



Royaume du Maroc  
Université Mohammed V  
Faculté de Médecine et de Pharmacie -  
RABAT



N° : MS35/22

# MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme national de spécialité en  
**CHIRURGIE PEDIATRIQUE**

## **Corticosurrénalome malin chez l'enfant : Aspects cliniques et thérapeutiques**

Présenté par :

**Dr. Hadir Meryem**

Sous la direction de :

**Professeur KISRA Mounir**

**Année 2022**

## *Remerciements*

*Je tiens à remercier mon directeur de mémoire Pr KISRA pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger ce travail. Nous portant une grande considération pour votre extrême gentillesse et pour vos qualités professionnelles.*

*Veillez trouver mes maîtres dans ce travail le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance pour votre enseignement et dévouement je vous serai éternellement reconnaissante*

## SOMMAIRE :

I. Introduction .....	1
II. Matériels et méthodes .....	3
III. Résultats .....	7
1. Observations : .....	8
2. Analyse des résultats : .....	12
IV. Discussion .....	15
A. Epidémiologie : .....	16
1. Incidence : .....	16
2. Sex-ratio : .....	16
3. La localisation : .....	16
B. Tumorigenèse et aspect génétique : .....	16
1. Forme sporadique : .....	16
C. Aspects cliniques : .....	18
1. Tumeurs sécrétantes : .....	18
2. Tumeurs non sécrétantes : .....	21
3. Formes métastatiques : .....	22
D. Aspects biologiques : .....	22
1. Signes non hormonaux : .....	22
2. Signes hormonaux : .....	23
E. Aspects radiologiques : .....	24
1. Echographie abdominale : .....	24
1. TDM thoraco-abdomino-pelvienne : .....	25
2. Imagerie par résonance magnétique : .....	26
3. La tomographie par émission de positons : .....	27
F. Aspects anatomopathologiques : .....	28
1. Aspect macroscopique : .....	29

2. Aspect microscopique :.....	29
3. Immunohistochimie :.....	30
4. Le diagnostic de malignité :.....	31
G. Classifications :.....	32
H. Diagnostic différentiel :.....	33
I. Traitement :.....	34
1. Traitement chirurgical : .....	34
1.1 Préparation préopératoire du malade : .....	34
1.2 Surrénalectomie par laparotomie : .....	35
a. Voies d’abord :.....	35
b. Geste surrénalien :.....	37
1.3 Surrénalectomie par laparoscopie : .....	37
a. Techniques opératoires :.....	37
b. Le geste surrénalien :.....	39
2. Le mitotane : .....	40
3. La chimiothérapie : .....	40
4. La radiothérapie : .....	40
5. La thérapie ciblée :.....	40
6. Les indications thérapeutiques :.....	41
J. Pronostic : .....	41
V. Conclusion .....	42
VI. Résumés .....	42
VII. Bibliographie.....	42

# **I. INTRODUCTION**

Le corticosurréalome malin est une tumeur rare du cortex surrénalien, son incidence est d'environ un à deux nouveaux cas par million d'enfants par an. La distribution des âges montre deux pics : le premier dans la petite enfance et le second entre 40 et 50 ans.

La symptomatologie clinique est variable dépend du type de la synthèse hormonale développée par le tissu tumoral.

C'est une tumeur gravissime qu'elle soit fonctionnelle ou non, et peut s'intégrer dans le cadre des syndromes de prédisposition génétique, comme le syndrome de Li et Fraumeni et de Beckwith Wiedemann.

La résection tumorale à un stade précoce est un élément de bon pronostic, et reste le moyen thérapeutique le plus efficace.

Notre étude porte sur six cas de corticosurréalomes malins colligés au service de chirurgie A à l'hôpital d'enfants de Rabat entre 1992 et 2020 en les comparant avec les données de la littérature, mettant en évidence les différentes présentations clinique, biologiques, et radiologiques retrouvées, ainsi que les différentes prises en charge proposées.

## **II. MATERIELS ET METHODES**

Il s'agit d'une étude rétrospective regroupant les cas de corticosurréalome malin qui ont été hospitalisés au service de chirurgie viscérale et tumorale (A) de l'hôpital d'enfants de Rabat.

Cette étude a été réalisée sur une période de 28ans du mois de janvier 1992 à juillet 2020. Durant cette période le service a reçu six cas de corticosurréalome malin.

Pour l'étude des dossiers de ces enfants nous nous sommes basés sur le recueil des informations suivantes :

- Sur le plan anamnestique :
  - ✓ L'âge
  - ✓ Le sexe
  - ✓ L'origine
  - ✓ La fratrie
  - ✓ Les antécédents personnels
  - ✓ Les antécédents familiaux : cas de corticosurréalome familial
  - ✓ Les signes fonctionnels : Les signes d'hyperandrogénie, les signes d'hypercorticisme, les signes d'hyperaldostéronisme, masse abdominale
- La date de début des symptômes
- Sur le plan clinique :
  - ✓ Examen général
  - ✓ Examen cutané : rechercher une pilosité pubienne, un hirsutisme, des vergetures, une acné
  - ✓ Examen abdominal : Masse abdominale, et apprécié sa localisation, sa taille, ses limites



- ✓ Examen des organes génitaux externes
- ✓ Examen des aires ganglionnaires

- Sur le plan biologique et hormonal
  - ✓ Dosage du cortisol : cortisolémie de 8h, cortisol libre urinaire, ACTH, test de freinage à la dexaméthasone.
  - ✓ Aldostérone, la kaliémie, activité rénine plasmatique
  - ✓ La testostérone, déhydroandrostérone, 17-hydroxyprogestérone, le sulfate de déhydroépiandrostérone.
- Examens complémentaires :
  - ✓ Radiologiques et fonctionnelles
- Sur le plan thérapeutique :
  - ✓ Voie d'abord chirurgicale
  - ✓ Technique chirurgicale effectuée
  - ✓ Complications post opératoires
  - ✓ Résultat anatomopathologique
  - ✓ Chimiothérapie
- Sur le plan évolutif
  - ✓ Survie, rémission, récurrence, décès

### **III. RESULTATS**

## 1. Observations :

N°	Âge et sexe	Antécédents	Motif d'hospitalisation	Examen clinique	EXAMEN PARACLINIQUE	Traitement ANAPATH	Suivi
1	2ans et demi fille	RAS	Puberté précoce	Ex.général : P : 18kg +4DS T :96cm Voix rauque Ex.abdominal masse allant de l'hypochondre droit au flanc droit. Ex OGE : hypertrophie clitoridienne et des grandes lèvres Pilosité pubienne stade 4de Tanner	Bilan hormonal : -D4androsténedione : 9,81ng/ml(élevé) -SDHEA :1590ng/ml (Élevé) -Testostéronémie : 5,7ng/ml (élevé) Bilan radiologique : -Age osseux : 6ans -TDM abdominale : masse surrénalienne polylobée, hypervascularisée, zones de nécrose d'allure maligne en faveur d'un corticosurréalome	-Exérèse tumorale totale -Anapath : Carcinome corticosurrénalien Score de Weiss 4	Récidive avec métastase hépatique après 4 mois du post opératoire suivie décès de la patiente
2	6ans garçon	RAS	Distension abdominale Douleur de l'hypochondre droit	Ex général : P : 19kg T :112cm TA : 10/7 Ex abdominal : masse abdominale allant de l'hypochondre droit au flanc droit avec contact lombaire, dure non douloureuse	-Bilan hormonal : non réalisé par manque de moyens financiers -Bilan radiologique : Écho abdominale : masse rétropéritonéale avec zones de calcifications et thrombose de la VCI TDM thoraco abd : corticosurréalome	-chimiothérapie -chirurgie	Perdu de vue

				Ex OGE : pilosité pubienne, verge mesurant 5cm×2cm Testicules de position et taille normales	malin droit avec localisation secondaire hépatique et pulmonaire		
3	2ans et demi fille	RAS	Puberté précoce Signes d'hyperandrogénie	Ex général : P :18kg + 4DS T :1m +3DS Voix rauque EX abdominal : RAS Ex cutané : Acné, hirsutisme, obésité facio tronculaire Ex OGE : hypertropie clitoridienne Pilosité pubienne stade 3 de Tanner	-Bilan hormonal : -SDHEA : 800 ng/ml (élevé) -Bilan radiologique : -echo abdominale : lésion de la surrenale droite tissulaire -TDM abdominale : masse de la loge surrenalienne droite	-Exérèse tumorale totale -Anapath : corticosurréalome malin, score de Weiss 3 -Chimiothérapie : 4 cures ONSET, solumédrole, VP16, carboplatine	Rémission complète
4	11 mois fille	-Opérée pour un carcinome du plexus choroïde+chimiothérapie -suiive pour LCH bilatérale	Découverte fortuite lors de la prise en charge de sa tumeur cérébrale	-Examen général : P :8kg-1DS T :76cm-1DS TA :10/8cmhg -Examen abdominal : normal -Examen des OGE : Hypertrophie clitoridienne et des grandes lèvres, pilosité pubienne stade 2 de Tanner, hirsutisme	-Bilan hormonal : Testostéronémie : 7,70 ng/ml (élevé) -Bilan radiologique : -Age osseux : 1 an et 6mois -Echo abdominale : lésion surrenalienne droite tissulaire hypervascularisée -TDM abdominale : Corticosurréalome malin	-Exérèse tumorale totale -Anapath : corticosurréalome malin, score de Weiss 5	Rémission complète

5	5ans fille	RAS	Hyperandrogénie	<p>-Examen général : P :24kg+4DS T :12cm+3DS Obésité facio tronculaire, hirsutisme, acné</p> <p>-Examen abdominal : normal</p> <p>-Examen des OGE : hypertrophie clitoridienne et des grandes lèvres, pilosité pubienne stade 4 de Tanner</p>	<p>-Bilan hormonal : 17hydroxyprogestérone : 19,8mmol/l(élevé) Testostéronémie : 64,39nmol/l(élevé) Cortisolémie de 8h : 706,68nmol/l(élevé)</p> <p>-Bilan radiologique : Echo abdominale : corticosurrénalome gauche TDM abdominale et thoracique : corticosurrénalome gauche avec micronodules pulmonaire</p>	<p>-Exérèse tumorale totale -Anapath : corticosurrénalome malin, score de Weiss 7 -Chimiothérapie : 4 cures d'étoposide, carboplatine, cyclophosphamide, doxorubine</p>	Décédée
6	1an et 1mois fille	Hospitalisée à la naissance en service de néonatalogie pour infection néonatale	Distension abdominale, pilosité pubienne	<p>-Examen général : P :9kg normal T :71cm normale</p> <p>-Examen abdominal : distension abdominale</p>	<p>-Bilan hormonal : Testostéronémie : 5,33 ng/ml (élevé)</p> <p>-Bilan radiologique Echo abdominale : masse interhépto-</p>	<p>-Exérèse tumorale totale -Anapath : corticosurrénalome malin, score de Weiss 9</p>	Rémission complète

				-Examen des OGE : hypertrophie clitoridienne et des grandes lèvres avec pilosité pubienne stade 3 de Tanner	rénale droite lobulée, tissulaire,bien limitée TDM abdominale : corticosurréalome malin droit	-Chimiothérapie : 4 cures de VP16, carboplatine	
--	--	--	--	--	---	---	--

## 2. Analyse des résultats :

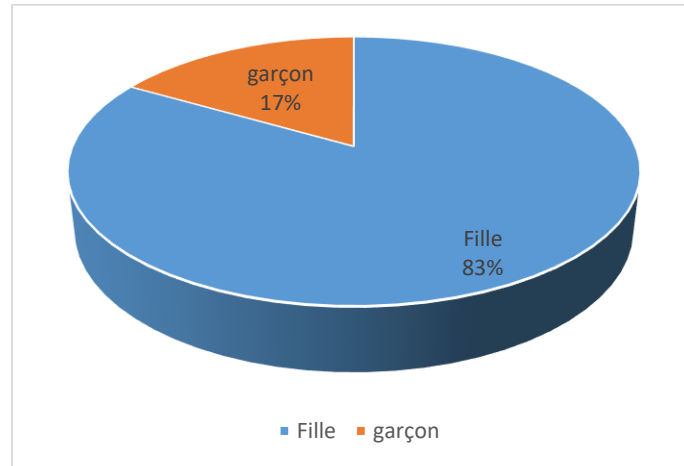
### B.1. Epidémiologie :

#### a. Age au moment du diagnostic :

Au moment du diagnostic, nos patients avaient un âge compris entre 1 an et 5 ans.

#### b. Le sexe :

5 filles et 1 garçon avec un sex ratio de 0,2.



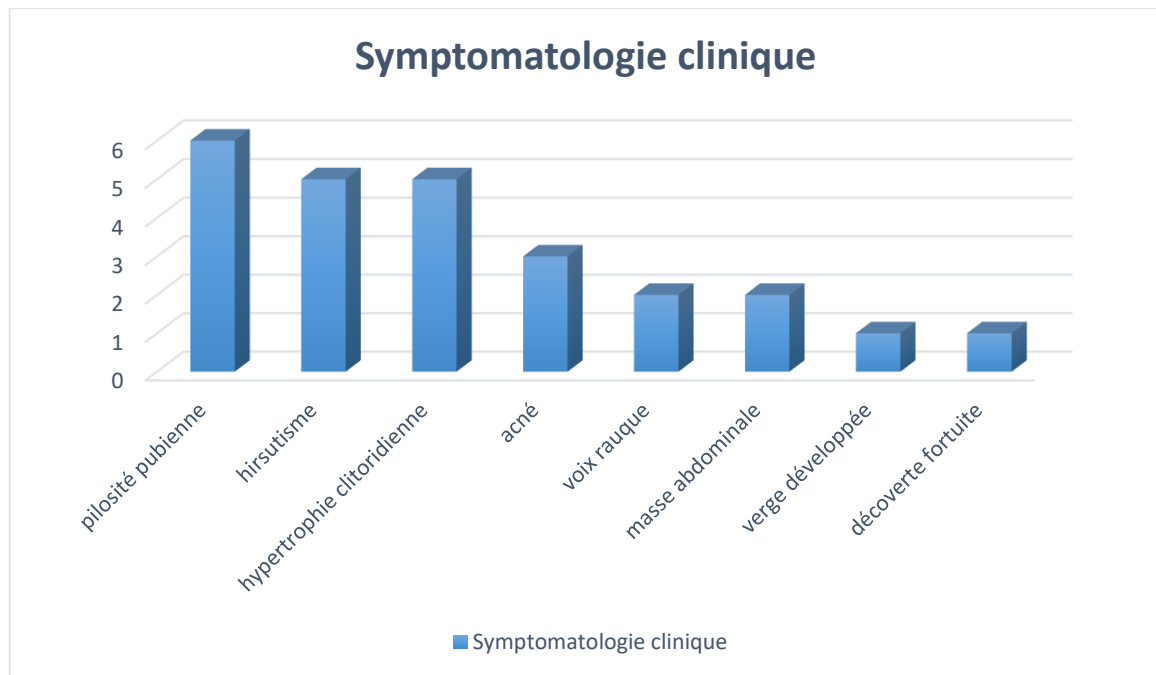
### B.2. Clinique :

#### a. Symptomatologie :

Nos 6 patients ont présenté les tableaux cliniques suivants :

- Pilosité pubienne chez tous les patients
- Hirsutisme et hypertrophie clitoridienne chez 5 filles
- La voix rauque chez 2 filles
- L'acné était présente chez 3 patients
- Masse abdominale chez 2 patients
- Verge développée chez un garçon
- La découverte de la tumeur était fortuite chez une patiente





#### b. Examen clinique :

- L'examen abdominal a mis en évidence la présence de masse abdominale chez 3 patients
- Les signes de virilisation ont été noté chez tous les patients
- Les signes d'hyperandrogénie étaient présents chez 2 malades

### B.3 Paraclinique :

#### a. Bilan hormonal :

A été réalisé chez tous nos patients sauf dans un cas par manque de moyens financiers ;

Ce bilan comprenait le dosage : des androgènes, du cortisol sérique de 8h, des oestrogènes, ACTH, minéralocorticoïdes

Dans notre série tous les patients avaient un taux élevé des androgènes

#### b. Bilan radiologique

- L'échographie abdominale a été réalisée chez tous nos patients dans le cadre du diagnostic et du suivi
- Le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec et sans injection de produit de contraste a été réalisé chez tous nos malades permettant le diagnostic de la tumeur et la mise en évidence des métastases, dans notre étude on note la présence de métastases hépatique dans un cas et pulmonaire dans 2 cas.

#### B.4. Traitement :

Tous nos malades ont bénéficié d'une exérèse tumorale totale par voie d'abord antérieure, sauf le patient qui a été perdu de vue avant le geste opératoire

#### B.5. Classification anathomopathologique :

Les 5 patients opérés avaient respectivement un score de Weiss : 4, 3, 5, 7, 9

#### B.6. Chimiothérapie

Patient	Cure de chimiothérapie
N°3	4 cures de : ONSET, VP16, carboplatine, solumédrole
N°5	4 cures de : etoposide, carboplatine, cyclophosphamide, doxorubine
N°6	3 cures VP16, carboplatine

#### B.7. Les suites opératoires :

En post opératoire les patients ont bénéficié d'une surveillance clinique et radiologique.

L'évolution a été marquée par la rémission complète chez 3 malades, 2 décès, et 1 perdu de vue.

## **IV. DISCUSSION**

## **A. Epidémiologie :**

### **1. Incidence :**

L'incidence du corticosurréalome malin est bimodale avec deux pics : le premier dans la petite enfance particulièrement avant l'âge de 5 ans, et un deuxième pic dans la quatrième décennie [1], ce qui concorde avec notre étude dont 5 cas avaient un âge moins de 5 ans correspondant à 83,3%.

Cette variation dans l'incidence laisse supposer qu'il peut s'agir de deux maladies différentes ayant un pronostic différent [2].

### **2. Sex-ratio :**

Le sex-ratio est variable selon l'âge de diagnostic de la maladie, avec une nette prédominance féminine surtout chez les enfants de moins de 3ans (ratio : 1,7/1), et plus de 13 ans (ratio : 6,2/1) [3].

Notre étude confirme la prédominance féminine avec 5filles et un garçon.

### **3. La localisation :**

Le corticosurréalome peut siéger à droite ou à gauche, aucune étude ne retrouve une dominance de côté [4,5]. Notre étude retrouve 5 cas de corticosurréalomes droits et un seul cas à gauche.

## **B. Tumorigenèse et aspect génétique :**

### **1. Forme sporadique :**

Les corticosurréalomes malins sont le plus souvent de caractère sporadique, dont 90% surrexpriment le facteur de croissance IGF2. Cela est due à un réarrangement spécifique du locus du gène IGF2 dans la région 11p15, avec une

duplication de l'allèle paternel et une perte de l'allèle maternel [6]. Un quart des corticosurrénales présentent des mutations somatiques inactivatrices de TP53 [7].

De nouvelles méthodes génétiques ont été développées pour l'analyse des tumeurs, portent sur l'expression des gènes (transcriptome), des microARN, des anomalies chromosomiques, et des anomalies de méthylation de l'ADN [8,9]. L'étude génomique du corticosurrénales est en cours [10]

## **2. Les formes syndromiques :**

Dans des cas exceptionnels le corticosurrénales peut s'intégrer dans le cadre des formes syndromiques de prédisposition génétique :

- Syndrome de Beckwith-Wiedemann associe des anomalies congénitales avec une macroglossie, hémihyperplasie, omphalocèle, hypoglycémie, et la prédisposition à certaines tumeurs embryonnaires. Ce syndrome est dû à une anomalie chromosomique de la région  $11p15$  qui contient de régions codantes à l'IGF2.
- Syndrome de Li-Fraumeni se caractérise par la survenue de cancers familiaux notamment les sarcomes, les cancers de sein, cancers cérébraux et du plexus choroïde, et les hémopathies malignes, liés à une mutation du gène TP53 [6]. La recherche de la mutation du gène TP53 est fortement recommandé chez tout enfant atteint de corticosurrénales [11,12].

Dans notre série on note la découverte fortuite de corticosurrénales malin chez une fille porteuse d'une tumeur du plexus choroïde.

- Certaines études ont rapporté des cas rares de corticosurrénales s'intégrant dans le cadre du syndrome de polypose familiale colique, du syndrome de Lynch, et de la néoplasie endocrinienne multiple [6].

## **C. Aspects cliniques :**

### **1. Tumeurs sécrétantes :**

C'est la forme la plus fréquente et représente 90% des cas, il s'agit d'un syndrome de virilisation associé à un syndrome d'hypersécrétion des hormones surrénaliennes, ou d'un tableau de féminisation, sans oublier les formes mixtes [13]. Dans notre étude tous nos patients présentaient une forme sécrétante.

#### **a. Tumeurs virilisantes :**

Dans la plus importante série publiée, Michalkiewicz et al ont repris les données de 254 enfants enregistrés [3].

- 55% des cas présentaient des signes de virilisations :
  - La pilosité pubienne, l'hirsutisme, l'acné, la voix rauque, l'accélération de la croissance, l'hypertrophie clitoridienne, l'augmentation de la taille du pénis.
- 29% avaient des signes mixtes.

Dans notre série tous nos patients avaient une pilosité pubienne développée, 2 filles présentaient un hirsutisme, 5 filles présentaient une hypertrophie clitoridienne, le seul garçon présentait une verge développée. L'acné était présente chez 2 patients, la voix rauque chez 2 patients, et une taille supérieure à 3 DS chez 2 patients.

#### **a.1. Modification des organes génitaux externes :**

- Chez la fille ça se traduit par une hypertrophie clitoridienne, une aménorrhée primaire, hypertrophie des grandes lèvres associée à une hyperpigmentation. Les orifices urétéraux et vaginaux sont normaux.
- Chez le garçon on note un tableau de pseudopuberté précoce avec un développement de la verge entre 4 à 10 cm, des testicules normaux.

#### a.2. Caractères sexuels secondaires :

- La pilosité pubienne reste un signe commun pour les deux sexes.
- L'hirsutisme est très souvent retrouvé
- La raucité de la voix est rapportée : 32.5% des cas chez RIBEIRO [14], 50% pour SABBAGA [5], et 55% chez SANDRINI [4]

#### a.3. Modification de la croissance :

Due à l'action des androgènes sur la croissance staturo-pondérale, retrouvant une taille supérieure à la normale, chez Kerkhofs on note 41% des cas de taille supérieure à la normale [16], concernant le poids est plus souvent supérieur à la normale dans 50% des cas de Sandrini [4] et de Ribeiro [14].

#### a.4. Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est retrouvée dans 20 à 50% des cas [2], pouvant être en rapport avec l'hypersécrétion hormonale, ou à la compression des vaisseaux rénaux par la tumeur.

Aucun des cas de notre série ne présentait une hypertension artérielle.

b. Tumeurs féminisantes :

Dans la littérature la forme féminisante est très rare, et se manifeste sous forme des adénomes et non pas de corticosurréalome, dans une série française concernant 54 enfants traités entre 1973 et 1993 5% de cas de gynécomastie ont été retrouvés [17].

c. Syndrome de Cushing :

Les corticosurréalomes sont responsables d'un syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH, associé à des signes d'hypersécrétion androgénique.

On retrouve :

- Série de BRIECH 30% [18]
- Série de SCHWEISGUTH 26% [19]
- Série de SABBAGA 73% [20]

Sur le plan clinique, l'hypercorticisme se traduit par :

- Avant l'âge de deux ans : obésité diffuse [21], l'hirsutisme, l'hypertension artérielle, le diabète, le déficit musculaire, le retard de croissance est rarement retrouvé [22].
- Au-delà de deux ans : le tableau clinique du syndrome de Cushing se rapproche beaucoup plus de celui de l'adulte avec une obésité facio-tronculaire, une érythrose faciale, et une hypertension artérielle.

Dans notre étude deux des six patients avaient des signes d'hypercorticisme dont un est confirmé par la biologie.



#### d. Syndrome de Conn :

Forme très rare des corticosurrénales malins, caractérisée par une hypersécrétion de minéralocorticoïdes responsables d'une rétention hydrosodée et de troubles hydroélectrolytiques se traduisant essentiellement par une HTA, une asthénie et faiblesse musculaire secondaire à l'hypokaliémie, ainsi qu'une alcalose métabolique constante. La littérature confirme la rareté de l'exclusivité de la production d'aldostérone par le corticosurrénales [23].

#### e. Les tumeurs mixtes :

Ces des tumeurs associant au moins deux types de sécrétions hormonales différentes. L'association d'un syndrome de Cushing et d'une hyperandrogénie est souvent signe de malignité [24,25]

Dans notre série, 2 patients présentaient une forme mixte, dont un seul sur les deux plans cliniques et biologiques.

### **2. Tumeurs non sécrétantes :**

Dans 10 % des cas, les corticosurrénales étaient dits non fonctionnels car non sécrétant [2], ces tumeurs ont la caractéristique d'être diagnostiqués tardivement lorsque le développement tumoral entraîne un retentissement clinique [26].

Cliniquement, ces tumeurs se manifestent par un syndrome tumoral associant des signes généraux faits d'asthénie, d'amaigrissement, de somnolence ou encore de fièvre prolongée ; et des signes mécaniques en rapport avec la masse tumorale : distension et douleurs abdominales, troubles digestifs, signes

urinaires, syndrome de Budd-chiari, syndrome cave inférieure, HTA par compression des artères rénales [27,28].

### **3. Formes métastatiques :**

Leur fréquence est estimée à 15% au moment du diagnostic, les localisations sont essentiellement hépatiques et pulmonaires [5,17].

Dans notre étude 3 de nos patients présentaient des métastases pulmonaires et/ou hépatiques.

### **D. Aspects biologiques :**

#### **1. Signes non hormonaux :**

Le bilan biologique non hormonal est non spécifique du corticosurréalome, il témoigne d'une réaction inflammatoire ou des répercussions de l'hypersécrétion hormonale.

Parmi les signes non hormonaux qu'on peut retrouver :

- Syndrome inflammatoire : une anémie hypochrome microcytaire, une thrombocytose, une VS et CRP augmentées, et un taux de fibrinogène augmenté.
- Signes en rapport avec l'hypersécrétion hormonale :
  - En cas d'hypercorticisme : anémie hypochrome microcytaire, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une lymphopénie ou une thrombocytose, l'hypercholestérolémie, le diabète, alcalose métabolique, hypokaliémie, hypernatrémie, ces trois derniers signes se voient aussi en cas d'hyperminéralocorticisme.
- Signes en rapport avec l'extension tumorale :

L'hypoglycémie, des anomalies du bilan phosphocalcique, hépatique ou rénal en rapport avec l'envahissement et/ou la compression du rein, du foie et des os.

## **2. Signes hormonaux :**

En 2005 L'ENSAT a proposé un panel d'examen hormonal préopératoire en cas de suspicion de corticosurréalome. Ce bilan comprend : [29]

- Le dosage du cortisol après test de freinage à la dexaméthasone, le cortisol libre urinaire
- L'ACTH plasmatique
- La testostérone, l'œstradiol, 17-hydroxyprogestérone, sulfate de DHEA, delta4androsténone.
- Le rapport aldostérone/ rénine est mesuré chez les patients ayant une hypertension artérielle et une hypokaliémie

Ces dosages hormonaux permettent de confirmer l'origine de la lésion et sa malignité, et avant tout traitement ou geste chirurgical il est important d'effectuer ce bilan car si non réalisé pourrait conduire à une insuffisance surrénalienne non adéquatement substituée en peropératoire.

Il est intéressant d'effectuer les dosages urinaires suivants : 17-cétostéroïdes, 17-hydroxycorticostéroïdes et cortisol libre [30]. Leur recherche constitue une empreinte pré-traitement et permet le suivi des patient afin de mettre en évidence une récurrence [31].

## **E. Aspects radiologiques :**

Au terme de corticosurréalome les examens radiologiques jouent trois principaux rôles :

- Caractériser la masse surrénalienne
- Rechercher les manifestations évocatrices de malignité
- Etablir le bilan d'extension
- Permettre le suivi post-thérapeutique

Le diagnostic du corticosurréalome est basé sur un faisceau d'arguments clinique et biologiques, aucune image radiologique n'est spécifique du corticosurréalome [13].

La TDM et l'IRM constituent les deux examens de référence [13,15,31,32].

### **1. Echographie abdominale :**

Examen de débrouillage et opérateur dépendant, permet de localiser la tumeur et décrire ses caractéristiques (fig1), et rechercher les localisations secondaires notamment hépatique.



Figure 1 : Masse surrénalienne droite, bien limitée, d'aspect hétérogène

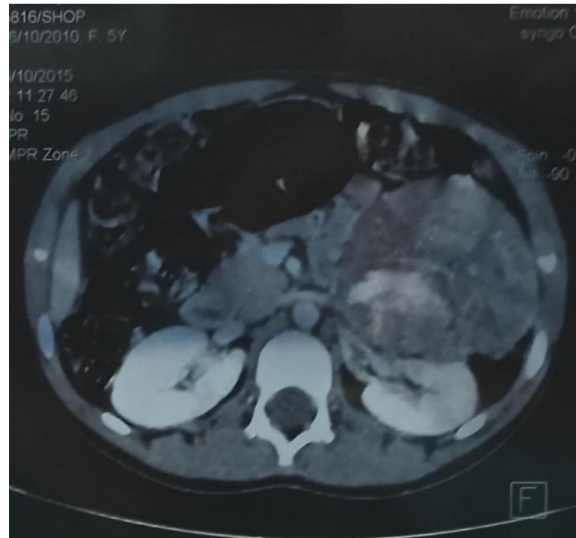
### 1. TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

Constitue l'examen de référence, la densité spontanée de la tumeur constitue l'information importante pour confirmer le caractère malin de la tumeur.

La tumeur est en général volumineuse, hétérogène dû à la présence de zones hémorragiques, de nécroses ou des calcifications, de densité supérieure à 10 UH, avec prise de contraste en couronne (figure 2).

Le diagnostic scannographique du corticosurréalome est posé devant une masse surrénalienne avec un diamètre supérieur à 5 cm, d'aspect hétérogène et irrégulier, de densité supérieure à 10 UH.

La TDM permet l'évaluation de l'extension locorégionale de la tumeur, et la recherche des métastases à distance hépatiques, pulmonaires, osseuses, péritonéales.

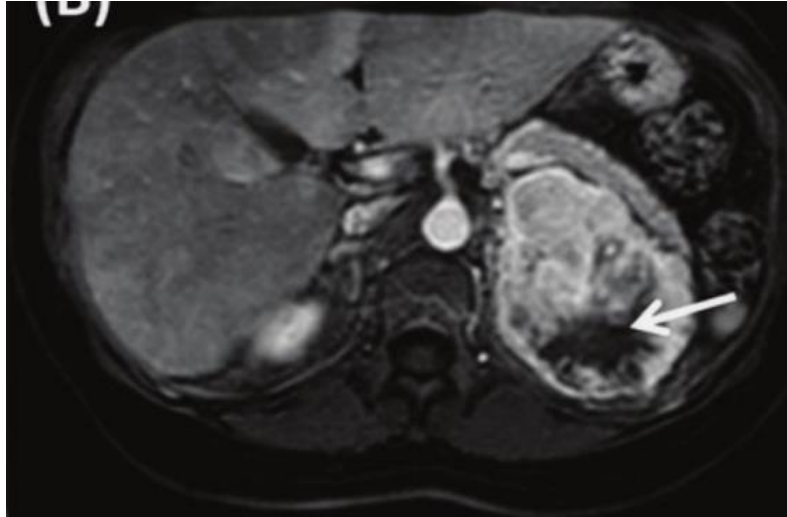


**Figure 2 : Aspect TDM d'une masse surrénalienne gauche**

## **2. Imagerie par résonance magnétique :**

L'IRM abdominale reste un examen de deuxième intention devant une tumeur atypique au scanner, et peut également compléter les données du scanner abdominal pour affiner le bilan d'extension locorégionale, métastatique, vasculaire, et ganglionnaire.

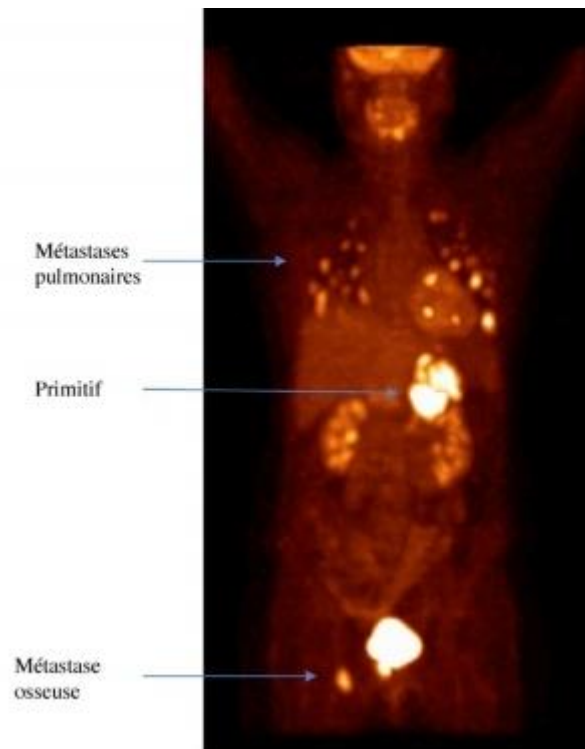
La lésion est en iso ou hyposignal en T1 (figure 3), et en hypersignal en T2, hétérogène après injection du gadolinium [15,33,34,35].



**Figure 3 : Aspect IRM d'un corticosurrénaome gauche en hyposignal (séquence T1)**

### **3. La tomographie par émission de positons :**

La tomographie par émission de positons au 18 fluoro-déoxyglucose (18 FGD) permet de distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes [36], de mettre en évidence les métastases à distance (figure 4), le TEP-FDG est également utile dans le suivi des patients [10].



**Figure 4 : Aspect TEP montrant un corticosurréalome gauche avec métastases pulmonaires et osseuses**

#### **F. Aspects anatomopathologiques :**

L'examen anatomopathologique est la pierre angulaire du diagnostic du corticosurréalome, sur le plan pratique cet examen connaît deux difficultés ;

La première est de poser le diagnostic de certitude du corticosurréalome, pour cela on utilise l'immunomarquage du stéroïdogénic factor 1 (SF1) [37,38], La deuxième difficulté est de confirmer le caractère malin de la tumeur. Le score le plus utilisé est celui de Weiss avec 9 critères [39].

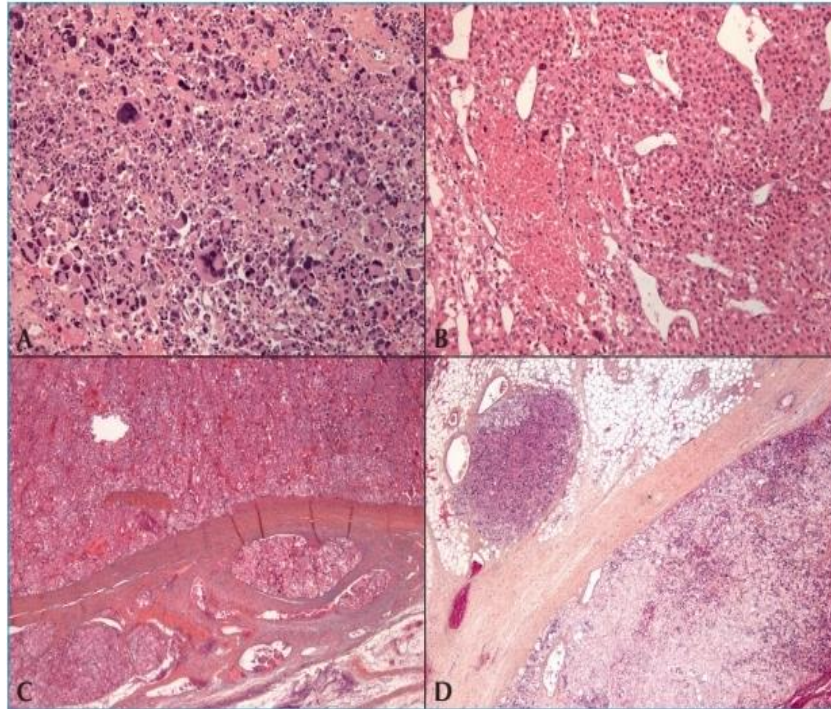


## **1. Aspect macroscopique :**

Le corticosurréalome malin est de grande taille, lobulé, bien limité, de couleur jaune orangée, avec des remaniements nécrotiques, entouré d'une capsule fibreuse. Pour différencier entre une tumeur maligne d'une tumeur bénigne il faut rechercher les signes d'envahissement, qui peuvent prendre différentes formes : envahissement capsulaire, envahissement à travers la capsule des tissus mous adjacents, envahissement macroscopique vasculaire ou lymphatique [40, 41, 42].

## **2. Aspect microscopique :**

Sur le plan histologique, la tumeur est composée de cellules à cytoplasme éosinophile, exceptionnellement oxyphile, avec des nucléoles bien visibles et un pléomorphisme nucléaire, et des mitoses fréquentes, Ces cellules s'organisent en cordons séparé par un réseau capillaire sinusoïde, avec souvent la présence de larges bandes fibreuses et de plages de nécrose (figure 5).



**Figure 5 : A) Plages de cellules tumorales avec atypies marquées. B) Tumeur d'architecture trabéculaire avec foyer de nécrose tumorale confluyente à gauche. C) Envahissement tumoral des vaisseaux de la capsule surrénalienne . D) Extension tumorale dans le tissu adipeux périssurrénalien.**

### **3. Immunohistochimie :**

Pour apprécier le caractère malin du corticosurréalome on a recours à l'immunohistochimie, comme chez l'adulte l'évaluation de l'expression immunohistochimique de marqueurs tel que le Ki-67, IGF II peut constituer une aide au diagnostic de malignité, dans les tumeurs pédiatriques [43,44].

Autres marqueurs peuvent être mis en évidence en cas de corticosurréalome malin : l' $\alpha$ -inhibine, la calrétinine, la synaptophysine, la melan-A, et le SF1 (steroidogenic factor 1).

#### **4. Le diagnostic de malignité :**

Le diagnostic du corticosurréalome malin est facile lorsqu'il existe un envahissement macroscopique, la difficulté se pose lorsque la tumeur est intrasurrénalienne ce qui est le cas dans les tumeurs pédiatriques [3,45].

Certains critères de malignité peuvent être absents ou s'observer dans les tumeurs d'évolution bénigne, pour cela plusieurs systèmes paramétriques ont été développés dont le plus pratique est le système de Weiss basé sur 9 critères microscopiques et la somme de ces critères définit un score allant de 0 à 9.

Ces critères sont :

- Un grade nucléaire 3 ou 4 de Führmann, un index mitotique de plus de 5 mitoses pour 50 champs à un grossissement de 400, présence de mitoses atypiques, des cellules éosinophiles majoritaires avec moins de 25 % de cellules claires, une architecture diffuse dans plus de 33 % de la tumeur, la présence de nécrose, l'invasion veineuse, l'invasion des sinusoides, et l'invasion capsulaire.

Les différents systèmes paramétriques proposés ne permettent pas de prédire le pronostic des tumeurs pédiatriques [43,46]. Dans notre série, en dehors du patient N°2 qui n'a pas bénéficié d'une chirurgie, les patients présentaient respectivement un score de Weiss de : 4, 3, 5, 7, et 5.

## **G. Classifications :**

La classification de L'ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) a remplacé la classification de MacFarlane, vu qu'elle porte une valeur diagnostic très importante [47].

- Stade I : tumeur localisée de moins de 5cm
- Stade II : tumeur localisée de plus de 5cm
- Stade III : quel que soit la taille de la tumeur, présence de ganglions métastatiques et/ou d'une infiltration atteignant les organes de voisinage (tissu adipeux, veine cave, veine rénale).
- Stade IV : Quel que soit la taille de la tumeur avec métastases à distance [47]

Cette classification est utilisée aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, vu la discordance évolutive et pronostic entre les deux âges une classification pédiatrique a été établie par SANDRINI basée sur le volume tumoral et l'opérabilité, avec une excellente corrélation pronostic :

- Stade I : tumeur totalement réséquée, de volume inférieur à 200 cm<sup>3</sup>
- Stade II : tumeur totalement réséquée, de volume supérieur à 200 cm<sup>3</sup>, sans métastases, avec un taux normal d'hormone en post-opératoire.
- Stade III :
  - Tumeur considéré inopérable
  - Exérèse incomplète avec un résidu microscopique ou macroscopique.
  - Rupture tumorale peropératoire
  - Absence de normalisation des dosages hormonaux

- Envahissement ganglionnaire rétropéritonéal
- Stade IV : Présence de métastases quel que soit la taille de la tumeur [47]

## **H. Diagnostic différentiel :**

### 1. Devant une puberté précoce :

#### a. Les fausses pubertés précoces :

##### ❖ Chez le garçon :

- L'hyperplasie congénitale des surrénales

- Les tumeurs testiculaires

##### ❖ Chez la fille :

- Les tumeurs ovariennes

#### b. Les vraies pubertés précoces :

##### ❖ Les lésions cérébrales :

- Causes tumorales : gliomes, pinéalomes, craniopharyngiome
- Causes inflammatoires : encéphalites, méningoencéphalites

##### ❖ Les hypothyroïdies primaires

##### ❖ Les vraies pubertés précoces essentielles

### 2. Devant un syndrome de Cushing :

- Dysplasie micronodulaire des surrénales

- Adénome hypophysaire ectopique, macroadénome hypophysaire

- Syndrome de Cushing paranéoplasique exceptionnelle chez l'enfant

- Obésité cushingoïde constitutionnelle

### 3. Masse abdominale :

Néphroblastome ou neuroblastome abdominal vu leur grande fréquence chez l'enfant.

#### **I. Traitement :**

##### **1. Traitement chirurgical :**

La chirurgie est l'élément clé dans le traitement des corticosurrénales, et doit être pratiquée par une équipe chirurgicale expérimentée, Chez l'enfant la laparotomie reste l'approche standard, la surrénalectomie par laparoscopie est à éviter chez l'enfant vu le caractère friable de la tumeur [13]. Dans des séries pédiatriques l'incidence de la rupture tumorale en peropératoire a été évaluée à 20% au moment de l'exérèse initiale et supérieure à 40% en cas de récurrence [3,48].

La rupture tumorale peut être responsable d'un essaimage tumoral de la cavité péritonéale, augmentant le risque de récurrence loco-régionale. Le curage ganglionnaire locorégional peut améliorer le pronostic. Afin d'obtenir une résection complète R0 sans effraction capsulaire il est préférable de réaliser une exérèse élargie aux organes de voisinage [10].

##### **1.1 Préparation préopératoire du malade :**

La préparation préopératoire comporte deux volets : L'évaluation des caractéristiques de la tumeur et du terrain hormonal du patient. Avant tout geste opératoire il faut apprécier la taille de la tumeur, son extension, ses rapports de voisinage, l'existence d'une thrombose de la veine cave inférieure. Et chez tout malade en hypercorticisme il faut administrer des glucocorticoïdes par voie

parentérale pour éviter la survenue d'une insuffisance surrénalienne après résection de la tumeur.

## **1.2 Surrénalectomie par laparotomie :**

### a. Voies d'abord :

Plusieurs voies d'abord ont été décrites : antérieure, postéro-latérale, lombotomie et postérieure. Le choix dépend de la taille de la tumeur, du contrôle hémostatique, de la facilité d'extraction, et de l'expérience du chirurgien.

#### a.1. Voie antérieure :

C'est la voie d'abord la plus utilisée chez l'enfant.

- L'installation : En décubitus dorsal, table cassée pour obtenir une hyperlordose.
- L'incision :
  - Sous costale consiste en une incision abdominale transversale concave vers le bas, ou bi sous costale s'étend de la 11<sup>ème</sup> côte à l'autre.
  - Médiane, verticale, part de la xyphoïde et se prolonge au-dessous de l'ombilic.
- Les avantages : elle permet l'exposition de la totalité de l'abdomen, adaptée à la chirurgie des lésions bilatérales et des localisations extra-surréniennes du corticosurrénalome, et c'est aussi l'une des meilleures voies d'abord dans les interventions pour des récidives.
- Les inconvénients : difficulté de dissection de la surrénale surtout la surrénale gauche, ainsi qu'un risque de lésion des viscères pleins.

Dans notre série tous les malades ont été opérés par voie antérieure, à l'exception du patient N°2 qui a été perdu de vue.

a.2. Lobotomie ou voie postéro-latérale :

- L'installation : Le patient est en décubitus latéral sur le côté opposé à la lésion, l'opérateur se place derrière le malade et son aide en face.
  - L'incision suit la 11<sup>ème</sup> côte, la résection de la 11<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> côte peut être associée.
  - Avantages : Abord direct du rein et de la surrénale, avec une sécurité pour les organes de voisinage.
  - Inconvénients :
- Difficulté d'explorer la surrénale controlatérale, la totalité de l'abdomen, ainsi que les pédicules vasculaires
- Risque de lésion pleurale

a.3. La voie postérieure :

- L'installation : Le malade est placé en décubitus ventral avec des billots sous les épaules et sous le bassin afin de dégager la lordose lombaire. L'opérateur se place du côté de la lésion avec son aide en face.
- L'incision :
  - De Young : Incision verticale à trois travers de doigt en dehors de la ligne des épineuses allant de la crête iliaque jusqu'au-dessus de la 12<sup>ème</sup> côte ou la 11<sup>ème</sup> qui seront sectionnées.
  - Incision en croche de hockey : Incision oblique au-dessous de la 12<sup>ème</sup> côte et une composante verticale.



- Les avantages : L'exposition des deux surrénales, Les suites opératoires sont simples car l'intervention est rétropéritonéale.
- Les inconvénients : exposition de l'abdomen limitée, contrôle hémostatique difficile.

**b. Geste surrénalien :**

La surrénalectomie comporte quatre étapes, quel que soit la voie d'abord :

- Le premier temps c'est le temps vasculaire consiste à séparer la loge surrénalienne du bord supérieur de l'artère rénale, Du côté gauche la loge est séparée de l'artère et de la veine rénale gauches, et du côté droit la loge est séparée de l'artère rénale droite et de la veine cave inférieure droite jusqu'à la veine surrénalienne principale qui est sectionnée
- Le deuxième temps consiste à séparer la loge surrénalienne du pôle supérieur du rein, avec geste d'hémostase en parallèle.
- Le troisième temps consiste à séparer la surrénale du diaphragme et du péritoine.
- Le quatrième temps : contrôle de l'hémostase après surrénalectomie, avec vérification des gros vaisseaux et du pédicule rénal.

**1.3 Surrénalectomie par laparoscopie :**

En pédiatrie l'indication de la surrénalectomie par laparoscopie n'est posée que dans des cas rares (tumeur de petite taille), et doit être réalisée dans des centres spécialisés définis par un nombre de surrénalectomies supérieur à 10 par an [10].

**a. Techniques opératoires :**

a.1. Voie transpéritonéale en décubitus latéral :

- L'installation : Le patient est en décubitus latéral du côté opposé à la tumeur, avec un billot sous le flanc, sur une table angulée afin d'ouvrir l'espace iliocostal.
- Création du pneumopéritoine : Soit par la technique open coelioscopie, ou par l'aiguille de Veress en ponctionnant une zone au niveau de l'hypochondre 2cm en dessous du rebord costal. Le patient ainsi préparé, l'insufflation de CO2 peut débuter, à un débit de 1l/min et une pression de 12-14 mmHg.
- Le placement des trocars : Au nombre de quatre ;
  - Le premier de 10 mm accueille l'optique, et placé sur la ligne axillaire antérieure sous le rebord costal
  - Le deuxième et le troisième trocart de 10 mm sont placés de part et d'autre du premier à une distance de 7cm
  - Le quatrième trocart de 5mm est placé 5cm en dessous et 2cm en arrière du premier
- Avantages : Bonne exploration des surrénales et des organes de voisinage, et un large espace de dissection.

#### a.2. La voie transpéritonéale en décubitus dorsal :

Cette voie est abandonnée par sa complexité et ces risques, du côté droit cette voie impose le refoulement de la veine cave inférieure avec un risque majeur de lésion vasculaire ; à gauche, c'est le colon et la queue du pancréas qui s'interposent, là encore avec un risque non négligeable de lésions viscérales.

#### a.3. La voie rétropéritonéale :

- L'installation : Le malade est installé en position de lombotomie, avec une incision de 2cm sur la ligne axillaire postérieure à 2 ou 3 cm au-dessous de la 12ème côte.
- Création du pneumopéritoine par dissection au doigt
- Mise en place de 5 trocarts :
  - 2 sur la ligne axillaire postérieure : un sous la dernière côte et l'autre au-dessus de la crête iliaque.
  - 2 sur la ligne axillaire antérieure : un sous l'avant costal et l'autre en regard de la crête iliaque.
  - 1 sur la ligne axillaire moyenne au-dessus de la crête iliaque.
- Avantages : Eviter les brides cicatricielles intra-abdominales et l'ouverture péritonéale
- Inconvénients :
  - Brèche péritonéale
  - Mouvements de dissection limités à cause des trocarts rapprochés
  - Difficulté de contrôler le saignement

#### **b. Le geste surrénalien :**

Quel que soit la nature de la tumeur, la chirurgie laparoscopique d'une tumeur surrénalienne est le même, l'objectif principal est le contrôle vasculaire : La veine surrénalienne principale, la veine cave inférieure en dedans, la veine rénale en bas.

A droite, après libération de la surrénale par rapport au ligament triangulaire droit, la tumeur est libérée par rapport au bord droit de la veine cave inférieure.

A gauche, la veine surrénale gauche est sectionnée à hauteur du bord supérieur de la veine rénale, la dissection se poursuit par la libération de la face postérieure de la tumeur est de la glande surrénale et du bord supérieur du rein.

## **2. Le mitotane :**

Le mitotane est un adrénolytique, dérivé d'un insecticide, il a un effet anti tumoral et capable de diminuer la sécrétion du cortisol. La posologie doit être guidé par la mitotanémie qui doit être entre 14 et 20 mg/ml [49,50]. Dans une étude rétrospective concernant 177 patients ayant reçu un traitement adjuvant par le mitotane après une résection complète de la tumeur la survie était plus importante que dans la série non traitée [51].

## **3. La chimiothérapie :**

Selon des études rétrospectives les corticosurrénales sont chimio sensibles, et d'après une série de Zancanella et al 11 enfants ont été traités par l'association cisplatine, etoposide, doxorubicine, en association avec le mitotane, le résultat était deux réponse complète et cinq réponses mineures, ce protocole thérapeutique est le plus utilisé en pédiatrie [52].

## **4. La radiothérapie :**

Selon des études rétrospective la radiothérapie adjuvante peut allonger le délai sans récurrence [53]. En controverse une étude américaine ne confirme pas ces données [54].

La radiothérapie adjuvante à une dose supérieure à 40 Gy n'est indiquée que dans les formes à haut risque de rechute après résection incomplète R1, et doit être évité chez les enfants porteurs d'une mutation génétique TP53 à risque de développer des tumeurs radio-induites.

## **5. La thérapie ciblée :**

La thérapie ciblée est une nouvelle alternative thérapeutique en matière de corticosurrénalome, ce type de traitement repose sur l'utilisation :

- D'anticorps ciblant des récepteurs d'IGF : l'IGF-1R
- Sunitinib qui est un inhibiteur des tyrosines kinases, mais avec moins de succès que les inhibiteurs des récepteurs d'IGF
- Le mitomidate marqué à l'iode 131

La thérapie ciblée est encore à ses phases de début. Dans ce contexte, il est difficile d'évaluer la valeur ajoutée exacte de ces thérapies, dont le potentiel est le plus souvent ainsi camouflé [15]

## **6. Les indications thérapeutiques :**

- Formes localisées (stade I et II) et pour certaines tumeurs de stade III : Exérèse tumorale totale.
- Stades III (tumeur non résecable), stade IV, dans le cadre de récurrence locorégionale, ou quand une chirurgie curative n'est pas possible :
  - Le traitement chirurgical quand toute la tumeur est résecable
  - Le traitement par mitotane seul ou en association avec la chimiothérapie lorsqu'il est inefficace
  - La chimiothérapie en utilisant l'association etoposide, doxorubine, cisplatine

## **J. Pronostic :**

- Selon Wieneck et al les facteurs de mauvais pronostic sont :

- Une taille tumorale supérieure à 10,5 cm, une masse tumorale supérieure à 400g, un envahissement des tissus mous adjacents ou de la veine cave, présence des critères de malignité (nécrose, atypie, augmentation de l'activité mitotique) [45].
- Dans une série de 254 enfants rapporté par l'IPACTR (International pediatric adrenocortical tumors registry) les facteurs de bon pronostic étaient :
- L'âge inférieur à trois ans au moment du diagnostic, une masse tumorale inférieure à 200 g, signes de virilisation, exérèse tumorale complète avec normalisation des hormones en postopératoire [3].

## **V. CONCLUSION**

Le corticosurréalome est une tumeur rare, il est fréquent chez les filles que chez les garçons le diagnostic est établi sur des critères cliniques, biologiques et radiologiques. Sa physiopathogénie est due à une mutation spécifique du gène TP53.

Chez l'enfant la forme sécrétante est la forme la plus fréquente, et peut s'intégrer dans des formes syndromiques tels que le syndrome de Li-Fraumeni ou de Wiedman beckwith. La symptomatologie dépend du type hormonal produit, la forme virilisante est la plus fréquente.

Le diagnostic est basé sur un bilan hormonal urinaire et sanguin, ainsi que sur l'échographie abdominale, le scanner, et l'IRM ces deux derniers constituent les examens de référence pour le diagnostic et pour l'attitude thérapeutique du corticosurréalome.

L'examen anatomopathologique a un intérêt thérapeutique et pronostic limité chez l'enfant, son rôle repose essentiellement sur la réalisation de la classification de Weiss.

L'exérèse tumorale totale est le traitement de choix, surtout dans le cas des petites tumeurs, en cas d'exérèse incomplète ou de métastases on a recours à la chimiothérapie ou au mitotane, les perspectives tournent autour de la thérapie ciblée en utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur IGF-1R.

La rareté de la maladie et le pronostic réservé des formes localement avancées et métastatiques justifient l'enregistrement systématique de ces malades et l'harmonisation de la prise en charge thérapeutique.



## **VI. RESUMES**

## Résumé :

**Titre :** Corticosurréalome malin chez l'enfant : Aspects clinique et thérapeutique

**Auteur :** HADIR Meryem

**Mots clés :** corticosurréalome, enfant, syndrome de cushing, chirurgie

Le corticosurréalome malin est tumeur rare chez l'enfant, développée a dépend du cortex surrénalien, son diagnostic est posé devant un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques, et anatomopathologiques.

L'exérèse tumorale totale est le traitement de choix, compléter par le mitotane en cas de métastase ou de récurrence, le pronostic de cette tumeur est sombre lié à son stade évolutif.

A travers ce travail nous rapportons une étude rétrospective de six enfants, suivis au service de chirurgie A de l'hôpital d'enfants de Rabat, entre 1992 et 2020.

Notre étude comporte 5filles et 1 garçon dont 5 ayant moins de 5 ans, et 5 cas avaient une localisation droite. Tous les patients présentaient une forme sécrétante avec des signes de virilisation, trois patients ont présenté des métastases : hépatiques et pulmonaires.

Tous les patients ont bénéficié d'une TDM dans le cadre de diagnostic, 5 patients ont bénéficié d'une chirurgie d'ont 4 d'une chimiothérapie adjuvante, des six patients pris en charge : 2 patients sont décédés, 3 patients en rémission complète, et un patient perdu de vue

## **Abstract**

**Title:** Malignant adrenal cortex in children: Clinical and therapeutic aspects

**Author:** HADIR Meryem

**Keywords:** adrenocortical cortex, child, cushing syndrome, surgery

Malignant adrenocortical cortex is a rare tumor in children, developed depends on the adrenal cortex, its diagnosis is made in front of a bundle of clinical, biological, radiological, and pathological arguments.

Total tumor excision is the treatment of choice, supplemented with mitotane in case of metastasis or recurrence, the prognosis of this tumor is poor related to its evolutionary stage.

Through this work we report a retrospective study of six children, followed at the Department of Surgery A of the Children's Hospital of Rabat, between 1992 and 2020.

Our study included 5 girls and 1 boy, 5 of whom were under 5 years of age, and 5 cases had a straight location. All patients had a secreting form with signs of virilization, three patients had metastases: hepatic and pulmonary.

All patients received a CT scan as part of the diagnosis, 5 patients received surgery of 4 of adjuvant chemotherapy, of the six patients treated: 2 patients died, 3 patients in complete remission, and one patient lost to follow-up.

## **VII. BIBLIOGRAPHIE**

1. McAteer JP, Huaco JA, Gow KW: Predictors of survival in pediatric adrenocortical carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program study. *J Pediatr Surg* 2013, 48(5):1025-1031.
2. Leblond P, Delebarre M, Aubert S: Le corticosurréalome chez l'enfant: prise en charge actuelle et perspectives. *Bulletin du cancer* 2011, 98(5):595-605
3. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the international pediatric adrenocortical tumor registry. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 838-45.
4. Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L: Childhood adrenocortical tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997, 82(7):2027-2031.
5. Sabbaga CC, Avilla SG, Schulz C, Garbers JC, Blucher D: Adrenocortical carcinoma in children: clinical aspects and prognosis. *Journal of pediatric surgery* 1993, 28(6):841-843
6. Barreau O, de Reynies A, Willmot-Roussel H, Guillaud-Bataille M, René Corail F et al. Implications of chromosomal alterations in adrenocortical tumors : an integrated genomic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E301-11
7. Gaujoux S, Grabar S, Fassnacht M, Ragazzon B, Launay P, Libé et al. B catenin activation is associated with specific clinical and pathologic characteristics and a poor outcome in adrenocortical carcinoma. *Clin cancer res* 2011;17:328-36
8. Ragazzon B, Assié G, Bertherat J. Transcriptome analysis of adrenocortical cancers: from molecular classification to the identification cancer 2011;18:R15-27.
9. Barreau O, Assié G, Wilmot-Roussel H, Ragazzon B, Baudry C, Perlemoine K et al. Identification of a CpG island methylator phenotype in adrenocortical carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E174-84.
10. Rossella L, Guillaume A, Corticosurréalome : nouveautés en 2014, *Presse Med.* 2014; 43: 401–409 2014 Elsevier Masson SAS
11. Chompret A, Brugières L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps-Freichay F, Abel A, Hua D, Ligot L, Dondon M-G, Bressac-de Paillerets B: P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *British journal of cancer* 2000, 82(12):1932-1937.
12. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugieres L, PAGÈS S, FEUNTEUN J, BONAÏTI-PELLIÉ C: Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *Journal of medical genetics* 2001, 38(1):43-47
13. McAteer JP, Huaco JA, Gow KW: Predictors of survival in pediatric adrenocortical carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program study. *J Pediatr Surg* 2013, 48(5):1025-1031.

14. Ribeiro RC, Sandrini Neto R, Schell M, Lacerda L, Sambaio G, Cat I: Adrenocortical carcinoma in children: a study of 40 cases. *Journal of Clinical Oncology* 1990, 8(1):67-74.
15. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, Jolly S, Miller BS, Giordano TJ, Hammer GD: Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev* 2014, 35(2):282-326
16. Kerkhofs TM, Ettaieb MH, Verhoeven RH, Kaspers GJ, Tissing WJ, Loeffen J, Van den Heuvel-Eibrink MM, De Krijger RR, Haak HR: Adrenocortical carcinoma in children: first population-based clinicopathological study with long-term follow-up. *Oncol Rep* 2014, 32(6):2836-2844
17. . Teinturier C, Brugieres L, Lemerle J, Chaussain JL, Bougneres PF. Corticosurrénales de l'enfant : analyse rétrospective de 54 cas. *Arch Pediatr* 1996 ; 3 : 235-40.
18. Bierich JP. Nebennierenrinden tumoren mit wirkung auf die sexualsphäre. *Minerva Pediatrice* 17, 725, p1965.
19. SCHWETSGUTH. JEAN – MARIE LIMAL. Tumeurs malignes des glandes. *Endocrines*, pp : 657-659
20. KAY ROBERT, SCHUMACHER.O.PETER ; TANK EDWARD S. Adrenocortical carcinoma in children. *The journal of urology* 1983, 130, pp : 1130-1132.
21. Kievit HD, Campbell FA, Blair H: Cushing's syndrome with nodular hyperplasia in infancy. *Pediatrics* 1966.
22. Fudge E, von Allmen D, Volmar K, Calikoglu A: Cushing syndrome in a 6-month-old infant due to adrenocortical tumor. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2009, 2009(1):168749
23. Griffin AC, Kelz R, LiVolsi VA. Aldosterone-secreting adrenal cortical carcinoma: a case report and review of the literature. *Endocr Pathol.* 2014 Sep; 25(3): 344-349. PubMed | Google Scholar
24. Bupger AR, Correa RJ: Experience with adrenalcortical carcinoma. *Urol* 1977.
25. Charbonnel B: Régression par Op'DDD d'un cortico-surrénales malin et de ses métastases. 1980.
26. Partensky C, Beurlet J, Saubier E: Corticosurrénales malin.
27. Cassan P: Corticosurrénales malins non sécrétants révélés par une fièvre prolongée, au sujet de quatre cas. 1978
28. Laskar M, Mouveaux F, Christides C, Descottes B: Corticosurrénales latents, A propos de trois observations. *Ann Chirur* 1982.
29. Deandreis D, Leboulleux S, Caramella C, Schlumberger M, Baudin E. FDG PET in the management of patients with adrenal masses and adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer* 2011;2:354-62.
30. Ribeiro RC, Michalkiewicz EL, Figueiredo BC, et al. Adrenocortical tumors in children. *Braz J Med Biol Res* 2000 ; 33 : 1225-34.

31. Tenenbaum F, Lataud M, Groussin L: Nouveautés en imagerie surrénalienne. *La Presse Médicale* 2014, 43(4):410-419.
32. Libe R, Assie G: Corticosurrénales. *Presse Med* 2014, 43(4 Pt 1):401-409
33. Doucet V, Tourette J, Uzan E, André M, BARTOLI J: Imagerie des glandes surrénales. In.; 1995.
34. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, Gueorguiev M, Drake W, Grossman AB, Reznik RH: Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. *American journal of roentgenology* 2011, 196(6):W706-W714.
35. Siegelbaum MH, Moulds JE, Murphy JB, McDonald GR: Use of magnetic resonance imaging scanning in adrenocortical carcinoma with vena caval involvement. *Urology* 1994, 43(6):869-873.
36. Tenenbaum F, Groussin L, Foehrenbach H, et al. 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography as a diagnostic tool for malignancy of adrenocortical tumours? Preliminary results in 13 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004 ; 150 : 789-92
37. Sbiera S, Schull S, Assie G, Voelker HU, Kraus L, Beyer M et al. High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor1 expression in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E161-71
38. Duregon E, Volante M, Giorcelli J, Terzolo M, Lalli E, Papotti M. Diagnostic and prognostic role of steroidogenic factor 1 in adrenocortical carcinoma: a validation study focusing on clinical and pathologic correlates. *Hum Pathol* 2013;44:822-8
39. Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol* 2009;40:757-68
40. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, Jolly S, Miller BS, Giordano TJ, Hammer GD: Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev* 2014, 35(2):282-326.
41. Lack EE: Tumors of the adrenal gland and extra-adrenal paraganglia: *Amer Registry of Pathology*; 1997.
42. McNicol AM: Lesions of the adrenal cortex. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2008, 132(8):1263-1271
43. Sbragia L, Oliveira-Filho AG, Vassallo J, Pinto GA, GuerraJunior G, Bustorff-Silva J. Adrenocortical tumors in Brazilian children: immunohistochemical markers and prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med* 2005 ; 129 : 1127-31.
44. Wilkin F, Gagné N, Paquette J, Oligny LL, Deal C. Pediatric adrenocortical tumors: molecular events leading to insulin-like growth factor II gene overexpression. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 2048-56
45. Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol* 2003 ; 27 : 867-81.

46. Ribeiro RC, Figueiredo B. Childhood adrenocortical carcinoma. *Eur J Cancer* 2004 ; 40 : 1117-26.
47. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification cancer 2009; 115:243-50
48. Hedican SP, Marshall FF. Adrenocortical carcinoma with intracaval extension. *J Urol* 1997 ; 6 : 2056-61
49. Hermsen IG, Fassnacht M, Terzolo M, Houterman S, den Hartigh J, Leboulleux S et al. Plasma concentrations of o,p'DDD, o,p'DDA, and o,p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1844-51.
50. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, Kroiss M, Leboulleux S, Daffara F et al. Mitotane levels predict the outcome of patients adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:263-70.
51. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2372-8
52. Zancanella P, Pianovski MA, Oliveira BH, et al. Mitotane associated with cisplatin, etoposide, and doxorubicin in advanced childhood adrenocortical carcinoma: mitotane monitoring and tumor regression. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006 ; 28 : 513-24.
53. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4501-4
54. Habra MA, Ejaz S, Feng L, Das P, Deniz F, Grubbs EG et al. A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:192-7