 9 oct 2018 [cité 30 déc 2020];73(Suppl 1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6113920/?report=classic>
- 5) Folligan K, Bouvier R, Targe F, Morel Y, Trouillas J. Le développement de la surrénale humaine. *Ann Endocrinol*. sept 2005;66(4):325-32.
- 6) Ross IL, Louw GJ. Embryological and molecular development of the adrenal glands: Development of the Adrenal Glands. *Clin Anat*. mars 2015;28(2):235-42.
- 7) Lefèvre L, Bertherat J, Ragazzon B. Adrenocortical growth and cancer. *Compr Physiol*. janv 2015;5(1):293-326.
- 8) Pihlajoki M, DÄ¶rner J, Cochran RS, Heikinheimo M, Wilson DB. Adrenocortical Zonation, Renewal, and Remodeling. *Front Endocrinol* [Internet]. 5 mars 2015 [cité 6 janv 2021];6. Disponible sur: http://www.frontiersin.org/Cellular_Endocrinology/10.3389/fendo.2015.00027/abstract
- 9) Carney JA. ADRENAL. In: *Histology for pathologists*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 2843-94.
- 10) O'Rahilly R. The timing and sequence of events in the development of the human endocrine system during the embryonic period proper. *Anat Embryol (Berl)*. mars 1983;166(3):439-51.
- 11) Hansen JT. ABDOMEN. In: Netter FH, éditeur. *Netter's clinical anatomy*. 4th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2014. p. 203-8.
- 12) Dugal Perrier N, Boger MS. Surgical Anatomy. In: Linos D, Van Heerden JA, éditeurs. *Adrenal glands: diagnostic aspects and surgical therapy*. Berlin: Springer; 2005. p. 7-18.
- 13) Brooks JSJ. Adipose Tissue. In: *Histology for pathologists*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 331-406.
- 14) Nakamura Y, Maekawa T, Felizola SJA, Satoh F, Qi X, Velarde-Miranda C, et al. Adrenal CYP11B1/2 expression in primary aldosteronism: Immunohistochemical analysis using novel monoclonal antibodies. *Mol Cell Endocrinol*. juill 2014;392(1-2):73-9.
- 15) Marieb EN, Keller SM. The endocrine system. In: *Essentials of human anatomy & physiology*. Twelfth edition. NY, NY: Pearson; 2018. p. 320-3.
- 16) Marshall WJ, Bangert SK. Glandes surrenales. In: *Biochimie médicale: physiopathologie et diagnostic*. Paris: Elsevier; 2005. p. 137-(").
- 17) Tortora GJ, Derrickson B, Dubé S, Martin L, Proulx C, Courchesne MH. LE SYSTEME ENDOCRINIEN. In: *Éléments d'anatomie et de physiologie*. 2016. p. 388-92.
- 18) Marieb EN, Keller SM. The nervous system. In: *Essentials of human anatomy & physiology*. Twelfth edition. NY, NY: Pearson; 2018. p. 264-9.
- 19) Tortora GJ, Derrickson B, Dubé S, Martin L, Proulx C, Courchesne MH. LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME. In: *Éléments d'anatomie et de physiologie*. 2016. p. 321-35.
- 20) Bholah R, Bunchman TE. Review of Pediatric Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Pediatr*. 13 juill 2017;5:155.
- 21) Dobri GA, Bravo E, Hamrahian AH. Pheochromocytoma: pitfalls in the biochemical evaluation. *Expert Rev Endocrinol Metab*. mars 2014;9(2):123-35.
- 22) Jing Y, Hu J, Luo R, Mao Y, Luo Z, Zhang M, et al. Prevalence and Characteristics of Adrenal Tumors in an Unselected Screening Population: A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med*. oct 2022;175(10):1383-91.
- 23) Ebbehøj A, Li D, Kaur RJ, Zhang C, Singh S, Li T, et al. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. nov 2020;8(11):894-902.
- 24) Hanna FWF, Hancock S, George C, Clark A, Sim J, Issa BG, et al. Adrenal Incidentaloma: Prevalence and Referral Patterns From Routine Practice in a Large UK University Teaching Hospital. *J Endocr Soc*. 1 janv 2022;6(1):bvab180.

- 25) Hammarstedt L, Muth A, Wängberg B, Björnelid L, Sigurjónsdóttir HA, Götherström G, et al. Adrenal lesion frequency: A prospective, cross-sectional CT study in a defined region, including systematic re-evaluation. *Acta Radiol.* déc 2010;51(10):1149-56.
- 26) de Krijger R. R. , Erickson L.A., Sasano H. , et al. Adrenal cortical adenoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumours* [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 05 15]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/53/94>
- 27) Chatzellis E, Kaltsas G. Adrenal Incidentalomas. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020 [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279021/>
- 28) Nockel PJ, Kebebew E. Epidemiology of Adrenal Neoplasms. In: Kebebew E, éditeur. *Management of Adrenal Masses in Children and Adults* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 30 déc 2020]. p. 1-10. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-44136-8>
- 29) 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.* août 2016;175(2):G1-34.
- 30) Araujo-Castro M, Iturregui Guevara M, Calatayud Gutiérrez M, Parra Ramírez P, Gimeno PG, Hanzu FA, et al. Practical guide on the initial evaluation, follow-up, and treatment of adrenal incidentalomas. *Adrenal Diseases Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Endocrinol Diabetes Nutr Engl Ed.* juin 2020;67(6):408-19.
- 31) Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW, et al. Clinical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma. *Endocrinol Metab.* 2017;32(2):200.
- 32) Kapoor A, Morris T, Rebello R. Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass. *Can Urol Assoc J.* 1 août 2011;5(4):241-7.
- 33) Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, Francis IR, Israel GM, Mazzaglia PJ, et al. Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol.* août 2017;14(8):1038-44.
- 34) Zeiger M, Thompson G, Duh QY, Hamrahian A, Angelos P, Elaraj D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas. *Endocr Pract.* juill 2009;15(Supplement 1):1-20.
- 35) Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, et al. Adrenal Incidentaloma. *Endocr Rev.* 1 déc 2020;41(6):775-820.
- 36) Jing Y, Hu J, Luo R, Mao Y, Luo Z, Zhang M, et al. Prevalence and Characteristics of Adrenal Tumors in an Unselected Screening Population: A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med.* oct 2022;175(10):1383-91.
- 37) Hanna FWF, Hancock S, George C, Clark A, Sim J, Issa BG, et al. Adrenal Incidentaloma: Prevalence and Referral Patterns From Routine Practice in a Large UK University Teaching Hospital. *J Endocr Soc.* 1 janv 2022;6(1):bvab180.
- 38) Hammarstedt L, Muth A, Wängberg B, Björnelid L, Sigurjónsdóttir HA, Götherström G, et al. Adrenal lesion frequency: A prospective, cross-sectional CT study in a defined region, including systematic re-evaluation. *Acta Radiol.* déc 2010;51(10):1149-56.
- 39) Ebbehøj A, Li D, Kaur RJ, Zhang C, Singh S, Li T, et al. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* nov 2020;8(11):894-902.
- 40) Giordano TJ, Chrousos G, De Krijger R, Gill AJ, Kawashima A, Koch CA, et al. Adrenal cortical carcinoma. In: WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 2017e éd. Lyon: IARC Press; 2017.
- 41) de Krijger R.R., Erickson L.A., Mete O. , et al. Adrenal cortical carcinoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumours* [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 05 15]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/53/95>
- 42) Tischler AS, Gill AJ, Kawashima A, Kimura N, Komminoth P, Papatthomas T, et al. pheochromocytoma. In: WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 2017e éd. Lyon: IARC Press; 2017. p. 183-9.

- 43) de Krijger R.R., Gill A. J., Tischler A.S., et al. Pheochromocytoma. In : WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 05 15]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/53/112>
- 44) Leung AA, Pasiaka JL, Hyrcza MD, Pacaud D, Dong Y, Boyd JM, et al. Epidemiology of pheochromocytoma and paraganglioma: population-based cohort study. *Eur J Endocrinol.* janv 2021;184(1):19-28.
- 45) Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, Veeger NJGM, van der Horst-Schrivers ANA, Links TP, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med.* mai 2018;51:68-73.
- 46) Clavel J, Rios p. Epidemiology. In: Sarnacki S, Pio L, éditeurs. Neuroblastoma: Clinical and Surgical Management [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 30 déc 2020]. p. 3-15. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-18396-7>
- 47) Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* juin 2017;18(6):719-31.
- 48) Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, et al., éditeurs. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI. [Internet]. 2021e éd. Lyon: IARC Press; (IARC Scientific Publication). Disponible sur: <https://ci5.iarc.fr>
- 49) Collectif. R e g i s t r e des tumeurs d'alger année 2018 [internet]. Alger: insp; 2020 [cité 10 janv 2021]. (bulletins des tumeurs d'alger). Disponible sur: <http://www.insp.dz/images/PDF/Les%20registres/TumeursAlger/Registre%202018.pdf>
- 50) Collectif. R e g i s t r e des tumeurs d'alger année 2020. Alger: insp; 2023. (bulletins des tumeurs d'alger). En cours de publication
- 51) Corssmit EPM, Dekkers OM. Screening in adrenal tumors: *Curr Opin Oncol.* mai 2019;31(3):243-6.
- 52) McRae JJLH, Radulescu A, Khan FA. Pediatric adrenal incidentaloma. *J Pediatr Surg Case Rep.* sept 2020;60:101573.
- 53) Maas M, Nassiri N, Bhanvadia S, Carmichael JD, Duddalwar V, Daneshmand S. Discrepancies in the Recommended Management of Adrenal Incidentalomas by Various Guidelines. *J Urol.* janv 2021;205(1):52-9.
- 54) Glazer DI, Mayo-Smith WW. Management of incidental adrenal masses: an update. *Abdom Radiol.* avr 2020;45(4):892-900.
- 55) Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Chabre O, Dupas B, Hamoir E, et al. Exploration et prise en charge des incidentalomes surrénaliens. Consensus d'experts de la Société française d'endocrinologie. *Ann Endocrinol.* déc 2008;69(6):e1-16.
- 56) Araujo-Castro M, Sampedro Núñez MA, Marazuela M. Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas. *Endocrine.* avr 2019;64(1):1-13.
- 57) Podbregar A, Janez A, Goricar K, Jensterle M. The prevalence and characteristics of non-functioning and autonomous cortisol secreting adrenal incidentaloma after patients' stratification by body mass index and age. *BMC Endocr Disord.* déc 2020;20(1):118.
- 58) Reimondo G, Castellano E, Grosso M, Priotto R, Puglisi S, Pia A, et al. Adrenal Incidentalomas are Tied to Increased Risk of Diabetes: Findings from a Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2020;105(4):e973-81.
- 59) Taya M, Paroder V, Bellin E, Haramati LB. The relationship between adrenal incidentalomas and mortality risk. *Eur Radiol.* nov 2019;29(11):6245-55.
- 60) Azoury SC, Mathur A. Primary Hyperaldosteronism. In: Kebebew E, éditeur. Management of Adrenal Masses in Children and Adults [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 16 janv 2021]. p. 139-57. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-44136-8_8
- 61) Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and Surgical Evaluation and Treatment of Adrenal Incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2011;96(7):2004-15.
- 62) Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2016;101(5):1889-916.
- 63) Pinto EM, Zambetti GP, Rodriguez-Galindo C. Pediatric adrenocortical tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* mai 2020;34(3):101448.

- 64) Giordano TJ, Chrousos GP, Kawashima A, Koch CA, Sasano H, Young WF. Adrenal cortical Adenoma. In: WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 2017e éd. Lyon: IARC Press; 2017. p. 163-8.
- 65) Denimal D, Lemaire S, Duvillard L. Biological diagnosis of primary aldosteronism: summary of new French and international guidelines. *Ann Biol Clin (Paris)*. sept 2017;75(5):489-501.
- 66) Meng Z, Zhou L, Dai Z, Xu C, Qian G, Peng M, et al. The Quality of Clinical Practice Guidelines and Consensuses on the Management of Primary Aldosteronism: A Critical Appraisal. *Front Med*. 5 mai 2020;7:136.
- 67) Gupta G, Kantorovich V, Pacak K. Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. In: Kebebew E, éditeur. *Management of Adrenal Masses in Children and Adults [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 17 janv 2021]. p. 179-206. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-44136-8_10
- 68) Kim JH, Moon H, Noh J, Lee J, Kim SG. Epidemiology and Prognosis of Pheochromocytoma/Paraganglioma in Korea: A Nationwide Study Based on the National Health Insurance Service. *Endocrinol Metab*. 2020;35(1):157.
- 69) Cvasciuc I. Changing Pattern of Pheochromocytoma and Paraganglioma in a Stable UK Population. *Acta Endocrinol Buchar*. 2020;16(1):78-85.
- 70) Holland J, Chandurkar V. A retrospective study of surgically excised phaeochromocytomas in Newfoundland, Canada. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(4):542.
- 71) Peard L, Cost NG, Saltzman AF. Pediatric pheochromocytoma: current status of diagnostic imaging and treatment procedures. *Curr Opin Urol*. sept 2019;29(5):493-9.
- 72) Virgone C, Andretta M, Avanzini S, Chiaravalli S, De Pasquale MD, Crocoli A, et al. Pheochromocytomas and paragangliomas in children: Data from the Italian Cooperative Study (TREP). *Pediatr Blood Cancer [Internet]*. août 2020 [cité 11 févr 2021];67(8). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.28332>
- 73) Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juin 2014;99(6):1915-42.
- 74) Antonio K, Valdez MMN, Mercado-Asis L, Taïeb D, Pacak K. Pheochromocytoma/paraganglioma: recent updates in genetics, biochemistry, immunohistochemistry, metabolomics, imaging and therapeutic options. *Gland Surg*. févr 2020;9(1):105-23.
- 75) Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. févr 2007;3(2):92-102.
- 76) Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. mars 2020;34(2):101346.
- 77) Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant phaeochromocytomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. nov 2020;31(11):1476-90.
- 78) Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on endocrine hypertension of the European society of hypertension. *J Hypertens [Internet]*. 13 mai 2020 [cité 30 déc 2020]; Publish Ahead of Print. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/HJH.0000000000002438>
- 79) Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Chem*. déc 2014;60(12):1486-99.
- 80) Elliott PF, Berhane T, Ragnarsson O, Falhammar H. Ectopic ACTH- and/or CRH-Producing Pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 25 juill 2020;dga488.
- 81) Gabi JN, Milhem MM, Tovar YE, Karem ES, Gabi AY, Khthir RA. Severe Cushing Syndrome Due to an ACTH-Producing Pheochromocytoma: A Case Presentation and Review of the Literature. *J Endocr Soc*. 1 juill 2018;2(7):621-30.
- 82) Shimada H, DeLellis RA, Tissier F. Neuroblastoma. In: WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 2017e éd. Lyon: IARC Press; 2017.
- 83) Jarzembowski J.A., Thompson L.D.R., Shimada H., et al. Neuroblastoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Paediatric tumours [Internet; beta version ahead of print]*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 05 15]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 7). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/44/326>

- 84) Simon T, Hero B, Schulte J, Deubzer H, Hundsdoerfer P, von Schweinitz D, et al. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Pädiatr.* mai 2017;229(03):147-67.
- 85) Tallini G., Thompson L.D.R., Gill A.J., et al. Metastasis to the adrenal gland. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumours* [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 05 15]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/53/189>
- 86) Alshahrani MA, Bin Saeedan M, Alkhunaizan T, Aljohani IM, Azzumeea FM. Bilateral adrenal abnormalities: imaging review of different entities. *Abdom Radiol.* janv 2019;44(1):154-79.
- 87) Vassiliadi DA, Partsalaki E, Tsagarakis S. Approach to patients with bilateral adrenal incidentalomas: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* juin 2020;27(3):125-31.
- 88) Birsén O, Akyuz M, Dural C, Aksoy E, Aliyev S, Mitchell J, et al. A new risk stratification algorithm for the management of patients with adrenal incidentalomas. *Surgery.* oct 2014;156(4):959-66.
- 89) Taïeb D, Kilcoyne A, Janssen I, Wolf KI, Blake MA, Pacak K. Imaging Modalities for Pheochromocytoma and Paraganglioma. In: Kebebew E, éditeur. *Management of Adrenal Masses in Children and Adults* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 17 janv 2021]. p. 125-38. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-44136-8_7
- 90) Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Pheochromocytoma as a frequent false-positive in adrenal washout CT: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* mars 2018;28(3):1027-36.
- 91) Brisse HJ, Verhagen M, McHugh K, Granata C. Radiology. In: Sarnacki S, Pio L, éditeurs. *Neuroblastoma* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 20 janv 2021]. p. 87-117. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-18396-7_5
- 92) Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, Baum RP, Bischof Delaloye A, Maffioli L, et al. 131I/123I-Metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* déc 2010;37(12):2436-46.
- 93) Eker F, Gungunes A, Durmaz S, Kisa U, Celik ZR. Nonfunctional adrenal incidentalomas may be related to bisphenol-A. *Endocrine* [Internet]. 23 sept 2020 [cité 30 déc 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-020-02502-2>
- 94) Boberg J, Metzдорff S, Wortziger R, Axelstad M, Brokken L, Vinggaard AM, et al. Impact of diisobutyl phthalate and other PPAR agonists on steroidogenesis and plasma insulin and leptin levels in fetal rats. *Toxicology.* sept 2008;250(2-3):75-81.
- 95) Lloyd R, Osamura R, Kloppel G, Rosai J. introduction to inherited tumour syndromes. In: WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 2017e éd. Lyon: IARC Press; 2017. p. 183-9.
- 96) Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. Genetics of Benign Adrenocortical Tumors. In: Kebebew E, éditeur. *Management of Adrenal Masses in Children and Adults* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 23 janv 2021]. p. 31-53. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-44136-8_3
- 97) Assié G, Bertherat J. Genetics of Adrenocortical Cancers. In: Kebebew E, éditeur. *Management of Adrenal Masses in Children and Adults* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 23 janv 2021]. p. 55-84. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-44136-8_4
- 98) Babic B, Nilubol N. Genetics of Pheochromocytoma and Paraganglioma. In: Kebebew E, éditeur. *Management of Adrenal Masses in Children and Adults* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 23 janv 2021]. p. 85-103. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-44136-8_5
- 99) Mazzuco TL, Durand J, Chapman A, Crespigio J, Bourdeau I. Genetic aspects of adrenocortical tumours and hyperplasias. *Clin Endocrinol (Oxf).* juill 2012;77(1):1-10.
- 100) Bonnet-Serrano F, Bertherat J. Genetics of tumors of the adrenal cortex. *Endocr Relat Cancer.* mars 2018;25(3):R131-52.
- 101) de Krijger R. R., Erickson L.A., Gill A. J., et al. Adrenocortical nodular disease. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumours* [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 05 15]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/53/171>
- 103) Vaduva P, Bonnet F, Bertherat J. Molecular Basis of Primary Aldosteronism and Adrenal Cushing Syndrome. *J Endocr Soc.* 1 sept 2020;4(9):bvaa075.

- 104) Assié G, Jouinot A, Bertherat J. The « omics » of adrenocortical tumours for personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol.* avr 2014;10(4):215-28.
- 105) Bertagna X. Genetics improves understanding of adrenocortical tumours. *Nat Rev Endocrinol.* févr 2015;11(2):77-8.
- 106) Kirschner LS, Stratakis CA. 5th International ACC Symposium: The New Genetics of Benign Adrenocortical Neoplasia: Hyperplasias, Adenomas, and Their Implications for Progression into Cancer. *Horm Cancer.* févr 2016;7(1):9-16.
- 107) Monticone S, Castellano I, Versace K, Lucatello B, Veglio F, Gomez-Sanchez CE, et al. Immunohistochemical, genetic and clinical characterization of sporadic aldosterone-producing adenomas. *Mol Cell Endocrinol.* août 2015;411:146-54.
- 108) Petr EJ, Else T. Adrenocortical carcinoma (ACC): When and why should we consider germline testing? *Presse Médicale.* juill 2018;47(7-8):e119-25.
- 109) Nakamura Y, Yamazaki Y, Felizola SJ, Ise K, Morimoto R, Satoh F, et al. Adrenocortical Carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* juin 2015;44(2):399-410.
- 110) Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical Carcinoma. *Endocr Rev.* 1 avr 2014;35(2):282-326.
- 111) Ross JS, Wang K, Rand JV, Gay L, Presta MJ, Sheehan CE, et al. Next-generation sequencing of adrenocortical carcinoma reveals new routes to targeted therapies. *J Clin Pathol.* nov 2014;67(11):968-73.
- 112) Espiard S, Bertherat J. The Genetics of Adrenocortical Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* juin 2015;44(2):311-34.
- 113) Gimenez-Roqueplo AP. Adrenal tumors: when to search for a germline abnormality? *Curr Opin Oncol.* mai 2019;31(3):230-5.
- 114) Åkerström G, Hellman P. Genetic Syndromes Associated with Adrenal Tumors. In: Linos D, van Heerden JA, éditeurs. *Adrenal Glands [Internet].* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005 [cité 30 déc 2020]. p. 251-64. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/3-540-26861-8_25
- 115) Jouinot A, Bertherat J. Diseases Predisposing to Adrenocortical Malignancy (Li–Fraumeni Syndrome, Beckwith–Wiedemann Syndrome, and Carney Complex). In: Igaz P, Patócs A, éditeurs. *Genetics of Endocrine Diseases and Syndromes [Internet].* Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 24 janv 2021]. p. 149-69. (Experientia Supplementum; vol. 111). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-25905-1_9
- 116) Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MLC, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res.* 1 juin 2017;23(11):e38-45.
- 117) Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, Shia J, Bandlamudi C, Mandelker D, et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol.* 1 févr 2019;37(4):286-95.
- 118) Nölting, Ullrich, Pietzsch, Ziegler, Eisenhofer, Grossman, et al. Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers.* 8 oct 2019;11(10):1505.
- 119) Nölting S, Bechmann N, Taieb D, Beuschlein F, Fassnacht M, Kroiss M, et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev.* 9 mars 2022;43(2):199-239.
- 120) Pereira BD, Luiz HV, Ferreira AG, Portugal J. Genetics of Pheochromocytoma and Paraganglioma. In: *Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach [Internet].* Codon Publications; 2019 [cité 30 déc 2020]. p. 1-22. Disponible sur: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/10>
- 121) Alrezk R, Suarez A, Tena I, Pacak K. Update of Pheochromocytoma Syndromes: Genetics, Biochemical Evaluation, and Imaging. *Front Endocrinol.* 27 nov 2018;9:515.
- 122) Kimura N, Takekoshi K, Naruse M. Risk Stratification on Pheochromocytoma and Paraganglioma from Laboratory and Clinical Medicine. *J Clin Med.* 27 août 2018;7(9):242.
- 123) Kimura N. A pathologist's view: molecular profiles for diagnosing pheochromocytomas and paragangliomas. *Int J Endocr Oncol.* août 2015;2(3):193-200.
- 124) Schleiermacher G. Biology of Neuroblastoma. In: Sarnacki S, Pio L, éditeurs. *Neuroblastoma [Internet].* Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 23 janv 2021]. p. 17-28. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-18396-7_2
- 125) Conces MR. Peripheral neuroblastic tumors of the adrenal gland: clinicopathologic features and important molecular alterations. *Diagn Histopathol.* mai 2020;26(5):200-6.

- 126)** Nguyen R, Dyer MA. Neuroblastoma. In: Neuroblastoma [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 30 déc 2020]. p. 43-61. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128120057000035>
- 127)** Rudzinski ER, Jarzembowski JA, Reyes-Mugica M, Sebire N, Shimada H. Protocol for the Examination of biopsy Specimens From Patients With Neuroblastoma [Internet]. The college of american pathologists Cancer Protocol Templates. 2019 [cité 30 janv 2020]. Disponible sur: <https://documents.cap.org/protocols/cp-pediatric-neuroblastoma-biopsy-19-4000.pdf>
- 128)** Rudzinski ER, Jarzembowski JA, Reyes-Mugica M, Sebire N, Shimada H. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Neuroblastoma [Internet]. The college of american pathologists Cancer Protocol Templates. 2019 [cité 30 janv 2020]. Disponible sur: <https://documents.cap.org/protocols/cp-pediatric-neuroblastoma-resection-19-4000.pdf>
- 129)** Thorner PS. The molecular genetic profile of neuroblastoma. *Diagn Histopathol.* févr 2014;20(2):76-83.
- 130)** Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger RR, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* oct 2018;179(4):G1-46.
- 131)** Suman P, Calcaterra N, Wang CH, Moo-Young TA, Winchester DJ, Prinz RA. Preoperative adrenal biopsy does not affect overall survival in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg.* oct 2017;214(4):748-51.
- 132)** Delivanis DA, Erickson D, Atwell TD, Natt N, Maraka S, Schmit GD, et al. Procedural and clinical outcomes of percutaneous adrenal biopsy in a high-risk population for adrenal malignancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* nov 2016;85(5):710-6.
- 133)** Bancos I, Tamhane S, Shah M, Delivanis DA, Alahdab F, Arlt W, et al. Diagnosis of endocrine disease: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* août 2016;175(2):R65-80.
- 134)** Mullassery D, Abernethy L, Shukla R, Losty PD. Biopsy of Neuroblastoma. In: Sarnacki S, Pio L, éditeurs. Neuroblastoma [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 31 janv 2021]. p. 295-311. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-18396-7_15
- 135)** Zhang R, Lloyd RV. The Pathology of Adrenal Masses. In: Kebebew E, éditeur. Management of Adrenal Masses in Children and Adults [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 31 janv 2021]. p. 11-29. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-44136-8_2
- 136)** Thompson LDR, Gill AJ, Asa SL, Clifton-Bligh RJ, de Krijger RR, Kimura N, et al. Data set for the reporting of pheochromocytoma and paraganglioma: explanations and recommendations of the guidelines from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Hum Pathol.* avr 2021;110:83-97.
- 137)** Giordano TJ, Berney D, de Krijger RR, Erickson L, Fassnacht M, Mete O, et al. Data set for reporting of carcinoma of the adrenal cortex: explanations and recommendations of the guidelines from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Hum Pathol.* avr 2021;110:50-61.
- 138)** Moonim TM, Johnson SJ, McNicol AM. Cancer dataset for the histological reporting of adrenal cortical carcinoma and phaeochromocytoma/paraganglioma. Royal College Of Pathologist; 2012.
- 139)** Cullinane C, Shukla R, Stahlschmidt J. Dataset for histopathological reporting of peripheral neuroblastic tumours. Royal College Of Pathologist; 2019.
- 140)** ing S, Dimech M. Anatomical Pathology Macroscopic Cut-up Manual, Royal College of Pathologists of Australasia Surry Hills NSW, 2015 [updated 12 October 2017]. Available from: <https://www.rcpa.edu.au/Manuals/Macroscopic-Cut-Up-Manual/Endocrine/Adrenal>
- 141)** Mete O, Asa SL, Davis JL, Erickson L, Giordano TJ, Thompson LDR, Tischler A. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Carcinoma of the Adrenal Gland [Internet]. The college of american pathologists Cancer Protocol Templates. 2023 [cité 06 juin 2020] https://documents.cap.org/documents/Adrenal_4.3.1.0.REL_CAPCP.pdf. Disponible sur: https://documents.cap.org/documents/Adrenal_4.3.1.0.REL_CAPCP.pdf
- 142)** Stratakis CA, Boikos SA. Genetics of adrenal tumors associated with Cushing's syndrome: a new classification for bilateral adrenocortical hyperplasias. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* nov 2007;3(11):748-57.
- 143)** Lack EE. Adrenal cortical nodule and tumor-like lesions. In: Tumors of the Adrenal Glands and Extraadrenal Paraganglia. ARP; 2007. p. 1-15. (AFIP ATLAS OF TUMOR PATHOLOGY).
- 144)** Lack EE. congenital adrenal heterotopia, hyperplasia and Beckwith-Wiedemann Syndrome. In: Tumors of the Adrenal Glands and Extraadrenal Paraganglia. ARP; 2007. p. 39-56. (AFIP Atlas Of Tumor Pathology).

- 145)** Lloyd R, Osamura R, Kloppel G, Rosai J. Tumours of the adrenal cortex. In: WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 2017e éd. Lyon: IARC Press; 2017. p. 161-78.
- 146)** Lloyd R, Osamura R, Kloppel G, Rosai J. Tumours of the adrenal medulla and extra-adrenal paraganglia. In: WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 2017e éd. Lyon: IARC Press; 2017. p. 179-208.
- 147)** Lam AK yin. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol.* sept 2017;28(3):213-27.
- 148)** Mete, O., Erickson, L. A., Juhlin, C. C., de Krijger, R. R., Sasano, H., Volante, M., & Papotti, M. G. (2022). Overview of the 2022 WHO classification of adrenal cortical tumors. *Endocrine Pathology*, 33(1), 155-196.
- 149)** Jarzembowski J.A., Thompson L.D.R., Cullinane C. , et al. Ganglioneuroma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Paediatric tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 05 15]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 7). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/44/453>
- 150)** Jarzembowski J.A., Thompson L.D.R., Beiske K.H., et al. Ganglioneuroblastoma, intermixed. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Paediatric tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 05 15]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 7). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/44/451>
- 151)** Jarzembowski J.A., Thompson L.D.R., Peuchmaur M., et al. Ganglioneuroblastoma, nodular (and other composite neuroblastic tumours). In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Paediatric tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 05 15]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 7). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/44/452>
- 152)** Mete O. , Erickson L.A. , Papotti M., et al. Adrenal myelolipoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 05 15]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/53/128>
- 153)** Papotti M., Erickson L.A. , Scolyer R.A., et al. Adrenal melanoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 05 15]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/53/195>
- 154)** Kanitra JJ, Hardaway JC, Soleimani T, Koehler TJ, McLeod MK, Kavuturu S. Adrenocortical oncocytic neoplasm: A systematic review. *Surgery.* déc 2018;164(6):1351-9.
- 155)** Mills JK, Khalil M, Pasieka J, Kong S, Xu Y, Harvey A. Oncocytic subtypes of adrenal cortical carcinoma: Aggressive in appearance yet more indolent in behavior? *Surgery.* oct 2019;166(4):524-33.
- 156)** Mearini L, Del Sordo R, Costantini E, Nunzi E, Porena M. Adrenal Oncocytic Neoplasm: A Systematic Review. *Urol Int.* 2013;91(2):125-33.
- 157)** Renaudin K, Smati S, Wargny M, Al Ghuzlan A, Aubert S, Leteurtre E, et al. Clinicopathological description of 43 oncocytic adrenocortical tumors: importance of Ki-67 in histoprognostic evaluation. *Mod Pathol.* nov 2018;31(11):1708-16.
- 158)** Bisceglia M, Ludovico O, Di Mattia A, Ben-Dor D, Sandbank J, Pasquinelli G, et al. Adrenocortical Oncocytic Tumors: Report of 10 Cases and Review of the Literature. *Int J Surg Pathol.* juill 2004;12(3):231-43.
- 159)** Bisceglia M, Ben-Dor D, Pasquinelli G. Oncocytic Adrenocortical Tumors: *Pathol Case Rev.* sept 2005;10(5):228-42.
- 160)** Wong DD, Spagnolo DV, Bisceglia M, Havlat M, McCallum D, Platten MA. Oncocytic adrenocortical neoplasms—a clinicopathologic study of 13 new cases emphasizing the importance of their recognition. *Hum Pathol.* avr 2011;42(4):489-99.
- 161)** Duregon E, Volante M, Cappia S, Cuccurullo A, Bisceglia M, Spagnolo DV, et al. Oncocytic Adrenocortical Tumors: Diagnostic Algorithm and Mitochondrial DNA Profile in 27 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(12):12.
- 162)** de Krijger RR, Papatomas TG. Adrenocortical neoplasia: evolving concepts in tumorigenesis with an emphasis on adrenal cortical carcinoma variants. *Virchows Arch.* 2012;10.

- 163)** Williams TA, Gomez-Sanchez CE, Rainey WE, Giordano TJ, Lam AK, Marker A, et al. International Histopathology Consensus for Unilateral Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2021;106(1):42-54.
- 164)** Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol.* juin 2009;40(6):757-68.
- 165)** Sung TY, Choi YM, Kim WG, Lee Y mi, Kim TY, Shong YK, et al. Myxoid and Sarcomatoid Variants of Adrenocortical Carcinoma: Analysis of Rare Variants in Single Tertiary Care Center. *J Korean Med Sci.* 2017;32(5):764.
- 166)** Papotti M, Volante M, Duregon E, Delsedime L, Terzolo M, Berruti A, et al. Adrenocortical Tumors With Myxoid Features: A Distinct Morphologic and Phenotypical Variant Exhibiting Malignant Behavior. *Am J Surg Pathol.* juill 2010;34(7):973-83.
- 167)** Honda K, Kashima K, Daa T, Gamachi A, Nakayama I, Yokoyama S. Myxoid adrenal cortical adenoma. *Pathol Int.* nov 2001;51(11):887-91.
- 168)** Jang KY, Chung MJ, Moon WS, Kang MJ, Lee DG, Park HS, et al. Adrenocortical adenoma with unusual myxoid histological pattern: a case report. *Pathology (Phila).* févr 2009;41(2):188-91.
- 169)** Raparia K, Ayala AG, Sienko A, Zhai QJ, Ro JY. Myxoid adrenal cortical neoplasms. *Ann Diagn Pathol.* oct 2008;12(5):344-8.
- 170)** Brown FM, Gaffey TA, Wold LE, Lloyd RV. Myxoid Neoplasms of the Adrenal Cortex: A Rare Histologic Variant. *Am J Surg Pathol.* mars 2000;24(3):396-401.
- 171)** Papatomas TG, Duregon E, Korpershoek E, Restuccia DF, van Marion R, Cappellesso R, et al. Sarcomatoid adrenocortical carcinoma: a comprehensive pathological, immunohistochemical, and targeted next-generation sequencing analysis. *Hum Pathol.* déc 2016;58:113-22.
- 172)** Higgins SE, Barletta JA. Applications of Immunohistochemistry to Endocrine Pathology: *Adv Anat Pathol.* nov 2018;25(6):413-29.
- 173)** Sangoi AR, Montgomery KD, Rouse RV. Immunohistochemical Distinction of Primary Adrenal Cortical Lesions From Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Study of 248 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(5):9.
- 174)** Sangoi AR, McKenney JK. A Tissue Microarray-based Comparative Analysis of Novel and Traditional Immunohistochemical Markers in the Distinction Between Adrenal Cortical Lesions and Pheochromocytoma. *Am J Surg Pathol.* mars 2010;34(3):423-32.
- 175)** Papatomas TG, Pucci E, Giordano TJ, Lu H, Duregon E, Volante M, et al. An International Ki67 Reproducibility Study in Adrenal Cortical Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* avr 2016;40(4):569-76.
- 176)** Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, et al. Major Prognostic Role of Ki67 in Localized Adrenocortical Carcinoma After Complete Resection. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2015;100(3):841-9.
- 177)** Duregon E, Cappellesso R, Maffei V, Zaggia B, Ventura L, Berruti A, et al. Validation of the prognostic role of the "Helsinki Score" in 225 cases of adrenocortical carcinoma. *Hum Pathol.* avr 2017;62:1-7.
- 178)** Pennanen M, Heiskanen I, Sane T, ScL SR, Mustonen H, Haglund C, et al. Helsinki score—a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas. :7.
- 179)** Duregon E, Fassina A, Volante M, Nesi G, Santi R, Gatti G, et al. The Reticulin Algorithm for Adrenocortical Tumor Diagnosis: A Multicentric Validation Study on 245 Unpublished Cases. *Am J Surg Pathol.* sept 2013;37(9):1433-40.
- 180)** Wieneke JA, Heffess CS. Adrenal Cortical Neoplasms in the Pediatric Population. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(7):15.
- 181)** Chatterjee G, DasGupta S, Mukherjee G, Sengupta M, Roy P, Arun I, et al. Usefulness of Wieneke criteria in assessing morphologic characteristics of adrenocortical tumors in children. *Pediatr Surg Int.* juin 2015;31(6):563-71.
- 182)** Lam AK yin, Chuah KL, De Pinieux G, Fisher C, Lack EE. Myelolipoma. In: WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 2017e éd. Lyon: IARC Press; 2017.
- 183)** Lam AK yin. Lipomatous tumours in adrenal gland: WHO updates and clinical implications. *Endocr Relat Cancer.* mars 2017;24(3):R65-79.
- 184)** Decmann Á, Perge P, Tóth M, Igaz P. Adrenal myelolipoma: a comprehensive review. *Endocrine.* janv 2018;59(1):7-15.
- 185)** Weiss LM, Jaffe ES. Haematolymphoid tumours. In: WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 2017e éd. Lyon: IARC Press; 2017.
- 186)** Laurent C, Casasnovas O, Martin L, Chauchet A, Ghesquieres H, Aussedat G, et al. Adrenal lymphoma: presentation, management and prognosis. *QJM.* 18 oct 2016; hcw174.

- 187)** Rashidi A, Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol.* déc 2013;92(12):1583-93.
- 188)** Li S, Wang Z, Wu Z, Zhuang H, Xu Y. Clinical characteristics and outcomes of primary adrenal diffuse large B cell lymphoma in a large contemporary cohort: a SEER-based analysis. *Ann Hematol.* sept 2019;98(9):2111-9.
- 189)** Xu B, Hong Y, Jin M, Li M, Wang C, Wang X. Primary adrenal malignant melanoma: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore).* déc 2017;96(51):e8956.
- 190)** Papotti M., Erickson L.A. , Scolyer R.A., et al. Adrenal melanoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet].* Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 05 15]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/53/195>
- 191)** Wieneke JA, Thompson LDR, Heffess CS. Corticomedullary mixed tumor of the adrenal gland. *Ann Diagn Pathol.* oct 2001;5(5):304-8.
- 192)** Michalopoulos N, Pazaitou-Panayiotou K, Boudina M, Papavramidis T, Karayannopoulou G, Papavramidis S. Mixed corticomedullary adrenal carcinoma. *Surg Today.* nov 2013;43(11):1232-9.
- 193)** Alsabek MB, Alhmaidi R, Ghazzawi B, Hamed G, Alseoudi A. Mixed corticomedullary adrenal carcinoma – case report: Comparison in features, treatment and prognosis with the other two reported cases. *Int J Surg Case Rep.* 2017;31:254-61.
- 194)** Papotti M., Erickson L.A. , Cheng L . et al. Adrenal sex cord stromal tumour. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet].* Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 05 15]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/53/97>
- 195)** Cheng L, Tischler AS. Sex cord stromal tumours. In: WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 2017e éd. Lyon: IARC Press; 2017.
- 196)** Sasano H, CHEVILLE J, Thompson LDR. Adenomatoid tumour. In: WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 2017e éd. Lyon: IARC Press; 2017.
- 197)** Feo CV, De Troia A, Pedriali M, Sala S, Zatelli MC, Carcoforo P, et al. Adrenal cavernous hemangioma: a case report. *BMC Surg.* déc 2018;18(1):103.
- 198)** Ibabao C, Tsetse C, Sheth Y, Maitland C, Mohammed M. Primary Ewing sarcoma of the adrenal gland: A rare cause of abdominal mass. *Radiol Case Rep.* janv 2020;15(1):1-6.
- 199)** McNicol AM. Update on tumours of the adrenal cortex, pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: Adrenal tumours and paragangliomas. *Histopathology.* janv 2011;58(2):155-68.
- 200)** Tischler AS, deKrijger RR. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: Pathology of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* août 2015;22(4):T123-33.
- 201)** Patey M. Pheochromocytome et diagnostic de malignité : données récentes et place du pathologiste. *Ann Pathol.* nov 2008;28(1):S42-4.
- 202)** Rudy FR, Bates RD, Cimorelli AJ, Hill GS, Engelman K. Adrenal medullary hyperplasia: A clinicopathologic study of four cases. *Hum Pathol.* nov 1980;11(6):650-7.
- 203)** Shibamori K, Kobayashi K, Itoh N, Minase T, Satoh M. Oncocytic pheochromocytoma of the adrenal gland with preoperative endocrine examination. *Int Cancer Conf J.* juill 2013;2(3):165-8.
- 204)** Shin SJ, Treaba D. Immunohistology of Endocrine Tumors. In: *Diagnostic Immunohistochemistry E-Book: Theranostic and Genomic Applications [Internet].* Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2017 [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=5253011>
- 205)** Powers JF, Tischler AS. Immunohistochemical Staining for SOX10 and SDHB in SDH-Deficient Paragangliomas Indicates that Sustentacular Cells Are Not Neoplastic. *Endocr Pathol.* sept 2020;31(3):307-9.
- 206)** Kimura N, Nakazato Y, Nagura H, Sasano N. Expression of intermediate filaments in neuroendocrine tumors. *Arch Pathol Lab Med.* mai 1990;114(5):506-10.
- 207)** Fraga M, García-Caballero T, Antúnez J, Couce M, Beiras A, Forteza J. A comparative immunohistochemical study of pheochromocytomas and paragangliomas. *Histol Histopathol.* juill 1993;8(3):429-36.
- 208)** Dermawan JK, Mukhopadhyay S, Shah AA. Frequency and extent of cytokeratin expression in paraganglioma: an immunohistochemical study of 60 cases from 5 anatomic sites and review of the literature. *Hum Pathol.* nov 2019;93:16-22.
- 209)** Papathomas TG, Oudijk L, Persu A, Gill AJ, van Nederveen F, Tischler AS, et al. SDHB/SDHA immunohistochemistry in pheochromocytomas and paragangliomas: a multicenter interobserver

variation analysis using virtual microscopy: a Multinational Study of the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T). *Mod Pathol.* juin 2015;28(6):807-21.

- 210)** Menara M, Oudijk L, Badoual C, Bertherat J, Lepoutre-Lussey C, Amar L, et al. SDHD Immunohistochemistry: A New Tool to Validate SDHx Mutations in Pheochromocytoma/Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2015;100(2):E287-91.
- 211)** Komminoth P, Perren A, van Nederveen FH, de Krijger RR. Familial endocrine tumours: pheochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas. *Diagn Histopathol.* févr 2009;15(2):61-8.
- 212)** Favier J, Meatchi T, Robidel E, Badoual C, Sibony M, Nguyen AT, et al. Carbonic anhydrase 9 immunohistochemistry as a tool to predict or validate germline and somatic VHL mutations in pheochromocytoma and paraganglioma—a retrospective and prospective study. *Mod Pathol.* janv 2020;33(1):57-64.
- 213)** Udager AM, Magers MJ, Goerke DM, Vinco ML, Siddiqui J, Cao X, et al. The utility of SDHB and FH immunohistochemistry in patients evaluated for hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. *Hum Pathol.* janv 2018;71:47-54.
- 214)** Ichijo T, Ueshiba H, Nawata H, Yanase T. A nationwide survey of adrenal incidentalomas in Japan: the first report of clinical and epidemiological features. *Endocr J.* 2020;67(2):141-52.
- 215)** Rogowitz E, Babiker HM, Kanaan M, Millius RA, Ringenberg Q, Bishop M. Neuroblastoma of the elderly, an oncologist's nightmare: case presentation, literature review and SEER database analysis. *Exp Hematol Oncol.* 2014;3(1):20.
- 216)** Peuchmaur M, d'Amore ESG, Joshi VV, Hata J ichi, Roald B, Dehner LP, et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: Confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer.* 15 nov 2003;98(10):2274-81.
- 217)** Shimada H, Ikegaki N. Neuroblastoma and Neuroblastic Tumors. In: Furtado LV, Husain AN, éditeurs. *Precision Molecular Pathology of Neoplastic Pediatric Diseases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cité 30 déc 2020]. p. 151-68. (Molecular Pathology Library). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-89626-7>
- 218)** Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J ichi, Joshi VV, Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. :15.
- 219)** Peuchmaur M. Les tumeurs neuroblastiques périphériques, classification anatomo-pathologique. *Ann Pathol.* déc 2004;24(6):556-67.
- 220)** Ambros IM, Hata J ichi, Joshi VV, Roald B, Dehner LP, Tüchler H, et al. Morphologic features of neuroblastoma (Schwannian stroma-poor tumors) in clinically favorable and unfavorable groups: Morphologic Features of Neuroblastomas. *Cancer.* 1 mars 2002;94(5):1574-83.
- 221)** Shimada H, Ikegaki N. Neuroblastoma Pathology and Classification for Precision Prognosis and Therapy Stratification. In: *Neuroblastoma* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 15 mars 2023]. p. 1-22. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128120057000011>
- 222)** Cooper R, Khakoo Y, Matthay KK, Lukens JN, Seeger RC, Stram DO, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: Histopathologic features-A report from the children's cancer group. *Med Pediatr Oncol.* juin 2001;36(6):623-9.
- 223)** Fukushima H, Inoue T, Takama Y, Ishii N, Okuno T, Kobayashi Y, et al. Clinicopathological features of neuroblastic tumors with opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: Follicular structure predicts a better neurological outcome: Pathologic Stratification of NT with OMS. *Pathol Int.* oct 2017;67(10):503-9.
- 224)** Hata JL, Correa H, Krishnan C, Esbenshade AJ, Black JO, Chung DH, et al. Diagnostic Utility of PHOX2B in Primary and Treated Neuroblastoma and in Neuroblastoma Metastatic to the Bone Marrow. *Arch Pathol Lab Med.* 1 avr 2015;139(4):543-6.
- 225)** Bielle F, Fréneaux P, Jeanne-Pasquier C, Maran-Gonzalez A, Rousseau A, Lamant L, et al. PHOX2B Immunolabeling: A Novel Tool for the Diagnosis of Undifferentiated Neuroblastomas Among Childhood Small Round Blue-cell Tumors. *Am J Surg Pathol.* août 2012;36(8):1141-9.
- 226)** Alexandrescu S, Paulson V, Dubuc A, Ligon A, Lidov HG. PHOX2B is a reliable immunomarker in distinguishing peripheral neuroblastic tumours from CNS embryonal tumours. *Histopathology.* sept 2018;73(3):483-91.
- 227)** Hung YP, Lee JP, Bellizzi AM, Hornick JL. PHOX2B reliably distinguishes neuroblastoma among small round blue cell tumours. *Histopathology.* nov 2017;71(5):786-94.
- 228)** Tischler AS, De Krijger R, Kimura N, Komminoth P, Lloyd R. composite pheochromocytoma. In: *WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs.* 2017e éd. Lyon: IARC Press; 2017. p. 183-9.

- 229)** Duregon E, Volante M, Bollito E, Goia M, Buttigliero C, Zaggia B, et al. Pitfalls in the diagnosis of adrenocortical tumors: a lesson from 300 consultation cases. *Hum Pathol.* déc 2015;46(12):1799-807.
- 230)** Johanssen S, Hahner S, Saeger W, Quinkler M, Beuschlein F, Dralle H, et al. Deficits in the Management of Patients With Adrenocortical Carcinoma in Germany. *Dtsch Aerzteblatt Online* [Internet]. 17 déc 2010 [cité 13 févr 2021]; Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2010.0885>
- 231)** Yasuda S, Hikima Y, Kabeya Y, Iida S, Oikawa Y, Isshiki M, et al. Clinical characterization of patients with primary aldosteronism plus subclinical Cushing's syndrome. *BMC Endocr Disord.* déc 2020;20(1):9.
- 232)** Hellman P, Björklund P, Åkerström T. Aldosterone-Producing Adenomas. In: *Vitamins and Hormones* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 6 févr 2021]. p. 407-31. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0083672918300797>
- 233)** Williams TA, Reincke M. Management Of Endocrine Disease: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur J Endocrinol.* juill 2018;179(1):R19-29.
- 234)** Gaujoux S, Mihai R, the joint working group of ESES and ENSAT. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. *Br J Surg.* mars 2017;104(4):358-76.
- 235)** Berruti A, Fassnacht M, Haak H, Else T, Baudin E, Sperone P, et al. Prognostic Role of Overt Hypercortisolism in Completely Operated Patients with Adrenocortical Cancer. *Eur Urol.* avr 2014;65(4):832-8.
- 236)** Volante M, Bollito E, Sperone P, Tavaglione V, Daffara F, Porpiglia F, et al. Clinicopathological study of a series of 92 adrenocortical carcinomas: from a proposal of simplified diagnostic algorithm to prognostic stratification. *Histopathology.* nov 2009;55(5):535-43.
- 237)** Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL. Pathologic Features of Prognostic Significance in Adrenocortical Carcinoma: *Am J Surg Pathol.* mars 1989;13(3):202-6.
- 238)** Duregon E, Molinaro L, Volante M, Ventura L, Righi L, Bolla S, et al. Comparative diagnostic and prognostic performances of the hematoxylin-eosin and phospho-histone H3 mitotic count and Ki-67 index in adrenocortical carcinoma. *Mod Pathol.* sept 2014;27(9):1246-54.
- 239)** Libé R, Borget I, Ronchi CL, Zaggia B, Kroiss M, Kerkhofs T, et al. Prognostic factors in stage III–IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol.* oct 2015;26(10):2119-25.
- 240)** Baudin E. Adrenocortical Carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* juin 2015;44(2):411-34.
- 241)** Liang J, Liu Z, Zhou L, Tang Y, Zhou C, Wu K, et al. The clinical utility of 'GRAS' parameters in stage I–III adrenocortical carcinomas: long-term data from a high-volume institution. *Endocrine.* févr 2020;67(2):449-56.
- 242)** Baechle JJ, Smith PM, Kiernan CM. ASO Author Reflections: Cumulative GRAS Score Predicts Outcomes After Resection for Adrenal Cortical Carcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2 févr 2021 [cité 14 févr 2021]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-021-09616-5>
- 243)** Elhassan YS, Altieri B, Berhane S, Cosentini D, Calabrese A, Haissaguerre M, et al. S-GRAS score for prognostic classification of adrenocortical carcinoma: an international, multicenter ENSAT study. *Eur J Endocrinol.* 1 janv 2022;186(1):25-36.
- 244)** Zheng, S., Cherniack, A. D., Dewal, N., Moffitt, R. A., Danilova, L., Murray, B. A. et al. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. 2016, *Cancer cell*, 29(5), 723–736. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.04.002>
- 245)** Hodgson A, Pakbaz S, Mete O. A Diagnostic Approach to Adrenocortical Tumors. *Surg Pathol Clin.* déc 2019;12(4):967-95.
- 246)** Jarzembowski J.A., Thompson L.D.R., Giordano T.J., et al. Adrenal cortical tumours. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Paediatric tumours* [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 05 15]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 7). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/44/323>
- 247)** Creemers SG, Hofland LJ, Feelders RA. Adrenocortical Carcinoma. In: Kebebew E, éditeur. *Management of Adrenal Masses in Children and Adults* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 14 févr 2021]. p. 225-43. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-44136-8_12
- 248)** Cecchetto G, Ganarin A, Bien E, Vorwerk P, Bisogno G, Godzinski J, et al. Outcome and prognostic factors in high-risk childhood adrenocortical carcinomas: A report from the European

- Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors (EXPeRT): Cecchetto et al. *Pediatr Blood Cancer*. juin 2017;64(6):e26368.
- 249) Dehner LP, Hill DA. Adrenal Cortical Neoplasms in Children: Why So Many Carcinomas and Yet So Many Survivors? 2009;8.
- 250) Erickson LA. Challenges in surgical pathology of adrenocortical tumours. 2017;15.
- 251) Xu X, Sergi C. Pediatric adrenal cortical carcinomas: Histopathological criteria and clinical trials. A systematic review. *Contemp Clin Trials*. sept 2016;50:37-44.
- 252) Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda ECM, Caran E, Oliveira-Filho AG, et al. Clinical and Outcome Characteristics of Children With Adrenocortical Tumors: A Report From the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol*. 1 mars 2004;22(5):838-45.
- 253) Gulack BC, Rialon KL, Englum BR, Kim J, Talbot LJ, Adibe OO, et al. Factors associated with survival in pediatric adrenocortical carcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base (NCDB). *J Pediatr Surg*. janv 2016;51(1):172-7.
- 254) Thompson LDR. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) to Separate Benign From Malignant Neoplasms: A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 100 Cases. *Am J Surg Pathol*. mai 2002;26(5):551-66.
- 255) Stenman A, Zedenius J, Juhlin C. The Value of Histological Algorithms to Predict the Malignancy Potential of Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas—A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Cancers*. 15 févr 2019;11(2):225.
- 256) Wu D, Tischler AS, DeLellis RA, Nose V. Observer Variation in the Application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(4):10.
- 257) Kimura N, Watanabe T, Noshiro T, Shizawa S, Miura Y. Histological Grading of Adrenal and Extra-adrenal Pheochromocytomas and Relationship to Prognosis: A Clinicopathological Analysis of 116 Adrenal Pheochromocytomas and 30 Extra-adrenal Sympathetic Paragangliomas Including 38 Malignant Tumors. *Endocr Pathol*. 2005;16(1):023-32.
- 258) Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. juin 2014;21(3):405-14.
- 259) Koh JM, Ahn SH, Kim H, Kim BJ, Sung TY, Kim YH, et al. Validation of pathological grading systems for predicting metastatic potential in pheochromocytoma and paraganglioma. Vicha A, éditeur. *PLOS ONE*. 8 nov 2017;12(11):e0187398.
- 260) Pierre C, Agopianz M, Brunaud L, Battaglia-Hsu SF, Max A, Pouget C, et al. COPPS, a composite score integrating pathological features, PS100 and SDHB losses, predicts the risk of metastasis and progression-free survival in pheochromocytomas/paragangliomas. *Virchows Arch*. juin 2019;474(6):721-34.
- 261) Cho YY, Kwak MK, Lee SE, Ahn SH, Kim H, Suh S, et al. A clinical prediction model to estimate the metastatic potential of pheochromocytoma/paraganglioma: ASES score. *Surgery*. sept 2018;164(3):511-7.
- 262) Parasiliti-Caprino M, Bioletto F, Lopez C, Bollati M, Maletta F, Caputo M, et al. From SGAP-Model to SGAP-Score: A Simplified Predictive Tool for Post-Surgical Recurrence of Pheochromocytoma. *Biomedicines*. 3 juin 2022;10(6):1310.
- 263) Wang Y, Li M, Deng H, Pang Y, Liu L, Guan X. The systems of metastatic potential prediction in pheochromocytoma and paraganglioma. *Am J Cancer Res*. 2020;10(3):769-80.
- 264) Stenman A, Zedenius J, Juhlin CC. Over-diagnosis of potential malignant behavior in MEN 2A-associated pheochromocytomas using the PASS and GAPP algorithms. *Langenbecks Arch Surg*. sept 2018;403(6):785-90.
- 265) Roman-Gonzalez A, Jimenez C. Malignant pheochromocytoma–paraganglioma: pathogenesis, TNM staging, and current clinical trials. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. juin 2017;24(3):174-83.
- 266) Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, éditeurs. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
- 267) Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on endocrine hypertension of the European society of hypertension. *J Hypertens [Internet]*. 13 mai 2020 [cité 15 févr 2021]; Publish Ahead of Print. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/HJH.0000000000002438>
- 268) Kimura N. A pathologist's view: molecular profiles for diagnosing pheochromocytomas and paragangliomas. *Int J Endocr Oncol*. août 2015;2(3):193-200.

- 269)** Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol.* 10 janv 2009;27(2):289-97.
- 270)** Park JR, Bagatell R, London WB, Maris JM, Cohn SL, Mattay KM, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* juin 2013;60(6):985-93.
- 271)** Jarzembowski JA. New Prognostic Indicators in Pediatric Adrenal Tumors. *Surg Pathol Clin.* déc 2020;13(4):625-41.
- 272)** Teshiba R, Kawano S, Wang LL, He L, Naranjo A, London WB, et al. Age-Dependent Prognostic Effect by Mitosis-Karyorrhexis Index in Neuroblastoma: A Report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Dev Pathol.* nov 2014;17(6):441-9.
- 273)** Shimada H, Umehara S, Monobe Y, Hachitanda Y, Nakagawa A, Goto S, et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors. :11.
- 274)** Sano H, Bonadio J, Gerbing RB, London WB, Matthay KK, Lukens JN, et al. International neuroblastoma pathology classification adds independent prognostic information beyond the prognostic contribution of age. *Eur J Cancer.* mai 2006;42(8):1113-9.
- 275)** Pinto NR, Applebaum MA, Volchenbom SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF, et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 20 sept 2015;33(27):3008-17.
- 276)** Irwin MS. Prognostic Factors and Risk Stratification. In: Sarnacki S, Pio L, éditeurs. *Neuroblastoma* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 18 févr 2021]. p. 271-92. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-18396-7_14
- 277)** Moroz V, Machin D, Hero B, Ladenstein R, Berthold F, Kao P, et al. The prognostic strength of serum LDH and serum ferritin in children with neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. août 2020 [cité 15 mars 2023];67(8). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28359>
- 278)** Moreno L, Guo D, Irwin MS, Berthold F, Hogarty M, Kamijo T, et al. A nomogram of clinical and biologic factors to predict survival in children newly diagnosed with high-risk neuroblastoma: An International Neuroblastoma Risk Group project. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. mars 2021 [cité 19 févr 2021];68(3). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28794>
- 279)** Matsuno R, Gifford AJ, Fang J, Warren M, Lukeis RE, Trahair T, et al. Rare MYC -amplified Neuroblastoma With Large Cell Histology. *Pediatr Dev Pathol.* sept 2018;21(5):461-6.
- 280)** Nakagawa A, Matsuoka K, Okita H, Iwafuchi H, Hori H, Kumagai M. Neuroblastomas with Discordant Genotype-Phenotype Relationships: Report of Four Cases with MYCN Amplification and Favorable Histology. *Pediatr Dev Pathol.* mars 2011;14(2):87-92.
- 281)** Normand C, Michon J, Janoueix-Lerosey I, Delattre O, Schleiermacher G. Les altérations génétiques dans le neuroblastome et leur apport pour la prise en charge thérapeutique. *Bull Cancer (Paris).* mai 2011;98(5):477-88.
- 282)** Ackermann S, Cartolano M, Hero B, Welte A, Kahlert Y, Roderwieser A, et al. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma. *Science.* 7 déc 2018;362(6419):1165-70.
- 283)** Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, Cohn SL, London WB, Gastier-Foster JM, et al. Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 10 oct 2021;39(29):3229-41.
- 284)** Valteau-Couanet D, Schleiermacher G, Sarnacki S, Pasqualini C. Prise en charge des neuroblastomes de haut risque : l'expérience du groupe européen SIOPEX. *Bull Cancer (Paris).* oct 2018;105(10):918-24.
- 285)** Lorenz K, Langer P, Niederle B, Alesina P, Holzer K, Nies Ch, et al. Surgical therapy of adrenal tumors: guidelines from the German Association of Endocrine Surgeons (CAEK). *Langenbecks Arch Surg.* juin 2019;404(4):385-401.
- 286)** "Baazizi M.N. Etude comparative de la surrenalectomie Coelioscopique versus surrenalectomie Par laparotomie pour les tumeurs de Grande taille [Internet] [Thèse de Doctorat]. Université Benyoucef Benkhedda - Alger 1; 2019. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/1635/15141>"
- 287)** Picard C, Orbach D, Carton M, Brugieres L, Renaudin K, Aubert S, et al. Revisiting the role of the pathological grading in pediatric adrenal cortical tumors: results from a national cohort study with pathological review. *Mod Pathol.* avr 2019;32(4):546-59.
- 288)** Sarkadi B, Saskoi E, Butz H, Patocs A. Genetics of Pheochromocytomas and Paragangliomas Determine the Therapeutical Approach. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(3):1450. <https://doi.org/10.3390/ijms23031450>

- 289)** Yang T, Huang Y, Xu T, Tan T, Yang J, Pan J, et al. Surgical management and outcomes of ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma-intermixed. *Pediatr Surg Int.* sept 2017;33(9):955-9.
- 290)** Decarolis B, Simon T, Krug B, Leuschner I, Vokuhl C, Kaatsch P, et al. Treatment and outcome of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma intermixed. *BMC Cancer.* déc 2016;16(1):542.
- 291)** Alexander N, Sullivan K, Shaikh F, Irwin MS. Characteristics and management of ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma-intermixed in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer.* mai 2018;65(5):e26964.
- 292)** PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Neuroblastoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65747/>
- 293)** Berthold F, Faldum A, Ernst A, Boos J, Dilloo D, Eggert A, et al. Extended induction chemotherapy does not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. *Ann Oncol.* mars 2020;31(3):422-9.
- 294)** Elliott M, Gray J, Tweddle D, Gaze M, Ramanujachar R, Wheeler K, et al. Statement from CCLG Neuroblastoma SIG: Treatment and management of patients with high-risk neuroblastoma. :5.
- 295)** Bouterfas N, Khiari M. Place De La Ldh Et Du Rapport Vma/hva Dans Le Pronostic Des Neuroblastomes Chez L'enfant De Moins De 18 Mois [Internet] [Thèse de Doctorat]. Université Benyoucef Benkhedda - Alger 1; 2017. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/1635/15009>
- 296)** Park JR, Bagatell R, Cohn SL, Pearson AD, Villablanca JG, Berthold F, et al. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol.* 1 août 2017;35(22):2580-7.
- 297)** Wing-Cheuk Wong R et al., Interpretation of p16, p53 and mismatch repair protein immunohistochemistry in gynaecological neoplasia, *Diagnostic Histopathology*, <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2020.03.002>
- 298)** Sun L, Jiang Y, Xie J, Zhu H, Wu L, Zhong X, Zhou W, Su T and Wang W (2021) Immunohistochemical Analysis of CYP11B2, CYP11B1 and β -catenin Helps Subtyping and Relates With Clinical Characteristics of Unilateral Primary Aldosteronism. *Front. Mol. Biosci.* 8:751770. doi: 10.3389/fmolb.2021.751770
- 299)** Ang, Y., Zhao, J., Zhang, Y. et al. MYCN protein stability is a better prognostic indicator in neuroblastoma. *BMC Pediatr* 22, 404 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03449-1>
- 300)** Strippoli A, Cocomazzi A, Basso M, et al. c-MYC Expression Is a Possible Keystone in the Colorectal Cancer Resistance to EGFR Inhibitors. *Cancers (Basel).* 2020;12(3):638. Published 2020 Mar 10. doi:10.3390/cancers12030638
- 301)** Leal P, García P, Sandoval A, et al. Immunohistochemical expression of phospho-mTOR is associated with poor prognosis in patients with gallbladder adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(4):552-557. doi:10.5858/arpa.2012-0032-OA
- 302)** Kesri N. l'incidentalome surrénalien: stratégie diagnostique et thérapeutique [Thèse de Doctorat]. [ALGER]: Université Benyoucef Benkhedda - Alger 1; 2008.
- 303)** Mezoued M, Amina M, Fatiha M, Malha A. Clinical and endocrinological characteristics of adrenal incidentaloma in Algiers Center. *Endocr Abstr [Internet].* 15 mai 2021 [cité 15 mars 2023]; Disponible sur: <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0073/ea0073ep18.htm>
- 304)** BENSERAI FZ, KASSA R, ASSELAH F. Communications Affichees: Tumeurs surrénaliennes de l'adulte : particularités morphologiques et profils immunohistochimiques. À propos de 39 cas consécutifs. *Ann Pathol.* nov 2009;29(5):S162.
- 305)** hammouti I, Iraqi H, Gharbi H, Chraïbi A. Les incidentalomes surrénaliens : des recommandations internationales à la pratique courante. *J Maroc D'Endocrinologie Diabétologie.* 2020;3(8):64-71.
- 306)** Jenouiz Z, Ben Nacef I, Mekni S, Rojbi I, Mchirgui N, Lakhoua Y, et al. Surveillance des incidentalomes bénins non sécrétants : à propos de 24 cas. *Ann Endocrinol.* sept 2017;78(4):357-8.
- 307)** Kostek M. Laparoscopic Approach To The Adrenal Masses: Single Center Experience Of 5 Years. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul Med Bull Sisli Hosp [Internet].* 2020 [cité 17 mars 2023]; Disponible sur: <http://www.sislietfalip.org/jvi.aspx?un=SETB-40225>
- 308)** Alghafees MA, Musalli ZF, Albaqami K, Alqirnas MQ, Alqahtani MA, Alrasheed F, et al. A 10-Year Tertiary Care Center Experience With Adrenalectomies for Adrenal Tumors. *Cureus [Internet].* 6 févr 2022 [cité 17 mars 2023]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/85070-a-10-year-tertiary-care-center-experience-with-adrenalectomies-for-adrenal-tumors>

- 309)** Conzo G, Gambardella C, Candela G, Sanguinetti A, Polistena A, Clarizia G, et al. Single center experience with laparoscopic adrenalectomy on a large clinical series. *BMC Surg.* déc 2018;18(1):2.
- 310)** Nadir D, Djamila A, Samira DT, Nadira DK, Moufida DB, Hassina DH, et al. Enquête nationale sur la mesure du poids des facteurs de risque des Maladies Non Transmissibles selon l'approche STEPwise de l'OMS Principaux résultats. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière - Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé, en collaboration avec l'Institut National de Santé Publique avec l'appui de l'OMS HQ-Genève et du bureau de la représentation OMS- Algérie;
- 311)** Mínguez Ojeda C, Gómez Dos Santos V, Álvaro Lorca J, Ruz-Caracuel I, Pian H, Sanjuanbenito Dehesa A, et al. Tumour size in adrenal tumours: its importance in the indication of adrenalectomy and in surgical outcomes—a single-centre experience. *J Endocrinol Invest.* 24 juin 2022;45(10):1999-2006.
- 312)** Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I, et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Transl Oncol.* oct 2021;23(10):1995-2019.
- 313)** Parikh NS, Howard SC, Chantada G, Israels T, Khattab M, Alcasabas P, et al. SIOP-PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for neuroblastoma in low- and middle-income settings: SIOP-PODC Adapted Risk Stratification and Treatment. *Pediatr Blood Cancer.* août 2015;62(8):1305-16.
- 314)** Naffouje SA, Sabesan A, Hallanger-Johnson J, Kirtane K, Gonzalez RJ, Mullinax J. Adrenal biopsy, as a diagnostic method, is associated with decreased overall survival in patients with T1/T2 adrenocortical carcinoma: A propensity score-matched analysis. *J Surg Oncol.* déc 2021;124(8):1261-71.
- 315)** Gallagher SF, Wahi M, Haines KL, Baksh K, Enriquez J, Lee TM, et al. Trends in adrenalectomy rates, indications, and physician volume: A statewide analysis of 1816 adrenalectomies. *Surgery.* déc 2007;142(6):1011-21.
- 316)** Cicek MC, Gunseren KO, Senol K, Vuruskan H, Yavascaoglu I. Is 6 cm Diameter an Upper Limit for Adrenal Tumors to Perform Laparoscopic Adrenalectomy? *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 1 mars 2021;31(3):301-5.
- 317)** Abdul Sater Z, Jha A, Hamimi A, Mandl A, Hartley IR, Gubbi S, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma Patients With Poor Survival Often Show Brown Adipose Tissue Activation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2020;105(4):1176-85.
- 318)** Hadi M, Chen CC, Whatley M, Pacak K, Carrasquillo JA. Brown Fat Imaging with 18F-6-Fluorodopamine PET/CT, 18F-FDG PET/CT, and 123I-MIBG SPECT: A Study of Patients Being Evaluated for Pheochromocytoma. *J Nucl Med.* 1 juill 2007;48(7):1077-83.
- 319)** Puar T, van Berkel A, Gotthardt M, Havekes B, Hermus ARMM, Lenders JWM, et al. Genotype-Dependent Brown Adipose Tissue Activation in Patients With Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2016;101(1):224-32.
- 320)** Ebbehøj A, Stochholm K, Jacobsen SF, Trolle C, Jepsen P, Robaczyk MG, et al. Incidence and Clinical Presentation of Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma: A Population-based Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 23 avr 2021;106(5):e2251-61.
- 321)** Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, Prejbisz A, Beuschlein F, Timmers HJLM, et al. Characteristics of Pediatric vs Adult Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2017;102(4):1122-32.
- 322)** Kishlyansky D, Kline G, Mahajan A, Koro K, Pasięka JL, Champagne P. Ectopic Cushing's syndrome from an ACTH-producing pheochromocytoma with a non-functioning pituitary adenoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 1 mars 2022;2022:21-0189.
- 323)** Jiang J, Zhang J, Pang Y, Bechmann N, Li M, Monteagudo M, et al. Sino-European Differences in the Genetic Landscape and Clinical Presentation of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2020;105(10):3295-307.
- 324)** Turchini J, Cheung VKY, Tischler AS, De Krijger RR, Gill AJ. Pathology and genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Histopathology.* janv 2018;72(1):97-105.
- 325)** de Wailly P, Oragano L, Radé F, Beaulieu A, Arnault V, Levillain P, et al. Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria. *Langenbecks Arch Surg.* févr 2012;397(2):239-46.
- 326)** Bima C, Bioletto F, Lopez C, Bollati M, Arata S, Procopio M, et al. Clinical and Pathological Tools for Predicting Recurrence and/or Metastasis in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Biomedicines.* 28 juill 2022;10(8):1813.

- 327)** Moonim TM, Johnson SJ, McNicol AM. Cancer dataset for the histological reporting of adrenal cortical carcinoma and pheochromocytoma/paraganglioma. ROYAL COLLEGE OF PATHOLOGIST; 2012.
- 328)** Mete O, Pakbaz S, Lerario AM, Giordano TJ, Asa SL. Significance of Alpha-inhibin Expression in Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Am J Surg Pathol.* sept 2021;45(9):1264-73.
- 329)** Gill A. Use of SDHB immunohistochemistry to identify germline mutations of SDH genes. *Hered Cancer Clin Pract.* déc 2012;10(S2):A7, 1897-4287-10-S2-A7.
- 330)** Conacci-Sorrell M, Ngouenet C, Eisenman RN. Myc-Nick: A Cytoplasmic Cleavage Product of Myc that Promotes α -Tubulin Acetylation and Cell Differentiation. *Cell.* août 2010;142(3):480-93.
- 331)** Xu X, Zhang N, Gao R, Wang J, Dai Z, Bi J. Upregulation of SDHA inhibited proliferation, migration, and invasion of clear cell renal cell carcinoma cells via inactivation of the Wnt/ β -catenin pathway. *J Recept Signal Transduct.* 4 mars 2022;42(2):180-8.
- 332)** Jimenez C, Ma J, Gonzalez AR, Varghese J, Zhang M, Perrier N, et al. TNM Staging and Overall Survival in Patients With Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 26 nov 2022;dgac677.
- 333)** Aoe M, Okada A, Usui T, Manaka K, Nangaku M, Makita N. Comparison between the clinical characteristics of patients with adrenal incidentalomas and those with hypertension-associated adrenal tumors in a single center in Japan. *Endocr J.* 2020;67(6):645-54.
- 334)** Tian L, Dong J, Mo YX, Cui CY, Fan W. Adrenal cortical adenoma with the maximal diameter greater than 5 cm: can they be differentiated from adrenal cortical carcinoma by CT? *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(10):3136-43.
- 335)** El-Asmar N, Rajpal A, Arafah BM. Primary Hyperaldosteronism. *Med Clin North Am.* nov 2021;105(6):1065-80.
- 336)** Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer.* 1 déc 1993;72(11):3145-55.
- 337)** Zhang PJ, Genega EM, Tomaszewski JE, Pasha TL, LiVolsi VA. The Role of Calretinin, Inhibin, Melan-A, BCL-2, and C-kit in Differentiating Adrenal Cortical and Medullary Tumors: An Immunohistochemical Study. *Mod Pathol.* juin 2003;16(6):591-7.
- 338)** Smith ML. Immunohistochemical Distinction of Primary Adrenal Cortical Lesions From Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Study of 248 Cases. *Yearb Pathol Lab Med.* janv 2012;2012:163-5.
- 339)** Weissferdt A, Phan A, Suster S, Moran CA. Adrenocortical Carcinoma: A Comprehensive Immunohistochemical Study of 40 Cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* janv 2014;22(1):24-30.
- 340)** Lippert J, Appenzeller S, Liang R, Sbiera S, Kircher S, Altieri B, et al. Targeted Molecular Analysis in Adrenocortical Carcinomas: A Strategy Toward Improved Personalized Prognostication. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2018;103(12):4511-23.
- 341)** De Martino MC, van Koetsveld PM, Pivonello R, Hofland LJ. Role of the mTOR Pathway in Normal and Tumoral Adrenal Cells. *Neuroendocrinology.* 2010;92(Suppl. 1):28-34.
- 342)** De Martino MC, Feelders RA, de Herder WW, van Koetsveld PM, Dogan F, Janssen JAMJL, et al. Characterization of the mTOR pathway in human normal adrenal and adrenocortical tumors. *Endocr Relat Cancer.* août 2014;21(4):601-13.
- 343)** Abdel-Rahman O. Revisiting the AJCC staging system of adrenocortical carcinoma. *J Endocrinol Invest.* janv 2022;45(1):89-94.
- 344)** Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer.* 15 juill 1999;86(2):364-72.
- 345)** Sokol E, Desai AV, Applebaum MA, Valteau-Couanet D, Park JR, Pearson ADJ, et al. Age, Diagnostic Category, Tumor Grade, and Mitosis-Karyorrhexis Index Are Independently Prognostic in Neuroblastoma: An INRG Project. *J Clin Oncol.* 10 juin 2020;38(17):1906-18.
- 346)** Burchill SA, Beiske K, Shimada H, Ambros PF, Seeger R, Tytgat GAM, et al. Recommendations for the standardization of bone marrow disease assessment and reporting in children with neuroblastoma on behalf of the International Neuroblastoma Response Criteria Bone Marrow Working Group: INRC BMWG Consensus Assessment Criteria. *Cancer.* 1 avr 2017;123(7):1095-105.
- 347)** Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, Haber M, Khan J, Nakagawara A, et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *Br J Cancer.* mai 2009;100(9):1471-82.

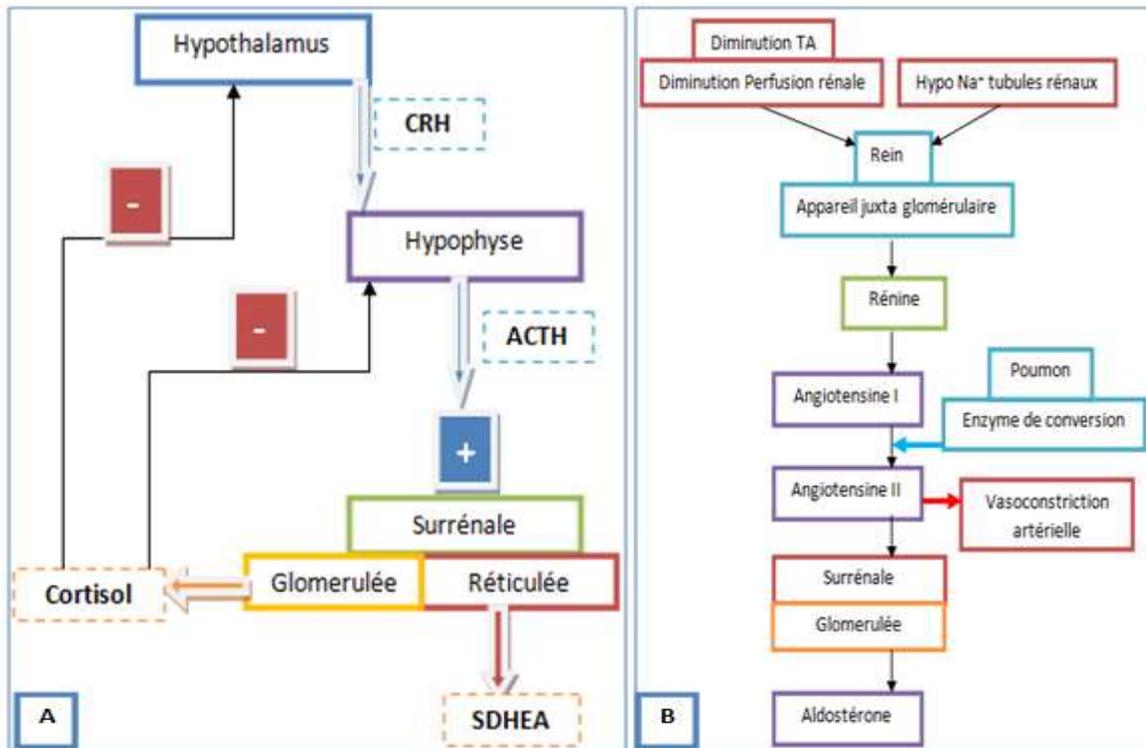
- 348)** Berbegall AP, Villamón E, Piqueras M, Tadeo I, Djos A, Ambros PF, et al. Comparative genetic study of intratumoral heterogenous MYCN amplified neuroblastoma versus aggressive genetic profile neuroblastic tumors. *Oncogene*. 17 mars 2016;35(11):1423-32.
- 349)** Morgenstern DA, Bagatell R, Cohn SL, Hogarty MD, Maris JM, Moreno L, et al. The challenge of defining “ultra-high-risk” neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. avr 2019;66(4):e27556.
- 350)** Ikegaki N, Shimada H, for the International Neuroblastoma Pathology Committee. Subgrouping of Unfavorable Histology Neuroblastomas With Immunohistochemistry Toward Precision Prognosis and Therapy Stratification. *JCO Precis Oncol*. déc 2019;(3):1-7.
- 351)** Nakazawa A. Biological categories of neuroblastoma based on the international neuroblastoma pathology classification for treatment stratification. *Pathol Int*. avr 2021;71(4):232-44.
- 352)** Kim EK, Kim S. ALK Gene Copy Number Gain and Immunohistochemical Expression Status Using Three Antibodies in Neuroblastoma. *Pediatr Dev Pathol*. avr 2017;20(2):133-41.
- 353)** Almeida J, Mota I, Skoda I, Sousa E, Cidade H, Saraiva L. Deciphering the Role of p53 and TAp73 in Neuroblastoma: From Pathogenesis to Treatment. *Cancers*. 16 déc 2022;14(24):6212.
- 354)** Zafar A, Wang W, Liu G, Wang X, Xian W, McKeon F, et al. Molecular targeting therapies for neuroblastoma: Progress and challenges. *Med Res Rev*. mars 2021;41(2):961-1021.
- 355)** Greengard E. Molecularly Targeted Therapy for Neuroblastoma. *Children*. 15 oct 2018;5(10):142.
- 356)** Li H, Hes O, MacLennan GT, Eastwood DC, Iczkowski KA. Immunohistochemical distinction of metastases of renal cell carcinoma to the adrenal from primary adrenal nodules, including oncocytic tumor. *Virchows Arch*. mai 2015;466(5):581-8.
- 357)** Buffet A, Ben Aim L, Leboulleux S, et al. Positive Impact of Genetic Test on the Management and Outcome of Patients With Paraganglioma and/or Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1109-1118. doi:10.1210/jc.2018-02411
- 358)** Enriquez ML, Lal P, Ziober A, Wang L, Tomaszewski JE, Bing Z. The Use of Immunohistochemical Expression of SF-1 and EMA in Distinguishing Adrenocortical Tumors From Renal Neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. mars 2012;20(2):141-5.
- 359)** Johanssen S, Hahner S, Saeger W, Quinkler M, Beuschlein F, Dralle H, et al. Deficits in the Management of Patients With Adrenocortical Carcinoma in Germany. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 17 déc 2010 [cité 1 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2010.0885>

ANNEXES

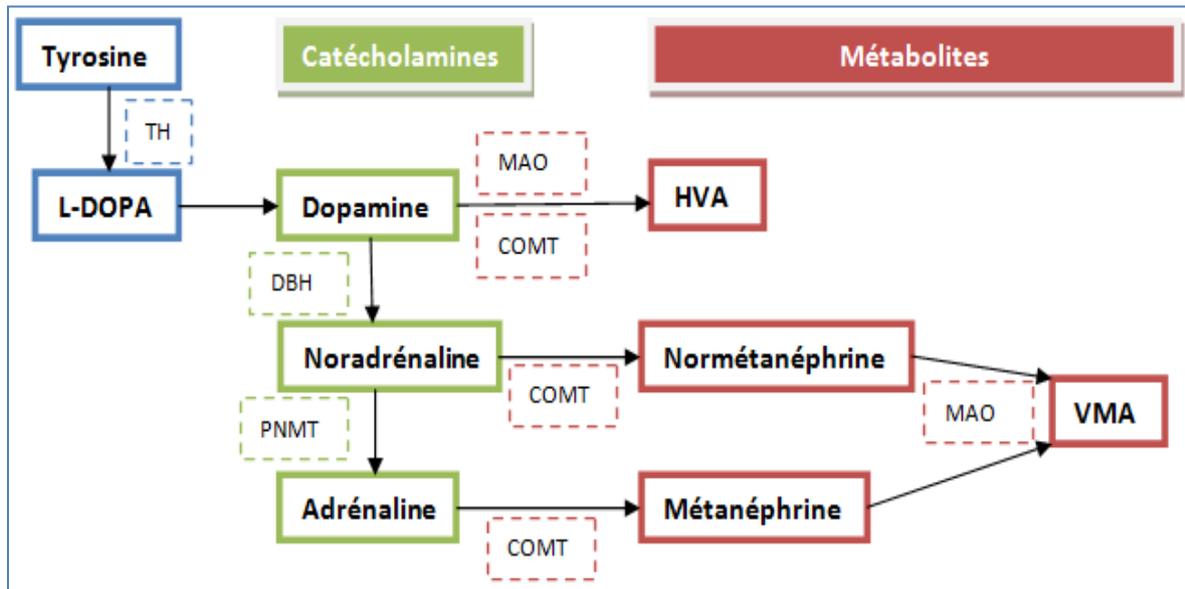
Liste des Annexes

Annexe 1 : Schémas récapitulatifs de la régulation de la sécrétion des hormones stéroïdes	I
Annexe 2 : Schéma récapitulatif de la synthèse, la régulation et la dégradation des catécholamines	II
Annexe 3 : Tableau récapitulatif des caractéristiques radiologiques des nodules surrenaliens	III
Annexe 4 : Photos macroscopique et histologique d'un ganglioneuroblastome nodulaire illustrant les erreurs d'échantillonnage possibles selon la zone biopsiée.....	IV
Annexe 5 : Consensus HISTALDO pour la nomenclature et l'histopathologie des lésions corticales surrenaliennes dans l'aldostéronisme primaire unilatéral	V
Annexe 6 : Score de Weiss	VI
Annexe 7 : Score de Weiss modifié ou score d'Aubert	VII
Annexe 8 : Score d'Helsinki	VIII
Annexe 9 : Algorithme réticuline	IX
Annexe 10 : Score de Lin-Weiss-Bisceglia (LWB)	X
Annexe 11 : Score de Wieneke (AFIP)	XI
Annexe 12 : Principe de classification des tumeurs neuroblastiques périphériques	XII
Annexe 13 : Classification pTNM des carcinomes corticosurréaliens selon ENSAT 2008 / UICC 2017 ...	XIII
Annexe 14 : Classification de l'ENSAT modifiée (mENSAT 2015) et paramètres GRAS.....	XIV
Annexe 15 : SGRAS et Cumulative GRAS	XV
Annexe 16 : Stades modifiés des CCS pédiatriques selon l'IPATR	XVI
Annexe 17 : Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score ou PASS.....	XVII
Annexe 18 : Grading of Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma Score ou GAPP	XVIII
Annexe 19 : Score GAPP modifié ou M-GAPP	XIX
Annexe 20 : Composite score PCC/PGL ou score COPP	XX
Annexe 21 : Score ASES (Age, Size, Extra Adrenal location, Secretory type)	XXI
Annexe 22 : Score SGAP	XXII
Annexe 23 : Classification TNM UICC des phéochromocytomes	XXIII
Annexe 24 : Classification histopronostique de l'INPC.....	XXIV
Annexe 25 : Système international de stadification du neuroblastome ou International Neuroblastoma Staging System (INSS)	XXV
Annexe 26 : INRG Staging System (INRGSS)	XXVI
Annexe 27 : Protocole thérapeutique des Carcinomes corticosurréaliens selon la stratification du risque de récurrence	XXVII
Annexe 28 : Proposition d'arbre décisionnel des tumeurs corticosurréaliennes de l'enfant	XXVIII
Annexe 29 : Protocoles des traitements des neuroblastomes selon le risque et selon les différents groupes d'études des neuroblastomes (COG, GPOH, SIOPEN)	XXIX
Annexe 30 : Protocole général d'immunohistochimie	XXX
Annexe 31 : Protocole général d'hybridation in situ chromogénique (CISH).....	XXXI
Annexe 32 : Proposition de fiche de transmission clinique des tumeurs surrenaliennes de l'adulte....	XXXII
Annexe 33 : Proposition de fiche de transmission clinique des tumeurs surrenaliennes de l'enfant...	XXXIII
Annexe 34 : Proposition de compte rendu synoptique des tumeurs corticosurréaliennes	XXXIV
Annexe 35 : Proposition de compte rendu synoptique des phéochromocytomes.....	XXXV
Annexe 36 : Proposition de compte rendu synoptique des tumeurs neuroblastiques périphériques .	XXXVII

Annexe 1 : Schémas récapitulatifs de la régulation de la sécrétion des hormones stéroïdes. A- Glucocorticoïdes et Androgènes, B- Aldostérone. (3,15,17)



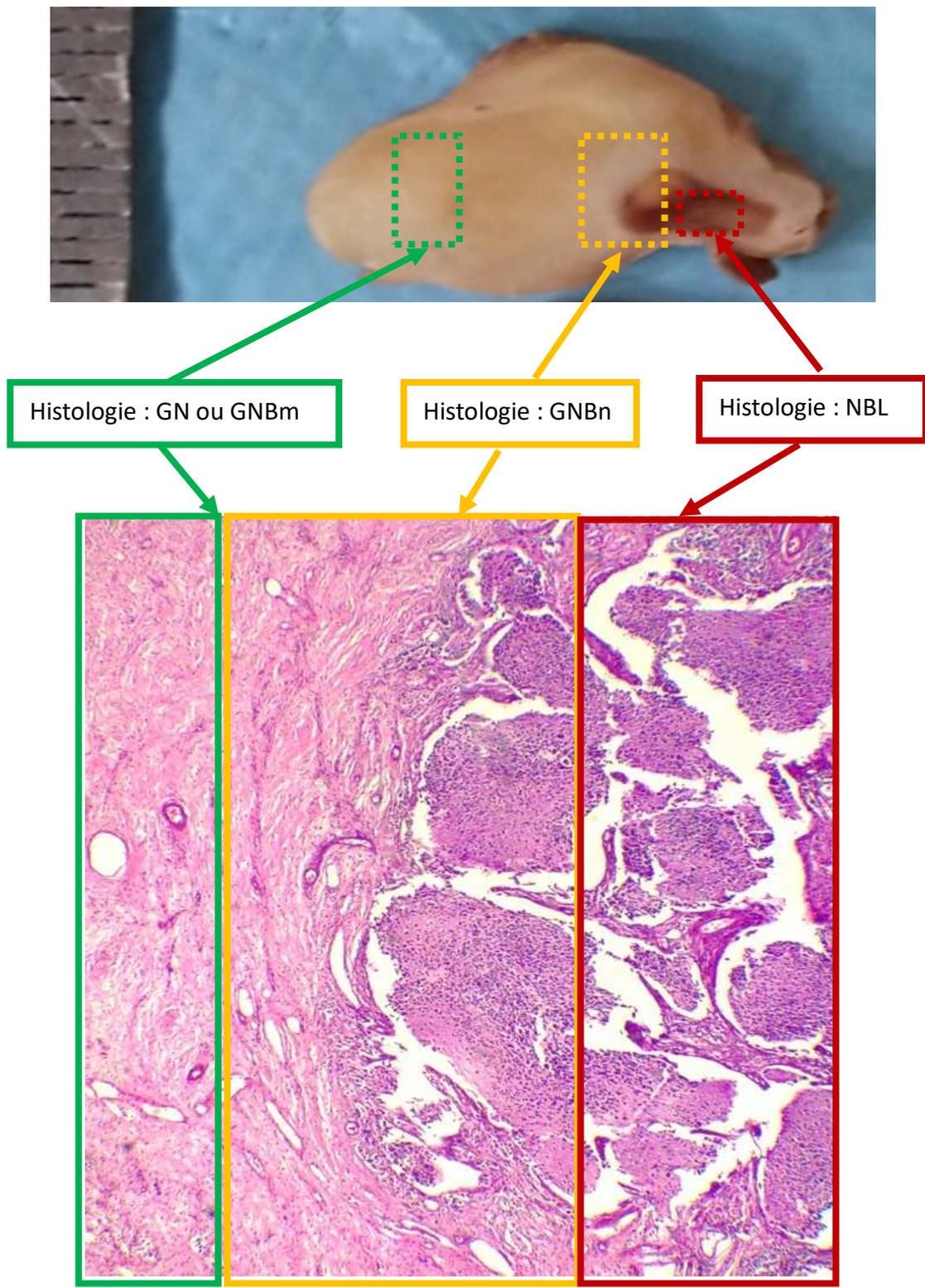
Annexe 2 : Schéma récapitulatif de la synthèse, la régulation et la dégradation des catécholamines (3,16,18,19)



Annexe 3 : Tableau récapitulatif des caractéristiques radiologiques des nodules surrenaliens ⁽³⁵⁾

	ACS	CCS	PCC	métastase
taille	≤ 4 cm	> 4 cm	Variable	variable
croissance	Stable < 0.8 cm/an	Rapide > 1cm/an	lente	rapide
bords	Rond/ovale	irréguliers	Variable	Variable
Limites	Nettes	Irrégulières Invasion tissu	Variable	Variable
Aspect	Homogène	Hétérogène	Hétérogène	hétérogène
TDM SI	≤ 10HU lipide riche > 10HU lipide pauvre	> 20HU	> 20HU	> 20HU
WOA	> 60%	<60%	<60%	<60%
WOR	>40%	<40%	<40%	<40%
IRM	Perte de signal	Hyposignal T1	Hypersignal T2	Hyposignal T1
FDG	Faible fixation	Forte fixation	forte fixation	Forte fixation
Np-59	Fixation	Absence	Absence	Absence

Annexe 4 : Photos macroscopique et histologique d'un ganglioneuroblastome nodulaire illustrant les erreurs d'échantillonnage possibles selon la zone biopsiée

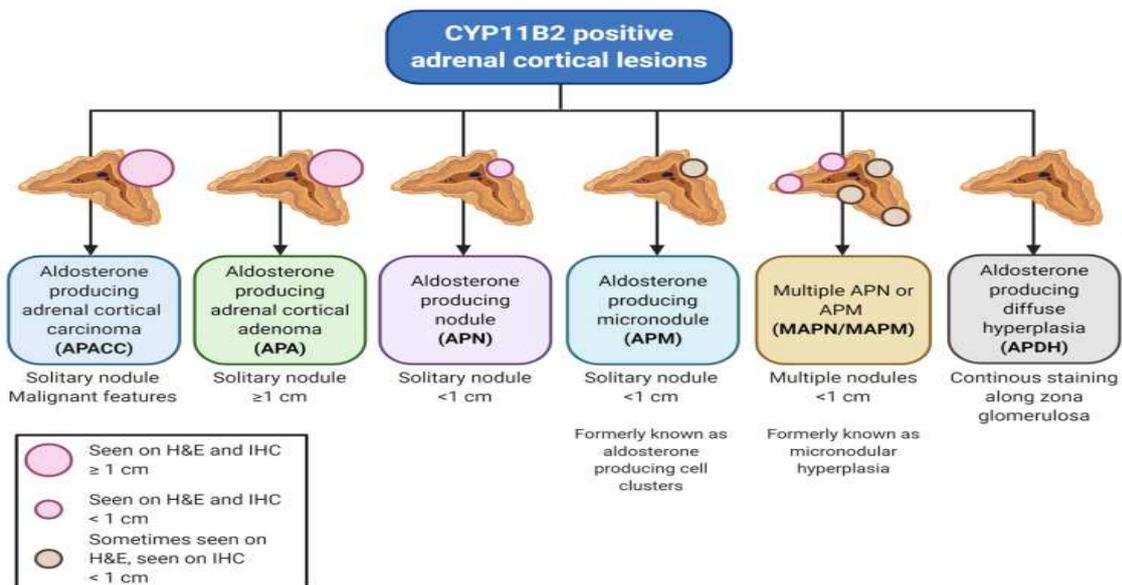


GN : Ganglioneurome, GNBn : Ganglioneuroblastome nodulaire, GNBm : Ganglioneuroblastome mélangé ou « intermixed », NBL : neuroblastome.

Annexe 5 : Consensus HISTALDO pour la nomenclature et l'histopathologie des lésions corticales surrénaliennes dans l'aldostéronisme primaire unilatéral (26,148,163)

Entité histopathologique	Abrév.	Définition
CCS sécrétant l'aldostérone	APACC	Définie par les mêmes critères anatomo-pathologiques que les autres carcinomes corticosurréaliens.
Adénome sécrétant l'aldostérone	APA	Tumeur solitaire bien circonscrite CYP11B2 positive, ≥ 10 mm de diamètre cellules éosinophiles compactes et/ou claires
Nodule producteur d'aldostérone	APN	Lésion CYP11B2-positive, <10 mm de diamètre distincte à l'HE. gradient d'expression CYP11B2 diminue de la partie externe à la partie interne.
Micronodule producteur d'aldostérone (ex APCC)	APM	Lésion CYP11B2-positive, <10 mm de diamètre cellules de la zone glomérulée sous capsulaire non distincte à l'HE gradient d'expression CYP11B2 diminue de la partie externe à la partie interne.
Nodules multiples ou micronodules multiples producteurs d'aldostérone (hyperplasie micronodulaire)	MAPN ou MAPM	APN multiples ou APM multiples sous capsulaire avec des zones de couche glomérulée normale. peuvent coexister dans la même surrénale.
Hyperplasie diffuse productrice d'aldostérone	APDH	Bande ininterrompue de cellules glomérulée dont ≥ 50% expriment CYP11B2

HISTALDO classification scheme



Annexe 6 : Score de Weiss (41, 162,164)

Paramètre	Score
Cellules claires $\leq 25\%$ du volume tumoral	1 point
Architecture diffuse $> 30\%$ du volume tumoral	1 point
Nombre de mitoses > 5 par 10 mm^2 (50 champs au fort grossissement de $0,2 \text{ mm}^2$)	1 point
Mitose atypique	1 point
Grade nucléaire élevé Fuhrman (III ou IV)	1 point
Nécrose	1 point
Invasion capsulaire	1 point
Invasion veineuse (invasion vasculaire)	1 point
Invasion sinusoïdale (lymphatique)	1 point
Score total	9 points

Utilisé dans les tumeurs corticosurréaliennes de l'adulte :

- **Adénome corticosurrénalien correspond à un score < 3**
- **Carcinome corticosurrénalien correspond à un score ≥ 3**

Annexe 7 : Score de Weiss modifié ou score d'Aubert ^(41, 162,164)

Paramètre	Score
Nombre de mitoses > 5 par 10 mm² (50 champs au fort grossissement de 0,2 mm²)	2
Cellules claires ≤25% du volume tumoral	2
Mitose atypique	1
Nécrose	1
Invasion capsulaire	1
Score total	7
Utilisé dans les tumeurs corticosurréniennes de l'adulte :	
<ul style="list-style-type: none">• Adénome corticosurrénalien correspond à un score < 3• Carcinome corticosurrénalien correspond à un score ≥ 3	

Annexe 8 : Score d'Helsinki (41, 177,178)

Paramètre	Score
Nombre de mitoses > 5 par 10 mm² (50 champs au fort grandissement de 0,2 mm²)	3
Nécrose	5
Indice de prolifération Ki67 (%) *	Valeur numérique de l'indice Ki67 de la zone de prolifération la plus élevée
Score 0 à 8,5 : bénin	
Score > 8,5 : Malin	
Score > 17 : Pronostic défavorable	

Annexe 9 : Algorithme réticuline ^(41,179)

Critères

Une trame de réticuline altérée associée à l'une des caractéristiques suivantes indique la malignité :

- Nombre de mitoses > 5 par 10 mm² (50 champs au fort grossissement de 0,2 mm²)
- Nécrose tumorale
- Envahissement vasculaire

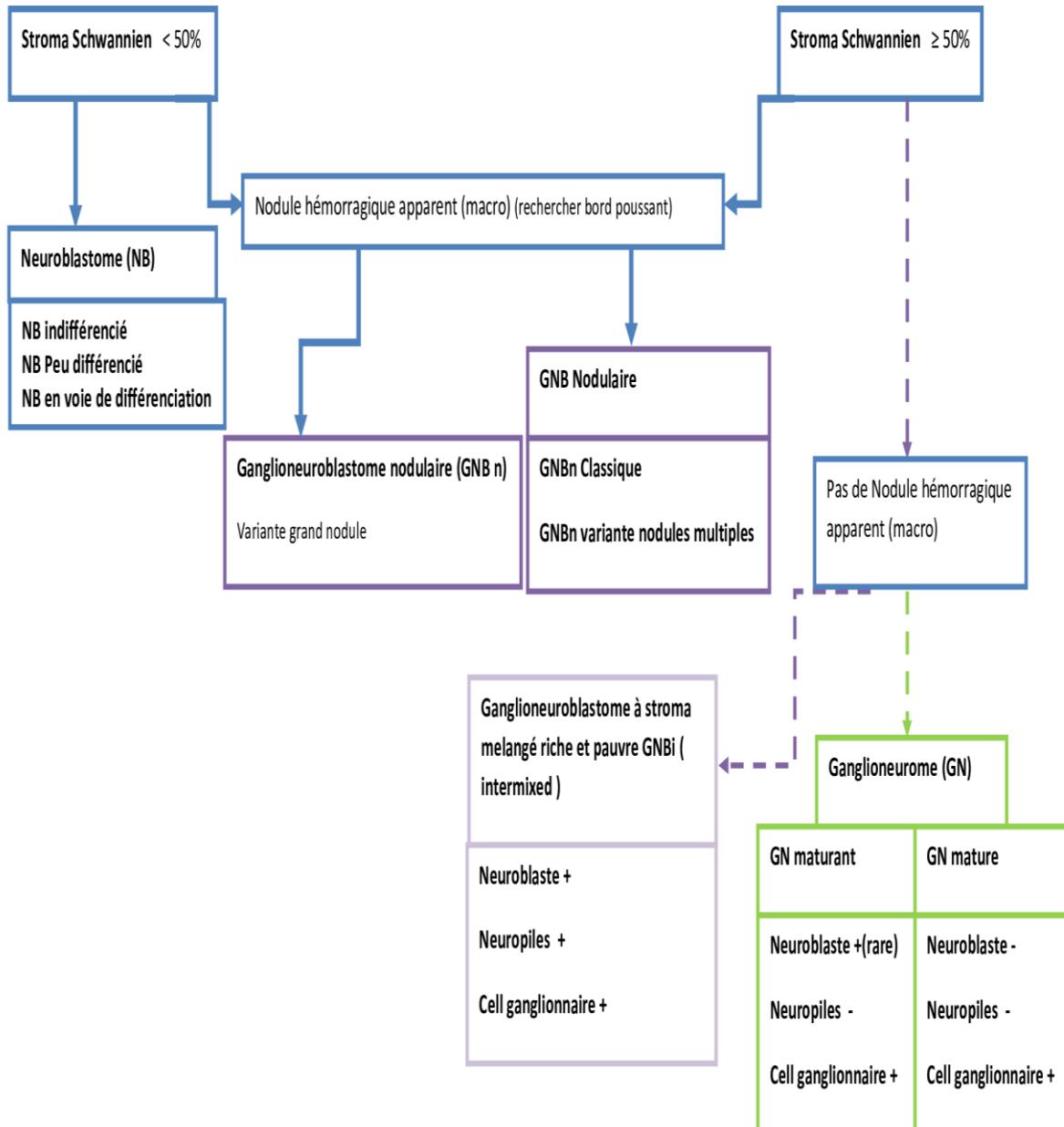
Annexe 10 : Score de Lin-Weiss-Bisceglia (LWB) ^(41, 159, 162,164)

- **Carcinome oncocytaires corticosurrénalien = au moins un critère majeur :**
 - Critères majeurs**
 - **Nombre de mitoses > 5 par 10 mm² (50 champs au fort grandissement de 0,2 mm²)**
 - **Mitoses atypiques ou**
 - **invasion veineuse**
- **Tumeur oncocytaire corticosurrénalienne borderline de malignité incertaine = tumeurs présentant au moins un critère mineur :**
 - Critères mineurs**
 - **Taille > 10cm ou Poids >200g**
 - **Nécrose tumorale**
 - **Invasion capsulaire**
- **Adénome Oncocytaire corticosurrénalien = absence de critères majeurs ou mineurs.**

Annexe 11 : Score de Wieneke (AFIP) (41, 162, 164, 180,181)

Paramètre	Score
Poids de la tumeur > 400 g	1
Taille de la tumeur > 105 mm	1
Extension dans les tissus mous périssurrénaux ou les organes adjacents	1
Invasion de la veine cave	1
Invasion vasculaire	1
Invasion capsulaire	1
Présence de nécrose tumorale	1
Mitoses > 15 par 4 mm² (20 champs au fort grossissement de 0,2 mm²)	1
Présence de mitose atypique	1
Score total	9
- ≤ 2 critères = Evolution bénigne = Adénomes corticosurrénaux	
- 3 critères = Malignité indéterminée	
- ≥ 4 critères = Evolution maligne = carcinomes corticosurrénaux	

Annexe 12 : Principe de classification des tumeurs neuroblastiques périphériques (adapté de 83,215,219)



Annexe 13 : Classification pTNM des carcinomes corticosurrénaux selon ENSAT 2008 / UICC 2017 ^(41, 77,130)

pT	Tumeur primitive
pT1	Tumeur < 5 cm, pas d'extension en dehors de la surrénale
pT2	Tumeur > 5 cm, pas d'extension en dehors de la surrénale
pT3	Tumeur quelle que soit la taille avec envahissement local, mais sans atteinte des organes adjacents (rein, diaphragme, gros vaisseaux, pancréas, foie)
pT4	Tumeur quelle que soit la taille avec envahissement des organes adjacents (rein, diaphragme, gros vaisseaux, pancréas, foie) (UICC et ENSAT) ou avec thrombus tumoral dans la Veine cave ou la veine rénale (ENSAT)
pN	Extension régionale ganglionnaire
pNx	Ganglions régionaux non évaluables
pN0	Pas d'extension ganglionnaire régionale
pN1	Métastase ganglionnaire régionale
pM	Extension métastatique à distance
Mx	Extension à distance non évaluable
M0	Absence de métastase distante
M1	Métastase à distance

Stade I	T1 N0 M0
Stade II	T2 N0 M0
Stade III	T1, T2 N1 M0 T3, T4 N0, N1 M0
Stade IV	tout T, tout N, M1

Annexe 14 : Classification de l'ENSAT modifiée (mENSAT 2015) et paramètres GRAS ⁽²³⁹⁻²⁴¹⁾

Stade	mENSAT 2015
I	T1N0M0
II	T2N0M0
III	T3–4 N0
IV	IVa : T1-T4, N1 ou M1 (2 organes incluant N) IVb : T1-T4, N0 ou N1, M1 (3 organes) IVc : T1-T4, N0 ou N1, M1 (> 3 organes)

paramètres « GRAS » péjoratifs

- **Grade de la tumeur (Weiss > 6 et/ou KI67 ≥ 20%)**
- **Statut de la Résection R1/ R2**
- **Age ≥ 50ans**
- **Symptomatique**

Annexe15 : SGRAS et Cumulative GRAS (241, 242)

S-GRAS (ENSAT 2021)		points	Somme des points
Stade	1-2	0	Groupe 1 = 0-1 point, Groupe 2 = 2-3 points, Groupe 3 = 4-5 points, Groupe 4 = 6-9 points
	3	1	
	4	2	
Grade Ki67	0-9%	0	
	10-19%	1	
	≥20%	2	
Statut de résection	R0	0	
	RX	1	
	R1	2	
	R2	3	
Age	<50 Ans	0	
	≥50 Ans	1	
Symptômes	Absent	0	
	Présent	1	

Cumulative GRAS (Society of Surgical Oncology 2021)		points
Grade	Weiss < 3 ET Ki67 <20%	0
	Weiss ≥ 3 OU Ki67 ≥20%	1
Statut de résection	R0	0
	R1/ R2	1
Age	<50 Ans	0
	≥50 Ans	1
Symptômes	Absent	0
	Présent	1
Score GRAS 0, score GRAS 1-3, score GRAS 4		

Annexe 16 : Stades modifiés des CCS pédiatriques selon l'IPATR ⁽¹⁵⁴⁾

Stade	Critères
I	Résection complète, RO, tumeur ≤ 200 g, absence de métastases
II	Résection complète, RO, tumeur > 200 g, absence de métastases
III	Non résécable complètement, R1 ou R2 ou inopérable
IV	Métastase à distance

Annexe 17 : Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score ou score PASS ⁽²⁵⁴⁾

PASS	point
Large Cordons / aspect diffus >10%	2
Cellules Fusiformes	2
Mitoses atypiques	2
Mitoses >3/10 HPF	2
Nécrose confluente	2
Densité élevée	2
Monotonie cellulaire	2
Invasion graisse perisurrénalienne	2
Pléomorphisme nucléaire marqué	1
Hyperchromasie	1
Invasion Vx	1
Invasion capsule	1
Un score < 4 indiquerait un phéochromocytome de potentiel bénin	
Un score ≥ 4 indiquerait un phéochromocytome de potentiel agressif	

**Annexe 18 : Grading of Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma Score
ou GAPP (257,258)**

GAPP		pts
Architecture	• Zellballen	0
	• Cordon large/ ilots taille variable	1
	• Pseudo rosette (même focalement)	1
Densité cellulaire	Basse (<150/U)	0
	Modérée (150–250/U)	1
	Augmentée (>250/U)	2
Nécrose	Présence	1
	absence	0
Invasion Vx/capsule	Présence	1
	absence	0
Ki-67	>3% ou 50 cellules/MPF (x20)	2
	>1% ou 20 cellules/MPF (x20)	1
	Rares cellules	0
Type de catécholamine (plasma/urinaire)	Norépinephrine	1
	Epinéphrine	0
	Non sécrétant	0
<p>Système de grading des tumeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • score 0-2 = tumeur bien différenciée • score 3-6 = tumeur moyennement différenciée • score 7-10 = tumeur peu différenciée 		

Annexe 19 : Score GAPP modifié ou M-GAPP ⁽²⁵⁹⁾

M-GAPP		pts
Architecture	Cordon large/ ilots taille variable ou pseudo rosette (même focalement)	1
	Zellballen	0
Nécrose	Présence	1
	absence	0
Invasion Vx/capsule	Présence	1
	absence	0
Ki-67	>3% ou 50 cellules/MPF (x20)	2
	>1% ou 20 cellules/MPF (x20)	1
	Rares cellules	0
catécholamine (plasma/urinaire)	Norépinephrine	1
	Epinephrine ou Non sécrétant	0
SDHB IHC	Perte d'expression	1
	expression	0
<ul style="list-style-type: none"> – M-GAPP score < 3 faible potentiel métastatique – M-GAPP score ≥ 3 potentiel métastatique élevé 		

Annexe 20 : Composite score PCC/PGL ou score COPP ⁽²⁶⁰⁾

COPP	Point
Taille > 7 cm	1
Nécrose focale ou confluente	1
Invasion vasculaire	1
Perte PS100	1
Perte SDHB	1
Cut off ≥ 3 = risque élevé de métastase	

Annexe 21 : Score ASES (Age, Size, Extra Adrenal location, Secretary type) ⁽²⁶¹⁾

Paramètres cliniques ASES		Score
Age	> 35 ans	0
	≤ 35 ans	1
Taille tumorale	≥ 6 cm	0
	< 6 cm	1
Siege	Surrénale	0
	Extra surrénalien	1
Type de sécrétion	Adrénaline	0
	Noradrénaline	1
Total		4
<p>Score < 2 potentiel métastatique faible Score ≥ 2 potentiel métastatique élevé</p>		

Annexe 22 : Score SGAP ⁽²⁶²⁾

Paramètres SGAP	Score
Taille tumorale > 50 mm	1
Test génétique positif	3
Age ≤ 35 ans	1
PASS ≥ 3	3
Total	8
Score 0- 2 : Risque de récurrence faible	
Score 3- 4 : Risque de récurrence intermédiaire	
Score 5- 8 : Risque de récurrence élevé	

Annexe 23 : Classification TNM UICC des phéochromocytomes ⁽²⁶⁵⁾

pT	Tumeur primitive
pT1	Tumeur < 5 cm, pas d'extension en dehors de la surrénale
pT2	Tumeur > 5 cm, OU paragangliome sympathique pas d'extension en dehors de la surrénale
pT3	Tumeur quelle que soit la taille avec envahissement local, dont le tissu adipeux extra-surrénalien
pN	Extension régionale ganglionnaire
pNx	Ganglions régionaux non évaluables
pN0	Pas d'extension ganglionnaire régionale
pN1	Métastase ganglionnaire régionale
pM	Extension métastatique à distance
Mx	Extension à distance non évaluable
M0	Absence de métastase distante
M1	Métastase à distance pM1a : métastase osseuse pM1b : métastase au ganglion lymphatique non régional, au foie ou au poumon pM1c : métastases osseuses et multiples autres sites

Stade I	T1 N0 M0
Stade II	T2 N0 M0
Stade III	T1, T2 N1 M0 T3, tout N, M0
Stade IV	tout T, tout N, M1

Annexe 24 : Classification histopronostique de l'INPC (83, 269–276)

	âge	Différenciation des cellules neurales	MKI
Histologie favorable	<de 1,5 an	Tumeur différenciée, ou en voie de différenciation	et MKI Bas ou intermédiaire
	1,5 an - 5 ans :	Tumeur en voie de différenciation	et MKI Bas
	Tout âge	<u>Sont toujours favorables</u> Ganglioneurome Ganglioneuroblastome à stroma composite riche et pauvre mélangé	
Histologie défavorable	<de 1,5 an	Soit Tumeur indifférenciée	Soit MKI haut
	1,5 an - 5 ans	Soit Tumeur indifférenciée ou peu différenciée	Soit MKI haut ou intermédiaire
	> 5 ans	Toujours défavorables	

- **Ces critères ne s'appliquent pas** aux prélèvements biopsiques ou sur pièces chirurgicales après chimiothérapie ni aux ganglioneuroblastomes à stroma composite riche et pauvre mélangé, ni aux ganglioneuromes qui sont toujours, quel que soit l'âge d'histologie favorable.

- Néanmoins ces critères s'appliquent aux neuroblastomes à stroma pauvre, et à la composante nodulaire des ganglioneuroblastomes à stroma composite riche et pauvre nodulaire.

Annexe 25 : Système international de stadification du neuroblastome ou International Neuroblastoma Staging System (INSS) ⁽⁸³⁾

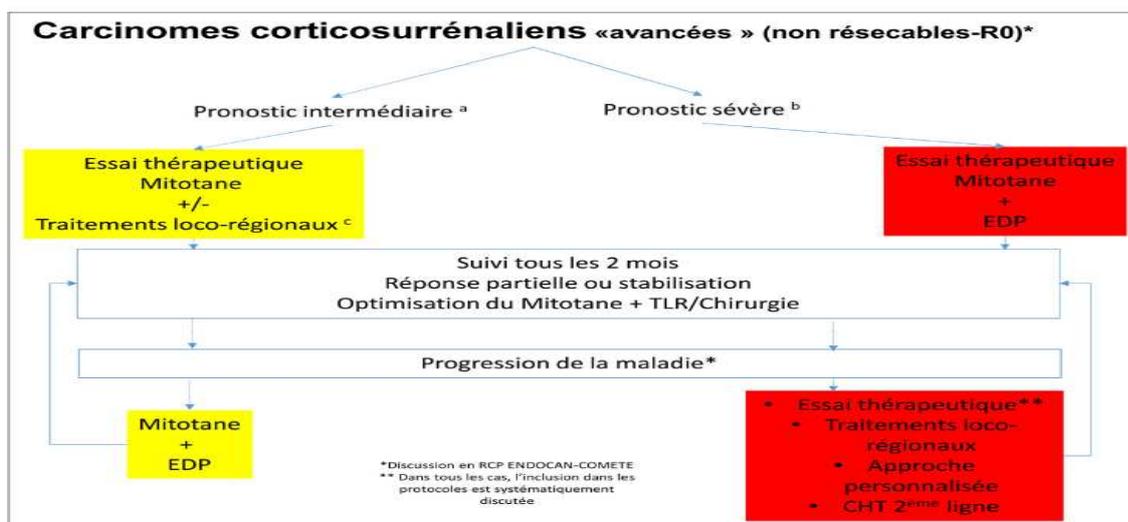
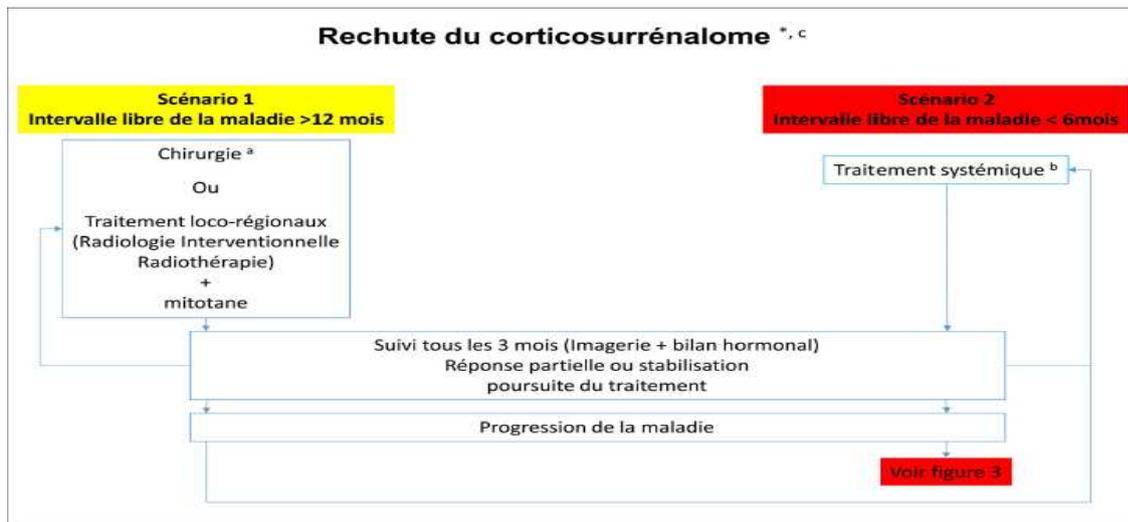
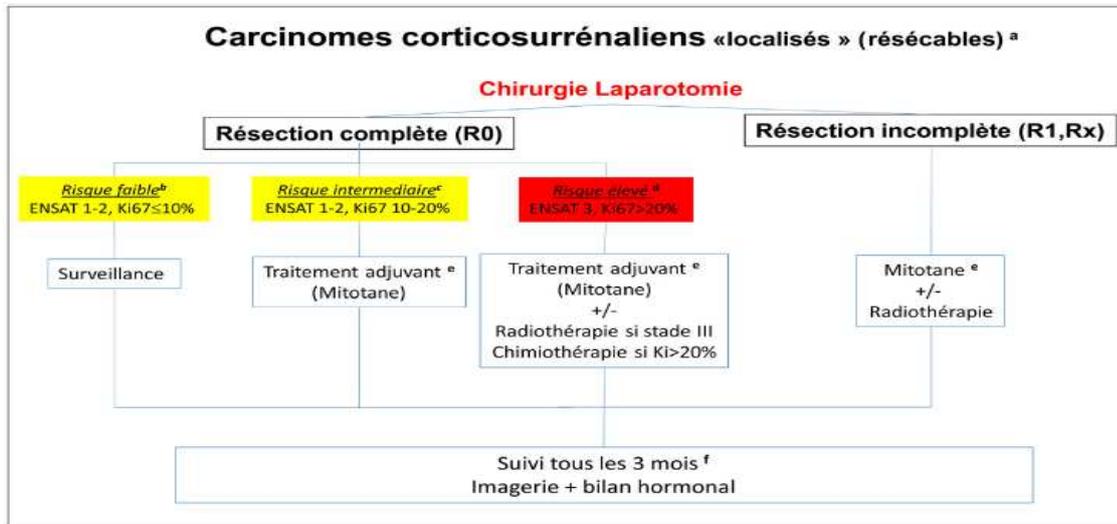
Stade	Définition
Stade 1	TNP localisée, pas de métastase ganglionnaire locale, exérèse chirurgicale complète
Stade 2A	TNP localisée, pas de métastase ganglionnaire locale, exérèse chirurgicale incomplète
Stade 2B	TNP localisée, métastase ganglionnaire ipsilatérale, exérèse chirurgicale complète
Stade 3	TNP localisée, non-opérable Et franchissant la ligne médiane ou tumeur médiane avec extension bilatérale ou tumeur localisée avec métastase ganglionnaire controlatérale
Stade 4	Tumeurs métastatiques (ganglionnaires à distance, osseuses, médullaires ...)
Stade 4S	Tumeurs survenant avant 1 an, associant un site primitif localisé à des extensions au foie, à la peau et/ou la moëlle osseuse à l'exclusion des atteintes osseuses.

Annexe 26 : INRG Staging System (INRGSS) ⁽⁸³⁾

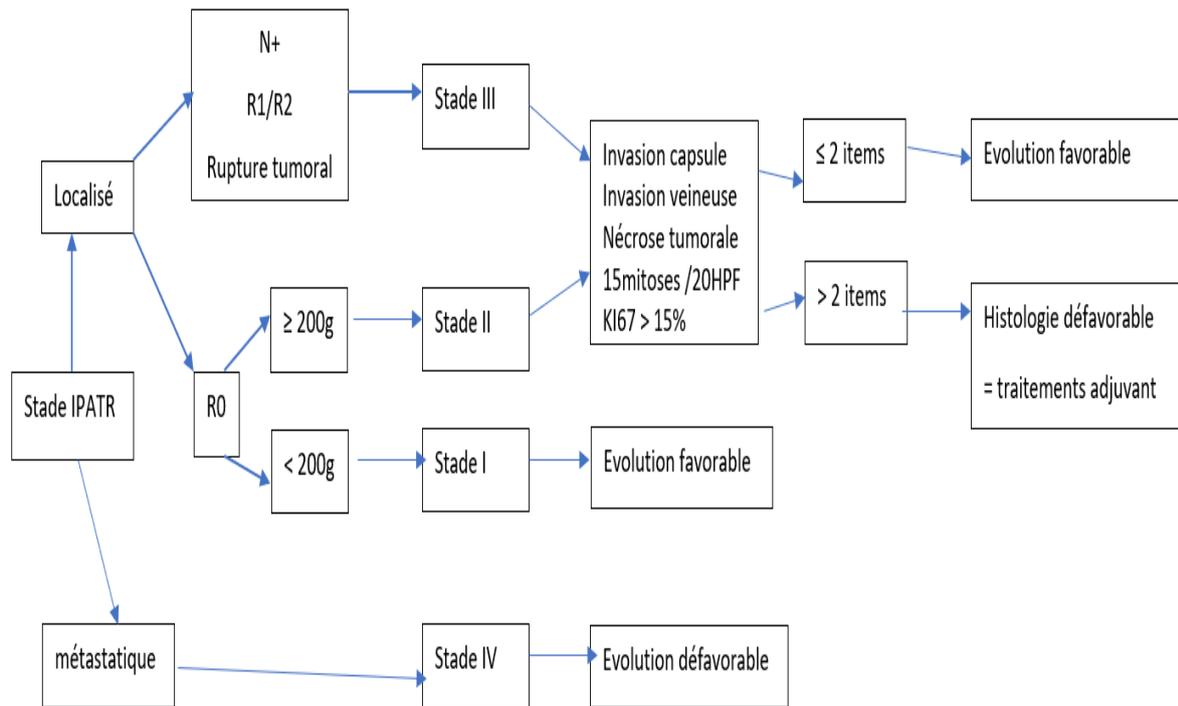
Stade	Définition
L1	tumeur localisée, sans atteinte de structure vitales, définie par les image-defined risk factors (IDRFs)
L2	tumeur localisée avec atteinte d'un seul compartiment et présence d'une image ou plus définie par les image-defined risk factors (IDRFs)
M	tumeur métastatique (sauf MS).
MS	tumeur métastatique limitée à la peau, le foie et la moelle osseuse chez les enfants âgés de moins de 18 mois.

Ce système de stadification était nécessaire parce que les critères chirurgicaux et pathologiques utilisés pour déterminer les stades INSS ne permettent pas une classification prétraitement (246).

Annexe 27 : Protocole thérapeutique des Carcinomes corticosurréniens selon la stratification du risque de récidence ⁽⁷⁷⁾



Annexe 28 : Proposition d'arbre décisionnel des tumeurs corticosurréaliennes de l'enfant (adapté de 287)



Annexe 29 : Protocoles des traitements des neuroblastome selon le risque et selon les différents groupes d'études des neuroblastomes (COG, GPOH, SIOPEN) ^(84,292-294)

groupes à risque	COG	GPOH	SIOPEN (SIOPEN HR NBL-1)
Faible	Surveillance ou Résection ou chimiothérapie si symptomatique.		
intermédiaire	chimiothérapie préopératoire puis évaluation de la réponse au traitement.		
		Chirurgie d'emblée si IDRF-. Chirurgie post chimiothérapie si IDRF+ Radiothérapie enfants > 18 mois si maladie résiduelle non résécable après la fin du traitement d'induction	
Haut	traitement intensifié : chimiothérapie / chirurgie / radiothérapie / thérapie myéloablative et greffe de cellules souches (SCT) / isotrétinoïne et immunothérapie		phase d'induction : COJEC rapide + G-CSF. chirurgie phase de consolidation : thérapie myéloablative + greffe de cellules souches SCT radiothérapie phase d'entretien : acide rétinoïque et immunothérapie anti GD2

Annexe 30 : Protocole général d'immunohistochimie

- Déparaffiner la lame dans 3 bains de xylène de 5 minutes chacun.
- Laver dans des bains d'alcool à 96 %, 80 % et 70 % pendant 5 minutes chacun.
- Rincer à l'eau distillée.
- Bloquer les peroxydases endogènes en incubant le tissu dans du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) 3% pendant 10 min.
- Rincer à l'eau distillée.
- démasquer l'antigène : immerger la lame dans du tampon, pH 9 ou 6 et incuber à 95°C dans un bain-marie pendant 30 minutes (à adapter selon le protocole du fournisseur)
- Sortir la lame à température ambiante et la laisser refroidir dans du tampon pH 9 ou 6 pendant 15 min (à adapter selon le protocole du fournisseur)
- Rincer à l'eau distillée.
- Appliquer sur le tissu l'anticorps primaire dilué pendant 1 heure en chambre humide.
- Laver 2 fois pendant 5 minutes dans le wash buffer.
- Appliquer l'anticorps secondaire (le protocole dépend du fournisseur) et appliquer le protocole standard d'immunohistochimie (HRP – Peroxyde – DAB).
- Laver 2 fois pendant 5 minutes dans le wash buffer.
- Ajouter le chromogène (DAB), laisser 10 minutes.
- Rincer à l'eau.
- Colorer à l'hématoxyline pendant 5 minutes.
- Laver à l'eau pendant 10 minutes.
- Déshydrater le tissu dans 2 bains d'alcool à 96% pendant 5 minutes chacun.
- Laver le tissu dans 2 bains de xylène pendant 2 minutes chacun.
- Monter la lame pour l'observation.

Annexe 31 : Protocole général d'hybridation in situ chromogénique (CISH)

préparation : déparaffinage / protéolyse

- incuber les lames pendant 10 min à 70 °
- passage dans le xylène puis les alcools à concentration décroissante
- Incuber les lames pendant 5 min dans peroxydase 3% (H₂O₂).
- passage dans l'eau distillée

- incuber les lames pendant 15 min à 98 ° dans la solution de prétraitement
- passage dans l'eau distille
- application de la pepsine et incuber à 37 °
- passage dans l'eau distillée
- passage dans les alcools à concentration croissante
- laisser sécher à l'air libre

dénaturation / hybridation

- pipetter 10 µl de sonde et appliquer sur l'échantillon
- mettre une lamelle 22x22 mm et sceller avec une colle
- dénaturer à 79 ° pendant 10 min
- incuber à 37° toute la nuit dans une chambre humide

post hybridation et détection

- enlever la colle
- enlever la lamelle par immersion dans le SSC
- Laver les lames pendant 5 min dans le tampon de lavage SSC (WB1) à 80 °C.
- Laver les lames dans de l'eau distillée.
- Plonger les lames dans le tampon de lavage TBS.
- Appliquez un mélange anti-DIG / DNP sur les lames et incuber pendant 15 min à 37° C
- Laver les lames dans le tampon de lavage TBS.
- Appliquer HRP / AP-Polymer-Mix et incuber pendant 15 min à 37 ° C
- Laver les lames dans le tampon de lavage TBS.
- Laver les lames dans de l'eau distillée.
- Appliquer la solution HRP-Green sur les lames.
- Incuber les lames pendant 15 min à température ambiante.
- Laver les lames pendant 2 min dans de l'eau déminéralisée ou distillée.
- Après avoir utilisé une procédure standard de montage sur tissu, les échantillons sont prêts à être interprétés au microscope à champ clair.

Le protocole est variable selon la sonde utilisée

Annexe 33 : Proposition de fiche de transmission clinique des tumeurs surrénaliennes de l'enfant

**FICHE DE RENSEIGNEMENT POUR EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE
- TUMEUR SURRENALIENNE DE L'ENFANT-**

Hôpital/ service		N° de dossier	
Date de l'intervention		Nom de l'opérateur	
Nom	Prénom	Né(e) le	/ /
Tél :	adresse		

<p>clinique <input type="checkbox"/> non fonctionnel <input type="checkbox"/> fonctionnel <input type="checkbox"/> autre</p> <p>biologie</p> <p>Scintigraphie</p> <p>Radiologie</p> <p>Traitement préopératoire : <input type="checkbox"/> aucun <input type="checkbox"/> chimiothérapie</p> <p><input type="checkbox"/> Protocole <input type="checkbox"/> autre.....</p> <p>Type prélèvement : <input type="checkbox"/> biopsie <input type="checkbox"/> surrénalectomie <input type="checkbox"/> droite <input type="checkbox"/> gauche</p> <p><input type="checkbox"/> autres prélèvements :</p> <p>Topographie de la lésion <input type="checkbox"/> corticale <input type="checkbox"/> médullaire <input type="checkbox"/> autres</p> <p>thrombose veine rénale <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>STADE</p>
<p>dimensions : surrénale = x x cm poids g</p> <p>Tumeur : H = mm L = mm Épaisseur = mm</p> <p>Infiltration</p> <p><input type="checkbox"/> capsule <input type="checkbox"/> graisse perisurrénalienne <input type="checkbox"/> organe de voisinage</p> <p>Lésion associée :</p>

Annexe 34 : Proposition de compte rendu synoptique des tumeurs corticosurréaliennes

compte rendu standardisé- Tumeur corticosurréaliennne -

Hôpital/ service		médecin traitant	
Date de réception		N° d'examen	
Nom		Prénom	M F
Né(e) le / /	Tél :	adresse	
Date intervention		fait le	
Nom du pathologiste			
clinique <input type="checkbox"/> non fonctionnel <input type="checkbox"/> fonctionnel <input type="checkbox"/> autre			
biologie			
Traitement préopératoire : <input type="checkbox"/> aucun <input type="checkbox"/> chimiothérapie <input type="checkbox"/> autre.....			
Type prélèvement : <input type="checkbox"/> biopsie <input type="checkbox"/> surrénalectomie <input type="checkbox"/> droite <input type="checkbox"/> gauche			
<input type="checkbox"/> autres prélèvements :			
Topographie de la lésion <input type="checkbox"/> corticale <input type="checkbox"/> médullaire <input type="checkbox"/> indéterminé			
adénopathie <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> nombre			
thrombose veine rénale <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
pièce: <input type="checkbox"/> orienté <input type="checkbox"/> non orientée <input type="checkbox"/> fraîche <input type="checkbox"/> fixée			
dimensions : surrénale =x x cm		poids g	
Tumeur : H =mm L =..... mm Épaisseur =..... mm			
Aspect <input type="checkbox"/> unique <input type="checkbox"/> multiple <input type="checkbox"/> pas de Tumeur repérable			
Infiltration <input type="checkbox"/> capsule <input type="checkbox"/> graisse perisurréaliennne <input type="checkbox"/> organe de voisinage			
Lésion associée : <input type="checkbox"/> hyperplasie corticale <input type="checkbox"/> type			
<input type="checkbox"/> atrophie corticale			
<input type="checkbox"/> autres			
Type histologique		Codification OMS	
% cellules oncocytaires			
Index mitotique			
IHC : SF1	P53	B-Caténine	MSI
KI67 %			
Score histopronostique:(détails en page 2)			
Score de Weiss			
Score de Aubert			
Score d'Helsinki			
Réticuline			
Score LWB			
Score de Wieneke (AFIP)			
Grade			
S GRAS			
pTNM (UICC/ ENETS)		TNM 2015 (mENETS)	

Tumeurs corticosurréaliennes					
Item	de l'adulte			de l'enfant	
	Weiss	Aubert	Helsinki	Item	Wieneke
Grade nucléaire				Poids > 400g	
				Taille > 10,5 cm	
Mitoses > 5/50HPF				Mitoses > 15/20HPF	
Mitoses anormales				Mitoses atypiques	
Nécrose tumorale				Nécrose tumorale	
>1/3 Architecture diffuse				Invasion capsulaire	
< 25% de cellules claires				Invasion veineuse	
effraction capsulaire				Invasion VCI	
Invasion sinusoides				Extension à la graisse péri- surrénalienne, tissus mous et/ou organes adjacent	
Invasion veineuse					
Ki 67 %					
TOTAL					

tumeur oncocytaire de la surrénale		
Score de Lin-Weiss-Bisceglia (LWB)	item	o/n
Malin	> 5 mitoses /50HPF	
	Mitoses atypiques	
	invasion veineuse	
Malignité incertaine	T>10cm	
	Poids >200g	
	Nécrose tumorale	
	Invasion capsulaire	
Bénin	Aucuns des critères cités	

pathologiste (s)
signature (s)

Annexe 35 : Proposition de compte rendu synoptique des phéochromocytomes

compte rendu standardisé- phéochromocytome -

Hôpital/ service		médecin traitant	
Date de réception		N° d'examen	
Nom	Nom de jeune fille	Prénom	M F
Né(e) le / /	Tél :	adresse	
Date intervention		fait le	
Nom du pathologiste			

Clinique <input type="checkbox"/> non fonctionnel <input type="checkbox"/> fonctionnel Biologie <input type="checkbox"/> norépinephrine <input type="checkbox"/> épinéphrine <input type="checkbox"/> dopamine Scintigraphie MIBG Traitement préopératoire : <input type="checkbox"/> aucun <input type="checkbox"/> chimiothérapie <input type="checkbox"/> autre..... Type prélèvement : <input type="checkbox"/> biopsie <input type="checkbox"/> surrénalectomie <input type="checkbox"/> droite <input type="checkbox"/> gauche <input type="checkbox"/> autres prélèvements : Topographie de la lésion <input type="checkbox"/> corticale <input type="checkbox"/> médullaire <input type="checkbox"/> indéterminé Adénopathie <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> nombre
--

pièce: <input type="checkbox"/> orienté <input type="checkbox"/> non orientée <input type="checkbox"/> fraîche <input type="checkbox"/> fixée dimensions : surrénale = x x cm poids g Tumeur : H = mm L = mm Épaisseur = mm Aspect <input type="checkbox"/> unique <input type="checkbox"/> multiple <input type="checkbox"/> pas de Tumeur repérable Infiltration <input type="checkbox"/> capsule <input type="checkbox"/> graisse perisurrénalienne <input type="checkbox"/> organe de voisinage Lésion associée : <input type="checkbox"/> hyperplasie médullaire <input type="checkbox"/> autres
--

Type histologique	Codification OMS
Globules hyalins <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Richesse vasculaire <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Scores histopronostiques :	
PASS =	COPP =
GAPP =	ASES =
• Grade	
M-GAPP	SGAP
Immunohistochimie	KI67 %
Chromogranine	PS100
Screening	
SDHB	SDHA FH MAX CAIX

Pathologiste (s)

Signature (s)

Annexe 36 : Proposition de compte rendu synoptique des tumeurs neuroblastiques périphériques

compte rendu standardisé- Tumeurs neuroblastiques périphériques -

Hôpital/ service	médecin traitant
Date de réception	N° d'examen
Nom	Prénom
Né(e) le / / Tél :	adresse
Date intervention	M F
Nom du pathologiste	fait le

clinique non fonctionnel fonctionnel

biologie taux LDH VMA

scintigraphie MIBG

Traitement préopératoire : aucun chimiothérapie autre.....

Type prélèvement : biopsie surrénalectomie droite gauche

autres prélèvements :

adénopathie oui non nombre

pièce: orienté non orientée fraîche fixée

dimensions : surrénale = x x cm **poids** g

Tumeur : H =mm L = mm Épaisseur = mm

Aspect unique multiple pas de Tumeur repérable

Infiltration capsule graisse perisurrénaliennne organe de voisinage

Lésion associée :

Type histologique	Codification OMS
Catégorie histopronostique selon l'INPC :(détails en page 2)	
Immunohistochimie	
PHOX2B	
NMYC	CMYC
	ATRX
	TERT
	ALKD5F3
Hybridation In Situ (détails en page 2)	
statut Nmyc	
statut chr 2	

catégorie histopronostique selon l'INPC				
Type histologique et Différenciation cellulaires	Neuroblastome	Indifférencié		
		Peu différencié		
		En voie de différenciation		
	Ganglioneuroblastome	Mixte		
		Nodulaire	classique	
			multinodulaire	
	ganglioneurome	Mature		
Maturant				
Age	<de 1,5 an			
	1,5 an - 5 ans			
	1,5 an - 5 ans			
index mitotique et caryorhexique (MKI)	Haut			
	Intermédiaire			
	Bas			

type de sonde nombre de noyaux comptés nombre de spot NMYC nombre de spot contrôle Chr 2 rapport NMYC/ contrôle Chr 2	fournisseur
---	-------------

pathologiste (s)

signature (s)

Résumé

La pathologie surrénalienne est rare du point de vue anatomopathologique. Cette « rareté » engendre certaines difficultés diagnostiques pour le pathologiste non expérimenté.

L'objectif principal de notre étude est la résolution des problèmes diagnostiques des tumeurs surrénaliennes. La démarche diagnostique consiste à :

- Déterminer la nature primitive ou secondaire de la lésion ;
- Déterminer l'origine corticosurrénalienne ou médullosurrénalienne
- Préciser les paramètres histopronostiques pour chaque type histologique.

Notre étude a porté sur une série descriptive, multicentrique, prospective, de 167 tumeurs surrénaliennes (103 adultes, 64 enfants), colligées dans les services d'Anatomie pathologiques des CHU Douéra, CHU Mustapha et EHS CPMC, sur une période de 3 ans (Janvier 2017 –décembre 2019)

Les caractéristiques anatomo-cliniques et les facteurs pronostiques ont été étudiés pour l'ensemble des cas.

Dans notre série, les types histologiques les plus fréquents sont les tumeurs neuroblastiques périphériques (33,5%) suivis par les tumeurs corticosurrénaliennes (30,6%) puis les phéochromocytomes (25,7%) ainsi que d'autres tumeurs plus rares.

Nous avons introduit l'anticorps anti PHOX2B pour le diagnostic des sous types histologiques des TNP, ainsi que pour quantifier l'infiltration de la moelle osseuse pour les cas métastatiques. Nous avons introduit la recherche du statut NMYC et 1p36 par hybridation in situ, pour tous les neuroblastomes de notre série. Nous avons utilisé les anticorps anti Nmyc, Cmyc, ATRX et ALK (D5F3) pour les neuroblastomes « ultra haut risque ». Nous avons intégré le nomogramme de l'INRG pour les neuroblastomes.

Nous avons appliqué, selon le type histologique, les scores histopronostiques des tumeurs corticosurrénaliennes.

Nous avons introduit l'Histaldoscore pour le diagnostic anatomopathologique d'adénome de Conn, en intégrant les anticorps Anti CYP11B1 et CYP11B2.

Dans notre série, les phéochromocytomes du cluster 1 « pseudo hypoxique » sont plus fréquent avant 35 ans, alors ceux du cluster 2 « voie des kinases » sont plus fréquent après 35 ans. Nous avons introduit, le screening génétique par « IHC moléculaire » des gènes SDHB, SDHA et FH qui a permis de déceler 4 patients.

Notre étude, valide l'algorithme séquentiel que nous avons proposé, utilisant les anticorps anti EMA puis SF1 et Chromogranine, qui permet de régler les problèmes diagnostiques des tumeurs surrénaliennes, avec une VPP de 99% et une VPN de 100%.

Mots clés : Néoplasies corticosurrénaliennes*/anatomie pathologie, Néoplasies corticosurrénaliennes*/ classification, adénome corticosurrénalien, carcinome corticosurrénalien, phéochromocytome* / anatomie pathologie, neuroblastome* / anatomie pathologie, neuroblastome* / classification.

Abstract

Adrenals tumors are uncommon from pathologist point of view. This may cause diagnostic difficulties for the inexperienced pathologist.

the main objective of this study is to avoid the diagnostic pitfalls of adrenal tumors. The diagnostic process determines:

- whether the tumor is primary or metastatic.
- if the lesion is from the adrenocortical or adrenal medulla
- the histopronostic parameters for each histological type.

Our study focused on a descriptive, multicenter series of 167 adrenal tumors (103 adults, 64 children), collected in the pathological anatomy departments of the Douéra University Hospital, Mustapha University Hospital and EHS CPMC, over a period of 3 years (January 2017 –December 2019)

In our series, the most frequent histological types are peripheral neuroblastic tumors (33.5%) followed by adrenocortical tumors (30.6%) then pheochromocytomas (25.7%) as well as other rarer tumors.

we introduced PHOX2B antibody to the diagnosis of histological subtypes of peripheral neuroblastic tumors and to quantify bone marrow infiltration for metastatic cases. We introduced NMYC and 1p36 status by using in situ hybridization, for all our neuroblastomas. we use anti-Nmyc, Cmyc, ATRX and ALK (D5F3) antibodies to define "ultra-high risk" neuroblastomas. We integrated the INRG nomogram for neuroblastomas.

Depending on the histological type, the histopronostic scores for adrenocortical tumors are specified. We introduced the Histaldoscore for the pathological diagnosis of Conn's adenoma, by integrating Anti CYP11B1 and CYP11B2 antibodies.

In our series, group 1 "pseudo hypoxic" pheochromocytomas are more common in patients under 35 years, while those of group 2 "kinase pathway" are more frequent over 35 years. We introduced genetic screening by "molecular IHC" of the SDHB, SDHA and FH genes, which allowed the detection of 4 patients.

Our study validates our proposed sequential algorithm, using EMA then SF1 and Chromogranin antibodies, which resolve the diagnostic problems of adrenal tumors, with a PPV of 99% and an NPV of 100%.

MESH Terms: Adrenal Cortex Neoplasms* / pathology, Adrenal Cortex Neoplasms* / classification, Adrenocortical Adenoma, Adrenocortical Carcinoma, Pheochromocytoma* / pathology, Neuroblastoma* / pathology, Neuroblastoma* / classification.

ملخص

أورام الغدة الكظرية غير شائعة من وجهة نظر أخصائي علم الأمراض. وهذا قد يسبب صعوبات تشخيصية

الهدف الرئيسي من دراستنا هو حل المشاكل التشخيصية لأورام الغدة الكظرية. تحدد عملية التشخيص

ما إذا كان الورم أولي أم منتشر

إذا كانت الآفة من قشر الكظر أو نخاع الغدة الكظرية

المعلومات النذير لكل نوع

دراستنا ركزت على سلسلة وصفية متعددة المراكز، مكونة من 167 ورماً في الغدة الكظرية (103 بالغين و64 طفلاً)، تم جمعها في أقسام التشريح المرضي، على مدى 3 سنوات

((يناير) 2017 – ديسمبر 2019

الأنواع النسيجية الأكثر شيوعاً هي أورام الخلايا العصبية المحيطة (33.5%) تليها أورام قشر الكظر (30.6%) ثم أورام القوائم (25.7%) بالإضافة إلى أورام أخرى نادرة

PHOX2B بالإضافة إلى تشخيص أنواع الأرومة العصبية المحيطة، لقياس تسلسل نخاع العظم للحالات النقيية لتحديد الأورام الأرومية العصبية "عالية الخطورة". لقد ALK (D5F3) و ATRX و Cmyc و Nmyc باستخدام التجهيز في الموقع، لـ 1p36 و NMYC الكيمياء. لقد قدمنا حالة

للأورام الأرومية العصبية INRG قمنا بدمج الرسم البياني

اعتماداً على النوع النسيجي، يتم تحديد درجات التشخيص النسيجي لأورام قشر الكظر

من خلال دمج الأجسام المضادة لـ Histaldoscore و CYP11B2 و CYP11B1 و Conn لتشخيص المرضي للورم

أكثر شيوعاً فوق 35 عاماً cluster 2 أكثر شيوعاً في المرضى الذين تقل أعمارهم عن 35 عاماً، في حين أن cluster 1 تعد ورم القوائم

مما سمح باكتشاف 4 مرضى، SDHB و SDHA و FH و "لجينات IHC" لقد قدمنا الفحص الجيني بشكل روتيني بواسطة

والتي تعمل على حل المشكلات التشخيصية لأورام، Chromogranin و SF1 ثم الأجسام المضادة EMA تتحقق دراستنا من صحة الخوارزمية التسلسلية المقترحة، باستخدام

بنسبة 100 NPV بنسبة 99% و PPV الغدة الكظرية، مع