

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 51

CORTICOSURRENALOME MALIN CHEZ L'ENFANT
(A PROPOS DE TROIS CAS)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Salwa EL KASMI

Née le 17 Juin 1985

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Corticosurrénalome – Enfant – Hyperandrogénie – Syndrome de cushing – Chirurgie.

JURY

Mr. M. N. BENHAMAMOUCH
Professeur de Chirurgie Pédiatrique
Mr. M. KISRA
Professeur de Chirurgie Pédiatrique
Mr. M. ABDELHAK
Professeur de Chirurgie Pédiatrique
Mr. S. ETTAIR
Professeur de Pédiatrie
Mr. T. MESKINI
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 11. Pr. ABROUQ Ali*
- 12. Pr. BENOMAR M'hammed
- 13. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSaid Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- 32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUazzani Houria ép. TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. KHARBACH Aïcha
- 56. Pr. MANSOURI Fatima
- 57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 58. Pr. SEDRATI Omar*
- 59. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 61. Pr. ATMANI Mohamed*
- 62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
- 64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
- 67. Pr. BENSOUDA Yahia
- 68. Pr. BERRAHO Amina
- 69. Pr. BEZZAD Rachid
- 70. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 71. Pr. CHANA El Houssaine*
- 72. Pr. CHERRAH Yahia
- 73. Pr. CHOKAIRI Omar
- 74. Pr. FAJRI Ahmed*
- 75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 76. Pr. KHATTAB Mohamed
- 77. Pr. NEJMI Maati
- 78. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
- 80. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

81. Décembre 1992

- 82. Pr. AHALLAT Mohamed
- 83. Pr. BENOUDA Amina
- 84. Pr. BENSOUA Adil
- 85. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 86. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
- 87. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 88. Pr. DAOUDI Rajae
- 89. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 90. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 91. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 92. Pr. FELLAT Rokaya
- 93. Pr. GHAFIR Driss*
- 94. Pr. JIDDANE Mohamed
- 95. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 96. Pr. TAGHY Ahmed
- 97. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

- 98. Pr. AGNAOU Lahcen
- 99. Pr. AL BAROUDI Saad
- 100. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 101. Pr. BENJAFFAR Noureddine
- 102. Pr. BENJELLOUN Samir
- 103. Pr. BEN RAIS Nozha
- 104. Pr. CAOUI Malika
- 105. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 106. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
- 107. Pr. EL AOUAD Rajae
- 108. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 109. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 110. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
- 111. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 112. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 113. Pr. ESSAKALI Malika
- 114. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 115. Pr. HADRI Larbi*
- 116. Pr. HASSAM Badredine
- 117. Pr. IFRINE Lahssan
- 118. Pr. JELTHI Ahmed
- 119. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 120. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 121. Pr. OULBACHA Said
- 122. Pr. RHRAB Brahim
- 123. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 124. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

125. Mars 1994

- 126. Pr. ABBAR Mohamed*
- 127. Pr. ABDELHAK M'barek
- 128. Pr. BELAIDI Halima
- 129. Pr. BRAHMI Rida Slimane
- 130. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 133. Pr. CHAMI Ilham
- 134. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
- 135. Pr. EL ABBADI Najia
- 136. Pr. HANINE Ahmed*
- 137. Pr. JALIL Abdelouahed
- 138. Pr. LAKHDAR Amina
- 139. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 140. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 141. Pr. AMRAoui Mohamed
- 142. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 143. Pr. BARGACH Samir
- 144. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
- 145. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 146. Pr. CHAARI Jilali*
- 147. Pr. DIMOU M'barek*
- 148. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 149. Pr. EL MESNAoui Abbes
- 150. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 151. Pr. FERHATI Driss
- 152. Pr. HASSOUNI Fadil
- 153. Pr. HDA Abdelhamid*
- 154. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 155. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 156. Pr. MANSOURI Aziz
- 157. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
- 158. Pr. RZIN Abdelkader*
- 159. Pr. SEFIANI Abdelaziz
- 160. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

- 161. Pr. AMIL Touriya*
- 162. Pr. BELKACEM Rachid
- 163. Pr. BELMAHI Amin
- 164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie

165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
166. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
167. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
168. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
170. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
171. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
172. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
173. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
174. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

175. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
176. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
177. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
178. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
179. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
180. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
181. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
182. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
183. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
184. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
185. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
186. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
187. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
188. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
189. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
190. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
191. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
192. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
193. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
194. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

195. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
196. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
197. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
198. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
199. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
200. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
201. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
202. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
203. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

204. Pr. BENKIRANE Majid*
205. Pr. KHATOURI ALI*
206. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

207. Pr. ABID Ahmed*
208. Pr. AIT OUMAR Hassan
209. Pr. BENCHERIF My Zahid
210. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
211. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
212. Pr. CHAOUI Zineb
213. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
214. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
215. Pr. EL FTOUH Mustapha
216. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
217. Pr. EL OTMANY Azzedine
218. Pr. GHANNAM Rachid
219. Pr. HAMMANI Lahcen
220. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
221. Pr. ISMAILI Hassane*
222. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
223. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
224. Pr. TACHINANTE Rajae
225. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

226. Pr. AIDI Saadia
227. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
228. Pr. AJANA Fatima Zohra
229. Pr. BENAMR Said
230. Pr. BENCHEKROUN Nabih
231. Pr. CHERTI Mohammed
232. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
233. Pr. EL HASSANI Amine
234. Pr. EL IDGHIRI Hassan
235. Pr. EL KHADER Khalid
236. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
237. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
238. Pr. HSSAIDA Rachid*
239. Pr. LACHKAR Azzouz
240. Pr. LAHLOU Abdou
241. Pr. MAFTAH Mohamed*
242. Pr. MAHASSINI Najat

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique

243. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
244. Pr. NASSIH Mohamed*
245. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

246. Pr. ABABOU Adil
247. Pr. AOUAD Aicha
248. Pr. BALKHI Hicham*
249. Pr. BELMEKKI Mohammed
250. Pr. BENABDELJIL Maria
251. Pr. BENAMAR Loubna
252. Pr. BENAMOR Jouda
253. Pr. BENELBARHDADI Imane
254. Pr. BENNANI Rajae
255. Pr. BENOUACHANE Thami
256. Pr. BENYOUSSEF Khalil
257. Pr. BERRADA Rachid
258. Pr. BEZZA Ahmed*
259. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
260. Pr. BOUHOUCHE Rachida
261. Pr. BOUMDIN El Hassane*
262. Pr. CHAT Latifa
263. Pr. CHELLAOUI Mounia
264. Pr. DAALI Mustapha*
265. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
266. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
267. Pr. EL HIJRI Ahmed
268. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
269. Pr. EL MADHI Tarik
270. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
271. Pr. EL OUNANI Mohamed
272. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
273. Pr. ETTAIR Said
274. Pr. GAZZAZ Miloudi*
275. Pr. GOURINDA Hassan
276. Pr. HRORA Abdelmalek
277. Pr. KABBAJ Saad
278. Pr. KABIRI EL Hassane*
279. Pr. LAMRANI Moulay Omar
280. Pr. LEKEHAL Brahim
281. Pr. MAHASSIN Fattouma*
282. Pr. MEDARHRI Jalil
283. Pr. MIKDAME Mohammed*
284. Pr. MOHSINE Raouf

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale

285. Pr. NABIL Samira
 286. Pr. NOUINI Yassine
 287. Pr. OUALIM Zouhir*
 288. Pr. SABBAH Farid
 289. Pr. SEFIANI Yasser
 290. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 291. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

292. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 293. Pr. AMEUR Ahmed *
 294. Pr. AMRI Rachida
 295. Pr. AOURARH Aziz*
 296. Pr. BAMOU Youssef *
 297. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 298. Pr. BENBOUAZZA Karima
 299. Pr. BENZEKRI Laila
 300. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 301. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 302. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 303. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 304. Pr. CHKIRATE Bouchra
 305. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 306. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 307. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 308. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 309. Pr. EL MANSARI Omar*
 310. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 311. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 312. Pr. HADDOUR Leila
 313. Pr. HAJJI Zakia
 314. Pr. IKEN Ali
 315. Pr. ISMAEL Farid
 316. Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 317. Pr. KRIOULE Yamina
 318. Pr. LAGHMARI Mina
 319. Pr. MABROUK Hfid*
 320. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 321. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 322. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 323. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 324. Pr. OUJILAL Abdelilah
 325. Pr. RACHID Khalid *
 326. Pr. RAISS Mohamed

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale

327. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 328. Pr. RHOU Hakima
 329. Pr. SIAH Samir *
 330. Pr. THIMOU Amal
 331. Pr. ZENTAR Aziz*
 332. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

333. Pr. ABDELLAH El Hassan
 334. Pr. AMRANI Mariam
 335. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 336. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 337. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 338. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 339. Pr. BOULAADAS Malik
 340. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 341. Pr. CHAGAR Belkacem*
 342. Pr. CHERRADI Nadia
 343. Pr. EL FENNI Jamal*
 344. Pr. EL HANCHI ZAKI
 345. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 346. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 347. Pr. HACHI Hafid
 348. Pr. JABOUIRIK Fatima
 349. Pr. KARMANE Abdelouahed
 350. Pr. KHABOUZE Samira
 351. Pr. KHARMAZ Mohamed
 352. Pr. LEZREK Mohammed*
 353. Pr. MOUGHIL Said
 354. Pr. NAOUMI Asmae*
 355. Pr. SAADI Nozha
 356. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 357. Pr. TARIB Abdelilah*
 358. Pr. TIJAMI Fouad
 359. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

360. Pr. ABBASSI Abdellah
 361. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 362. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 363. Pr. ALLALI Fadoua
 364. Pr. AMAR Yamama
 365. Pr. AMAZOUZI Abdellah

Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie

366. Pr. AZIZ Nouredine*
 367. Pr. BAHIRI Rachid
 368. Pr. BARKAT Amina
 369. Pr. BENHALIMA Hanane
 370. Pr. BENHARBIT Mohamed
 371. Pr. BENYASS Aatif
 372. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 373. Pr. BOUKLATA Salwa
 374. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 375. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 376. Pr. EL HAMZAoui Sakina
 377. Pr. HAJJI Leila
 378. Pr. HESSISSEN Leila
 379. Pr. JIDAL Mohamed*
 380. Pr. KARIM Abdelouahed
 381. Pr. KENDOSSI Mohamed*
 382. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 383. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 384. Pr. NIAMANE Radouane*
 385. Pr. RAGALA Abdelhak
 386. Pr. SBIHI Souad
 387. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 388. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAoui Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila

Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie

443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *

Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale

485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne

Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

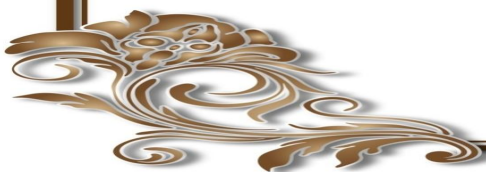
Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique
* <i>Enseignants Militaires</i>	

Dédicaces



A ALLAH

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde



A la mémoire de ma grand-mère AICHA

Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence...

Ton visage gai et souriant...

Ta tendresse infinie...

Et ton amour incomparable...

Resteront à jamais gravés dans mon cœur...

Je te remercie pour tous les beaux moments que nous avons partagé en famille...

Je te remercie pour ton grand amour...

Tu me manques beaucoup grand-mère...

J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour...

Mais le destin en a décidé autrement...

J'espère que tu es fière de moi grand-mère...

Je t'aime...

Que ton âme repose en paix...



A Mon très chère Père

EL KASMI MOHAMMED

Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.

Je te serai cher père reconnaissante toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.

J'espère être la femme et la fille que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.



A Ma très chère Mère

GUERICH MALIKA

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.



A mon très chère frère ATEF

Ton soutien, ton dévouement et ton amour ont été une grande source de motivation pour moi.

Ton aide m'a toujours été précieux. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

Je te dédie ce modeste travail en guise de remerciement pour tes conseils et encouragements qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.



*A Ma très chère sœur HANAE, son mari HASSAN
et leur enfants*

SABRINA et RAYANE

*Il y a tant de choses à en sécher toute l'encre de ce monde mais
aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et mon profond
amour.*

*Que Dieu vous garde vous et votre petite famille; et vous procure
santé, longue vie et bonheur éternel.*

*A mes très chères sœurs SMAHANE,
BTISSAM et SOUKAINA*

L'amour fraternel que je vous porte est sans égal, vos conseils et votre amour m'ont soutenu tout au long de mes études et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.

Puisse notre esprit de famille se fortifier au cours des années et notre fraternité demeure toujours intacte.



A mes très chers SALAH, RANIYA et SOFIA

A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.

Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et je vous souhaite à tous beaucoup de réussite dans vos études mais aussi dans tout le reste.



A la mémoire de mes grands-pères paternel et maternel

A la mémoire de mes oncles Bouchaïb et Aziz

J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.

*Que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde
apaise vos âmes.*

A ma grand-mère maternelle

A mon oncle MUSTAFA , A mes tantes

A mes cousins et cousines

A tous les membres de ma famille, petits et grands

*Veillez, tous, trouver dans ce travail l'expression de ma
reconnaissance, ma gratitude et mon respect le plus profond.*

*Puisse Dieu vous garder en bonne santé, et vous prêter longue vie
pleine de bonheur et de succès.*



A mes amies intimes et leurs familles

*EL HALIMI Meryem, EL HADRI Lamyae, AMACHOU Meryem,
EL MOUFID Houda, ETTAQUI Rajane, FLAYOU Kaoutar, ICHAR
Meryem, CHAFIQ Hind, CHLOUCHI Imane, EL HAJOUI Smahane.*

*Vous êtes plus que des amies, vous êtes mon âme sœur et vous
n'avez jamais cessé de me soutenir durant toute notre amitié ainsi que
vos familles.*

*Nous avons partagé des souvenirs agréables et vous avez toujours
fait preuve d'une vraie amitié et d'un amour propre.*

Que dieu préserve notre amitié pour qu'elle ne se dénoue jamais.

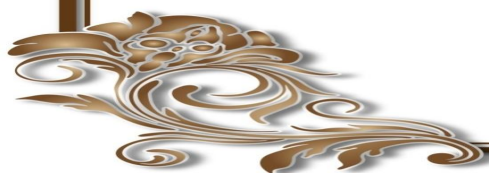
*A tous ceux qui me sont trop chers
et que j'ai omis de citer.*

Je vous dédie tous ce travail...

*A toutes les personnes malades et qui souffrent
Que Dieu vous garde et vous accorde des jours
meilleurs.*



Remerciements



A notre maitre et Président de thèse
Monsieur le professeur M.BENHMAMOUCH
Professeur de chirurgie Pédiatrique
Hôpital des enfants – Rabat

Nous sommes très honorés par votre présence dans la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité pour vos étudiants.

Nous vous prions, cher Maître, d'accepter ce travail en témoignage à notre grande estime et profonde gratitude.

*A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur M. KISSRA
Professeur de chirurgie pédiatrique
Hôpital des enfants – Rabat*

*Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour
l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail.
Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.*

*Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité et votre rigueur
sont pour nous le meilleur exemple à suivre.*

*Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous
prions de trouver, dans ce travail, l'expression de notre gratitude
infinie.*

*A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur A. MBARK
Professeur de chirurgie Pédiatrique
Hôpital des enfants – Rabat*

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger
parmi notre honorable jury.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle
seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de
notre grand respect.*

*À notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur S. ETTAIR
Professeur de Pédiatrie
Hôpital des enfants – Rabat*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites
de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous portons une grande considération tant pour votre extrême
gentillesse que pour vos qualités professionnelles.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond
respect et de notre sincère reconnaissance.*

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur T. MESKINI
Professeur de Pédiatrie
Hôpital des enfants – Rabat

Permettez nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges.

En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Veuillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration.

A Mme Nidal MRANI ALAOUI

*Docteur résidente au service
de chirurgie viscéral à l'hôpital d'enfant Rabat*

Vous m'avez éclairé par vos conseils précieux et didactiques qui ont guidé la réalisation de chaque partie de ce modeste travail. Votre disponibilité et votre savoir faire m' marqueront à jamais.

Veillez trouver ici l'expression de mon estime et ma considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

Sommaire

INTRODUCTION	1
RAPPELS GENERAUX	3
I. EMBRYOLOGIE :	4
II. RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA CORTICOSURRENALE:	9
III. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE:	13
IV. RAPPEL ANATOMIQUE:	22
MATERIEL D'ETUDE ET METHODES	31
RESULTATS	34
DISCUSSION	60
I. APERÇU HISTORIQUE :	61
II.ÉPIDEMIOLOGIE :	63
III. PHISIOPATHOLOGIE ET ASPECTS GENETIQUES :	65
1. Analyse de la clonalité :	65
2. Altérations cytogénétiques :	65
3. Acteurs de la tumorigenèse corticosurrénalienne :	65
IV. DONNEES CLINIQUES :	68
A. Tumeurs sécrétantes:	68
1. Tumeur virilisante :	68
2. Cushings-tumoraux :	75
3. Tumeurs féminisantes :	79
4. Hyperminéralocorticisme : « syndrome de Conn »	81
5. Les tumeurs mixtes :	81
B. Les tumeurs non sécrétantes :	81
C. Métastases :	83

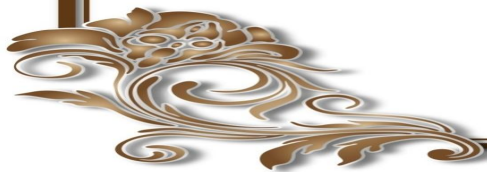
V. DONNEES BIOLOGIQUES :	85
A. Signes biologiques non hormonaux :	85
B. Signes biologiques hormonaux :	86
1-Dosages des androgènes :	87
2- diagnostic biologique du syndrome de Cushing :	90
3. Dosage des œstrogènes :	93
4. Dosage des minéralocorticoïdes :	93
5. Eliminer un phéochromocytome :	93
VI .DONNEES RADIOLOGIQUES :	96
1. L'échographie :	96
2. Tomodensitométrie :	97
3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :	100
4. La scintigraphie surrénalienne:	103
5. Imagerie par Tomographie d'Emission de Positons (TEP) et TEP-scanner.....	105
6. Bilan d'extension :	107
VII. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :	108
1. Aspect macroscopique	108
2. Aspects histologiques :	109
3. Diagnostic de malignité :	112
4. Les aspects immunohistochimiques :	115
V. ETUDE GENOMIQUE :	119
VI. STADIFICATION :	121
VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	124
a. Les fausses pubertés précoces :	124
b. Les vraies pubertés précoces :	126

VIII. TRAITEMENT :	127
1. Traitement chirurgical :	127
A. Surrénalectomie par laparotomie:	127
B. Surrénalectomie par vidéo endoscopie:	134
C. Indications opératoires :	139
2. Mitotane :	142
3. Chimiothérapie :	146
4. Radiothérapie :	150
5. Thérapies Ciblées :	152
XII. EVOLUTION ET PRONOSTIC :	155
A. Evolution immédiate:	155
B. Pronostic lointain :	156
CONCLUSION	157
RESUMES	160
BIBLIOGRAPHIE	164

Liste des *abréviations*

CSM	: Corticosurréalome malin
Op'DDD	: 1,1-dichloro-2-[o-chlorophényl]-2-[pchlorophényl]
ASP	: Abdomen sans préparation
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
UIV	: Urographie intraveineuse
VS	: Vitesse de sédimentation
ADP	: Adénopathie
AS	: Adénome surrénalien
CS	: Carcinome surrénalien
DXM	: Dexaméthasone
TA	: Tension artérielle

Introduction



Le corticosurrénalome est une tumeur maligne du cortex surrénalien, rare en pathologie pédiatrique, elle représente 0,2 % des tumeurs malignes pédiatriques (incidence internationale : 0,5/1 million) avec un ratio de 1,5 chez les filles.

C'est une tumeur gravissime qu'elle soit fonctionnelle ou non. L'hypersécrétion hormonale est faite de cortisol, d'androgènes, d'œstrogènes et, plus rarement, d'aldostérone. Trente-cinq pour cent des CS sécrétants synthétisent plusieurs hormones.

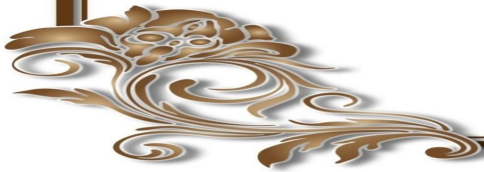
Malgré l'agressivité de cette tumeur, la chirurgie reste le moyen thérapeutique le plus efficace. Deux questions se posent alors pour le chirurgien : la possibilité d'une exérèse complète (curage, organes de voisinage) et celle de la voie d'abord (laparotomie ou laparoscopie).

Lorsque la résection est incomplète ou la tumeur métastatique, le traitement associe la chirurgie à la chimiothérapie principalement par Mitotane.

Notre étude porte sur trois cas de corticosurrénalomes malins (CSM) colligés au service de chirurgie A à l'hôpital d'enfant de Rabat. Nous allons dresser un profil global des CSM chez l'enfant à la lumière des données de la littérature.

Nous insisterons sur les difficultés et les problèmes de prise en charge de cette pathologie chez l'enfant.

Rappels généraux



I. EMBRYOLOGIE : [1,2]

A. Développement de la glande surrénale

Les glandes surrénales résultent de l'association de deux tissus glandulaires endocrines d'origine embryologique différente: La zone corticale se développe à partir du mésoblaste et la zone médullaire prend naissance à partir du neuroectoblaste.

1. Développement de la surrénale embryonnaire :

a) Ebauche corticale initiale:

L'ébauche corticale initiale provient de l'épithélium mésoblastique juxtacoelomique, situé dans la région la plus interne du blastème mésonéphrotique. Vers la cinquième semaine du développement (embryon de 8 mm), les cellules mésoblastiques commencent à proliférer sous la forme de travées cellulaires qui envahissent le mésenchyme sous jacent. Elles sont à l'origine du cortex fœtal, tandis que l'épithélium coelomique constitue une nappe étendue tout autour du cortex fœtal appelé « cortex permanent ».

b) Ebauche médullosurrénale :

L'ébauche médullosurrénale est postérieure à la naissance de l'ébauche corticale initiale, elle est liée à la neurulation qui débute à la troisième semaine du développement humain, et qui aboutit par des processus de prolifération et de différenciation à la formation de la crête neurale à la fin de La troisième semaine.

Cette crête neurale va se fragmenter pour donner les ébauches ganglionnaires rachidiennes et sympathiques. Certaines cellules souches des ganglions sympathiques forment le système para-ganglionnaire qui comprend les paraganglions et l'ébauche de la médullosurrénale.

c) Ebauche surrénale:

Vers la fin de la sixième semaine, les ébauches corticales et médullosurrénales s'intriquent pour former l'ébauche surrénale. Vers le troisième mois, le cortex permanent recouvre le cortex fœtal, constituant le cortex définitif. C'est là que vont se différencier les différentes zones : glomérulée et fasciculée, la réticulée n'apparaissant qu'après la naissance.

2. Développement de la surrénale fœtale :

Après les 10^e à 12^e semaines du développement, la morphologie du cortex reste relativement constante et, à la moitié de la gestation, il existe une nette prédominance du cortex fœtal. Une troisième zone appelée transitionnelle a été décrite entre le cortex fœtal et le cortex définitif ; après la moitié de la gestation, cette zone synthétiserait le cortisol et serait donc similaire à la zone fasciculée de la surrénale adulte. L'origine de la glomérulée, de la fasciculée et de la réticulée n'est pas clairement établie. À partir de la 30^e semaine du développement, le cortex définitif et la zone transitionnelle commenceraient alors à prendre respectivement les aspects de zones glomérulée et fasciculée. L'origine de la réticulée n'est pas connue.

3. Développement de la surrénale après la naissance :

Après la naissance, le cortex fœtal régresse ; il s'atrophierait selon un processus apoptotique et non selon un mécanisme nécrotique et hémorragique comme cela avait été suggéré. Les zones glomérulée et fasciculée poursuivent leur développement.

La médullosurrénale se développe après l'involution du cortex fœtal et elle prend un aspect adulte à partir de 12 à 18 mois.

B. Aspects moléculaires du développement de la surrénale

Le développement de la surrénale nécessite l'implication d'hormones, de facteurs de croissance et de récepteurs nucléaires/facteurs de transcription. Mesiano et al. ont écrit une revue très détaillée des différentes molécules contrôlant la croissance de la surrénale.

1. Implication hormonale

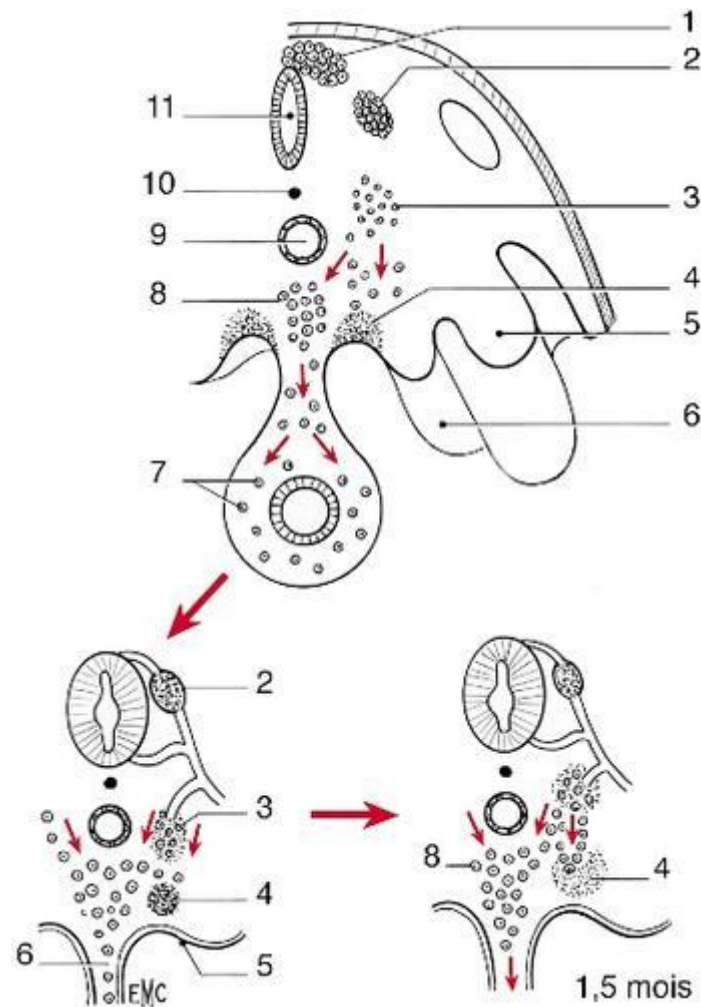
Plusieurs hormones jouent un rôle dans le développement de la surrénale : l'HCG, le CRH, l'ACTH et les œstrogènes placentaires.

2. Implication des facteurs de croissance

Plusieurs facteurs de croissance jouent également un rôle dans le développement de la surrénale : le bFGF (*basic fibroblast growth factor*), l'EGF (*epidermal growth factor*), l'IGF-I (*insulin-like growth factor I*), l'IGF-II (*insulin-like growth factor II*), l'activine, l'inhibine et le TGF β (*transforming growth factor β*).

3. Implication des récepteurs nucléaires/facteurs de transcription

Plusieurs facteurs de transcription sont impliqués dans le développement de la surrénale. Deux membres de la superfamille des récepteurs orphelins, SF-1 (*steroidogenic factor-1*) et DAX-1 (*dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia congenital, x-linked*) jouent un rôle important. Au cours de l'embryogenèse, il a été montré que SF-1 est exprimé par la surrénale avant qu'elle n'acquière un phénotype stéroïdogénique. SF-1 est nécessaire au développement des différentes zones de la surrénale et l'invalidation de SF-1 chez la souris résulte en une agénésie surrénalienne. DAX-1 est un autre facteur de transcription qui joue un rôle important dans le développement de la surrénale, et des mutations du gène codant DAX-1 sont responsables de l'hypoplasie congénitale des surrénales. DAX-1 semble être nécessaire au développement du cortex définitif mais pas à celui du cortex fœtal.



- i. ébauche pleurale ; 2. ébauche primitive ganglionnaire ; 3. ganglion sympathique de la chaîne latérovertébrale ; 4. site de développement de la glande surrénale ; 5. mésonéphros ; 6. ébauche gonadique ; 7. ganglions intraviscéraux ; 8. ganglion préaortique ; 9. aorte ; 10. chorde ; 11. tube neural.

Figure 1 : Origine embryologique de la surrénale [3].

II. RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA CORTICOSURRENALE: [1, 4].

La corticosurrénale constitue la partie externe de la glande surrénale, et comporte chez l'adulte, trois zones distinctes: zone glomérulée, zone fasciculée et zone réticulée. Ces zones sont limitées extérieurement par une fine capsule fibreuse et intérieurement par la médullosurrénale.

1. La zone glomérulée: Sous capsulaire, sécrète les minéralocorticoïdes (surtout l'aldostérone). Elle est de faible épaisseur et irrégulièrement répartie, constituée d'amas de cellules cylindriques ou pyramidales entourées de capillaires, leur cytoplasme éosinophile contient quelques gouttelettes lipidiques et des granulations basophiles. La microscopie électronique montre un réticulum endoplasmique très développé, les mitochondries, très nombreuses, sphériques ont des crêtes tubulaires, ainsi, la synthèse du cholestérol à lieu dans le réticulum endoplasmique et la transformation du cholestérol en prégnénolone dans les mitochondries.

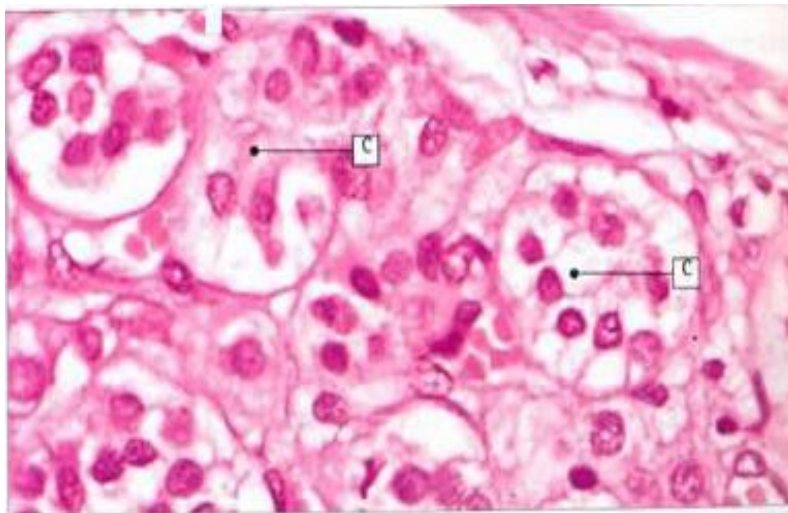


Figure n° 2: Zone glomérulée [4]

La zone glomérulée contient de petites cellules compactes (c) disposées en amas.

2. La zone fasciculée : Sous jacente à la précédente, sécrète les glucocorticoïdes principalement le cortisol et la corticostérone ainsi que des petites quantités d'androgènes. Elle est constituée de grandes cellules rectangulaires au cytoplasme clair ou finement vacuolisé, du fait de l'accumulation des gouttelettes lipidiques contenant du cholestérol et des lipides intermédiaires, ainsi que les glucocorticoïdes qu'elle synthétise.

La microscopie électronique montre un réticulum endoplasmique très développé, de petites mitochondries rondes ou ovoïdes avec des crêtes tubulaires et de nombreuses vacuoles lipidiques.

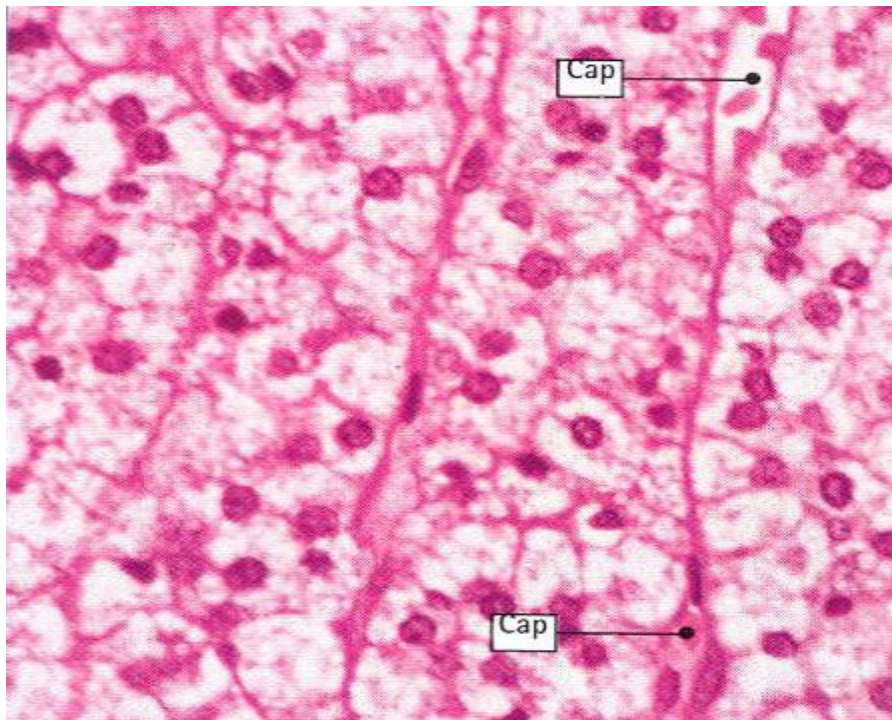


Figure n° 3 : Zone fasciculée [4].

Les cellules sont disposées en colonnes verticales, séparées par des capillaires.

3. La zone réticulée : Située entre la zone fasciculée et la médullosurrénale, elle produit des stéroïdes androgènes et quelques glucocorticoïdes. Son épaisseur est intermédiaire entre celle des deux zones, elle est composée de cellules au cytoplasme éosinophile qui se disposent en un réseau anastomosé d'amas et de colonnes, avec une vascularisation capillaire en contact étroit avec leur membrane plasmique. En microscopie électronique, le cytoplasme contient des mitochondries et des granules de lipofuscine.

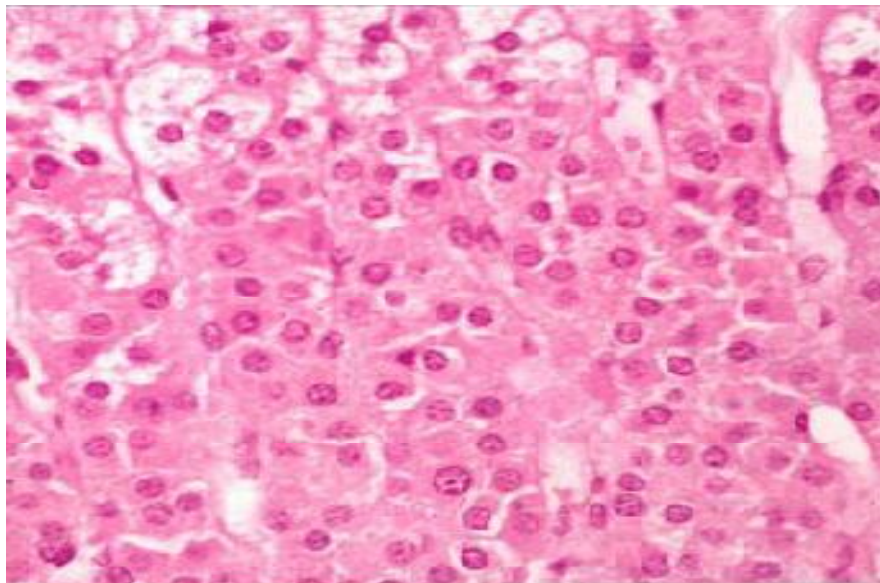


Figure n4 : Zone réticulée [4].

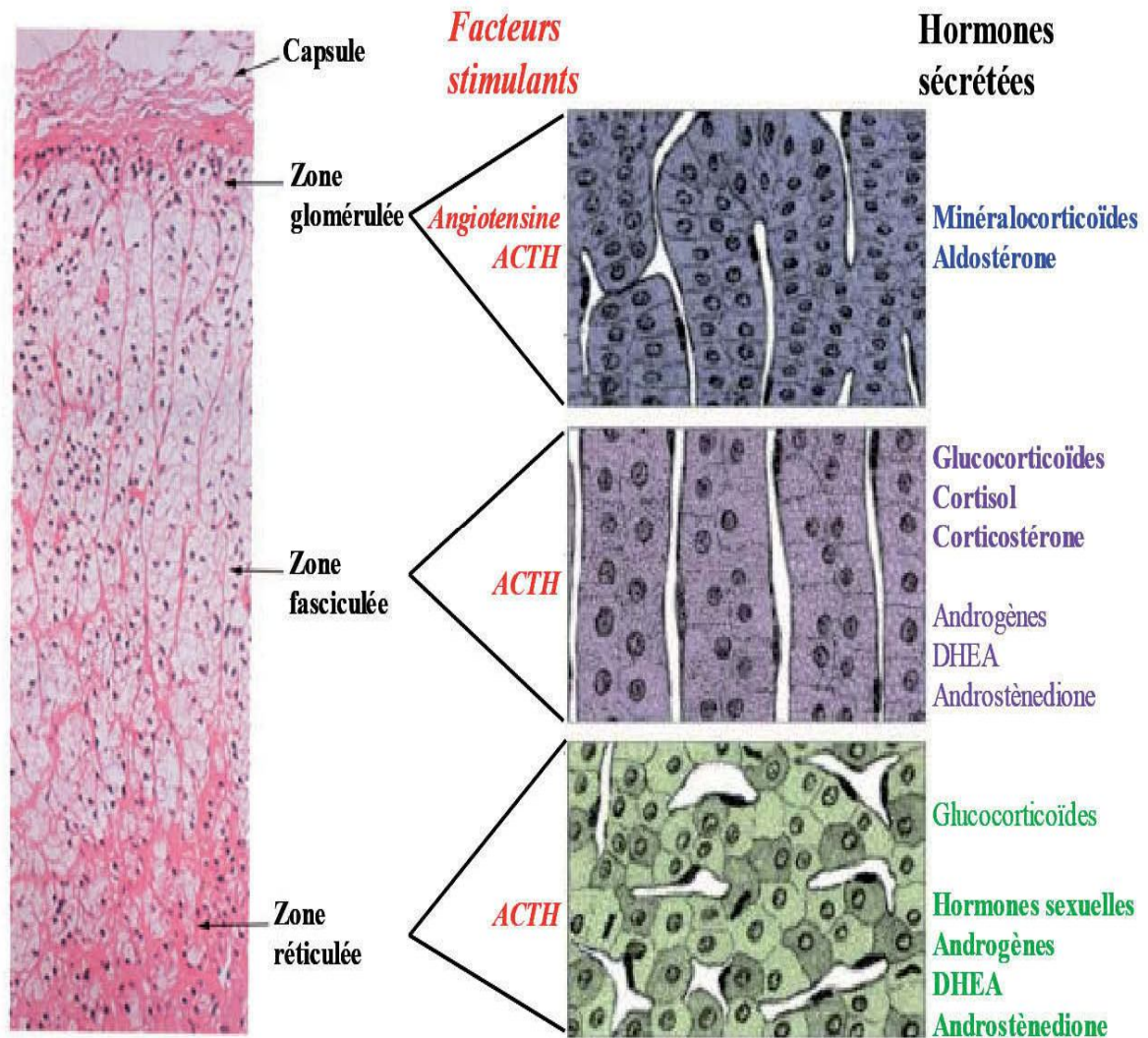


Figure 5 – Zones histologiques du cortex surrénalien [5].

III. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE: [6, 7, 8].

➤ Stéroïdogénèse corticosurrénalienne :

La stéroïdogénèse surrénalienne résulte de transformations enzymatiques successives du cholestérol. Environ 80 % du cholestérol nécessaire à la synthèse des stéroïdes proviennent des lipoprotéines circulantes, le reste provient d'une synthèse locale à partir de dérivés « acétate ».

➤ Enzymes responsables de la Stéroïdogénèse et leurs enzymes :

✧ Deux types d'enzymes assurent la stéroïdogénèse :

- les cytochromes P450 (CYP) responsables de l'oxygénation des substrats,
- les hydroxystéroïdes-déshydrogénases (HSD), dotées d'activité catalytique oxydative ou réductrice.

✧ Les enzymes sont localisées :

- soit au niveau des mitochondries (CYP11A1, CYP11B1 et CYP11B2) ;
- soit au niveau du réticulum endoplasmique (3βHSD2, CYP17, CYP21A2).

➤ Anatomie fonctionnelle :

✧ La zone fasciculée assure la synthèse des glucocorticoïdes dont le composé actif chez l'homme est le cortisol (composé F).

- ✧ Les étapes catalysées par le CYP11B2 sont exclusivement localisées au niveau de la glomérulée où s'effectue la synthèse de l'aldostérone. Une partie importante des précurseurs de l'aldostérone (DOC, 18-hydroxycorticostérone [18OHDOC], composé B) provient également de la fasciculée.
- ✧ Les androgènes surrénaliens sont synthétisés au niveau de la zone réticulée. La déhydroépiandrostérone (DHEA) et le sulfate de DHEA (DHEAS) sont libérés dans le plasma essentiellement par les corticosurrénales, la Δ 4-androstènedione (Δ 4A) l'est également par les gonades. Les androgènes surrénaliens constituent des substrats pour la synthèse périphérique de testostérone et d'œstrogènes.
- ✧ De faibles quantités d'œstrogènes (œstrone) sont synthétisées par les surrénales.

1. Physiologie de la sécrétion du cortisol:

1-1- Biosynthèse :

La transformation du cholestérol en cortisol comportant cinq étapes d'hydroxylation par des complexes enzymatiques à cytochrome P 450.

1-2- Sécrétion et transport:

Par brèves décharges en rapport avec le mode de sécrétion pulsatile de

L'ACTH. Elle suit également un rythme circadien, la sécrétion est maximale le matin au réveil et minimale en fin de soirée.

Dans le plasma, le cortisol est en partie lié à une α 2-globuline glycosylée, la transcortine ou cortisol binding globulin (CBG). La fraction libre du cortisol (3 à 10 % aux concentrations physiologiques de cortisol) représente la fraction active.

1-3- Dégradation :

Dégradation hépatique et élimination rénale.

- Dégradation hépatique par une succession de réductions enzymatiques, les dérivés réduits étant ensuite rendus hydrosolubles par conjugaison avec l'acide glycuronique.
- Dégradation extra hépatique : Oxydation du cortisol en cortisone au niveau du rein.

1-4- Régulation de la sécrétion :

Sous la dépendance d'ACTH (corticotrophine), sécrétée par les cellules

Corticotropes antéhypophysaires. L'ACTH augmente la sécrétion du cortisol à court terme en activant les 20,22 desmolases et à long terme en activant la synthèse des autres enzymes impliquées dans la synthèse du cortisol, de leurs cofacteurs (telle l'adrénodoxine) et les récepteurs surrénaliens aux LDL. Ainsi, la sécrétion d'ACTH est modulée par de nombreux facteurs, principalement La corticolibérine (CRF) et l'arginine vasopressine (AVP).

1-5- Effets biologiques du cortisol :

Le cortisol est une hormone indispensable à la vie, ses effets biologiques sont multiples.

- Sur le métabolisme des glucides : Le cortisol stimule la synthèse hépatique du glycogène et augmente l'afflux du substrat néoglycogénique au niveau du foie.

Au niveau périphérique, il diminue la captation et l'utilisation du glucose, s'oppose à l'action d'insuline (insulinorésistance de type post récepteur) et possède donc une action hyperglycémiante.

➤ Sur le métabolisme protidique : Le cortisol stimule la protéolyse et inhibe la synthèse protéique de nombreux tissus périphériques, à part le cœur et l'encéphale.

➤ Sur le métabolisme lipidique : Le cortisol stimule la lipolyse et augmente les acides gras plasmatiques.

➤ Action anti inflammatoire et immunodépressive : Par l'inhibition de la synthèse des agents vasoactifs de l'inflammation et aussi la multiplication et l'activité des lymphocytes.

➤ Sur le métabolisme osseux : Les glucocorticoïdes entraînent un découplage entre la formation osseuse (dépendant des ostéoblastes) qui est directement inhibée, et la résorption qui est stimulée par l'accroissement du nombre des ostéoblastes et de leur faculté d'adhésion aux surfaces osseuses.

2. Physiologie des minéralocorticoïdes:

L'aldostérone est la principale hormone minéralocorticoïde, Certains stéroïdes, en particulier le cortisol, la DOC et la 9 α -fluorohydrocortisone possèdent également, à des degrés divers, une activité minéralocorticoïde.

L'aldostérone, stimule la réabsorption rénale du sodium en échange de l'excrétion de potassium ou d'ions hydrogène au niveau de la portion distale du néphron.

▪ **La régulation**

Fait intervenir plusieurs facteurs :

•Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et équilibre sodé : une boucle est réalisée entre les différents éléments : la diminution du pool sodé et l'hypovolémie induisent une stimulation de la rénine et l'activation du SRAA. La rétention sodée, secondaire à l'augmentation de la production d'aldostérone, rétablit la volémie.

▪L'ACTH stimule la synthèse des précurseurs de l'aldostérone au niveau de la fasciculée. La synthèse de l'aldostérone ainsi induite est transitoire car l'accumulation résultante de DOC freine indirectement la production de rénine.

▪Posture : l'orthostatisme qui diminue les flux sanguins, rénaux et hépatiques stimule la sécrétion de rénine et diminue le catabolisme de l'aldostérone. Ces deux facteurs concourent à augmenter les taux circulants d'aldostérone.

3. Physiologie des androgènes surrénaliens :

3-1- Biosynthèse :

Les androgènes surrénaliens sont représentés par : Dihydro épiandrosterone (DHEA), le sulfate de DHEA et l'androsténédione.

La prégnénolone et son sulfate subissent l'action de la 17 α -hydroxylase, puis les 17,20 desmolases coupent la chaîne latérale du noyau stéroïdien pour donner respectivement la DHEA et SDHEA. L'androsténédione est obtenu à partir de 17-hydroxyprogestérone grâce à P450 C17, ou à partir de DHEA grâce au 3 β hydroxygénase.

3-2- Transport :

La DHEA et l'androsténédione plasmatiques sont essentiellement liés à l'albumine (90%) et peu à la TeBG (3%).

La concentration plasmatique de DHEA varie selon un rythme circadien parallèle à celui du cortisol, la SDHEA possède une demi-vie longue et sa concentration ne suit pas donc un rythme circadien, l'androsténédione étant majoritairement sécrété par les ovaires, les variations circadiennes sont moindres et la concentration chez la femme est maximale au milieu du cycle.

3-3- Métabolisme :

Ces androgènes subissent une conversion extra-surrénalienne en androgènes forts (testostérone et dihydrotestostérone), ou œstrogènes (œstradiol, œstrone).

La majorité des androgènes surrénaliens sont éliminés sous forme de 17-

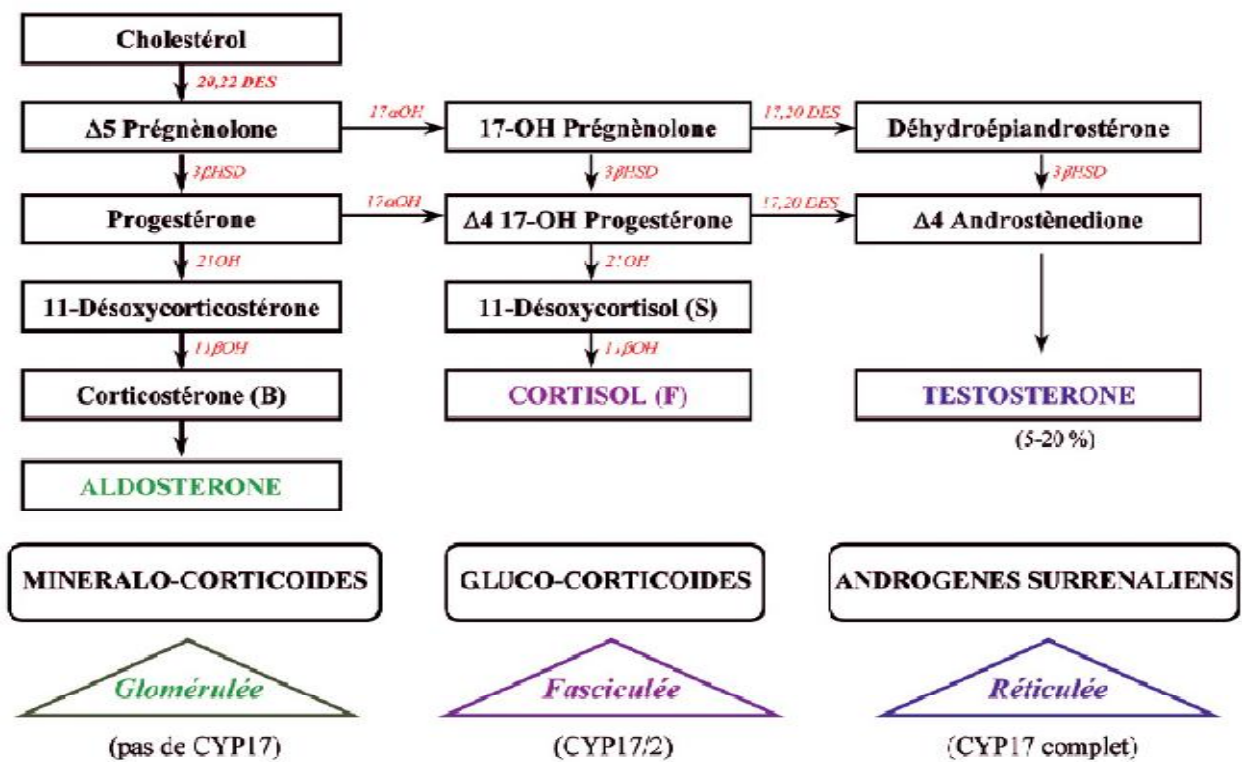
Cétostéroïdes. Les androgènes sont transformés dans le foie par une 5 β -réductase et une 3 β - Réductase et les principaux dérivés sont l'androstérone et l'étiocolanolone, ils sont Sulfo ou glucuronocconjugués par le foie avant d'être excrétés dans les urines.

Certains androgènes surrénaliens transformés en oestrogènes suivent la voie de dégradation de l'œstradiol, une faible fraction de l'androsténédione est transformée en 11 α -Androstènedione puis métabolisée en 17- hydroxystéroïdes.

3-4- Effets biologiques :

Les androgènes surrénaliens ont les mêmes effets que les androgènes gonadiques. Ils ont un rôle minime chez l'homme par rapport à la testostérone d'origine testiculaire.

Chez la femme, ils entretiennent la libido, on leur attribue aussi une action dans le développement de la pilosité ambo-sexuelle.



1. CYP11A : 20,22DES (20,22 desmolase)
2. CYP17 : 17αOH (17 alpha hydroxylase ou Cyt b5) et 17,20 DES (17,20 desmolase)
3. CYP21 : 21OH (21hydroxylase)
4. CYP11B1 : 11βOH (11βhydroxylase)
5. 3βHSD : 3βhydroxysteroideshydrogenase

Figure 6 – Schéma général de synthèse des hormones stéroïdes.(5)

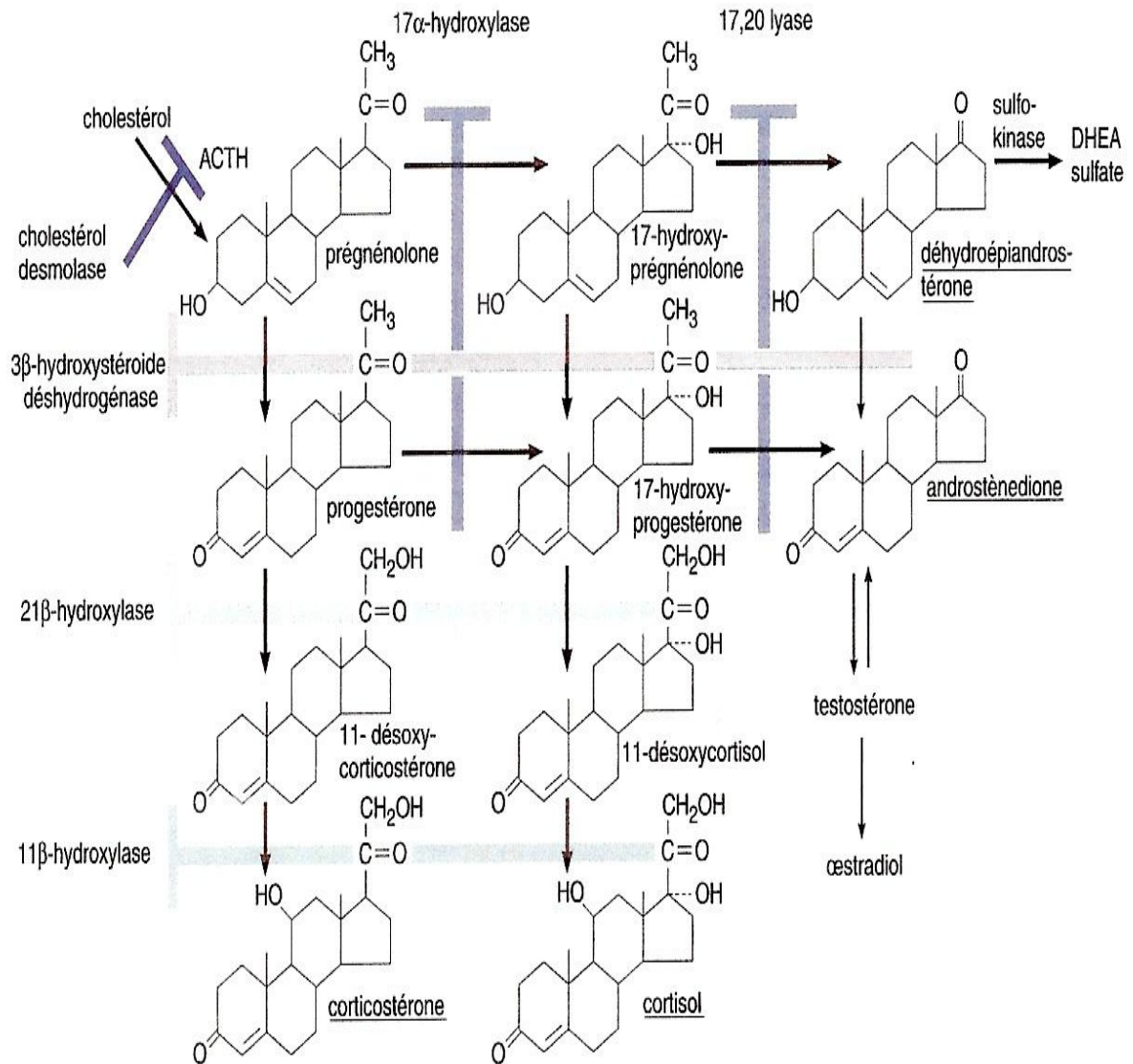


Figure 7 – Biosynthèse des hormones corticosurrénales(5)

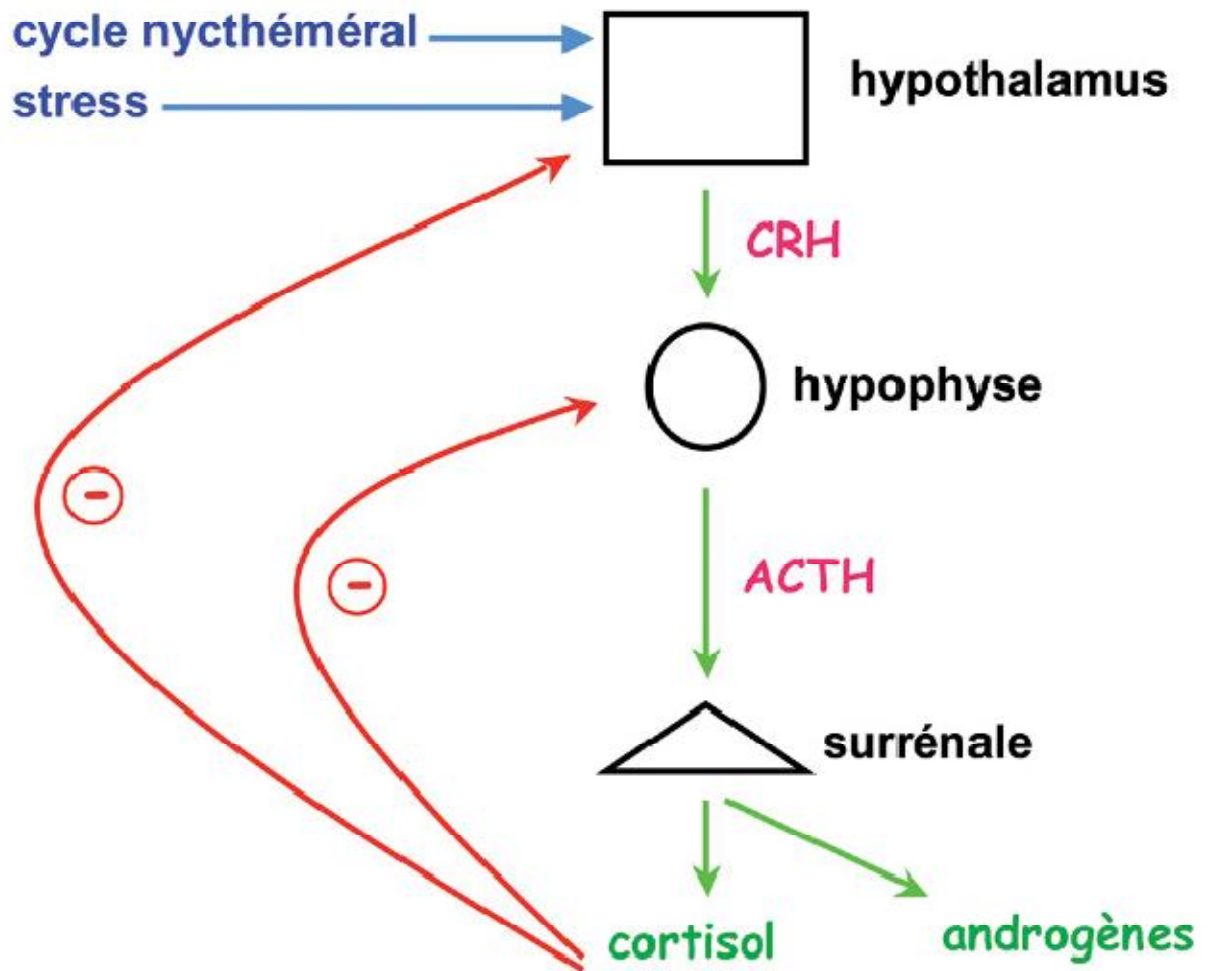


Figure 8 – Axe hypothalamo-hypophysocorticosurrénalien [5].

IV. RAPPEL ANATOMIQUE: [9, 10].

Les glandes surrénales sont des glandes endocrines indispensables à la vie, situées le long de la partie supérieure du bord interne du rein. Au nombre de deux, l'une droite, l'autre gauche, elles ont en commun leur structure et leur situation dans la loge rénale.

Elles sont constituées d'une mince capsule résistante entourant un parenchyme friable de coloration jaune chamois, le parenchyme comprend deux parties : L'une périphérique, l'autre centrale.

A. Situation et configuration externe:

1- Situation:

Dans la loge rénale, entre le bord supéro médial des reins et le diaphragme, elles sont en effet entourées par le fascia péri rénal et par l'atmosphère celluloadipeuse du rein.

2- Configuration externe :

La surrénale droite: a la forme d'une languette aplatie d'avant en arrière, sa face antérieure présente une dépression d'où émane la veine principale, le hile de la glande, à surface irrégulière, chagrinée de 4 à 5 cm de haut, 3 cm de largeur, épaisseur de 1 cm, son poids est de l'ordre de 8 g.

La surrénale gauche: a la forme d'une virgule à grosse extrémité inférieure, elle a une situation un peu basse que la surrénale droite, à hauteur de la première lombaire en dedans de l'aorte, au dessus du pédicule rénal et en dehors de la portion sus hilaire du bord interne du rein gauche.

B. Rapports :

1- Rapports antérieurs :

A droite : La veine cave inférieure représente le rapport le plus important, elle recouvre plus ou moins la surrénale qui lui est amarrée par la veine surrénale principale. En haut, c'est la face inférieure du lobe droit du foie, plus bas, le péritoine pariétal postérieur la sépare de l'entrée de l'hiatus de Winslow, encore plus bas, c'est le genu supérieur du duodénum accolé par l'intermédiaire du fascia de treitz.

A gauche : Sont des rapports abdominaux, ils s'effectuent avec la grosse tubérosité de l'estomac au pôle supérieur de la glande par l'intermédiaire de la partie supérieure de l'arrière cavité des épiploons, en bas, elle répond au bord supérieur du corps pancréatique.

2- Rapports postérieurs :

- **A droite** : La surrénale droite répond :

- ✧ A la face latérale de L1 et du disque D12-L1.
- ✧ A la partie la plus interne de la douzième côte.
- ✧ Au pilier droit du diaphragme.
- ✧ Aux éléments qui traversent le diaphragme à ce niveau, grand splanchnique et racine interne de la veine grande azygos en dedans, chaîne sympathique et petit splanchnique en dehors.

- **A gauche** : Les rapports postérieurs sont vertébraux, la surrénale gauche Répond:

- ✧ Au flan gauche de L1.
- ✧ Plus en dehors, au dernier espace intercostal et à la douzième côte.

- ✧ Aux fibres du diaphragme insérées sur l'arcade du psoas et qui la sépare du cul de sac costo diaphragmatique de la plèvre.
- ✧ Au grand splanchnique qui émerge entre le pilier principal et le pilier accessoire.
- ✧ Plus en dehors, le petit splanchnique et le sympathique lombaire sont également au contact de la face postérieure de la surrénale.

3- Rapports externes :

Le bord externe de la surrénale répond à droite à la partie supérieure du bord interne du rein, à gauche, au segment sus hilaire du bord interne du rein gauche.

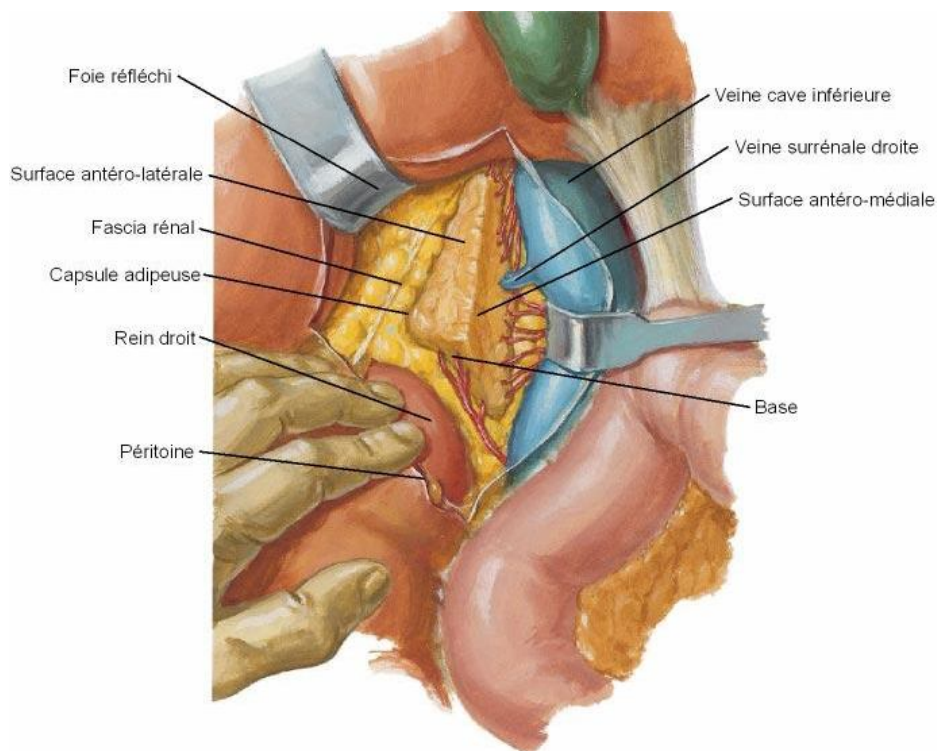


Figure n° 9 : Rapports de la surrénale droite (11).

4-Rapports internes :

A droite :

- ✧ La veine cave inférieure.
- ✧ L'artère diaphragmatique inférieure droite.
- ✧ Au plexus solaire.

A gauche :

- ✧ L'aorte abdominale flanquée de ganglions latéro-aortique gauche.
- ✧ Plus en avant, au tronc coeliaque entouré par le plexus coeliaque.

5- Rapports supérieurs :

Le bord supérieur répond au versant postérieur, vertical de la coupole diaphragmatique à la quelle elle est fixée par le ligament surréno diaphragmatique.

6- Rapports inférieurs :

A droite : Le pole inférieur de la surrénale droite reste à distance du pédicule rénal droit.

A gauche : La surrénale est au contact du pédicule rénal sur lequel elle se moule et auquel elle est amarrée par l'artère capsulaire inférieure et par la veine capsulaire principale.

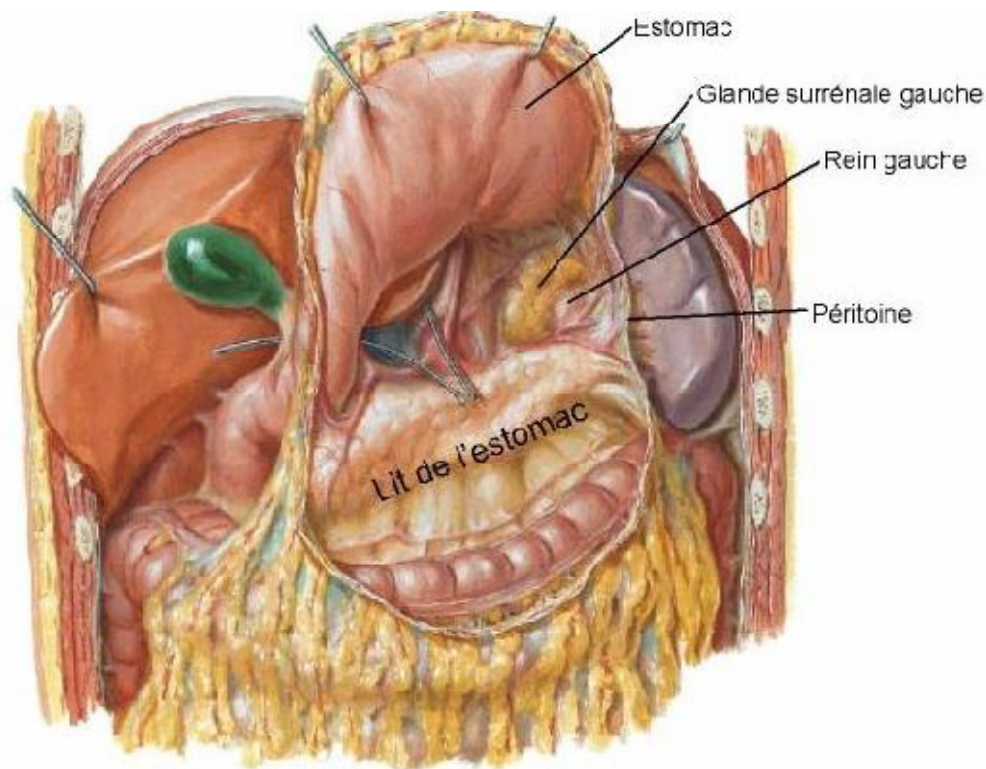


Figure n° 10 : Rapports de la surrénale gauche (11).

C. Vascularisation :

1- Artères :

- La vascularisation artérielle est assurée par trois pédicules :

- ✧ **Pédicule supérieur** : Formé de deux ou trois branches nées directement de l'artère diaphragmatique inférieure, elles sont destinées à la partie supéro interne de la glande.
- ✧ **Pédicule moyen** : Formé par l'artère capsulaire moyenne née directement de l'aorte.
- ✧ **Pédicule inférieur** : Né de l'artère rénale droite ou de l'aorte et abordant la glande par son pôle inférieur.

2 Veines :

- La veine surrénale principale émergeant de la face antéro-externe et se jetant directement dans la veine cave inférieure.
- **A gauche**, la veine surrénale née du hile de la glande sur la face antérieure, reçoit les veines diaphragmatiques inférieures pour former le tronc capsulo-diaphragmatique qui se jette à angle aigu dans la veine rénale gauche.
- Et plus accessoirement par des veines supérieures se drainant dans les veines diaphragmatiques inférieures et des veines inférieures se drainant directement dans la veine cave inférieure.

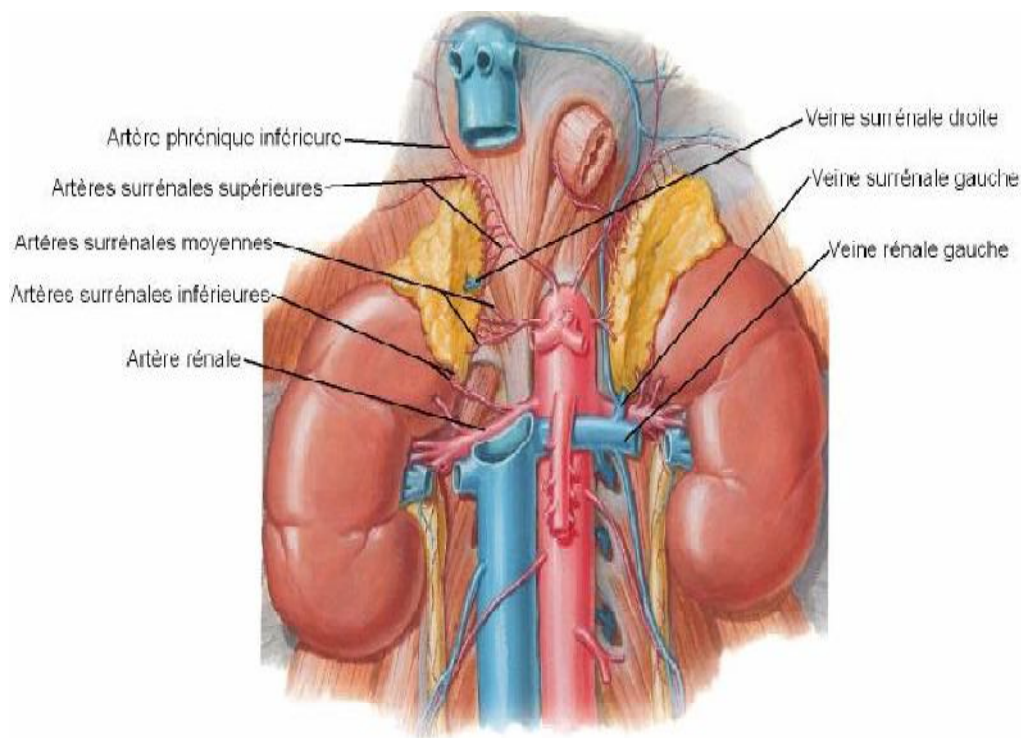


Figure n ° 11 : Vascularisation de la surrénale (11).

3- Les lymphatiques :

Issus du réseau cortical et suivant les artères, ou du réseau médullaire et suivant la veine surrénale principale, se jetant dans deux groupes ganglionnaires : L'un sus pédiculaire satellite des artères surrénales supérieures, l'autre sous pédiculaire, satellite de la face antérieure de la veine surrénale principale.

4- Les nerfs :

Issus du grand splanchnique, du ganglion semi lunaire et accessoirement du vague, formant trois plexus :

- ✧ Plexus surréno-diaphragmatique, satellite des artères supérieures.
- ✧ Plexus surréno-rénal, satellite de l'artère inférieure.
- ✧ Plexus surréno-solaire, constitué d'un pédicule postéro interne issu du grand splanchnique et un pédicule antéro-interne provenant du ganglion semi lunaire.

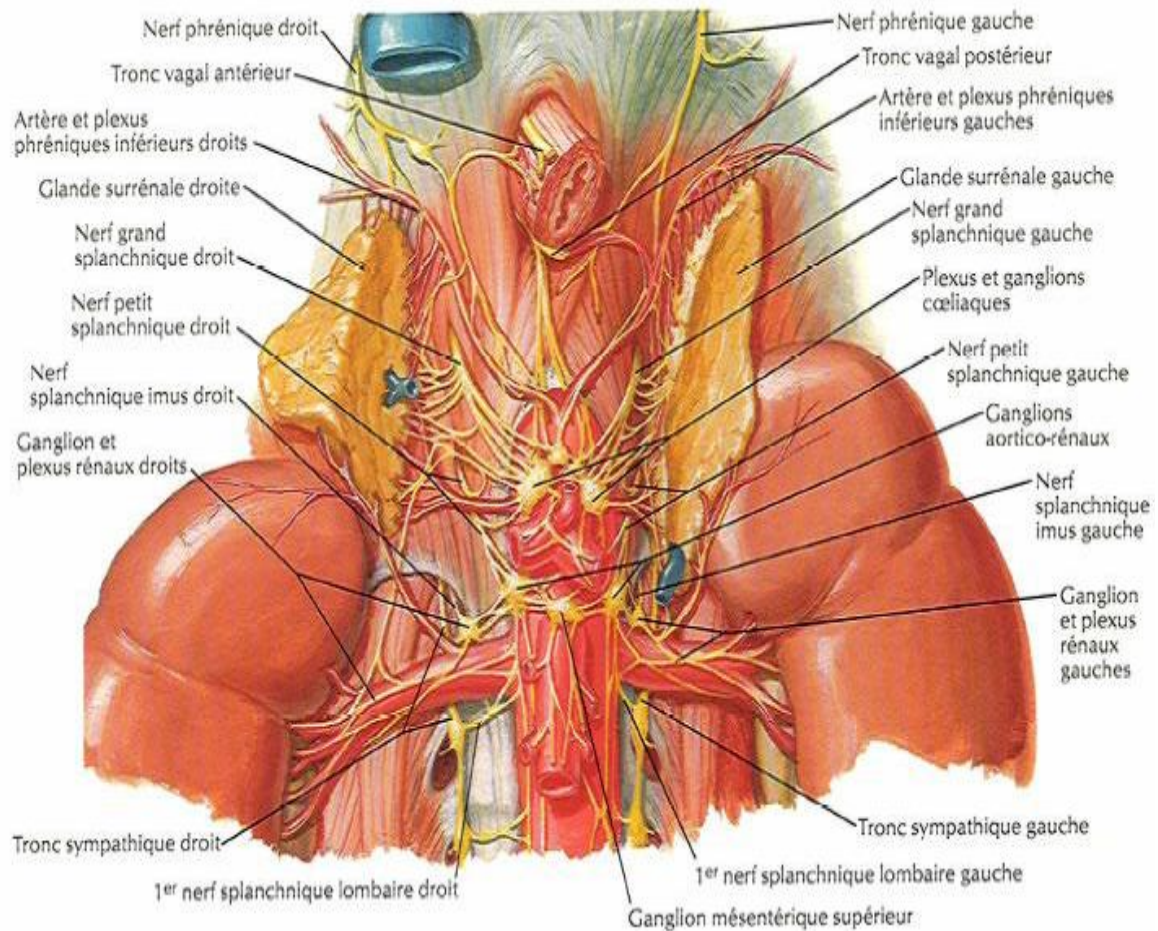


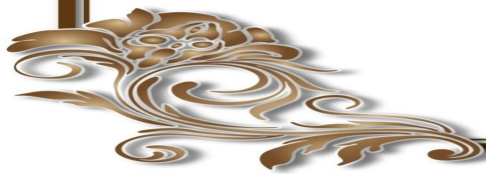
Figure n ° 12 : Innervation de la surrénale [11].

D. Variations morphologiques :

La morphologie rénale conditionne directement la morphologie surrénalienne, une aplasie rénale induit l'existence d'une surrénale ronde et lisse. Il a été noté l'existence de surrénale sans capsule dans certains cas, dans d'autres, la capsule est commune au foie et à la surrénale.

L'hétérotopie surrénalienne est rare. il s'agit, le plus souvent, de surrénales accessoires : rénales, intrapéritonéales ou génitales.

*Matériel d'étude
et méthodes*



Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospectif porte sur l'analyse de trois observations de patients présentant un Corticosurrénalome malin, colligées au **service de chirurgie A à l'hôpital d'enfant de rabat** sur une période de 20 ans, s'étalant de **janvier 1992 à Février 2012**.

Le recueil des données a été effectué d'après les dossiers des patients sélectionnés à l'aide de la fiche d'exploitation suivante :

I. IDENTITE : âge, sexe, origine, fratrie.

II. MOTIF D'HOSPITALISATION :

III. ANTECEDENS :

- **Personnels** : amaigrissement, signes orientant vers une hypoglycémie, signes d'altération de l'état général.

- **Familiaux** : -Antécédent de tumeur de sein, de cerveau, de sarcome ou d'hémophilie.

- Antécédent de Corticosurrénalome familial.

IV. HISTOIRE DE LA MALADIE :

- **Les premiers signes fonctionnels :**

- ✧ Signes d'hyperandrogénie : pilosité pubienne, hirsutisme, Modification des organes génitaux (hypertrophie du clitoris chez la fille et le pénis chez le garçon), la voie grave.

- ✧ Signes d'hypercorticisme : érythrose faciale, vergetures pourpres, obésité facio-tronculaire....

- ✧ Signes d'hyperaldostéronisme : HTA.

- ✧ Masse abdominale :

- **La date de l'apparition des signes fonctionnels :**

V. L'EXAMEN CLINIQUE :

A la recherche de signes orientant vers une atteinte métastatique ou une hypersécrétion hormonale :

1. Examen générale : poids, taille (apprécier les dérivations standards).
La tension artérielle, température, le pouls, la fréquence respiratoire.
2. Examen cutané : recherche une pilosité pubienne, hirsutisme, vergetures.
3. Examen abdominal : chercher une masse abdominale, apprécier sa localisation, sa taille et ses limites.
4. Examen des organes génitaux.
5. Examen des aires ganglionnaires.

VI. BILAN BIOLOGIQUE HUMORAL ET HORMONAL : à la recherche

- D'une hypersécrétion de cortisol:
Cortisolémie de 8h, cortisol libre urinaire des 24h, ACTH, test de freinage minute à la dexaméthasone.
- D'un hyperaldostérionisme : kaliémie, aldostérone et activité rénine plasmatique.
- D'une hyperandrogénie : testostérone, DHA, SDHA, 17 hydroxyprogésterone.

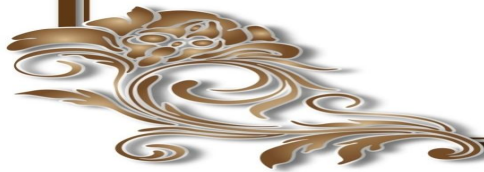
VII- LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES réalisés : radiologiques, fonctionnels.

VIII- L'EVENTUELLE PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE voie d'abord, technique, complications) avec résultats anatomopathologiques

VIII- CHIMIOOTHERAPIE

IX- LE SUIVI ULTERIEUR : décès, survie (quel recul)

Résultats



OBSERVATION N° 1

1. Identité :

L'enfant A. Hayat, âgée de 2 ans et demi, quatrième d'une fratrie de quatre. Sans couverture sociale.

2. Motif d'hospitalisation :

Hospitalisée le 13/10/95 au service de chirurgie pédiatrique A pour une puberté précoce hétérosexuelle.

3. Antécédents :

Elle est née par césarienne, premier cri était immédiat, poids de naissance était de 5 kg, développement psychomoteur était normal.

Pas d'histoire de malignité dans la famille.

4. Histoire de la maladie :

Le début de sa maladie remontait à l'âge d'un an par l'apparition d'une pilosité pubienne progressive, d'une acné, de séborrhée et d'une hypertrophie clitoridienne, la voix grave pour le sexe féminin, développement de la masse musculaire de type masculin. Ainsi que l'apparition de duvet au niveau de la lèvre supérieure et sur le visage.

Le tout évoluant dans un contexte d'agitation et d'agressivité.

5. Examen clinique :

i. Examen général :

- ✧ Assez bon état général, poids = 18 kg / taille = 96 cm (+ 4) DS ; TA = 10/8 cm hg.
- ✧ Absence de pilosité axillaire.

ii. Examen abdominal :

La palpation abdominale, a trouvé une énorme masse difficile à délimiter, allant de l'hypochondre jusqu'au flanc droit et arriva jusqu'à l'ombilic, l'abdomen était distendu dans son ensemble.

iii. Examen des organes génitaux externes a noté :

- ✧ La présence des grandes lèvres.
- ✧ Absence des petites lèvres.
- ✧ Hypertrophie clitoridienne (clitoris pénien) avec hypertrophie des grandes lèvres.
- ✧ Une pilosité pubienne stade 4 selon la classification de Tanner.
- ✧ Le reste de l'examen somatique était normal.



Photo N°1 : Hayat a l'âge de deux ans et demi avec pilosité pubienne, duvet au niveau de la lèvre supérieure, développement des masses musculaires et une distension abdominale.



Photo N ° 2 : pilosité généralisée au dos.

6. Bilan biologique :

a. Non hormonale : 31/10/95.

- ✧ la NFS : anémie hypochrome microcytaire.
- ✧ Légère augmentation des phosphatases alcalines= 145 UI/I (VN = 41 -133UI/I).
- ✧ Légère augmentation de SGOT = 64UI/I (VN = 10-45 IU/I).

b. Hormonal : 1/11/ 95.

- ✧ Aldostéronémie : 331 ,8 pg/ml (D : 35 - 350 pg/ml)
- ✧ $\Delta 4$ Androstendione : 9,81 ng : ml élevée (VN enfant 0,08 - 2,5)
- ✧ 17 hydroxyprogésterone : 19,36 ng/ml élevée
- ✧ SDHA: 1590 ng/100 ml élevée (VN enfant 5-238).
- ✧ Testostéronémie : 5,7 ng/ml élevée (VN = 0,07-0,65).
- ✧ cortisolémie à 8h= 778,5 nmol/l (VN= 280-876nmol/l).
- ✧ FSH=1,2 mu/ml (VN < 4).
- ✧ LH= 2,7 mu/ml (VN < 4).
- ✧ œstradiol= 333 pg/ml élevée (VN = 7, 3 - 1,7).

c. Marqueurs tumoraux : étaient normaux.

- ✧ ACE = 3 ng/ml (VN < 10 ng/ml).
- ✧ α FP = 6,1 UI/ml (VN < 10 UI/ml).

7. Bilan radiologique :

a. Age osseux = 6 ans.

b. UIV (15/11/95) :

- ✧ Énorme processus surrénalien droit abaissant le rein droit, le refoulant en avant sans interface net avec celui-ci.
- ✧ Les cavités pyélocalicielles étaient libres et non dilatées sans signes d'envahissement.

c. La TDM abdominale (2/11/95) : a montré la présence à droite d'une masse hypodense étendue sur une hauteur de 13 centimètres depuis la coupole diaphragmatique au pôle inférieur du rein, cette masse était polylobée, de type hypervasculaire avec plusieurs centres hypodenses de nécrose, se rehaussant après contraste, et présence de calcifications intratumorales, ses contours étaient bien limités avec un plan de clivage avec le foie qui était refoulé vers la gauche. Elle était accolée à la face antérieure du rein droit qui était refoulé vers le bas, elle arrivait au contact du pilier de la diaphragmatique et refoulait la VCI vers la gauche.

- ✧ Les vaisseaux mésentériques étaient refoulés et étirés;
- ✧ L'estomac et les anses étaient refoulés vers la gauche ;
- ✧ Les reins droit et gauche avaient une sécrétion rénale normale, le foie et la rate avaient un aspect homogène, absence d'adénopathie, la vessie et les uretères étaient d'aspect tomодensitométrique normal.

Aspect TDM évoquant une masse d'origine surrénalienne, hétérogène, polylobé avec des zones de nécrose, hypervasculaires, d'allure maligne: corticosurrénalome très probable.

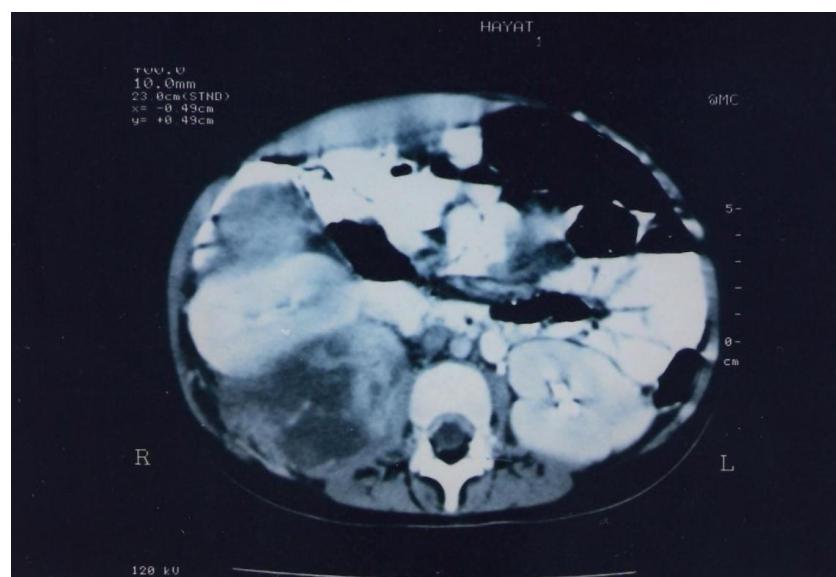
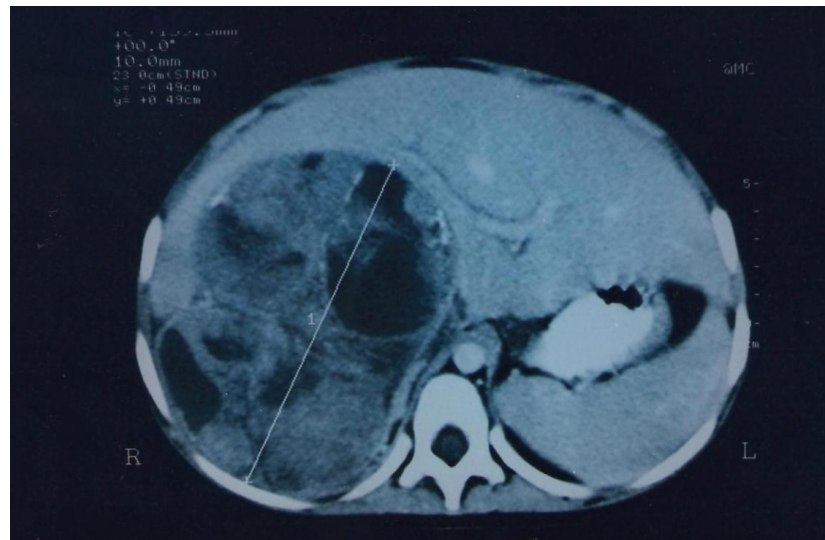


Photo N° 3 et 4 : Le scanner montre une masse surrénalienne droite hétérogène de 20/18/10cm.

8. Conclusion :

Il s'agit d'une patiente âgée de deux ans et demi, sans antécédent pathologique notable, admise pour pseudo puberté précoce et chez qui l'examen clinique, biologique et radiologiques sont en faveur d'un corticosurrénalome.

Conduite A Tenir :

Exérèse tumorale totale.

Le 21/11/95 : La petite a été opérée.

Le compte-rendu opératoire.

- ✧ Incision transversale sus ombilicale débordant sur le côté droit.
- ✧ Découverte d'une énorme masse rétropéritonéale surrénalienne de 20/18/10 cm, parcourue d'une riche circulation veineuse collatérale refoulant le foie en haut et en dedans, et le rein droit en bas et en avant.

Cette masse présentait des adhérences intimes avec la face inférieure du foie, la face postérieure de l'angle droit du côlon, le pilier droit latéralement.

- ✧ Le rein droit et la graisse périrénale étaient envahis.
- ✧ Ablation de la tumeur surrénalienne droite.
- ✧ Néphrectomie homolatérale.
- ✧ Absence d'adénopathie locorégionale ; surrénale gauche paraissait normale.
- ✧ FPPP sur redon aspiratif.

Le compte-rendu anatomopathologique :

- Macroscopique : énorme masse surrénalienne de 20/11/12 cm, vascularisée, le rein droit et la graisse périrénale étaient envahis.
- Microscopie :
 - ✧ carcinome corticosurrénalien.
 - ✧ Grade nucléaire de Fuhrman III.
 - ✧ proportion de cellules claires < 25 %.
 - ✧ Envahissement capsulaire et nécrose.
 - ✧ Score de Weiss = 4.

Les suites opératoires étaient simples. La petite a été transféré au service d'oncologie pour un suivi, elle a été mise sous hydrocortisone à la dose 15 mg/m²/j associé à un minéralocorticoïde. Aucune chimiothérapie n'a été donnée.

Le 25-3-96 : C'est-à-dire après quatre mois de l'opération, la malade été hospitalisée au service d'oncologie pédiatrique pour accentuation de la symptomatologie initiale, avec un ballonnement abdominale.

Une échographie faite a montré la présence d'une volumineuse masse tissulaire hétérogène de 14/11 cm au niveau de la loge rénale droite sans interface avec le foie qui était le siège d'une métastase de 46 mm/36 m au niveau de son segment IV.

Devant l'impossibilité de la résection chirurgicale, la malade a été mise sous Vp16 – cis – plat qui était prévu dans le protocole CS₉₅ en cas de résistance au Mitotane (Mitotane non disponible en Maroc).

- VP 16 100mg/m²/J.
- Cis – platinum 40mg/m²/J.

Trois jours après le début de cette chimiothérapie, la malade était décédée : (le 29/3/ 96).

OBSERVATION N° 2

1. Identité :

L'enfant K. Abdelhak âgé de 6 ans, dernier d'une fratrie de neuf, originaire et habitant TAOUNAT. Sans couverture sociale.

2. Motif d'hospitalisation :

Hospitalisé le 31/12/ 99 au service de pédiatrie (P III) pour distension abdominale et douleur de l'hypochondre droit.

3. Antécédent :

Pas d'antécédent particulier, et surtout pas d'histoire de malignité dans la famille.

4. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à 1 mois avant son hospitalisation par l'installation d'un ballonnement abdominale associé à des douleurs abdominales plus exquises au niveau de l'hypochondre droit, sans irradiation, associé à des épisodes de constipation, sans troubles urinaires.

L'ensemble de la symptomatologie évoluait dans un contexte d'amaigrissement non chiffré, d'anorexie et d'apyrexie.

5. Examen clinique :

i. Examen général :

- ✧ L'enfant était en assez bon état général.
- ✧ Apyrétique (température égale à 37).
- ✧ Poids = 19 kg, taille = 112 cm (normales)
- ✧ TA = 10/7 cmHg ; pouls = 88 battements /mn.

ii. Examen abdominal :

- ✧ Abdomen distendu avec circulation veineuse collatéral basithoracique.
- ✧ Masse abdominal occupant l'hypochondre droit et le flan droit, se prolongeant en postérieur et donnant un contact lombaire. De consistance dure, non douloureuse.
- ✧ Les limites du foie sont difficiles à préciser.
- ✧ Pas de splénomégalie.
- ✧ Ombrilic plissé, pas d'ascite.

iii. Examen des organes génitaux externes :

- ✧ trouve une puberté précoce :
- ✧ pilosité pubienne, morphotype androïde.
- ✧ La verge de 5 cm / 2 cm.
- ✧ Testicules d'aspect normal.
- ✧ Le reste de l'examen est sans particularité.

6. Bilan biologique : a été fait entre (31/12/99 et 18/01/2000)

a) Non hormonal :

- ✧ NFS : Anémie hypochrome microcytaire.
- ✧ V S : 56 mm/h.
- ✧ Augmentation importante des :
 - SGOT = 540 UI/I (VN = 10 – 45 UI/I).
 - SGPT = 360 UI/I (VN = 10 – 45 UI/I).
- ✧ Cholestérol = 0,87 g/l.

- ✧ Triglycéride = 0,45 g/l.
- ✧ TP = 20,4%.
- ✧ TCK = 44,1' / 30'.
- ✧ Ionogramme sanguine normal.

b) Hormonale :

Non fait par manque de moyens des parents.

7. Bilan radiologique :

- a) **ASP debout** : a montré des calcifications au niveau de l'hypochondre droit.
- b) **Écho abdominal (30/12/99)** : a montré une masse rétropéritonéale hyperéchogène avec zones de calcification, thrombose de la VCI.
- c) **TDM abdominal (4/01/2000)** : confirme,

- La présence d'un processus lésionnel de densité tissulaire très hétérogène comportant de multiples calcifications organisées en mottes, de multiples foyers hypodenses de nécrose. Ce processus est grossièrement ovalaire, ses limites étaient mal définies et mesuraient environ 12,2 x 7,3 dans ses grands axes. De siège sus et prérénal droit. Ce processus exerçait un effet de masse sur le foie qui était refoulé en haut et en avant, avec bascule controlatérale, du rein droit qui était refoulé en bas et en arrière et qui était écrasé contre la paroi postérieure par le processus qui franchissait la ligne médiane. Venant au contact des gros axes vasculaires à ce niveau.

- ✧ L'angle colique droit était refoulé vers le bas sans interface séparations.
- ✧ Foie siège de multiples localisations hypodenses, arrondies, partiellement calcifiées et mieux visualisées après injection contrastée. Les VBIH étaient dilatées.
- ✧ Rein gauche, rate, pancréas sans anomalie.
- ✧ foyer de densité tissulaire également calcifiée de siège parenchymateux basipulmonaire postérieur bilatéral.

Aspect TDM évoquant un corticosurrénalome malin droit avec localisations secondaires hépatiques et pulmonaires.

➤ **Lavement baryté :**

- ✧ calcification au niveau de l'hypochondre droit.
- ✧ L'angle colique droit était refoulé vers le bas avec un aspect spéculaire en rapport avec son envahissement.

8. Conclusion :

Il s'agit d'une patient âgé de six ans, sans antécédent pathologique notable, admis pour une une masse abdominale et une douleur de l'hypochondre droit. et chez qui l'examen clinique, biologique et radiologiques sont en faveur d'un corticosurrénalome.

9. Conduite à tenir :

Devant l'importance de l'extension tumorale, le malade est proposé à une chimiothérapie à base d'OP'DDD avant d'envisager une prise en charge chirurgicale.

Le malade est perdu de vue depuis.

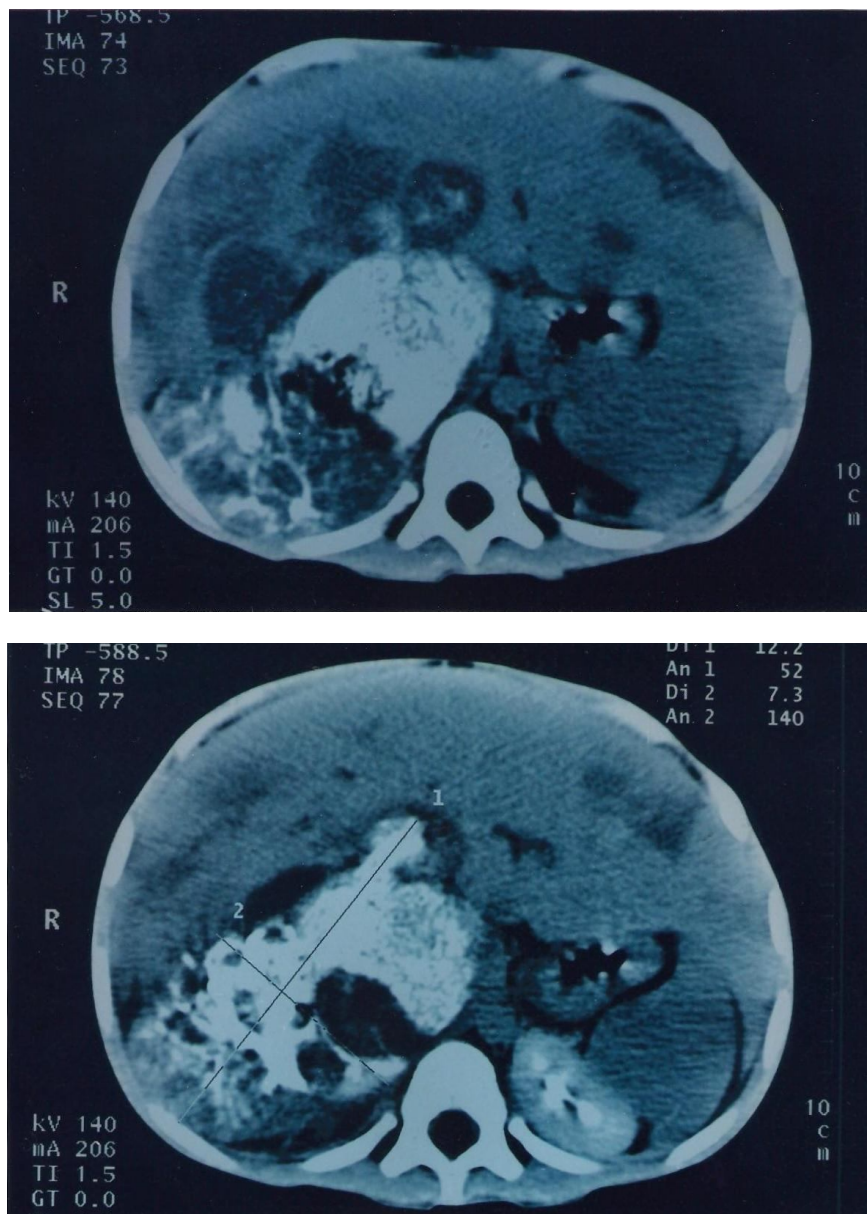


Photo N° 5 et 6 : les images du scanner qui montrent une masse surrénalienne droite hétérogène avec métastases hépatiques.

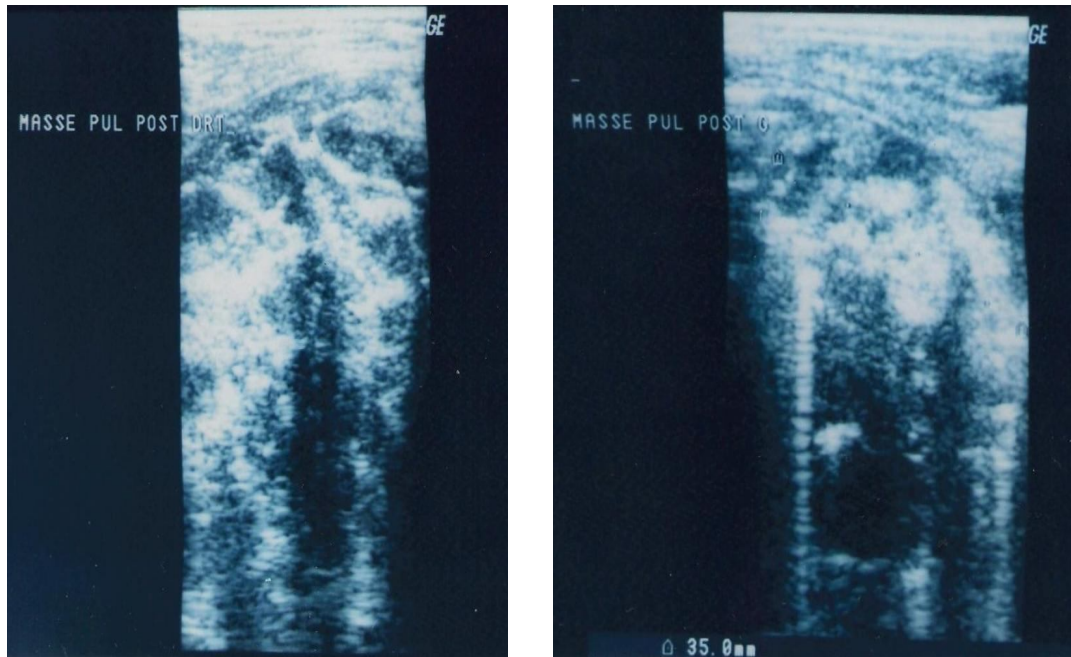


Photo N° 7 et 8 : les métastases pulmonaires visualisées à l'échographie.



Photo N°9 : le lavement baryté montrant l'extension du processus à l'angle colique droit avec des calcifications au niveau de l'air surrénalien.

OBSERVATION N° 3

1. identité :

L'enfant B. Khadija, âgée de deux ans et demi, première d'une fratrie de deux, habitante KHMISAT, sans couverture sociale.

2. Motif d'hospitalisation :

Hospitalisé le 07/02/2011 au service de pédiatrie III pour hyperandrogénie.

3. Antécédents :

Issue d'un mariage non consanguin et dont la grossesse était non suivie et menée à terme.

Ayant comme antécédent familial particulier un oncle décédé suite à une maladie néoplasique non précisée.

Pas d'antécédent familial de tumeur de sein, de cerveau, de sarcome ou d'hémophilie.

Pas d'antécédent de Corticosurrénalome familial.

4. Histoire de la maladie :

Le début de la maladie remontait à un an de son hospitalisation par l'apparition d'une pilosité pubienne triangulaire, d'un hirsutisme, une hypertrophie clitoridienne, une érythrose faciale fugace, et une acné à localisation dorsale supérieure, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffré. Pas de notion de douleur abdominale.

5. L'examen clinique :

i. Examen général :

A retrouvé une enfant de bon état général pesant 18 kg (+ 3 DS) pour une taille de un 1mètre (> 3 DS), apyrétique, pouls à 81 bat/min. TA= 9 /6 cm hg, eupnéique à 16 cycles /min.

ii. Examen abdominal :

La palpation :

- ✧ A trouvé un abdomen souple sans sensibilité.
- ✧ Pas de masse palpable ni de contact Lombaire, pas d'hépatosplénomégalie.

iii. Examen cutané :

- ✧ Lésions acnéiformes cicatrisées par endroit au niveau du dos.
- ✧ Pilosité au niveau de membres inférieurs (hirsutisme).
- ✧ Visage légèrement rouge et arrondi.
- ✧ Nuque en bosse de bison.
- ✧ Obésité localisée au niveau de la face + tronc avec comblement des espaces sus-claviculaire.
- ✧ Peau grasse, pas d'hématome, ni de vergetures.

iv. Examen des organes génitaux externes :

- ✧ A trouve une pilosité pubienne triangulaire III,
- ✧ Hypertrophie clitoridienne,
- ✧ Lèvres grandes et petites étaient présentes.

v. Examen articulaire

Articulations libres sans rougeur ni de chaleur en regard.

vi. Les aires ganglionnaires sont libres.

6. Conclusion clinique:

Il s'agit d'un enfant de deux ans et demi, sans antécédent particulier, qui a présenté depuis un an des signes d'hyperandrogénie cliniquement évoluant dans un contexte d'amaigrissement non chiffré. et chez qui l'examen clinique a trouvé une pilosité pubienne triangulaire, associé à une hypertrophie clitoridienne, une acné au niveau du dos et un hirsutisme. La TA était à 9/6 avec un poids et une taille supérieure à 3 DS.

7. Diagnostics à évoqués :

Tumeur de la corticosurrénale sécrétante :

- ✧ bénigne.
- ✧ maligne.

8. Bilan radiologique :

a. Échographie abdominale : le 08/02/11.

- ✧ Foie, rate, reins et pancréas : normales.
- ✧ Processus lésionnel surrénalien droit bien limité de 30,3 X 33,4 mm de diamètre, tissulaire, hétérogène avec une fine calcification. corticosurrénalome probable.
- ✧ Absence d'adénopathie profonde ni d'épanchement intrapéritonéal.

b. TDM abdominale : 11/02/2012

- ✧ Présence d'une masse supra rénale droite. Grossièrement arrondie, bien limitée, fortement rehaussé après injection de produit de contraste. Cette masse mesurait 31mm environ, elle entrait en contact avec la VCI en avant, le pilier diaphragmatique en dedans et le foie en dehors.
- ✧ Hépatomégalie gauche homogène.
- ✧ Absence de dilatation des VBIH, VBP ni du TP.
- ✧ Splénomégalie homogène.
- ✧ Reins, surrénale gauche, pancréas : sans particularités.
- ✧ Absence d'adénomégalie.
- ✧ Absence d'épanchement intrapéritonéal.

Aspect mettant en évidence une masse de la loge surrénalienne droite, à confronter aux données histologiques.

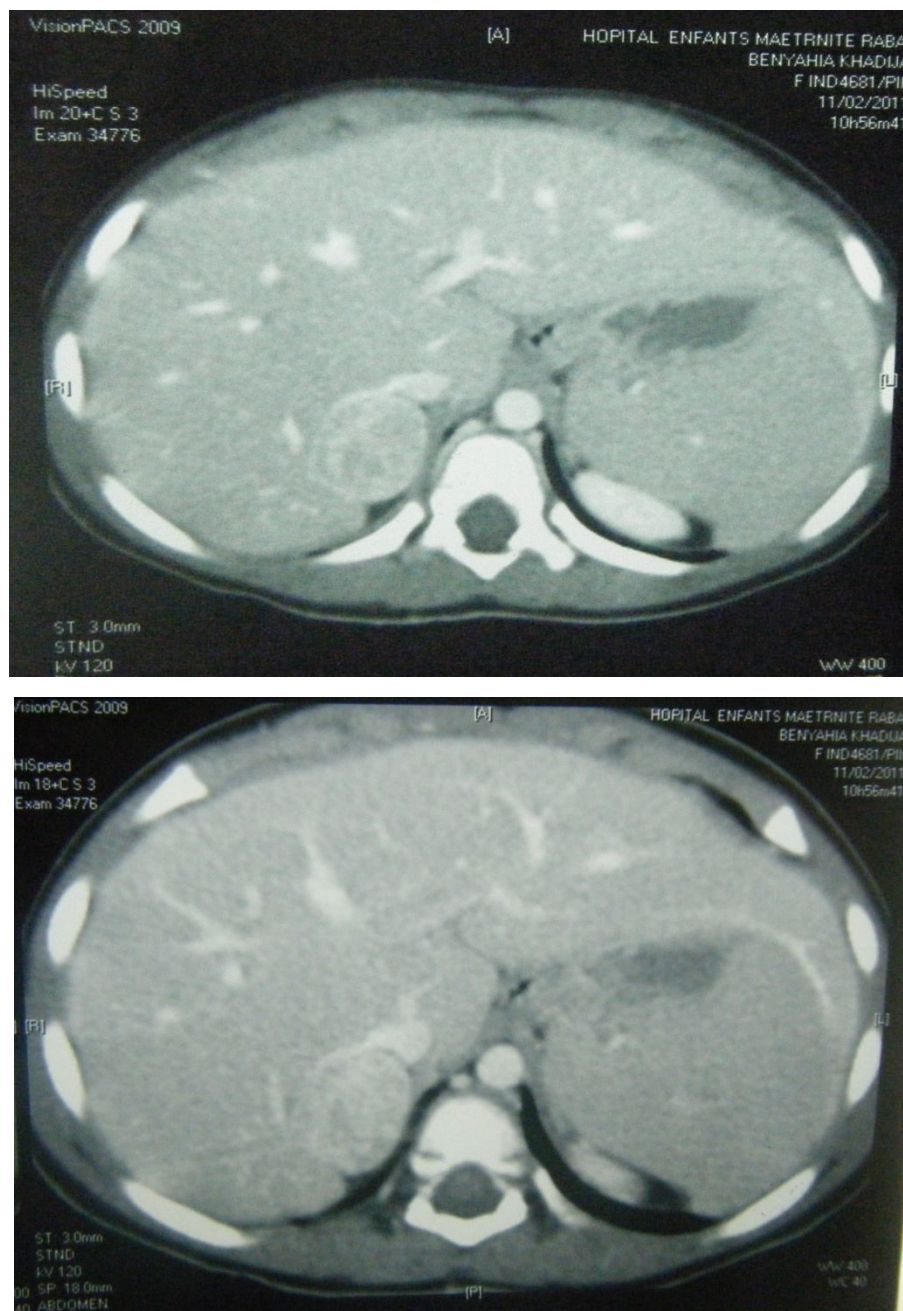


Photo N°8 : Le scanner montre une masse de la loge surrénalienne droite.

9. Bilan biologique :

a. Bilan hormonal.

- ✧ Testostérone = 5,68 ng/ml. (N:1,56 - 8,75 ng/ml)
- ✧ Cortisolémie de 08 h = 12,8 mg/dl. (normal).
- ✧ sulfate dihydroépiandrosténédione SDHEA = 8000 ng/ml.

b. Bilan standard :

- ✧ NFS :
 - Hb à 9,8 g/dl.
 - VGM à 53,9
 - CCMH à 29
 - GB à 16 400 éléments/mm
 - Neutrophiles à 6080
 - Lymphocytes 8300
 - Plaquettes à 332 000.
- ✧ VS : 65 à la première heure.
- ✧ Ionogramme sanguin : normal
- ✧ CRP = 4 mg /l
- ✧ TP = 100 %
- ✧ TCA = 30 sec avec TCA patient /TCA témoin = 1.

10. Conclusion :

Il s'agit d'une patiente âgée de deux ans et demi, sans antécédent pathologique notable, admise pour hyperandrogénie et chez qui l'examen clinique, biologique et radiologiques sont en faveur d'un Corticosurréalome.

11. Conduite à tenir :

Le **22-02-1011** : Avis CHOP : pas d'indication à la chimiothérapie néoadjuvante.

Le **22-03-2011** : Exérèse totale de la tumeur.

Compte rendu opératoire :

- ✧ DD sur TO. AG. IOT, billot sous thoracique.
- ✧ Incision trans sous costal droite.
- ✧ Section musculaire et ouverture du péritoine :
- ✧ ouverture du fascia de Toldt et exposition du rétro péritoine.
- ✧ Découverte d'une masse supra rénale droite de 4X 5 cm, infiltrant la graisse supra rénale, au contact de la face inférieure du foie et de la veine cave inférieure qui n'est pas envaillie.
- ✧ dissection soigneuse péritonéale avec contrôle de l'hémostase chemin faisant permettant l'exérèse monobloc totale de la tumeur.
- ✧ Prélèvement d'une adénopathie rétro-cave et de fragment de graisse rénale destinée à l'anapathologie.
- ✧ Mise en place d'un redon soins hépatique.
- ✧ F.P.P.P. Pans.

Compte de rendu anapathologique : 22-03-2011.

Macroscopie :

1) Tumeur surrénalienne droite

Pièce de résection pesant 10g mesurant 4x3, 5x0, 8cm montrant une surrénale de 3x1 x1 cm. A la coupe présence d'une tumeur d'aspect grisâtre remaniée par de la nécrose et de l'hémorragie. Encrage de la pièce.

2) Adénopathie rétrocave et graisse périnéale.

Reçu (03) fragments mesurant entre 3mm et 0,5cm.

Microscopie :

- l'analyse histologique des coupes réalisées au niveau de la masse a montré un parenchyme surrénalien massivement infiltré par un processus carcinomateux d'architecture diffuse. Les cellules tumorales étaient de grande taille à cytoplasme abondant tantôt clair tantôt éosinophiles (>25% des cellules tumorales). Les noyaux étaient manifestement anisocaryotiques parfois multilobés fortement nucléolé montrant quelques figures de mitose atypique (<2 mitose /50champs). Le stroma tumoral et grêle ponctué par quelques éléments inflammatoires lymphocytaires. On a noté par endroits une effraction capsulaire par la tumeur.

- les coupes réalisées n'ont montré qu'un seul des trois fragments correspondant à un parenchyme surrénalien de morphologie normale. Le 2ème fragment correspond à un ganglion sympathique et le 3ème fragments est entièrement tumoral et correspond à la prolifération sus décrite. On n'a pas visualisé le parenchyme ganglionnaire.

Au total :

- ✧ aspect morphologique compatible avec un Corticosurrénalome malin.
- ✧ limite d'exérèse chirurgicale est tumorale.
- ✧ Score de Weiss : 3

1-LES SUITES OPERATOIRES : étaient simples, la patiente a été transféré au CHOP, ou elle a bénéficié de quatres cures de chimiothérapie, la fiche est la suivante :

DATE ET POIDS	CURE	CHIMIOTHERAPIE
30 MARS 2011 19kg	1 ^{er} cure	ONSET: 8 mg. SOLUMEDROL: 40 mg. VP 16: 150 mg. CARBOPLATINE : 350 mg. MITOTANE : indisponible au Maroc.
26 AVRIL 2011 20kg	2eme cure	ONSET: 8 mg. SOLUMEDROL: 40 mg. VP 16: 150 mg. CARBOPLATINE : 350 mg. MITOTANE : indisponible au Maroc.
24 MAI 2011 20kg	3eme cure	ONSET: 8 mg. SOLUMEDROL: 40 mg. VP 16: 150 mg. CARBOPLATINE : 350 mg. MITOTANE : indisponible au Maroc.
28 JUIN 2011 20 kg	4eme cure	ONSET: 4 mg. SOLUMEDROL: 40 mg. VP 16: 150 mg. CARBOPLATINE : 150 mg. MITOTANE : indisponible au Maroc.

La patiente a été revue le 10/01/2012.

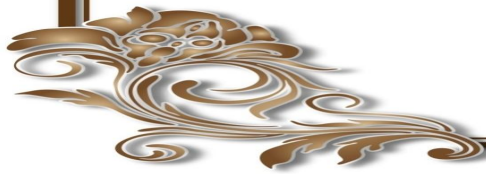
L'examen clinique a trouvé :

- ✧ Patiente en bon état général.
- ✧ Poids : 20kg.
- ✧ Tension artérielle : 9/6 cmhg.
- ✧ Persistance de la pilosité pubienne.
- ✧ La voix rauque mais moins qu'initialement.
- ✧ Pas de masse abdominale.

L'examen paraclinique a montré :

- A l'échographie :
 - ✧ absence de processus lésionnel surrénalien de façon bilatéral,
 - ✧ foie homogène de taille normale et contours réguliers.
 - ✧ Absence d'épanchement liquidien intrapéritonéales ni d'adénomégalie profonde.
 - ✧ A noter un ganglion jugal gauche infra centimétrique.
- La tomodensitométrie: TDM abdominale sans particularités.

Discussion



I. APERÇU HISTORIQUE :

La première observation connue de tumeur des glandes surrénales est celle de WOOD COOKER (1786).avec adipose et hypertrichose.

Le terme de Corticosurrénalome fut proposé par ALTAIS et PEYRON (1907-1911) et repris par LEANU (1923) pour désigner les tumeurs de la corticosurrénale, par opposition aux tumeurs médullaires.

APERT, puis GALAIS étudient leurs manifestations chez l'enfant.

En 1958, MACFARLAN [12] trouve, sur une série de 55 patients porteurs d'un Corticosurrénalome, une survie moyenne de 2,9 mois, à partir de la date de diagnostic chez 20 patients non traités chirurgicalement. Il détermine la première classification TNM des Corticosurrénalome.

EN 1966, HUTTER et KAYHOE font une étude synthétique et exhaustive de la clinique et la survie chez 138 patients dont le traitement associait la chirurgie et l'OP'DDD.

EN 1970, ALBEAUX - FERNET et COLL [13] décrivent les tumeurs virilisantes à partir d'une observation personnelle de Corticosurrénalome chez une jeune fille.

En 1975, DOWING et COLL. rapportent à propos d'une observation de Corticosurrénalome virilisant la régression spectaculaire sous l'OP'DDD de la tumeur et son lit vasculaire ainsi que les métastases pulmonaires.

En 1985, CARIAN et COLL [14] rapportent neuf observations de Corticosurrénalome malin révélées, le plus souvent, par un hypercorticisme mixte, métabolique et androgénique. Le traitement principal est chirurgical, Mais l'OP'DDD a parfois une action spectaculaire souvent transitoire et dont l'efficacité en terme de survie est difficile à apprécier.

Dans la même année (1985), HARTENNAN et COLL [15] publient un cas de Corticosurrénalome révélé par un hyperaldostérionisme. La malignité de la tumeur est suspectée sur de critères anatomiques et sur des critères anatomiques et sur l'anarchie des sécrétions biologiques. Mais c'est seulement la récurrence locale ou l'apparition de métastases qui permettent de l'affirmer.

En 1991, TABARIN et COLL, exposent les effets du traitement par kétoconazole sur les principaux paramètres endocriniens de Corticosurrénalome malin sécrétant.

En 1992, ABECASSIS et COLL [16] ont étudié l'imagerie des surrénales. La TDM et l'IRM ont permis l'étude directe du parenchyme surrénalien et la caractérisation tissulaire de ces lésions.

En 1992, CHARBONNEL et COLL [17] publient les indications de la scintigraphie surrénalienne au radiocholestérol.

En 1994, HUGUET et COLL [18] rapportent un volumineux Corticosurrénalome malin propagé à la veine cave inférieure et à l'oreillette droite, révélé par une hémoptysie.

II.ÉPIDEMIOLOGIE : [19]

1. Incidence :

L'incidence des CS suit une distribution bimodale avec un pic durant les dix premières années de vie et particulièrement avant quatre ans, puis un nouveau pic dans la quatrième décennie. Elle est estimée à 0,4/million par an pendant les quatre premières années de vie, décroît à 0,1/million par an pendant les dix années suivantes, puis réaugmente légèrement à 0,2/million par an chez les grands adolescents [20].**ce qui concorde avec notre étude, deux malades avaient l'âge de deux ans et demi et le troisième était âgé de six ans.**

Cette variation dans l'incidence de la maladie laisse supposer qu'il pourrait s'agir en fait de deux maladies différentes avec des patterns d'évolution bien distincts, ce qui est d'ailleurs corroboré par leur pronostic différent. [19]

En effet, l'évolution est souvent plus péjorative chez les adolescents et les adultes que chez les enfants les plus jeunes.

Il existe, par ailleurs, une variation géographique importante de l'incidence des CSS dans le monde. Ainsi, on note une incidence nettement augmentée, estimée à quatre cas annuels par million d'enfants de moins de 15 ans dans l'état du Parana situé dans le sud du Brésil. Cette forte incidence au Brésil est expliquée au moins en partie par l'existence de la mutation germinale TP53 R337H, impliquée dans la tumorigenèse [21, 22].

Dans notre travail, l'incidence est difficile à apprécier vu l'absence de registre nationale.

2. Sexe :

Le sex-ratio évolue en fonction de l'âge au moment du diagnostic de la maladie. On note une globale prédominance féminine, **vérifié dans notre étude (deux filles et un garçon)**. Cette prédominance est plus nette chez les moins de 3 ans (ratio : 1,7/1) et chez les enfants âgés de plus de 13 ans (ratio : 6,2/1) [23].

3. Localisation :

Le CS peut siéger à droite ou à gauche, cependant certains auteurs reconnaissent une plus grande fréquence de ces tumeurs du côté gauche **.nous n'avons retrouvé que des localisations droites.**

Parfois, la tumeur peut siéger sur une surrénale accessoire qui peut être une hétérotopie vraie incluse dans un organe de voisinage ou glande accessoire.

Plus rarement, ces tumeurs sont bilatérales.

III. PHISIOPATHOLOGIE ET ASPECTS GENETIQUES : [24]

1. Altérations génétiques des tumeurs corticosurrénaliennes sporadiques :

1. Analyse de la clonalité :

L'étude de la composition clonale des tumeurs corticosurrénaliennes a montré que les carcinomes corticosurrénaliens sont généralement monoclonaux suggérant que ces tumeurs résultent de mutations oncogéniques d'une seule cellule à l'origine d'un clone malin [25].

2. Altérations cytogénétiques :

Par l'hybridation comparative génomique (CGH), il a été montré que la plupart des CS, comportent des anomalies chromosomiques avec, une grande fréquence de gains et d'amplifications. [26] Les gains impliquent en particulier les chromosomes ou les bras de chromosomes : 5, 7, 9q, 12q, 14q, 16p et 20q. Les pertes les plus fréquentes sont localisées en 9p.

3. Acteurs de la tumorigenèse corticosurrénalienne :

Les anomalies observés sont d'une part une activation des oncogènes, et d'autres part une inactivation des gènes suppresseurs de tumeur

a) Oncogènes :

- **Pertes ou mutations du gène *PRKAR1A*** : Une étude réalisée sur 44 tumeurs corticosurrénaliennes sporadiques a montré que les pertes alléliques en 17q22- 24, comprenant le gène *PRKAR1A*, sont présentes dans 53 % dans CS [27].

- ***surexpression du gène IGF-II (11p15)*** : la région 11p15.5 semble être un élément contributif majeur à la tumorigenèse corticosurrénalienne. car il est fréquemment surexprimé dans les carcinomes corticosurrénaliens (60 %).

- ***facteurs de croissance*** : Le facteur fibroblastique de croissance-2 (FGF-2), le facteur de croissance transformant. TGF-beta, facteur de croissance épidermique (EGFR), le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF).ces facteurs sont significativement élevés des les CS [1].

- ***activation de la β - Catenin.***

- ***mutations du gène RAS*** [28,29].

- b) *gènes suppresseurs de tumeur* :

- ***pertes ou mutations de TP53 (17p13)*** : La relation directe entre le gène TP53 et le carcinome corticosurrénalien a été faite lors de la découverte de mutations germinales de TP53 chez les patients atteints de syndrome de Li-Fraumeni. Des mutations acquises de TP53 sont également fréquentes dans les carcinomes corticosurrénaliens sporadiques.

- ***pertes ou mutations du gène PRKAR1A.***

2.Syndromes héréditaires de prédisposition aux corticosurrénalomes.

Les CS peuvent survenir dans le cadre de syndromes prédisposants particuliers actuellement bien identifiés dont les deux principaux sont :

- *le syndrome de Li et Fraumeni* : qui se caractérise par la survenue de cancers familiaux dont les plus fréquents sont les sarcomes, les cancers du sein, les tumeurs cérébrales et les CSS diagnostiqués avant l'âge de 45 ans. L'analyse de séries de patients atteints du syndrome de Li et Fraumeni a montré l'existence de mutations germinales au sein du gène TP53 dans environ 70 % des cas. Ce

gène suppresseur de tumeur est impliqué dans le contrôle de la prolifération cellulaire et de l'homéostasie, le cycle cellulaire l'apoptose et la réparation de l'ADN. Or, la protéine p53 est un facteur transcriptionnel activé en réponse à des phénomènes de stress. Ainsi, la perte de fonction de p53 faisant suite à une mutation du gène peut conduire à l'accumulation de désordres génétiques responsables d'une prolifération tumorale [30]. Ces mutations germinales de TP53, fréquentes chez les jeunes enfants porteurs d'un CSS sont rares chez les adolescents et les patients adultes [31, 32]. Il est donc conseillé d'adresser les patients et leur famille en consultation de génétique où la recherche du syndrome de Li et Fraumeni leur sera proposée ;

– *le syndrome de Beckwith-Wiedemann* : qui expose principalement aux néphroblastomes, neuroblastomes, hépatoblastomes, rhabdomyosarcomes et aux CSS [33]. Il se caractérise par une omphalocèle, une macroglossie, une macrosomie, une tendance aux hypoglycémies néonatales, des malformations des oreilles et des anomalies de la ligne médiane abdominale. Cette maladie multigénique fait suite à une dérégulation de l'expression des gènes de la région chromosomique 11p15. Ce syndrome est aussi à rechercher systématiquement chez les enfants atteints de CSS.

Parmi les autres syndromes ou maladies prédisposants, on note :

- Le complexe de Carney essentiellement responsable d'une maladie nodulaire de la corticosurrénale,
- L'hyperplasie congénitale des surrénales qui expose principalement à des adénomes.
- Et la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) très rarement en cause chez l'enfant.

IV. DONNEES CLINIQUES :

A. Tumeurs sécrétantes:

Chez l'enfant le corticosurrénalome est le plus souvent de type sécrétant. En effet, si plus de 50% de ces tumeurs apparaissent non fonctionnelles lorsqu'elles surviennent chez l'adulte [34], 95% des formes survenant chez l'enfant sont fonctionnelles [121]. Donc associant une symptomatologie endocrinienne faite le plus souvent d'un syndrome de virilisation ; plus rarement, d'un syndrome de féminisation ou de syndrome de Conn (hyperminéralocorticisme primaire).

1. Tumeur virilisante :

Elles prédominent largement les séries étudiées [36, 37, 38, 39,40]. Les deux tiers environ des corticosurrénalomes comportent un syndrome de virilisation, soit isolé soit associé à des signes du syndrome de cushing.

- ✧ 60 % pour BIERICH [36].
- ✧ 86 % pour SCHWEISGUTH [40].
- ✧ 61 % pour DRIVER [37].
- ✧ 80 % pour ROBERT [41].
- ✧ 95 %S pour SABBAGA [39].
- ✧ 92 % pour RIBEIRO [38].

La traduction clinique de ces tumeurs virilisantes est une pseudopuberté précoce dans les deux sexes et un tableau de virilisation chez les filles.

Les symptômes sont plus impressionnants chez L'enfant prépubère qu'à l'âge adulte.

Le premier symptôme est, habituellement, l'apparition d'une pilosité pubienne. **Confirmé dans notre étude nos trois malades ont présentés une pilosité pubienne comme premier signe.** Ce signe révélateur peut-être soit seul, soit accompagné d'autres signes en particulier d'un développement génital anormal.

Assez souvent, celui-ci a été le premier signe noté : L'hypertrophie du clitoris chez les filles ou du pénis chez les garçons.

Plus rarement, l'attention est attirée par l'accélération de la croissance, par la mue de la voie, ou par des signes abdominaux en rapport avec le développement de la tumeur.

a. Modification des organes génitaux :

➤ Chez les filles :

Cette tumeur peut se manifester par un pseudohermaphrodisme d'allure féminine dans lequel on trouve une :

- ✧ hypertrophie clitoridienne.
- ✧ Hypospadias.
- ✧ Aménorrhée primaire.

La longueur du clitoris varie habituellement de 0,8 à 4 cm. Mais elle peut être plus considérable, atteignant l'aspect d'une petite verge érectile avec prépuce.

L'hypertrophie des grandes lèvres et aussi fréquente, associée parfois à une hyperpigmentation.

Les petites lèvres sont normales, de même que les orifices vulvaires et urétraux.

➤ Chez les garçons :

L'aspect est celui d'une pseudopuberté précoce associée au développement de poils pubiens. L'hypertrophie de la verge est constante.

L'organe parfois érectile, présente une longueur de 4 à 10,2 cm, **notre patient garçon avait une verge de 5cm.**

Parfois, il peut prendre l'aspect d'une verge d'adolescent ou d'adulte. Une activité sexuelle a été mentionnée chez deux garçons de 5,5 et 6,5 ans.

Le volume des testicules, normal pour l'âge, oriente vers une pathologie surrénalienne.

Cependant, un développement anormale des testicules peut se voir : dans trois cas où l'étude histologique a été faite, on a noté des degrés divers de maturation séminale :

- ✧ Chez le malade de HARWOOD et FLYNN, âgé de 6,5 ans, les testicules sont décrits comme hyperplasiques avec un début de spermatogenèse comme chez un garçon pubère.
- ✧ Dans le cas de LELONG et COLL, concernant un garçon de 4,5 ans, les testicules étaient de taille adulte, la biopsie montrait la présence de nombreux tubes séminifères avec un épithélium séminal comprenant 5 à 6 assises cellulaires, de très nombreuses mitoses et jusqu'à des spermatozoïdes. Par contre, les cellules de Leydig étaient à peu près absentes.
- ✧ Chez le sujet de CASTLEMAN, âgé de 6,5 ans, la biopsie montra plusieurs tubes de diamètre supérieur à la normale pour l'âge, une certaine maturation des cellules de sertoli, la présence de cellules germinales de type spermatocytaire, mais pas de cellules de Leydig.

L'explication de ces faits n'est pas facile :

Dans le cas de LELONG et COLL, on pouvait évoquer l'influence d'une quantité massive d'androgènes. En effet, il est possible expérimentalement chez le rat, de provoquer le développement et la maturation du testicule par l'implantation intratesticulaire des cristaux de testostérone.

Mais cette interprétation ne s'applique pas pour le cas de CASTLEMAN et KIBBE dans lequel l'élimination des 17 cétostéroïdes ne dépassait pas 2,8 mg /24 h. aucun de ces cas ne comporte le dosage des gonadotrophines. De toute façon, l'absence de développement du tissu leydigien semble prouver que le développement séminal quand il existe est sous la dépendance des hormones de provenance tumorale et non en rapport avec une mise en jeu de l'activité hypophysaire.

b. caractères sexuels secondaires :

Le développement d'une pilosité pubienne est constant dans les deux sexes, mais à des degrés variables, allant de quelques poils à un triangle touffu.

La pilosité axillaire est mentionnée seulement dans quelques observations.

Elle était présente dans 69 % des cas. Une pilosité faciale, de même qu'une pilosité généralisée en été mentionnées dans certaines observations.

En effet, l'hirsutisme de la face et le développement excessif des masses musculaires dans les formes évoluées [42], donne un aspect d'un« hercule enfant».

Une voix grave comparable parfois à celle d'un homme adulte est notée dans 47 cas selon DECOURT [42].

Si, par définition, les caractères sexuels secondaires de développement anormal sont de type masculin, quelques observations mentionnent, cependant, des manifestations de type féminin :

- l'existence des règles est notée chez trois filles, Elles étaient apparues à 6,8 et 10 ans, une menstruation unique est signalée chez deux fillettes de 15 et 28 mois. Les filles réglées présentaient un développement mammaire.
- La tumeur virilisante peut être associée à une gynécomastie chez le garçon [43].

Dans notre étude, L'hypersécrétion androgénique s'est manifestée par une pseudopuberté précoce hétérosexuelle chez les deux filles (Obs. N°1, N°2), iso sexuelle chez le garçon (Obs. 2).

Pigeon a décrit chez une fille de 1an et 3 mois un tableau clinique similaire à celui de notre patiente [18, 38, 80,102]

Dans l'observation N2, on ne note pas l'aspect classique de hercule enfant décrit dans la littérature par le développement des masses musculaires, car le malade a été hospitalisé dans un état très évolué avec métastases pulmonaires et hépatiques.

c. modification de la croissance :

La surcharge androgénique provoque une accélération de la croissance staturale et pondérale et de la maturation osseuse.

Dans la majorité des cas, la taille des enfants est supérieure à la moyenne normale de leur âge.

La maturation osseuse est accélérée dans environ 77 % des cas. L'âge osseux est trouvé en avance de 2 à 9 ans par rapport à l'âge chronologique.

L'âge dentaire, dans les cas où il est mentionné, correspond à l'âge de l'enfant.

Dans la majorité des cas, l'accélération de la maturation osseuse est plus rapide que l'accélération de la vitesse de croissance comme au cours de toute hyperandrogénie.

L'excès pondéral est retrouvé dans 50 % des cas. Il est dû soit à la surcharge adipeuse, soit à l'hypertrophie musculaire qui peut accompagner le virilisme.

L'accélération de la maturation osseuse a logiquement pour effet un arrêt prématuré de la croissance par suite de la soudure précoce des cartilages de conjugaison.

Dans les séries publiées par DECOURT [42], un seul cas avait une taille normale, 26 cas avaient une taille nettement supérieure à la normale, sur les 5 observations publiées par Benailly 11, 17 avaient une accélération de la croissance, alors que 8 avaient une taille petite. Ceci pouvant s'expliquer pour certains auteurs, par l'action conjuguée des androgènes et hormones corticoïdes, et donc par leur effets antalgiques sur la croissance.

Cette action conjuguée des androgènes et des corticoïdes est à l'origine peut être de la taille normale que présente notre patient de l'observation n°2 (dosage de cortisol non fait). Alors que l'avance staturale que présentent nos patientes Hayat (4DS), et Khadija (3DS) est due essentiellement à l'action des androgènes seuls.

d. HTA : KENNY [174], rapporte 8 cas androgénique et chez 5 patients il note une hypertension artérielle préopératoire. L'élévation porte à la fois sur la maxima et sur la minima, dans le tiers des cas, il s'agit d'une hypertension artérielle très manifeste. Des chiffres de 18/13,19/12,20/11 ont été trouvés.

L'explication de ce fait est pas facile, WILKINS [74] et KENNY [174] incriminent, dans le cas où la tumeur est volumineuse, une compression possible du pédicule rénal, entraînant un gêne de la circulation dans l'organe et une hypertension artérielle, par effet « Goldblatt »

Chez nos trois patients, la tension artérielle était normale malgré le volume important des tumeurs.

De même l'analyse des observations montre que l'hypertension artérielle existe même dans des cas où la tumeur est de petit volume et apparemment incapable de troubler la circulation rénale. Un mécanisme hormonal paraît beaucoup plus probable et il vient naturellement à l'esprit que la tumeur puisse sécréter des minéralocorticoïdes à effet hypertensif. C'est l'opinion de GUINET [156].

L'aldostérone n'a été dosée que dans de rares cas, des valeurs obtenues étaient normales ou légèrement augmentées. Ce qui n'expliquait pas, semble-t-il, les chiffres d'hypertension artérielle observée.

e. Le syndrome tumoral dans les tumeurs virilisantes :

La détection de la tumeur responsable qui est possible dans 30 à 50% des cas selon les séries [44, 45,46], constitue certes un temps capital mais bien tardif du diagnostic. L'apparition de la tumeur était retardée de 4 à 6 mois par rapport aux premiers signes de virilisation dans certaines séries.

Elle peut être perçue par la palpation soigneuse des hypochondres et des fosses lombaires. Elle risque d'être confondue avec un gros rein ou une grosse rate.

La découverte d'une tumeur abdominale dans un contexte de virilisation permet, avant même toute exploration complémentaire, d'évoquer le diagnostic de corticosurréalome.

Ainsi le diagnostic étiologique a été posé sans difficulté, même en absence d'un bilan hormonal pour le 2^{ème} cas.

2. Cushings-tumoraux :

Les CSM sont responsables d'un syndrome de Cushing autonome, indépendant de l'ACTH. Ils sont caractérisés par la rapidité de l'installation du syndrome, l'importance des signes de virilisation, contrastant avec la relative discrétion des signes de catabolisme protidique ; la fréquence d'une alcalose hypokaliémique de la cortisolémie et des composés intermédiaires.

Dans les séries étudiées, le syndrome de Cushing se trouve associé à d'autres signes d'hypersécrétion hormonale surtout l'hypersécrétion androgénique :

- ✧ Série de BRIECH 30% [36].
- ✧ Série de SCHWEISGUTH 26% [40].
- ✧ Série de SABBAGA 73% [39].

La production tumorale de cortisol inhibe la sécrétion hypophysaire d'ACTH. Ce qui induit à une atrophie du tissu surrénalien adjacent à la tumeur et de la surrénale controlatérale.

a. Chez le nourrisson et jusqu'à 2 ans :

i. l'obésité :

Elle est le premier symptôme qui s'installe et donne l'alerte en raison de sa progression rapide et démesurée.

Elle dépasse souvent le double ou le triple des augmentations pondérales et réalise un excès sur le poids théorique de plus de 20% à plus de 50 % voire plus de 147 % (Lelong et coll)

Cependant, certains auteurs (KELVIN et COLL [48] surtout) signalent que, contrairement à l'obésité Cushingienne de l'adulte, celle du nourrisson est le plus souvent diffuse. Rarement, cette répartition est sélective, facio- cervico-tronculaire. C'est donc plus son caractère monstrueux qui attire l'attention : L'enfant devenant un littéral « bibendum »éclatant dans sa graisse qui lui souffle son visage de pleine lune.

ii. l'hirsutisme :

C'est un signe constant. La pilosité reste généralement limitée à la région pubienne et relativement discrète. Cependant elle est peu importante, s'étendant alors aux aisselles.au-dessus de la lèvre supérieure, sur la face et sur le reste du corps.

iii. l'hypertension artérielle :

Pour le LELONG et COLL [49] et pour PELLERIN [51]. L'hypertension artérielle est presque constante 80 %.alors que KELVIN et COLL [48] ne la retrouvent pas avec la même fréquence.

iv. Diabète et ostéoporose :

Ils s'observent avec moins de fréquence que chez l'adulte. En outre, à cet âge l'ostéoporose affecte plus volontiers les os longs que les vertèbres.

v. Retard de croissance :

Le syndrome de Cushing du nourrisson se caractérise par son faible retentissement sur la croissance.

LELONG et COLL, indiquent que sur 16 cas bien contrôlés à ce point de vue, la taille tout en étant légèrement inférieure à la normale dans 8 cas, reste cependant dans la limite de déviations physiologiques.

Ils ajoutent n'avoir pas rencontré dans les 26 cas colligés par eux de déviation nette des proportions respectives des différents segments corporels ou des indices de maturation.

vi. Déficit musculaire :

Il est faible, compte tenu du faible développement de l'appareil musculaire à cet âge.

vii. Signes cutanés et manifestations neuropsychologique : ce sont des éléments rares.

b. Au delà de deux ans jusqu'à 16 ans :

BARKIA et COLL [52] ont rapporté l'observation d'un garçon de quatre ans ayant un syndrome de Cushing avec hypertension artérielle sévère. A ce stade, ce syndrome se manifeste par l'obésité facio-tronculaire et l'érythrose faciale. Il semble se rapprocher beaucoup plus de l'adulte et avec un retentissement sur la puberté à cet âge.

Ce retentissement sur la puberté du syndrome de Cushing aurait été certainement un des points les plus intéressants à éclaircir.

Il est difficile, surtout chez le garçon de faire la part des signes qui reviennent à une virilisation extra-gonadique d'origine surrénale du fait de la maladie et des signes réellement à signification pubertaire.

Tableau n° 1. - Étiologies des syndromes de Cushing endogènes, d'après [174] ; [177] ; [178]

Étiologies	Enfants ⁽¹⁷⁴⁾ n = 70	Enfants ⁽¹⁷⁷⁾ n = 59	Enfants ⁽¹⁷⁸⁾ n = 159
- Maladies de Cushing	47	50	37
- Macroadénome hypophysaire	2		
- Adénome hypophysaire ectopique	1		
- Sécrétions ectopiques d'ACTH	2	3	3
- Tumeurs surrénales		2	105
- adénomes	13		24
- corticosurrénalomes		2	81
- PPNAD	5	4	14

ACTH: adrenocorticotropin hormone ; PPNAD : primary pigmented nodular adrenocortical disease.

Dans notre étude, on a constaté une prise de poids importante chez la 1ere (+4DS) et la troisième malade (+3DS), ce qui nous a amené à penser qu'il s'agit d'une sécrétion mixte de la tumeur (cortisonique et androgénique). Mais le bilan biologique a montré un taux de cortisol normal pour les deux patientes. Donc forcément, cette prise de poids est due à l'action des androgènes sur les masses musculaires.

Pour le 2eme malade, l'aspect clinique n'était pas en faveur d'un syndrome de Cushing. Mais n'élimine pas la possibilité d'une sécrétion infra clinique.

3. Tumeurs féminisantes :

Il faut d'emblée souligner la rareté de cette tumeur [53,54]:

- ✧ un cas de féminisation parmi les 23 cas étudiés par SCHWEISGUTH.
- ✧ plusieurs cas sont colligés par FFFONTAINE [55], BHETTAY [56], NETTER [57].
- ✧ NOTTELET [58] en revoyant la littérature avait reculé 19 observations de tumeurs corticosurrénaliennes féminisantes.

a) Signes endocriniens.

a.1- *Développement des seins :*

C'est le premier signe révélateur, il est constant. D'une manière générale, il est très variable, allant d'une simple saillie de l'aréole rappelant le début de la puberté à des glandes plus volumineuses de la fille en fin de puberté. L'intensité de la pigmentation, l'évidence des tubercules de Montgomery ou de cercles veineux de Haller sont variables.

a.2- *Pilosité :*

Son apparition chez l'enfant est un signe d'alarme. Les poils pubiens sont présents dans toutes les observations sauf dans un cas où il existe cependant une pilosité axillaire éparse, mais longue, brune et rugueuse.

L'importance de la pilosité pubienne est généralement qualifiée de manière imprécise. Quand la forme est spécifiée, elle est triangulaire. La pilosité axillaire existant 12 fois sur 19. D'autres localisations sont possibles : barbe, moustache, voire hypertrichose plus diffuse.

a.3- organes génitaux :

❖ chez la fille :

Dans tous les cas, ils sont modifiés dans le sens d'une féminisation avec aspect plus en moins pubère.

dans 20 % des cas seulement, est signalé un aspect surajouté de virilisation avec développement disproportionné du clitoris. Trois frottis vaginaux objectivent la stimulation œstrogénique, les ovaires sont infantiles et l'utérus normal pour l'âge.

❖ Chez le garçon :

Les testicules sont toujours normaux pour l'âge ou même atrophiques.

Une seule fois, ils ont été signalés gros, alors que la biopsie montrera une atrophie modérée. On sait à ce propos que les reliquats surrénaliens peuvent être retrouvé le long du trajet de migration embryonnaire des gonades tant chez le garçon que chez la fille.

b) Développement somatique :

L'âge statural et l'âge osseux sont le plus souvent en avance, parfois considérablement. Seule FONTAINE [55] fait état d'un rapport diamètre biacromial (diamètre trochantérienne du type féminin). Dans tous les cas, ils sont modifiés dans le sens d'une féminisation avec aspect plus ou moins pubère.

c) Existence d'une tumeur abdominale :

Elle est notée une fois sur deux à une fois sur trois. La tumeur est parfois énorme, débordant largement l'ombilic.

4. Hyperminéralocorticisme : « syndrome de Conn »

L'hyperminéralocorticisme peut être à l'origine :

- ✧ D'une hypertension artérielle surtout diastolique ;
- ✧ D'une asthénie physique importante liée à la déplétion potassique ;
- ✧ D'une alcalose qui est constante.

Une hyperaldostéronémie non influençable par le décubitus, l'orthostatisme, la charge sodique avec effondrement de l'activité rénine plasmatique, atteste l'autonomie sécrétoire tumorale.

La normalité des métabolites urinaires des catécholamines écarte la possibilité d'un phéochromocytome.

Le syndrome de Conn est très rare, très peu de cas ont été rapportés par la littérature. **Cette rareté est confirmée par notre étude : sur une période de vingt ans, aucun cas n'est colligé au service de chirurgie pédiatrique A.**

5. Les tumeurs mixtes :

Ces tumeurs associent différents troubles selon la nature de leurs sécrétions hormonales.

L'association d'un syndrome de Cushing et d'une hyperandrogénie chez l'enfant oriente vers une lésion surrénalienne maligne [59,60].

B. Les tumeurs non sécrétantes :

La particularité des corticosurrénalomes non sécrétants est d'avoir une longue latence symptomatique et d'être diagnostiqués tardivement lorsque le développement tumoral entraîne un retentissement clinique [61].

Chez l'enfant, la tumeur est exceptionnellement non sécrétante et révélatrice [62].

Ce type de corticosurrénalome a reçu plusieurs dénominations par les auteurs anciens :

- ❖ CSM sans trouble hormonal (CAHL, 1942).
- ❖ CS a forme tumorale pur (HUGUENIN, 1948).
- ❖ CS non fonctionnel (HEINBECHER, 1957).
- ❖ CS malin biologiquement inactif (FONTAINE, 1957).
- ❖ CS non sécrétant (BEUA, 1961).
- ❖ CS apparemment non sécrétant (ROWIEN, 1965).
- ❖ CS non hormonal (LEWINSKY, 1974).

En réalité, la distinction doit d'emblée être formulée entre les CS non fonctionnels et les CS non sécrétants. Ces derniers sont appliqués uniquement aux CS sans expression biologique de la sécrétion corticosurrénalienne, alors que les CS non fonctionnels sécrétants ont une fonction endocrine trop faible pour avoir une expression clinique [63].

Les signes cliniques de cette variété de corticosurrénalome sont liés :

- ✧ D'une part aux phénomènes mécaniques engendrés par l'expansion de la tumeur et par l'envahissement des structures de voisinage.
- ✧ D'autre part, à l'essaimage métastatique.

Ainsi, le diagnostic peut être évoqué devant :

- ✧ une douleur abdominale
- ✧ une masse abdominale est souvent retrouvée.
- ✧ la perte de poids.

Chez l'adulte et le grand enfant, d'autres signes sont trouvés tels que :

- ✧ Signes digestifs.
- ✧ Signes urinaires.
- ✧ Signes généraux (asthénie physique ou psychique, anorexie, sueurs, fièvre prolongée et polymorphe) [64].
- ✧ Somnolence [65].
- ✧ Autres manifestations inhabituels :
 - HTA d'origine rénale : syndrome de Goldblatt [66].
 - Syndrome de Budd-chiari.
 - Syndrome cave inférieure.
 - polyglobulie [67].

Seul, l'examen histologique permet d'affirmer l'origine corticosurrénalienne de cette tumeur dont l'aspect histologique ne diffère pas de celui des corticosurrénalomes fonctionnels.

Enfin, la malignité, bien souvent évidente de ce type de tumeur, rend compte d'un pronostic particulièrement effroyable.

C. Métastases :

La présence de métastases lors du diagnostic est peu fréquente (13%) [68], à la différence de la fréquence des métastases de l'adulte qui est de 22 à 50% [69, 70,71]. **De ce fait notre malade (l'observation n°2) va constituer un cas très important qui s'ajoute aux quelques rares cas de la littérature.**

Ces métastases constituent un critère de certitude de la malignité du processus. Elles doivent être recherchées systématiquement au début où elles sont rares, et au cours de l'évolution.

Dans la série de TEITIRIET [68], la tumeur était locorégionale chez 4 patients : Deux avec une thrombose tumorale de la veine cave inférieure et deux avec une atteinte ganglionnaire ; Enfin, elle était métastatique chez sept patients .Les métastases étaient localisées aux poumons dans Trois cas, chez un enfant la dissémination se résumait à un épanchement pleural métastatique.

Dans la série de Chaussin comportant 25 tumeurs malignes, la fréquence et la localisation des métastases étaient comme suit :

Tumeurs malignes : 25/44.

- ✧ Métastases : 10.
- ✧ Pulmonaires : 8.
- ✧ Hépatiques : 4.
- ✧ Cutanées : 1.
- ✧ Crânien : 1.
- ✧ Utérines : 1.

On remarque que les métastases pulmonaires et hépatiques sont les plus fréquentes .Et effectivement, notre première malade Hayat a présenté une métastase hépatique 4 mois après l'intervention associée à une récurrence locale .Quand au 2^{ème} malade, les métastases hépatiques et pulmonaire étaient présentes d'emblée lors du diagnostic.

V. DONNEES BIOLOGIQUES :

A. Signes biologiques non hormonaux :

Le bilan hématologique et biologique standard peut révéler une ou plusieurs

Anomalies non spécifiques qui permettent de renforcer la suspicion diagnostique.

✓ Généralement, il existe un syndrome inflammatoire :

- ✧ Augmentation de la VS.
- ✧ Augmentation de la fibrogénèse.
- ✧ Augmentation de globulines.
- ✧ Anémie hypochrome microcytaire.

Mais ce syndrome inflammatoire est inconstant.

✓ En cas d'hypercorticisme :

- ✧ La numération formule sanguine montre une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles avec lymphopénie relative et raréfaction éosinophile.
- ✧ une thrombocytose.
- ✧ Une anémie hypochrome microcytaire, trouvé chez tous nos malades.
- ✧ Les troubles du métabolisme glucidique peuvent provoquer un diabète gras, n'évoluant que rarement vers la cétose sauf en cas de diabète préexistant, ou surtout par une intolérance au glucose
- ✧ Une alcalose hypokaliémique oriente vers un syndrome de cushing d'origine néoplasique, mais aussi peut être secondaire à un hyperminéralocorticisme avec une kaliémie élevée.
- ✧ Une hypernatrémie peut se voir en cas d'un syndrome de cushing ou d'hyperaldostérionisme primaire.
- ✧ une élévation de cholestérol au cours d'un syndrome de cushing ou d'hyperaldostérionisme primaire.

Une chute de cholestérol sanguin et une hypoglycémie spontanée ont été signalées lorsqu'il s'agissait de tumeurs malignes de grandes tailles.

Un bilan biologique peut être demandé dans le cadre d'un bilan d'extension :

- ✧ Bilan hépatique.
- ✧ Bilan phosphocalcique.
- ✧ Bilan rénal.

Ainsi chez notre malade de l'observation n°2, La métastase hépatique a été évoquée devant l'augmentation importante des :

- ✧ **SGOT : 540 UI/L (VN=10-45UI/L).**
- ✧ **SGPT : 360 UI/L (VN=10-45).**

B. Signes biologiques hormonaux :

Les anomalies stéroïdiennes représentent bien évidemment les anomalies biologiques cruciales indispensables au diagnostic. Sans doute, la fonction gonadique, testiculaire ou ovarienne est en théorie susceptible d'interférer pour une certaine part dans la représentation des stéroïdes androgéniques ou œstrogéniques. Mais, d'une part, jusqu'à la puberté, cette interférence est inexistante chez l'enfant et d'autre part, aux alentours de la puberté, celle-ci reste soit faible, soit inhibée, de telle sorte que l'origine des stéroïdes identifiés et dosés reste en toutes circonstances dominée par les sécrétions corticosurrénales.

1-Dosages des androgènes :

a- Exploration statique :

a.1 Dosage plasmatique :

Il est recommandé de doser en première intention la testostérone totale qui représente le principal androgène circulant, La méthode de dosage choisie doit être spécifique, reproductible et suffisamment sensible pour doser de faibles concentrations

➤ La testostérone et la $\Delta 4$ androsténédione :

Leurs dosages peuvent être normaux ou légèrement élevée. Ceci peut provenir soit d'une conversion périphérique à partir du DHEA, soit d'une sécrétion directe par la tumeur. Pour différencier, on dose ces deux androgènes simultanément dans le sang efférent tumoral et dans le sang périphérique.

➤ La déhydroépiandrostérone et le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEA et SDHEA) :

C'est BAHLEN, le premier auteur (40) qui a montré que la sulfoconjugaison se fait au sein de la tumeur surrénalienne elle-même, avec sécrétion directe du SDHEA dans le sérum, parfois son dosage peut être normale(113).

a.2 Dosage urinaire :

➤ Les 17 – cétostéroïdes et leur fractionnement :

Leur augmentation est le fait dominant. Elle varie de 10 à 100 mg/24h, non seulement d'une tumeur à une autre, mais d'un jour à l'autre, chez le même sujet.

Le fractionnement des 17 – cétostéroïdes montre que l'augmentation atteint électivement le SDHEA qui représente à lui seul 30 à 80% de la totalité.

Son élévation franche est en faveur d'un CS virilisant.

➤ Androstérone, l'étiochalone et 11 hydroxyandrostène :

Sont habituellement diminuées en pourcentage relatif bien qu'élèves en valeur absolue. Le dosage urinaire doit se faire en pré et postopératoire.

Cette fraction représente 20% des 17 – cétostéroïdes.

➤ Les prégnanstéroïdes :

Peu d'observations comportant un dosage de ces stéroïdes. GAULORBE [72]. En revoyant la littérature (113 cas) a constaté :

- ✧ Le prégnatriol était noté dans 13 observations, il était normal 11 fois ; franchement élevé dans 2 observations.
- ✧ Le prégnandiol était normale dans 4 cas et plus ou moins augmenté dans 7 observations de 5 mg à 96, 2 mg.
- ✧ Les taux d'élimination du prégnatriol étaient relevés 8 fois. Ils étaient normaux dans 6 cas. les chiffres relevés par DECOUR [42]. étaient particulièrement élevées (88, 9 mg).

➤ Les gonadostimulines :

Dosés dans quelques cas, leur taux a été compris entre 3 et 6 US. Ce qui n'est pas négligeable et peut surprendre chez des enfants n'ayant pas atteint l'âge de la puberté normale.

On peut cependant se demander si la surcharge androgénique, en provoquant une accélération générale de la croissance et de la maturation osseuse, ne détermine pas aussi une certaine prématuration de l'hypothalamus susceptible de mettre en route, d'une façon anormalement précoce une certaine activité antéhypophysaire gonadotrope [42].

b- Exploration dynamique :

En principe, les sécrétions androgéniques surrénaliennes diminuent sous freinage par la dexaméthasone (DXM) et augmentent sous stimulation par l'ACTH ou son substitut de synthèse : Synactène.

➤ *Test de freinage par la DXM :*

HARTEMAN [73], a montré que le taux des 17 cétostéroïdes urinaires de base n'est jamais revenu à la normale sous freinage par la DXM.

Cette dernière a baissé le taux de $\Delta 4$ androstendione.

➤ *Test de stimulation au synactène :*

Dans les rares cas où il fut pratiqué, il s'est révélé sans effet. Quelques exceptions ont été notées, un résultat positif traduisant vraisemblablement une réponse de la surrénale saine [42] ou une variation spontanée de la sécrétion tumorale [74].

➤ *Test au LH- RH :*

Dans la littérature [75], le test a été réalisé en préopératoire dont la réponse est très faible surtout pour la FSH et faible pour la LH et en postopératoire, ce test s'est normalisé. Il a confirmé l'autonomie fonctionnelle du corticosurrénalome.

Dans notre étude, les deux malades (obs. n°1 et n°3) ont bénéficié d'un dosage de la testostéronémie, et qui est revenu augmenté chez les deux.

Les dosages de la 17 hydroxyprogéstérone, de $\Delta 4$ Androsténédione et de la SDHEA n'ont été réalisés que chez la première patiente, ils ont confirmé l'hyperandrogénie chez cette malade.

Le dosage urinaire n'est pas fait chez nos trois malades.

2- diagnostic biologique du syndrome de Cushing : [76]

a. Dosage du cortisol sérique à 8 heures :

L'élévation de la concentration du cortisol sérique lors d'un prélèvement à 8 heures ne permet pas d'affirmer une hypersécrétion de cortisol. En effet, la sécrétion de cortisol est pulsatile, suit un rythme nycthéméral et elle est sensible au stress. De plus, comme le cortisol circule dans le sang majoritairement sous forme liée à la CBG (sa protéine porteuse spécifique) et à l'albumine, toutes les variations de celles-ci affectent les concentrations de cortisol. **Et du faite, le taux normale de la cortisolémie qu'on a trouvé chez nos deux patientes (obs. n°1 et 3) n'élimine pas une hypercortisolémie.**

b. Étude du rythme nyctéméral du cortisol

Le rythme nyctéméral de la sécrétion de cortisol est toujours perturbé dans le syndrome de Cushing [78]. Le meilleur test consiste à mesurer la concentration de cortisol à minuit durant le sommeil du patient. Il permet le diagnostic du syndrome de Cushing avec une sensibilité de 98 %.

un taux de cortisol plasmatique mesuré à minuit supérieur à 70 ng/mL (200 nmol/L) conduit au diagnostic de syndrome de Cushing dans 100 % des cas.

Cependant, la perte du rythme nyctéméral n'est pas un phénomène spécifique du syndrome de Cushing. Il se rencontre en cas de stress, d'infection sévère, d'hyperthyroïdie, d'insuffisances hépatique et rénale sévères et dans les troubles de l'humeur [78,79].

c. Dosage du cortisol salivaire :

La concentration du cortisol, mesurée dans la salive est en corrélation avec celle du cortisol non lié aux protéines du sérum et permet une exploration fiable de la fonction surrénalienne.

d. Cortisol libre urinaire (urines de 24 heures)

Le dosage du cortisol libre urinaire (CLU) est un bon paramètre d'évaluation de la fonction glucocorticoïde de base. Il représente la forme libre du cortisol plasmatique. Il est effectué sur les urines de 24 heures dont le recueil correct sera contrôlé par la mesure simultanée de la créatininurie.

L'élimination urinaire du cortisol libre pendant 24 heures ne peut être extrapolée à partir d'un échantillon d'urine en raison des variations circadiennes de la production du cortisol. L'hypercorticisme se manifeste par un FLU supérieur à 100ng/24h/1,73m².

e. Test de freinage :

- **Le test minute** est dérivé du test de Liddle court. C'est un test effectué avec une faible dose de dexaméthasone (1 mg/1,73m² de surface corporelle) administrée en une prise unique à 23 heures. Elle est suivie d'une mesure du cortisol sérique le lendemain matin entre 7 et 8 heures.

Au cours d'un syndrome de Cushing le cortisol sérique à 8 heures reste supérieur à 50%. (sensibilité supérieure à 95 %).

- **Le test standard** de Liddle, consiste à administrer la dexaméthasone à la dose de 0,5 mg toutes les 6 heures, pendant deux jours consécutifs. Puis dosage de la cortisolurie des 24h à j3, ou du cortisol plasmatique à j2. avec une sensibilité et une spécificité du test d'environ 70 % [80].

Un débit du cortisol libre urinaire supérieur à 10 µg (30 nmol)/24 h, taux du cortisol plasmatique supérieur à 50 ng/ml (140 nmol/L), est fortement évocatrice d'un hypercorticisme ;

f. Dosage de l'ACTH :

Ce dosage permet de vérifier si l'hypercorticisme est dépendant ou non de la sécrétion d'ACTH. Dans les corticosurréalomes l'ACTH est abaissée.

Le diagnostic d'hypercorticisme ne peut s'avérer délicat. Il peut y avoir des difficultés d'interprétation du cortisol libre urinaire (recueil urinaire incomplet, hypercortisolisme intermittent), des réponses intermédiaires (variations diurnes spontanées) ou paradoxales aux tests de freinage. Les résultats biologiques seront toujours confronter avec la clinique et l'imagerie.

3. Dosage des œstrogènes :

Leur élévation est surtout notée dans les cas qui comportent des signes cliniques de féminisation. les taux étaient compris entre 17 et 105 µg/ml.

4. Dosage des minéralocorticoïdes [78]:

L'association d'une hypertension artérielle est d'une alcalose hypokaliémique évoque le diagnostic d'hyperaldostéronisme rapidement confirmé par le dosage de l'aldostérone urinaire des 24h, VN= 5 µg/24h.

A noté que lors de cet examen, on trouve de nombreux autres stéroïdes urinaires. Le caractère primaire de l'hyperaldostéronisme suspecté par la normalité du bilan rénal est confirmé par le test à l'angiotensine II.

L'intérêt du diagnostic de l'étude dynamique de ces sécrétions paraît très relatif : si le freinage par la DXM où le cortisone est constamment négatif.

Une réponse positive peut être obtenue lors de la stimulation par la P_{1,24} corticotrophine et la métapirone.

5. Eliminer un phéochromocytome :

- ✧ Catécholamines urinaires : (urines de 24 h)
- ✧ Méta et normétanéphrines plasmatiques
- ✧ Chromogranine A

Tableau IV. - Valeurs des principaux stéroïdes corticosurrénaux et de stimulines [77].

	1-6 mois	6-12 mois	1-7 ans	7-10 ans	10-12 ans	Adultes
Cortisol ng/ml	112 ± 77	112 ± 77	142 ± 55	142 ± 55	104 ± 48	104 ± 48
Cortisol libre urinaire µg/24 h	—	—	8,5 ± 0,7	16 ± 7	26 ± 10	44 ± 18
17OH- progestérone ng/ml	1,5 ± 0,6	0,45 ± 0,32	0,29 ± 0,13	0,35 ± 0,16	0,57 ± 0,51	0,81 ± 0,21
Aldostérone pg/ml	191	64	20	20	19	19
DHEA ng/ml	1,5 ± 0,6	0,8 ± 0,5	0,25 ± 0,09	0,95 ± 0,35	1,9 ± 0,6	5,6 ± 1,1
DHEAS µg/mL	0,06 ± 0,05	0,03 ± 0,03	0,023 ± 0,016	0,12 ± 0,05	0,4 ± 0,15	1,8 ± 0,7
Δ ₄ A ng/mL	0,31 ± 0,01	0,13 ± 0,07	0,11 ± 0,06	0,16 ± 0,09	0,32 ± 0,14	0,95 ± 0,31
Testostérone garçons ng/mL	2,4 ± 0,48	0,07 ± 0,06	0,07 ± 0,03	0,07 ± 0,03	0,12 ± 0,05	5,9 ± 1,4
Testostérone filles ng/mL	0,08 ± 0,05	0,07 ± 0,04	0,07 ± 0,03	0,07 ± 0,03	0,12 ± 0,05	0,24 ± 0,05
ACTH pg/mL	54 ± 45	54 ± 45	29 + 9	29 + 9	23 ± 8	23 ± 8
LPH pg/mL	232 ± 147	232 ± 147	114 ± 39	114 ± 39	77 ± 24	77 ± 24
Rénine pg/mL	91 (18-438)	91 (18-438)	26 (15-25)	15 (7-25)	15 (7-25)	14 (4-29)
Moyennes ± déviations standards ; (valeurs extrêmes).						

Tableau 1. Bilan hormonal en cas de suspicion de corticosurrénalome[84]

Type d'hormone	Bilan biologique
Glucocorticoïdes (minimum 3 des 4 tests)	Test à la dexaméthasone (1 mg à 23 h), « freinage minute » Cortisol libre urinaire (urines de 24 h) Cortisolémie à 8 h ACTH plasmatique
Stéroïdes sexuels et précurseurs stéroïdiens	DHEA-S sérique 17-OH-progestérone sérique Androstènedione sérique Testostérone sérique 17 β – estradiol sérique (homme et femme ménopausée)
Minéralocorticoïdes	- Kaliémie - Ratio aldostérone / rénine (HTA et/ou hypokaliémie)
Recherche de phéochromocytome	Catécholamines urinaires (urines de 24 h) - Méta et normétanéphrines plasmatiques - Chromogranine A

VI .DONNEES RADIOLOGIQUES :

Les explorations radiologiques restent les examens diagnostiques clés des corticosurrénalomes, Leur but essentiel est de :

- ✧ Confirmer l'existence d'un corticosurrénalome suspecté par la clinique et la biologie.
- ✧ Préciser le nombre et les dimensions de la tumeur.
- ✧ Fournir, en outre, des renseignements précieux sur la nature de la tumeur et l'existence d'éventuelles métastases.

1. L'échographie : [85 ; 86]

L'échographie est l'examen de première intention, même si la visualisation d'une tumeur de petite taille n'est pas toujours possible .elle aurait un taux de détection de 87 % avec un taux de faux-positifs de 12%.

L'existence d'hémorragie intra tumorale ou la présence de nécrose donne un aspect échographique hétérogène en faveur de la malignité sans que se soit spécifique.

L'extension par contiguïté est difficile à établir. Par contre l'extension vasculaire et la dissémination hépatique sont plus aisément reconnues. Mais cet examen est trop dépendant de l'opérateur pour que sa fiabilité soit acceptable.

L'échographie a été réalisée chez notre deuxième et troisième malade, elle a contribué au diagnostic du corticosurrénalome en montrant :

Malade (obs. n°2) : masse retropéritonéale, droite, hyperechogène avec zones de calcifications, et thrombose de VCI.

Malade (obs. n°3) : Processus lésionnel surrénalien droit bien limité de 30,3 X 33,4 mm de diamètre, tissulaire, hétérogène avec une fine calcification.

2. Tomodensitométrie : [85 ,87]

Technique : L'acquisition est réalisée en coupes fines (3 mm au maximum, millimétrique de préférence) pour éviter le phénomène de volume partiel.

Une étude sans injection sera faite de façon systématique ; complétée par un deuxième passage avec injection de produit de contraste si la densité spontanée est supérieure à 10 UH afin d'étudier le rehaussement tumoral et principalement le pourcentage de lavage absolu *wash out*. [90]

C'est l'examen de référence. La visualisation des surrénales est facilitée par le contraste qu'offre la graisse rétropéritonéale. Le taux de détection est estimé à 98 % avec moins de 10 % de faux positifs.

Qu'elle soit sécrétante ou non, la tumeur se présente en TDM sous l'aspect d'une masse volumineuse, de taille supérieure à 6 cm dans près de 90 % des cas. Elle est encapsulée arrondie, polylobée à contours irréguliers. Des calcifications sont retrouvées dans 20 à 30 % des cas. Les lésions de grande taille sont hétérogènes avec des plages centrales de nécrose, alors que les lésions de petite taille sont homogènes.

L'injection de produit de contraste accentue le caractère inhomogène de la tumeur et révèle mieux les zones de nécrose qui restent hypodenses. La prise de contraste est plus importante en périphérie sous forme d'une fine couronne.

L'extension aux tissus adjacents est certaine lorsqu'il existe des signes d'invasion directs à l'intérieur des organes, mais incertaine lorsqu'il n'existe qu'une disparition des espaces graisseux péri-tumoraux ce qui est fréquent

Compte tenu de la taille des lésions. L'extension à la veine cave inférieure peut se faire directement par un bourgeon néoplasique empruntant la veine surrénalienne. Ce dernier est à différencier d'un thrombus fibrinocruorique par la prise de contraste du tissu tumoral à l'intérieur de la veine alors que le thrombus fibrineux reste hypodense.

Les adénopathies métastatiques rétropéritonéales et les localisations secondaires pulmonaires sont mieux visualisées qu'en IRM. Le foie est exploré dans le même temps, permettant la détection d'éventuelles localisations secondaires hépatiques.

L'examen TDM est utilisé pour le suivi des patients permettant d'objectiver des rechutes locales, des métastases hépatiques_, spléniques, pulmonaires sans spécificité, osseuses, ganglionnaire.

Il permet par ailleurs de caractériser des anomalies associées : celles liées au traitement, celles liées au syndrome endocrinien.



Figure 2. Coupes tomodensitométriques coronale (en haut) et axiale (en bas) réalisées après injection de produit de contraste chez une jeune fille de 16 ans porteuse d'un CS métastatique.

Volumineuse formation hétérogène rétropéritonéale avec présence de plages nécrotiques mesurant 15×10×18 cm refoulant les organes avoisinant, associée à une thrombose de la veine rénale gauche et de la veine cave inférieure.

Dans notre étude, la TDM joue un rôle capital pour poser le diagnostic et suivre l'évolution du corticosurrénalome, elle a été réalisée chez tous nos malades, et a permis de mettre en évidence :

- ✧ Chez la première patiente : d'une masse hypodense étendue sur une hauteur de 13 centimètres depuis la coupole diaphragmatique au pôle inférieur du rein, cette masse est polylobée, de type hypervasculaire avec plusieurs centres hypodenses de nécrose
- ✧ Chez le deuxième patient : d'un processus lésionnel De siège sus et prérénal droit, de densité tissulaire très hétérogène comportant de multiples calcifications organisées en mottes, de multiples foyers hypodenses de nécrose. Ce processus est grossièrement ovalaire, ses limites sont mal définies et mesure environ 12,2 x 7,3 dans ses grands axes.
- ✧ Chez la troisième patiente : d'une masse supra rénale droite, Grossièrement arrondie, bien limitée, fortement rehaussé après injection de produit de contraste. Cette masse mesure 31mm environ, elle entre en contact avec la VCI en avant, le pilier diaphragmatique en dedans et le foie en dehors.

3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :[87,88]

Technique : L'acquisition est faite dans le plan axial, en coupes fines n'excédant pas 5 mm sans injection. On utilise les séquences suivantes : séquences de déplacement chimique (T1 en phase, T1 en opposition de phase), T2 TSE avec TE à 94 ms et 260 ms. une série dynamique après injection de gadolinium est réalisée en coupes plus épaisses après injection. [90]

Le corticosurrénalome apparaît habituellement hypointense par rapport au foie, avec quelques fois des portions hyperintenses en T1 du fait de la présence de zones hémorragiques, et hyperintense par rapport au foie sur les séquences pondérées T2 du fait d'une composante nécrotique. L'hétérogénéité est particulièrement soulignée par l'injection de Gadolinium, Du fait de l'hypersignal intense sur la séquence T2, Le corticosurrénalome peut être difficile à distinguer du phéochromocytome,

L'IRM est particulièrement performante dans l'évaluation de l'extension aux organes adjacents par la réalisation de coupes multiplanaires, en particulier les séquences coronales sont intéressantes dans le diagnostic d'extension au diaphragme qui est mal analysé en TDM que ce soit pour la lésion initiale ou les récidives,

D'autre part l'IRM permet le diagnostic d'invasion vasculaire par la réalisation de séquences de flux. Elle remplace l'angiographie (cavographie) dans le diagnostic de l'extension cave et intra cardiaque [88].

L'IRM n'a pas été faite dans notre étude.

Tableau 1

Critères morphologiques permettant de distinguer un adénome d'un corticosurrénalome

Critères morphologiques	Adénome	Corticosurrénalome
Limites	régulières	irrégulières, polylobées
Contenu	homogène	hétérogène
Position	unilatérale, isolée	unilatérale, isolée
Densité	moins dense que le foie	
TDM	< 10 UH*	> 20 UH
TDM injecté	< 37 UH**	>40 UH
Cinétique de prise de contraste	lavage précoce	lavage tardif
IRM (séquence pondérée en T2)	iso-intense au foie < 1,2	hyper-intense au foie > 1,4
Hors phase	perte de signal forte	perte de signal faible
Nécrose		
Hémorragie	rare	fréquentes
Calcifications		
Croissance	stable	rapide

* densité exprimée en unités Hounsfield

** densité exprimée en unités Hounsfield, 30 minutes après injection de produit de contraste

4. La scintigraphie surrénalienne:89

L'investigation isotopique des surrénales intervient le plus souvent en deuxième intention après la réalisation d'une imagerie conventionnelle. Elle se fait à l'aide du ^{131}I -6 β -iodomethyl-19-norcholesterol (communément appelé « norchol » ou « iodocholestérol »).

➤ Son but est de :

- ✧ Apprécier le caractère bénin et malin de la tumeur.
- ✧ Apprécier le caractère sécrétant ou non sécrétant. Elle est particulièrement utile en cas de sécrétion glucocorticoïde modérément excessive, situation qui peut être difficile à caractériser à l'aide des examens biologiques usuels.

➤ Aspects méthodologiques :

a. Le traceur :

Le ^{131}I -6 β -iodomethyl-19-norcholesterol est un analogue du cholestérol radiomarqué qui est administré par voie intraveineuse à la dose de 37 Mbq soit 1 mCi

b. Préparation du patient

Compte tenu de la désiodation partielle du traceur, il est nécessaire de bloquer la captation thyroïdienne de l'iode par l'administration d'iode stable sous forme de goutte de Lugol fort (XXX gouttes à débiter 2 jours avant et poursuivi 7 jours après l'administration du produit) ou d'iodure de potassium (une gélule par jour en débutant la veille de l'administration du traceur et en le poursuivant 3 jours après).

Des clichés planaires centrés sur les aires surrénaliennes en incidence antérieure et postérieure sont réalisés à J4

➤ **Résultats :**

Le corticosurrénalome malin ne fixe pas le traceur (en fait très peu par gramme de tissu en raison de l'indifférenciation cellulaire).la surrénale controlatérale est au repos comme en cas d'adénome bénin. Ce dernier est caractérisé par la fixation unilatérale du traceur. Cette fixation est un argument majeur de bénignité.

➤ **Limites de l'examen :**

- ✧ Accumulation importante du traceur au niveau de la vésicule biliaire pouvant faussement mimer la surrénale droite (plus antérieure latérale et inférieure)
- ✧ Absence d'identification d'une ou des deux surrénale(s) du fait du bruit de fond généré par le foie ou la fixation digestive.
- ✧ Les corticosurrénalomes malins responsables d'un syndrome de Cushing peuvent fixer le traceur.

5. Imagerie par Tomographie d'Emission de Positons (TEP) et TEP-scanner

De nombreuses études ont montré la fiabilité du TEP au FDG pour le diagnostic d'une lésion maligne. Son efficacité repose sur le principe que le FDG est capté par les lésions malignes alors que les lésions bénignes n'accumulent pas le radio- isotope.

Les lésions métastatiques peuvent être détectées précocement. La sensibilité et la spécificité du TEP ou TEP-CT varient de 93 % à 100 % et de 80 % à 100 %. La plupart des auteurs considèrent que la spécificité du TEP-CT est proche de 95 %. Cependant un certain nombre de lésions surrénaliennes bénignes, les kystes endothéliaux, des lésions inflammatoires, des lésions infectieuses, peuvent capter le radiotraceur. Des lésions surrénaliennes malignes nécrotiques hémorragiques peuvent parfois ne pas fixer le FDG se traduisant par un faux Négatif [91-92].

Le TEP n'est pas recommandée pour des lésions inférieures à 1 cm. Le TEP-CT offre un avantage sur la seule étude morpho logique de la lésion, et autorise sa localisation précise sur le plan anatomique. Cependant, le TEP-CT doit être réservé aux échecs des études avec mesure de densité spontanée et Wash out [93].

Par ailleurs, l'étude de la densitomètre au scanner et le Wash out peuvent être intégrés à l'étude. Les trois tests combinés offrent une sensibilité, une spécificité et la caractérisation de lésions proches de 100 %.

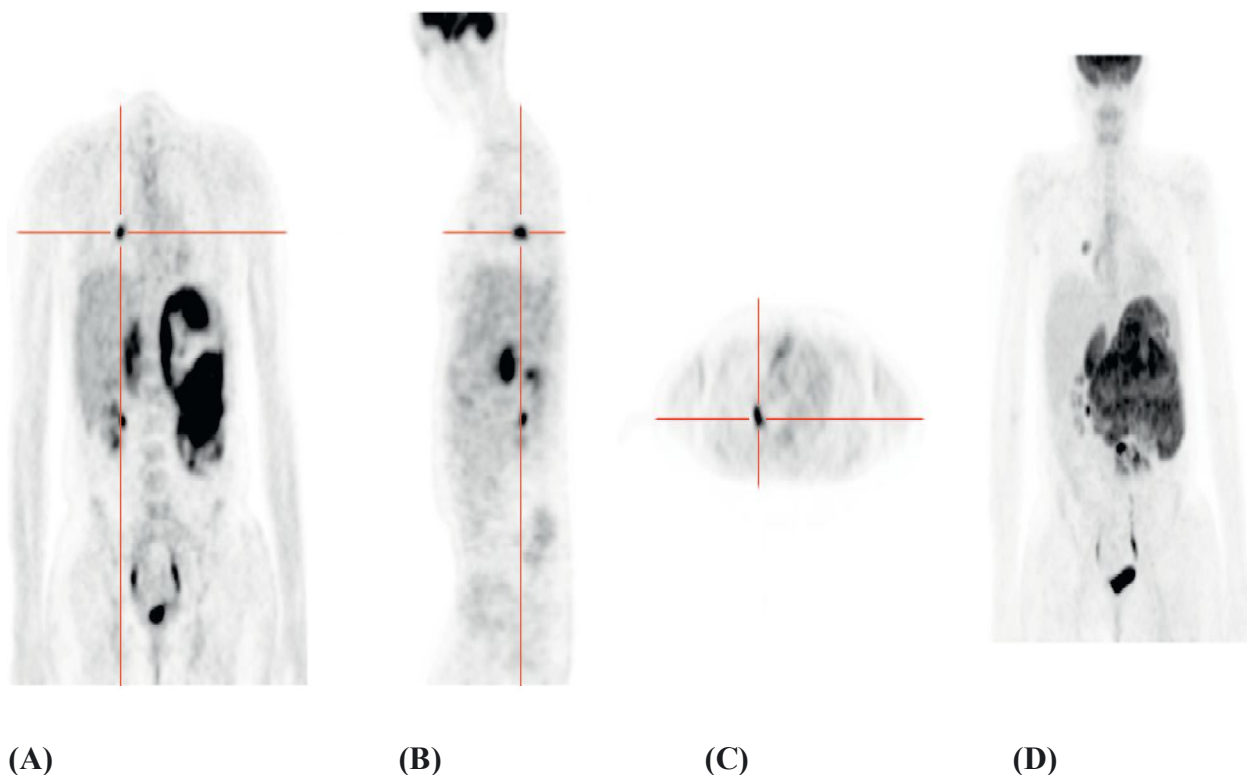


Figure 1. Coupes coronale (A), sagittale (B), axiale (C) et projection 3D (D) d'une tomographie par émission de positons (TEP) au fluoro-déoxyglucose (FDG) effectuée chez la même patiente, montrant une importante activité métabolique hyperfixante, hétérogène, en regard de la masse tumorale située dans la partie gauche de l'abdomen, dépassant la ligne médiane, associée à une seconde lésion intrathoracique hyperfixante correspondant à l'envahissement de la veine cave inférieure.

6. Bilan d'extension :

- **Radiographie pulmonaire face et profil :** Faite dans certaines cas, elle permet de rechercher des métastases pulmonaires, médiastinales et osseuses.
- **Opacification digestive :** Peut montrer une extension de la tumeur vers le tube digestif.
- **Echographie :** A la recherche d'adénopathies et d'une atteinte surrénalienne controlatérale et d'une localisation hépatique.
- **Tomodensitométrie :** Exploration régionale (extension pariétale, envahissement veineux) et exploration à distance (thoracique, hépatique, cérébrale....).
- **Imagerie par résonance magnétique,**
- **Scintigraphie osseuse :** A la recherche de métastases osseuses.

VII. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

Le rôle de L'examen anatomopathologique est triple :

- ✧ établir le diagnostic de la tumeur ;
- ✧ différencier tumeur bénigne et tumeur maligne ;
- ✧ tenter d'évaluer le pronostic de la tumeur maligne.

1. Aspect macroscopique [94]

Les CC sont généralement de volumineuses tumeurs [95], pesant plus de 100 g [96].ils représentent 2 % des tumeurs de moins de 4 cm de diamètre, 6 % des tumeurs de 4 à 6 cm et 25 % à 98 % des tumeurs de plus de 6 cm. Cette limite de 6 cm a une grande spécificité avec 91 % de CCS pour une tumeur de plus de 6 cm. Pour une taille supérieure à 4, 6, 8 ou 10 cm, la spécificité pour le diagnostic de malignité était respectivement de 52 %, 80 %, 95 % et 98 %. [126]

À la coupe, les CC sont jaune orangé à beige rosé (Fig. 1). Ils sont souvent lobulés par des bandes fibreuses [96]. Les remaniements nécrotiques sont fréquents. Ils peuvent être encapsulés, adhérer ou infiltrer les structures adjacentes et en particulier le foie (Fig. 1). La surrénale résiduelle n'est généralement pas visible macroscopiquement.



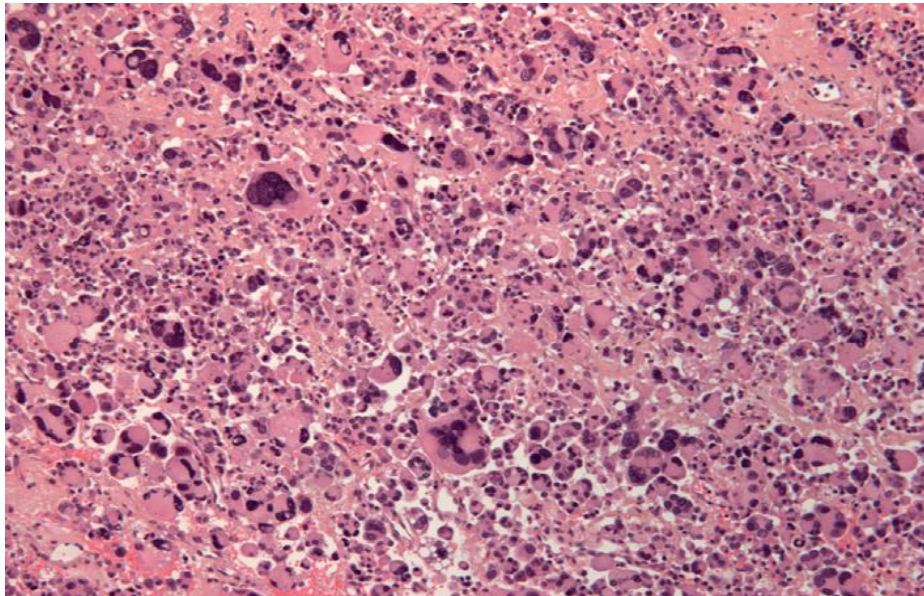
Figure 1 : aspect macroscopique d'un corticosurrénalome [94]

2. Aspects histologiques : [94]

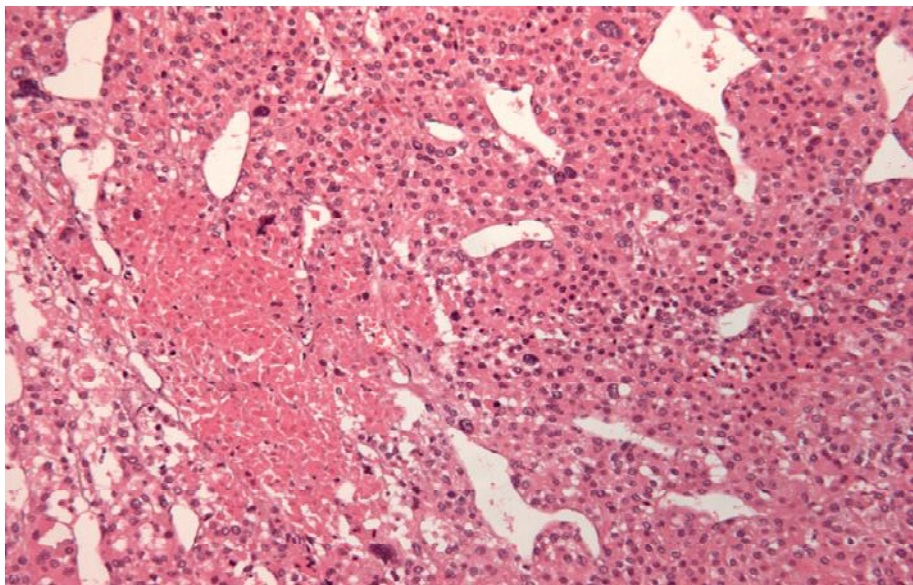
Les CC s'organisent classiquement en larges travées composées de cordons de cellules séparés par un fin réseau de sinusoides [95]. Il s'y associe fréquemment des plages de nécrose et de larges bandes fibreuses [95, 97]. Les CC sont habituellement composés de cellules compactes, aux cytoplasmes éosinophiles, pauvres en lipides [97]. Les cellules spongiocytaires sont rares. Il existe souvent un pléomorphisme nucléaire marqué avec des nucléoles bien visibles. Des mitoses sont généralement observées mais leur taux peut être extrêmement varié [97] ; elles peuvent être anormales. Des invasions capsulaires, veineuses et sinusoidales peuvent être mises en évidence [96].

Il existe des formes histologiques plus rares : CC à cellules oxyphiles [98–99],

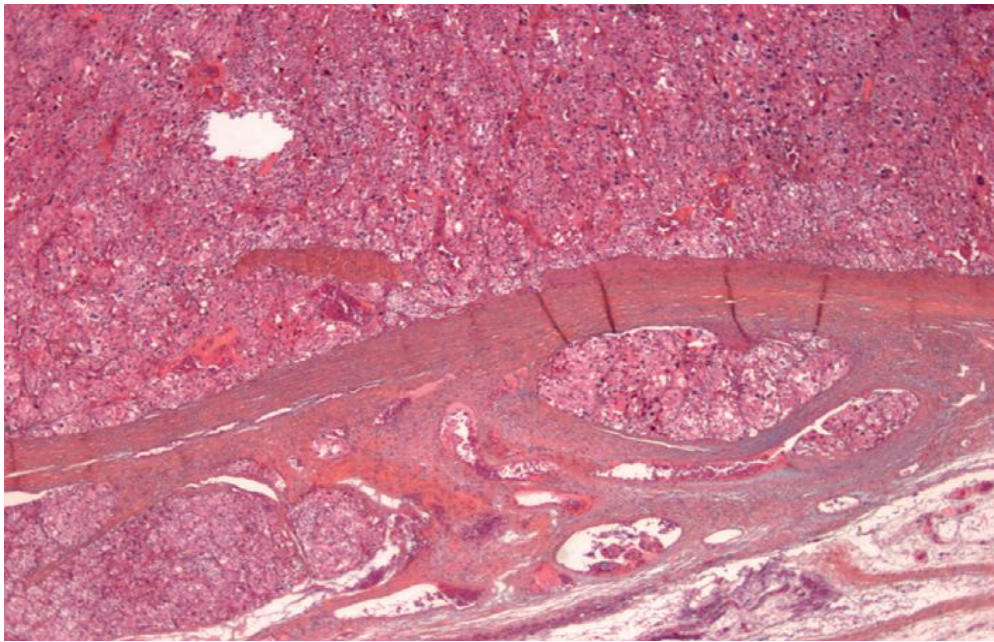
CC présentant des territoires sarcomateux [100].



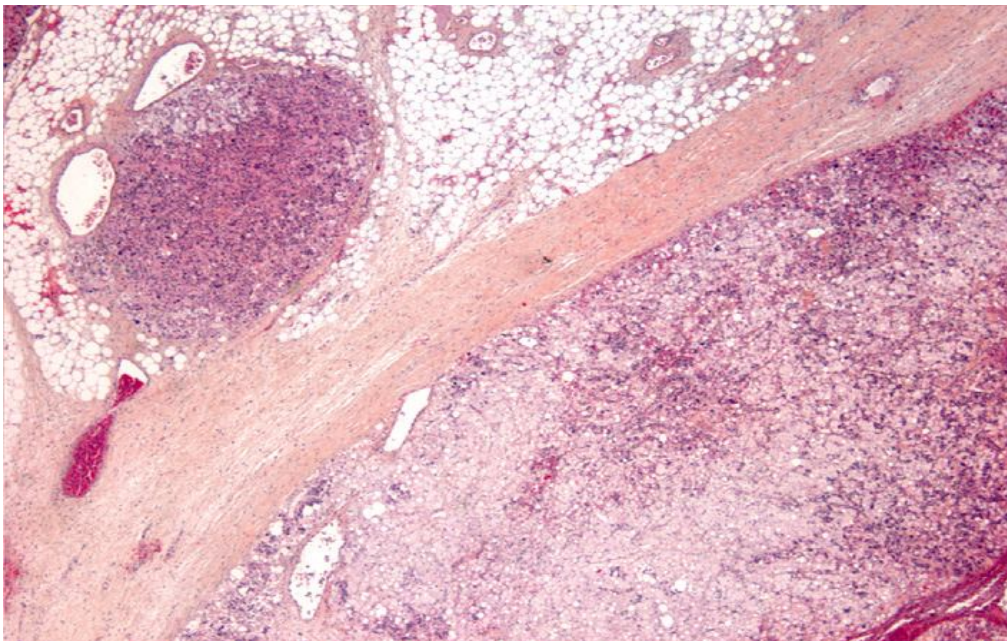
A) Plages de cellules tumorales avec atypies marquées (monstruosités nucléaires, multinucléations) (HES×100). [19]



B) Tumeur d'architecture trabéculaire avec foyer de nécrose tumorale confluyente à gauche (HES×100). [19]



C) Envahissement tumoral des vaisseaux de la capsule surrénalienne (HES×25). [19]



D) Extension tumorale dans le tissu adipeux péricapsulaire (HES×25). [19]

3. Diagnostic de malignité :

Lorsqu'une tumeur corticosurrénalienne est localement invasive et/ou métastatique, le diagnostic de carcinome corticosurrénalien est aisé. La difficulté diagnostique survient quand elle est intrasurrénalienne, ce qui est régulièrement le cas dans les formes pédiatriques [107, 108]. Or, à l'instar d'autres tumeurs endocrines, le diagnostic microscopique de la malignité peut parfois ne pas être posé avec certitude dans les tumeurs de la corticosurrénale. En effet, certains critères de malignité peuvent être absents, voire s'observer aussi dans des tumeurs d'évolution bénigne.

C'est ainsi que plusieurs systèmes multiparamétriques ont été développés et le plus largement utilisé est le système histopathologique de Weiss du fait de sa simplicité et de sa fiabilité malgré des problèmes de reproductibilité et la subjectivité de certains de ses paramètres (Tableau 1) [101,103]. Pour ces raisons, en 2002, Aubert et al. ont proposé un système de Weiss simplifié [103] et en 2007, il a été montré que ce système avait la même validité que celui de

Van Slooten [104]. En 2007, le système stepwise discriminant diagnostic system (SDDS) a été proposé par Blanes et al. En comparaison avec les systèmes de Hough, de Weiss et de Van Slooten [105] ; ce système propose un algorithme diagnostique basé en premier lieu sur le compte mitotique ; pour ce faire il définit une méthode de comptage des mitoses extrêmement précise en prenant en particulier en compte la taille du champ du microscope utilisé contrairement à certains autres systèmes. Ce système est malheureusement moins sensible que les systèmes de Weiss et de Van Slooten [105].

Le système de Weiss semble limité concernant les CS présentant un score de 3 considérées par Weiss en 1989 comme des tumeurs malignes ; en effet, plusieurs études ont rapporté des tumeurs n'ayant pas récidivé, bien que cette notion ne prouve pas leur bénignité [101,103].

Dans notre étude, le score de Weiss chez la première malade était à 4, et la troisième malade était à 3. Le deuxième malade a été perdu de vue avant l'acte chirurgicale.

	<u>0</u>	<u>1</u>
• <u>Grade nucléaire*</u>	<u>1 et 2</u>	<u>3 et 4</u>
• Mitoses	≤ 5 pour 50 champs à un grandissement de 400	≥ 6 pour 50 champs à un grandissement de 400
• Mitoses atypiques	Absentes	Présentes
• Cellules claires	$> 25 \%$	$< 25 \%$
• Architecture diffuse	$< 33 \%$ de la surface	$> 33 \%$ de la surface
• Nécrose confluyente	Absente	Présente
• Invasion veineuse (muscle lisse dans la paroi)	Absente	Présente
• Invasion sinusoidale (pas de muscle lisse dans la paroi)	Absente	Présente
• Infiltration capsulaire	Absente	Présence

* En accord avec les critères de Fuhrman et al.: grade 1 (noyaux ronds, homogènes, de petite taille, nucléole absent), grade 2 (noyaux discrètement irréguliers, plus volumineux, nucléole visible au grandissement 400), grade 3 (noyaux irréguliers, volumineux, nucléole visible au grandissement 100), grade 4 (idem grade 3 avec cellules monstrueuses et noyaux polylobés)

Tableau 1 : Le système de Weiss proposé pour établir le diagnostic différentiel entre adénomes corticosurrénaux et carcinomes corticosurrénaux. La présence d'au moins trois critères est hautement corrélée à la malignité [94]

Cependant, contrairement aux tumeurs de l'adulte, les différents systèmes multiparamétriques proposés ne permettent pas de prédire le pronostic des tumeurs pédiatriques [110, 111].

En effet, dans la série de 83 tumeurs pédiatriques de l'Armed Forces Institute of Pathology, 89 % des tumeurs étaient classées microscopiquement malignes alors que 69 % d'entre elles présentaient une évolution sans récurrence ni métastases avec un suivi évolutif moyen de 16,7 ans [108]. De même, dans une étude de l'IPACTR, 90 % (228/254 tumeurs) des tumeurs corticosurrénales étaient diagnostiquées malignes selon les critères microscopiques standard [107]. Autrement dit, des critères de malignité comme l'anisocaryose marquée, les mitoses atypiques, la nécrose et l'invasion vasculaire ou capsulaire s'observent aussi régulièrement dans des tumeurs pédiatriques d'évolution favorable suggérant clairement un comportement biologique différent des tumeurs pédiatriques comparativement aux tumeurs de l'adulte à aspect microscopique identique [107, 108].

Quelques équipes ont, néanmoins, tenté d'identifier des arguments microscopiques prédictifs du pronostic des tumeurs pédiatriques. Ainsi, Bugg *et al.* Montraient que la prise en compte de certains critères de Weiss (index mitotique, nécrose confluyente, mitose atypique et atypies nucléaires) permettait de classer correctement 11/11 adénomes et 29/43 carcinomes.

Ils individualisaient par la suite des tumeurs malignes de bas grade (mitoses $\leq 20/50$ champs à fort grossissement) et de haut grade (mitoses $> 20/50$ champs) ($p = 0,0003$).

Plus récemment, Wieneke *et al.* déterminaient qu'une tumeur supérieure à 10,5 cm ou supérieure à 400 g, localement invasive (invasion tissu périssurrénalien, des organes adjacents, de la veine cave) ainsi que la présence de critères histologiques telles qu'une nécrose confluyente, des atypies nucléaires marquées, un compte mitotique élevé ($>15/20$ champs), une invasion veineuse et une invasion capsulaire étaient des éléments prédictifs de la malignité ; seuls l'invasion de la veine cave, la nécrose et un compte mitotique élevé conservaient une valeur pronostique indépendante en analyse multivariée. Cependant, ils ne parvenaient pas à déterminer une combinaison de critères permettant de distinguer de façon fiable les tumeurs bénignes des tumeurs malignes [108].

4. Les aspects immunohistochimiques :

Dans la plupart des tumeurs corticosurrénales, la morphologie apporte suffisamment d'éléments pour porter un diagnostic de bénignité ou de malignité ; cependant, il existe un certain nombre de cas, tumeur limitée à la surrénale mesurant plus de 5 cm (stade chirurgicale McFarlane), tumeur présentant un score de Weiss de 3, où elle est insuffisante pour évaluer l'évolution potentielle de la tumeur [101,102]. L'ensemble de ces constatations laisse donc apparaître qu'il est nécessaire d'évaluer d'autres approches diagnostiques, en particulier immunohistochimiques, au plan anatomopathologique [102].

1. L'index de prolifération Ki-67 :

L'étude de l'index de prolifération à l'aide du Ki-67 peut apporter une aide complémentaire au diagnostic de malignité (Fig. 2a et b) [112]. Des index de prolifération supérieurs à 4 à 5 % n'ont jusqu'alors été observés que dans les CC mais il peut exister des CC présentant des index de prolifération bas superposables à ceux observés dans les AC [113,114]

2. p53 :

Des mutations somatiques du gène suppresseur de tumeur TP53, gène jouant un rôle dans le contrôle de la prolifération cellulaire, sont retrouvées dans 25 % des CC sporadiques [115].

Il n'a pas été mis en évidence de mutation de TP53 dans une série de 19 AC survenus chez des patients caucasiens alors que des mutations de TP53 ont été retrouvées dans une série de deux AC associés à un syndrome de Cushing chez des patients asiatiques ; il a alors été suggéré un possible rôle de facteurs environnementaux [57,58]. L'étude immunohistochimique de p53 a donc un intérêt limité pour évaluer la malignité d'une tumeur corticosurrenaliennne car bien qu'elle ait une bonne spécificité, peu de CC l'expriment (Fig. 2c et d) [112, 115,116]

3. IGF-II :

Avec une forte surexpression d'IGF-II dans environ 90 % des CC au contraire des AC, il est tentant d'essayer d'évaluer immunohistochimiquement ce marqueur. À notre connaissance, de rares études ont été réalisées. L'étude de Wilkin et al. A rapporté quatre CC pédiatriques ; tous exprimaient IGF-II.

L'étude de Schmitt et al. a rapporté 22 AC et 17 CC ; 76 % des CC exprimaient IGF-II sous forme d'un marquage en dot péri- nucléaire alors qu'aucun AC était positif [116]. Si la technique employée était classique dans l'étude de Wilkin et al., Schmitt et al. ont révélé la réaction de la diaminobenzidine en l'intensifiant par des ions cobalt ; la difficulté pour mettre en évidence le signal pourrait donc expliquer pourquoi l'immunohistochimie anti-IGF-II n'est pas utilisée en routine.

4. Cycline E : Il a été montré dans les TCS surexprimant le gène IGF-II que la production de cyclines et de Cdk intervenant en phase G1, incluant cycline E et Cdk2, était régulée positivement. Ces constatations nous ont poussé à évaluer l'expression protéique de cycline E. Nous avons montré par immunohistochimie que les CC présentaient une surexpression de cycline E (supérieure ou égale à 5 %) au contraire des AC (Fig. 2e et f) [117].

5. β -caténine :

Plusieurs études semblaient montrer que la voie Wnt/ β -caténine pouvait être impliquée en tumorigenèse corticosurrénalienne. Une étude a montré que cette voie est activée dans la majorité des CC et dans plus du tiers des AC [118]. Il est intéressant de noter que l'accumulation de β -caténine était cytoplasmique diffuse et nucléaire dans la majorité des CC et cytoplasmique focale dans les AC (Fig. 2g et h).

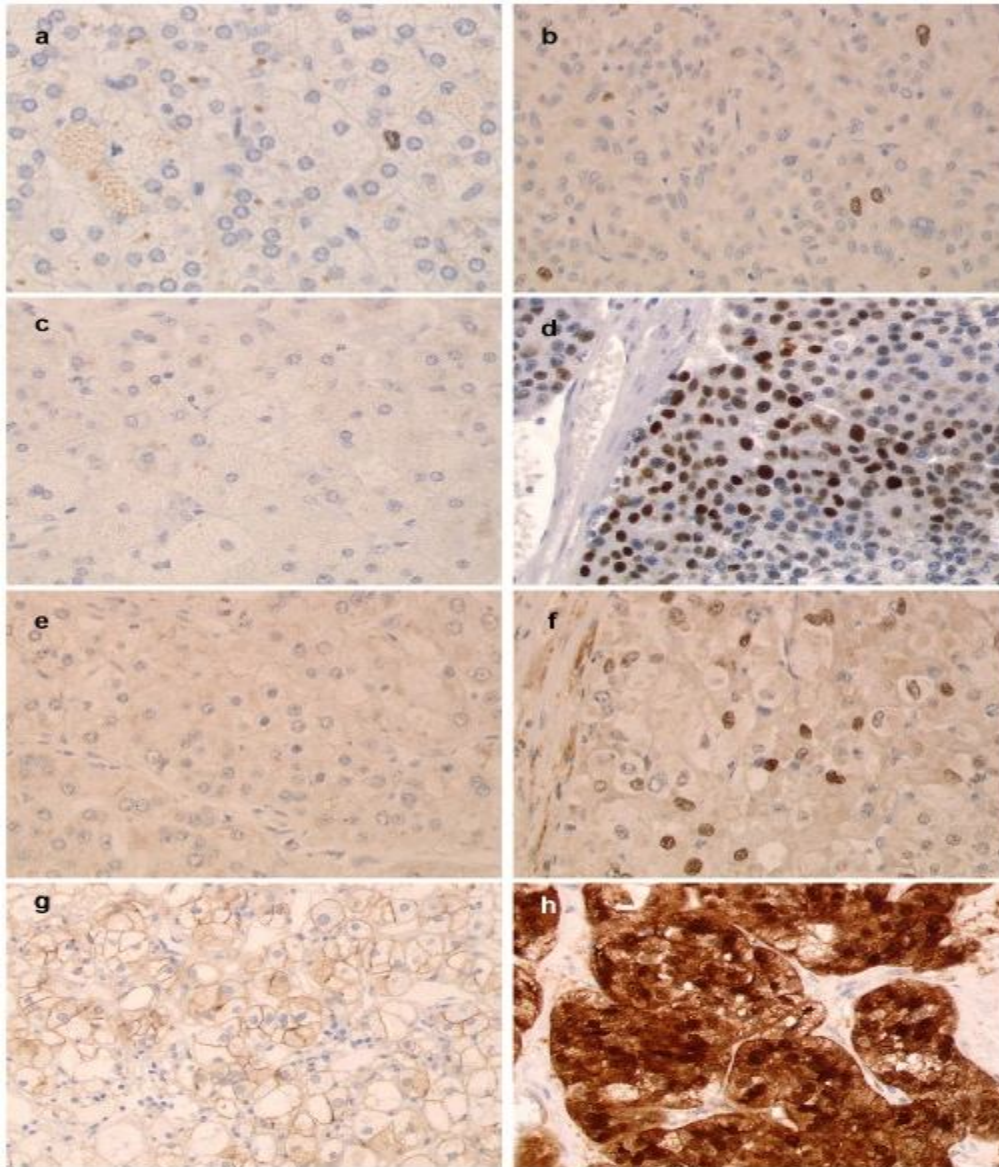


Fig. 2. a : immunomarquage d'un AC pour Ki-67 ($\times 200$) ; b : immunomarquage d'un CC pour Ki-67 ($\times 200$) ; c : immunomarquage d'un AC pour p53 ($\times 200$) ; d : immunomarquage d'un CC pour p53 ($\times 200$) ; e : immunomarquage d'un AC pour cycline E ($\times 200$) ; f : immunomarquage d'un CC pour cycline E ($\times 200$) ; g : Immunomarquage d'un AC pour β -caténine ($\times 200$) ; h : Immunomarquage d'un CC pour β -caténine ($\times 200$).

V. ETUDE GENOMIQUE : 19

L'avènement de la biologie moléculaire a permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes de la tumorigenèse corticosurrénalienne.

De nombreuses équipes réalisent actuellement des études sur puces à ADN afin d'établir des profils d'expression géniques distincts permettant de différencier les adénomes des carcinomes surrénaliens et afin de caractériser des gènes ayant un intérêt dans le diagnostic, le pronostic (pathogénicité) et par conséquent le traitement des CS.

De longues listes de gènes exprimés dans ces tumeurs sont établies mais diffèrent d'une étude à l'autre. Ces différences peuvent être partiellement expliquées par le nombre limité d'échantillons testés en raison, notamment, de la faible incidence des corticosurrénalomes. À noter cependant la très forte expression de IGF-2 dans les tumeurs malignes retrouvées dans de nombreuses études [120,121,122].

Très récemment, l'équipe de Cochin (Assié et al.) a établi, à partir du profil d'expression génique de 153 tumeurs de la corticosurrénale, deux groupes de tumeurs bien distinctes : bénignes et malignes et dans le groupe des tumeurs malignes deux sous-groupes de cancer au pronostic très différent puisque la survie à 5 ans est seulement de 20 % dans le premier groupe alors qu'elle est de 91 % dans le second. Dans cette étude, un facteur prédictif moléculaire de malignité composé de deux gènes, DLG7-PINK1 (discs, large homolog 7 drosophila- PTEN induced putative kinase 1), a été établi sur une cohorte d'entraînement basée sur la survie sans récurrence puis testé sur une cohorte de validation indépendante. Ce facteur prédictif de récurrence semble meilleur que le

score de Weiss notamment pour les tumeurs de malignité incertaine avec un score de Weiss entre 2 et 4. Un facteur prédictif moléculaire du risque de décès a également été établi, BUB1B-PINK1 (budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog β - PTEN induced putative kinase 1), sur une cohorte d'entraînement basée sur la survie spécifique puis testé sur une cohorte de validation indépendante.

La prédiction de décès par BUB1B-PINK1 semble aussi bonne que la prédiction fondée sur le stade de McFarlane, facteur pronostique des corticosurréalomes actuellement le mieux validé [123]. Ces études génomiques pourraient donc apporter une aide précieuse pour établir le diagnostic et le pronostic des tumeurs corticosurréaliennes notamment des tumeurs à malignité intermédiaire.

Les micro-ARN (miRNAs), molécules d'ARN non codantes, sont impliqués dans la croissance cellulaire et l'apoptose, et semblent dérégulés dans un grand nombre de tumeurs [124,125]. Tombol et al. ont montré un profil d'expression des micro-ARN très différent entre les adénomes et les carcinomes surréaliens, notamment pour les micro-ARN impliqués dans la régulation de la phase G2/M du cycle cellulaire. Le profil d'expression des micro-ARN pourrait ainsi apporter une aide lorsque le diagnostic entre malignité et bénignité est difficile à affirmer sur le plan histologique. Au vu de leurs possibles effets pathogènes, ces micro-ARN pourraient également constituer une cible thérapeutique.

VI. STADIFICATION : [19]

La classification TNM des CSM chez l'adulte se base sur la classification de MacFarlane- Sullivan qui classe les CC en 4 stades (Tableau 1).

- ✧ pT :Tumeur primitive.
- ✧ pTx :Tumeur primitive non évaluable.
- ✧ pT0 :Absence de 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).
- ✧ pN :Extension régionale ganglionnaire.
- ✧ pNx :Ganglions régionaux non évaluables.
- ✧ pN0 :Pas d'extension ganglionnaire régionale.
- ✧ pN1 :Métastase ganglionnaire régionale.
- ✧ M :Extension métastatique à distance.
- ✧ Mx :Extension à distance non évaluable.

MacFarlane-Sullivan.			ENSAT		
Stade T	N	M	Stade T	N	M
Stade I T1	N0	M0	Stade I T1	N0	M0
Stade II T2	N0	M0	Stade II T2	N0	M0
Stade III T1-T2 N1 M0			Stade III T1-T2 N1 M0		
T3 N0 M0			T3-4 N0-1 M0		
Stade IV T3 N1 M0					
T4 N0-1 M0			Stade IV T1-4 N0-1 M1		
T1-4 N0-1 M1					

Tableau1. Classification du corticosurrénalome malin selon MacFarlane-Sullivan et ENSAT.

Cette classification est critiquée en raison de sa mauvaise valeur pronostique en particulier pour les stades III et IV. une classification TNM révisé a été proposé par **Européen Network for the Sud of Arenal Tumeurs (ENSAT)** . Dans ce système de starification, le Stade III est défini par une infiltration tumorale dans les tissus de voisinage ou thrombus tumoral dans la veine cave ou la veine rénale ou présence d'attente ganglionnaire lymphatique, alors que le stade IV est défini seulement par la présence de métastase a distance (tableau 1).

Cependant, au travers des différentes études pédiatriques, ce sont la taille et le poids tumoral qui apparaissent comme les éléments les plus fiables pour le diagnostic de malignité mais avec toutefois des seuils variables selon les études allant pour le poids tumoral de 100 à 500 g [14-16].

Les données apportées par les grandes séries pédiatriques publiées, et notamment celle de Michalkiewicz *et al.* ont permis de proposer la classification modifiée par Sandrini *et al.*, basée essentiellement sur ***le volume tumoral, l'opérabilité et la présence de métastases*** [23] :

- ✧ **stade I** : tumeur totalement réséquée, de petite taille (<100 g et <200 cm³), et normalisation des dosages hormonaux en postopératoire ;
- ✧ **stade II** : tumeur totalement réséquée, de taille plus importante (≥100 g et ≥200 cm³), et normalisation des dosages hormonaux en postopératoire ;
- ✧ **stade III** :
 - tumeur considérée inopérable,
 - exérèse incomplète avec résidu macroscopique ou microscopique,
 - rupture tumorale peropératoire,
 - absence de normalisation des dosages hormonaux, quelle que soit la qualité de l'exérèse,
 - patients avec envahissement ganglionnaire rétropéritonéal ;
- ✧ **stade IV** : présence de métastases, quelle que soit la taille de la tumeur primitive.

VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Dans les cas où la tumeur corticosurrénale n'est pas évidente cliniquement ou radiologiquement, on est amené à envisager quelques diagnostics différentiels.

Le diagnostic de tumeur virilisante de la surrénale est facile devant l'association de manifestations hyperandrogéniques cliniques, d'une élévation exagérée des 17-cétostéroïdes, non freinable par la dexaméthasone, et d'une tumeur, qui peut être soit palpable, soit retrouvée par les explorations radiologiques. Malheureusement, en tout début de la maladie, la surrénale peut paraître normale même pour un chirurgien averti.

C'est au cours de cette période que l'on peut être amené à discuter différents diagnostics.

1. Devant une précocité pubertaire :

a. Les fausses pubertés précoces :

a-1 chez le garçon :

➤ l'hyperplasie congénitale des surrénales

Le diagnostic repose sur :

- notion familiale de pseudohermaphrodisme chez une sœur ou une précocité pubertaire chez un frère,
- augmentation des 17-cétostéroïdes avec taux variable des autres stéroïdes selon la variété observée,

■ le diagnostic est affirmé par l'épreuve de freinage à la dexaméthasone qui réduit notablement l'élimination des 17-cétostéroïdes.

➤ Les causes testiculaires :

Il s'agit habituellement d'une tumeur testiculaire à cellules de Leydig ; c'est la palpation des testicules qui permet d'en faire rapidement le diagnostic et d'écarter une cause surrénalienne. En effet, il existe d'un côté un gros testicule déformé, modifié, nodulaire, alors que de l'autre côté, le testicule reste infantile.

Les 17-cétostéroïdes sont modérément augmentés, le taux de gonadotrophines urinaires totales reste inférieur à 3 unités. Parfois, s'associe à cette tumeur, une discrète tuméfaction mammaire et un taux d'œstrogènes un peu élevé. Ces faits semblent peu importants et surtout très rares chez l'enfant.

a-2 chez la fille :

- Fausse puberté isosexuelle ayant pour étiologie les tumeurs de l'ovaire féminisantes :

Cliniquement, les seins sont bien développés, parfois même hypertrophiés, sensibles, réalisant une mammite folliculinique contrastant avec une pilosité pubienne et axillaire très réduite. Il existe des métrorragies ; les frottis vaginaux confirment la stimulation œstrogénique.

Le diagnostic des tumeurs ovariennes est confirmé par :

- ✧ La découverte d'une tumeur abdominale palpable ou mise en évidence par la cœlioscopie ou par une laparotomie exploratrice.
- ✧ Hyperœstrogénurie contrastant avec un taux bas des 17-cétostéroïdes.
- Fausses pubertés hétérosexuelles :
 - ✧ Hyperplasie congénitale des surrénales,
 - ✧ Tumeurs virilisantes de l'ovaire diagnostiquées par cœlioscopie.

b. Les vraies pubertés précoces :

b.1 - les lésions cérébrales :

L'examen neurologique complet ainsi que les explorations paracliniques permettent en général de faire le diagnostic.

Parmi les causes fréquemment observées :

- ✧ causes tumorales (gliomes, pinéalomes, craniopharyngiomes,...)
- ✧ causes inflammatoires (encéphalites, méningo-encéphalites.....)

b-2 le problème des hypothyroïdies primaires :

Il n'est pas rare d'observer au cours de ces affections malgré le retard staturo-pondérale, les manifestations habituelles de la puberté.

b-3 les vraies pubertés précoces essentielles :

C'est un diagnostic d'élimination.

c) Devant un syndrome de cushing :

- ✧ Dysplasie micronodulaire des surrénales [128] : ACTH et LPH effondrés, caractère autonome de l'hypercorticisme.
- ✧ Macroadénome hypophysaire ou adénome hypophysaire ectopique [129].
- ✧ Syndrome de cushing paranéoplasique exceptionnelle chez l'enfant [130]
- ✧ Obésités cushingoïdes constitutionnelles.

d) Devant une masse abdominale isolée :

Le premier diagnostic à évoquer est celui de néphroblastome ou de neuroblastome étant donné leur plus grande fréquence chez l'enfant.

VIII. TRAITEMENT :

1. Traitement chirurgical :

L'exérèse chirurgicale de la tumeur est la pierre angulaire du traitement, car de sa qualité dépend souvent le pronostic de la maladie. Elle doit être effectuée par une équipe chirurgicale expérimentée.[19]

L'objectif est d'obtenir une exérèse chirurgicale complète (R0), mais la voie d'abord chirurgicale adaptée est discutée.

A. Surrénalectomie par laparotomie: [133, 134, 135].

1- Voies d'abord:

La multiplicité des voies d'abord utilisées et décrites, démontre la difficulté du choix : Limiter le délabrement pariétal, faciliter l'exérèse des tumeurs volumineuses, contrôler préventivement le pédicule, pouvoir réaliser une exploration complète de l'abdomen, représentent autant d'impératifs qui fixent le choix.

1-1- Voies antérieures:

C'est la voie d'abord la plus pratique chez l'enfant

- Installation: Le patient est installé en décubitus dorsal, table cassée pour obtenir une hyperlordose.

- Incision: - Abord sous costal, par une incision abdominale transversale à concavité inférieure n'intéressant qu'une région sous costale, ou une bi-sous costale d'une pointe de la 1^{ère} cote à l'autre.

- Abord médian, par une incision médiane, verticale, qui part de la xiphoïde et se prolonge plus ou moins bas au dessous de l'ombilic.

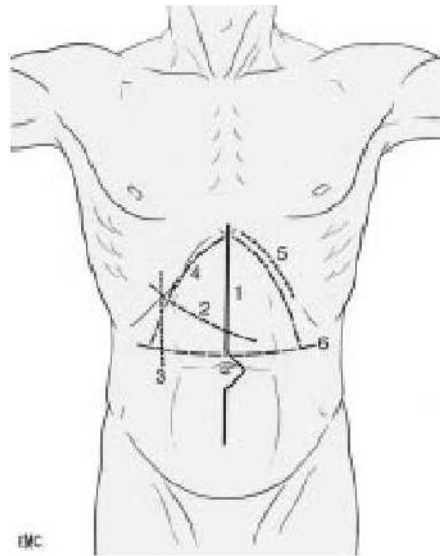


Figure n°1 : différentes voies d'abord antérieure : 1 médiane, 2 oblique, 3 verticale paramédiane, 4 bisoucostale, 5 sous costale, 6 transversale.

- **Avantages:** Elles permettent l'exploration de l'ensemble de la cavité abdominale et la palpation des deux surrénales, elles sont parfaitement adaptées à la chirurgie des lésions bilatérales et des localisations extra surrénaliennes des CS, ce sont aussi les meilleures voies d'abord dans les interventions pour des récidives.

- **Inconvénients:** L'exposition de la surrénale n'est cependant pas toujours parfaite et des difficultés peuvent survenir dans sa dissection ou sa mobilisation en particulier à gauche après incision xipho pubienne, ainsi qu'un risque de lésions des viscères pleins.

Dans notre étude, la voie d'abord antérieure est celle choisie pour nos deux malades qui ont bénéficié de la chirurgie.

Le malade (obs n° 2) est perdu de vue avant l'acte chirurgical.

1-2- Lombotomie :

a- voies postérieures:

- **Installation:** Le malade est placé en décubitus ventral, des rouleaux mis sous les épaules et le bassin afin de dégager la base thoracique et la partie supérieure de l'abdomen facilitant la ventilation.

- **Incision:** Incision verticale (de Young), à trois travers de doigt en dehors de la ligne des épineuses partant de la crête iliaque et remontant jusqu'au dessus de la 12ème cote ou la 11ème qui seront sectionnées. Aussi, l'incision en « crosse de hockey » comporte une composante oblique au dessous de la 12ème cote et une composante verticale.

- **Avantages:** La simplicité d'abord, sa facilité, sa rapidité, la possibilité d'exposer simultanément les deux surrénales. Les suites opératoires sont simples car l'intervention reste rétro péritonéale sans ouverture du thorax ou de l'abdomen.

- **Inconvénients:** La position du patient qui gêne la respiration et l'anesthésie, l'étroitesse du champ opératoire avec comme conséquence la difficulté d'exploration de la loge rénale et surrénale, ainsi que le contrôle des pédicules vasculaires.

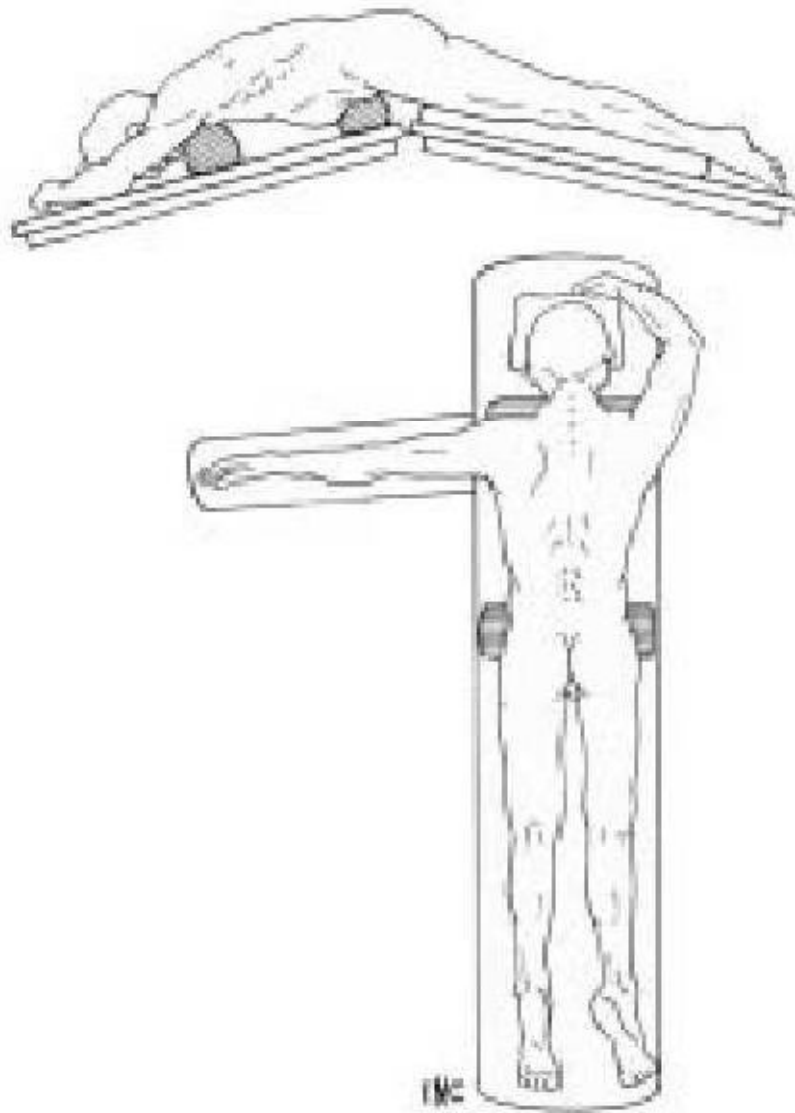


Figure 2 : installation à la Lombotomie postérieure.

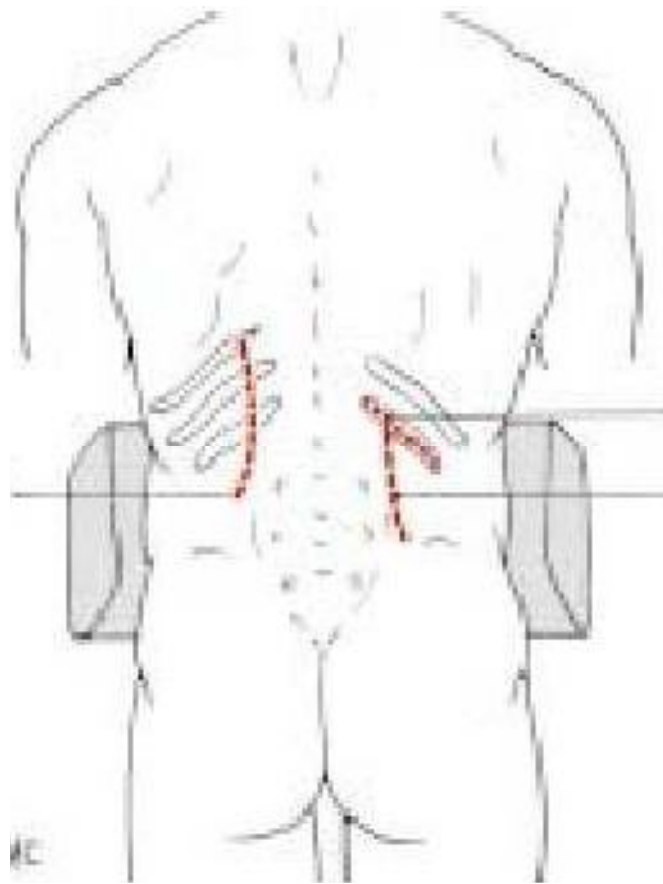


Figure 3 : installation du malade et tracés des différentes voies d'abord postérieures

b- voie antérolatérale:

- **Installation:** Le patient est installé en position de Lombotomie classique, en décubitus latéral, la hanche et le genou opposés fléchis à 90°, le membre inférieur homolatéral étendu, bien casser la table pour ouvrir au maximum l'espace costo-iliaque.

- **Incision:** L'incision suit la 11ème cote en fonction de la conformité du sujet.

L'incision cutanée au dessus de la 11ème cote commence au bord externe des muscles paravertébraux et dépasse de quelques centimètres l'extrémité de la cote.

- **Avantages:** Les lombotomies classiques dans la 11-12ème cote avec ou sans résection de la 11-12ème cote permettent l'avantage d'une simplicité relative et de l'habitude des urologues. Elles fournissent un abord direct du rein et de la surrénale.

- **Inconvénients:** Leur principal inconvénient est de ne visualiser qu'une seule des glandes surrénales. Le contrôle pédiculaire rénal et surrénalien est difficile par ces voies.

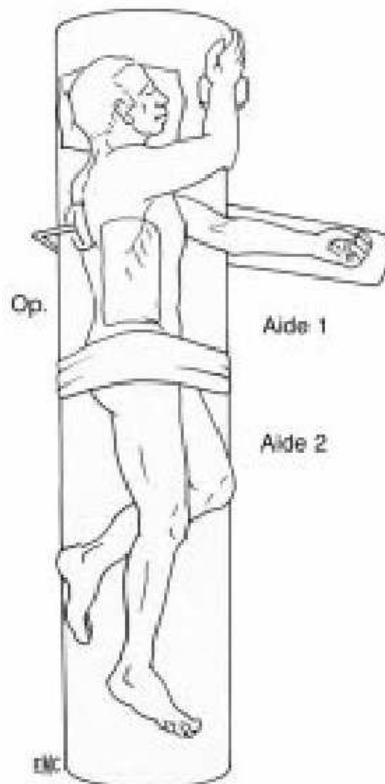


Figure 4 : installation à la Lombotomie antéro-latérale.

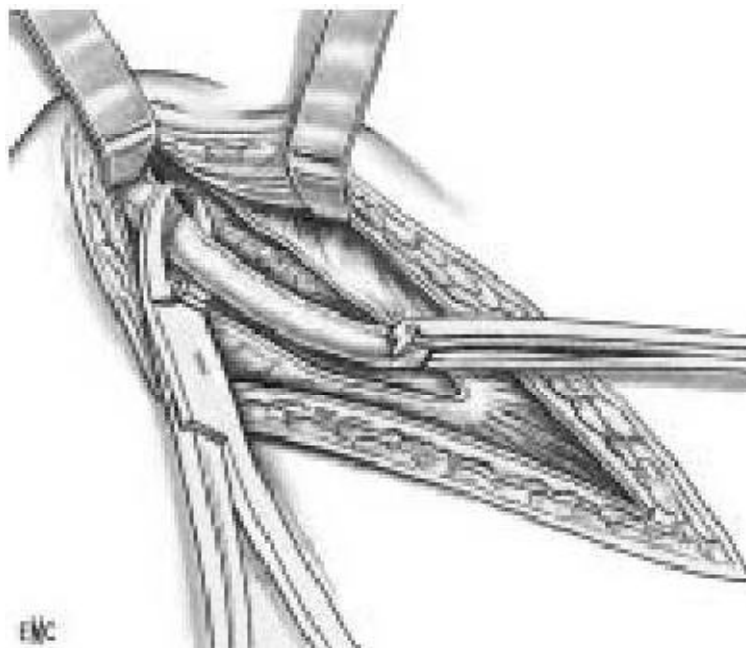
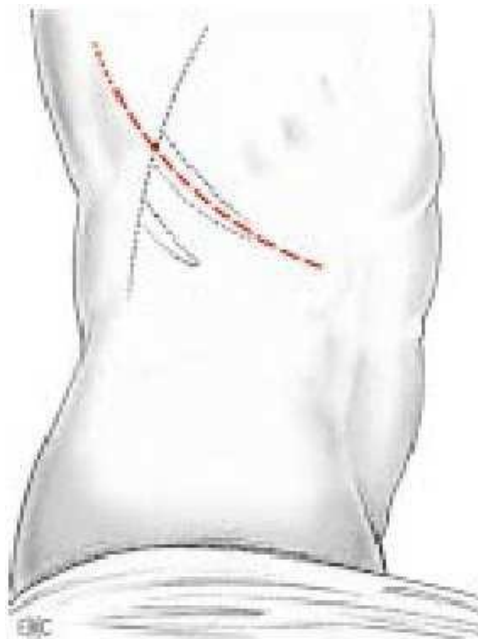


Figure 5 : tracé de Lombotomie et section costale.

2. Geste surrénalien :

Quelle que soit la voie d'abord, la surrénalectomie comporte trois temps :

Le premier temps, vasculaire, consiste à aborder le pédicule rénal et à séparer la loge surrénalienne du bord supérieur de l'artère rénale. Du côté gauche, la loge est séparée de l'artère et la veine rénale, du côté droit, la loge est séparée de l'artère rénale et de la veine cave inférieure jusqu'à la veine surrénalienne principale qui est liée et sectionnée.

Le 2ème temps de l'intervention consiste à séparer le pôle supérieur du rein de la loge surrénalienne, l'hémostase est contrôlée au fur et à mesure à l'aide de clips ou de ciseaux électriques.

Le 3ème temps, consiste à séparer la loge surrénalienne du diaphragme et du péritoine en dedans. Lorsque la masse tumorale est très volumineuse, gênant l'accès au pédicule veineux, mieux vaut commencer par sa dissection avant de la pédiculiser sur les vaisseaux.

Quand la surrénale est enlevée, la qualité de l'hémostase est minutieusement vérifiée en retirant progressivement les valves et en inspectant les gros vaisseaux et le pôle supérieur du rein.

B. Surrénalectomie par vidéo endoscopie:

L'indication de la surrénalectomie laparoscopique reste encore très discutée et la majorité des auteurs limite ses indications à des tumeurs a priori bénignes de taille inférieure à 6 - 7 cm [131,132].

1- Technique opératoire: (136, 137, 138).

1-1- Voie transpéritonéale en décubitus latéral:

- **Installation:** Le patient est installé en décubitus latéral, du côté opposé à la glande opérée, un billot est placé sous le flanc et la table est cassée sans excès, sans tendre trop la peau abdominale qui empêcherait une insufflation suffisante pour être à l'aise dans le maniement des instruments, la tête du patient et la moitié supérieure du corps sont inclinés en bas.

- **Création du pneumopéritoine:** L'insertion des trocars débute par la création d'un pneumopéritoine, pour ce faire, l'aiguille de Veress est utilisée. La ponction se fait au niveau de l'hypochondre, 2 cm sous le rebord costal. Le premier trocar de 10 mm est mis en place sous le rebord costal, sur la ligne axillaire antérieure, il accueille l'optique pour tout le temps de l'intervention, deux autres trocars de 10mm sont mis en place sous contrôle de la vue, ils sont situés à 7cm de part et d'autre du premier trocar, le 4ème est introduit 5 cm sous le premier trocar, légèrement plus Postérieur de 2 cm.

L'insufflation de CO2 peut être alors réalisée avec un débit d'environ 1L par minute, à une pression de 12 à 14 mmhg.

- **Avantages :** Cette voie permet une meilleure mobilisation des organes intra abdominaux, une excellente vue des surrénales et des organes voisins, un large espace de dissection que procure la cavité péritonéale insufflée et qui permet une bonne liberté de manœuvre des instruments.

1-2- Voie transpéritonéale en décubitus dorsal:

Cette voie a été initialement décrite par Fernandez Cruz. En raison de ses nombreux inconvénients, elle est abandonnée par des auteurs qui lui préfèrent la en décubitus latéral.

Elle nécessite le plus souvent l'introduction de six trocars. A droite, l'abord de la veine principale de la surrénale est malaisé de part sa situation rétro cave, sa dissection complète implique de refouler la veine cave inférieure avec risque de lésions vasculaires. A gauche, l'abord de l'espace surrénalien implique l'abaissement du colon gauche et surtout la mobilisation de la queue du pancréas par un écarteur, ces manœuvres d'écartement de la rate et du pancréas semblent risqués, alors que La position latérale permet une exposition de la glande sans mobiliser ces organes. Le seul avantage de cette voie, c'est de permettre une exploration de meilleure qualité de la cavité abdominale que la voie latérale qui ignore totalement un coté.

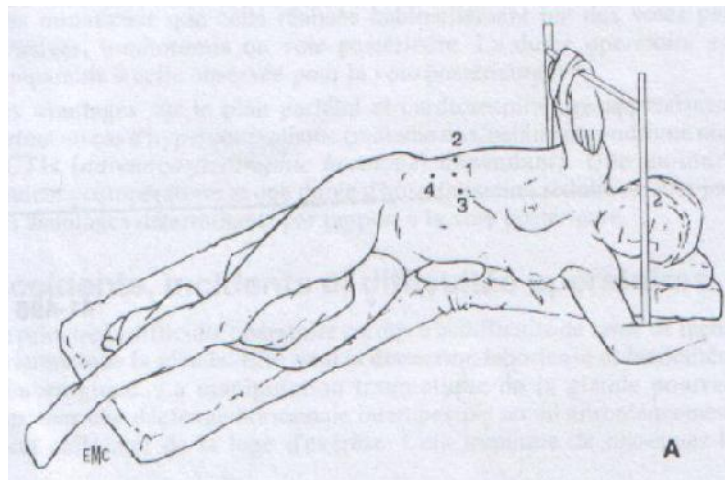


Fig. n° 6: Installation du patient et position des trocars dans l'abord
Transpéritonéal [138].

1-3- Voie retropéritonéale:

Le patient est installé en position de lombotomie, l'accès à l'espace rétro péritonéal se fait par une incision de 2 cm sur la ligne axillaire postérieure et 2 à 3 cm au dessous de la 12ème cote.

La réalisation d'un retro pneumopéritoine est difficile, elle est plus souvent réalisée après dissection au premier doigt ou à l'aide d'un ballon de dissection. Cinq trocars sont mis en place, deux au niveau de la ligne axillaire postérieure, l'un sous la dernière cote et l'autre au dessus de la crête iliaque, deux au niveau de la ligne axillaire antérieure, l'un sous l'auvent costal et l'autre à proximité de la crête iliaque, et le dernier au niveau de la ligne axillaire moyenne au dessus de la crête iliaque. L'introduction du premier trocar sous contrôle de la vue, les autres trocars peuvent alors être introduits sous contrôle visuel.

- **Avantages:** L'absence d'ouverture péritonéale et des brides cicatricielles intra abdominales.

- **Inconvénients:** La pression du pneumopéritoine est supérieure à 12 ou 15 mmhg, il est fréquent de provoquer une brèche péritonéale qui impose alors le passage à la voie transpéritonéale. Cette voie offre aussi une vision et un espace de mouvement et de dissection limités, les trocars sont rapprochés et entraînent une gêne par contact entre les instruments. Il est en outre difficile de contrôler un saignement et d'introduire les instruments nécessaires à la réalisation d'une suture.

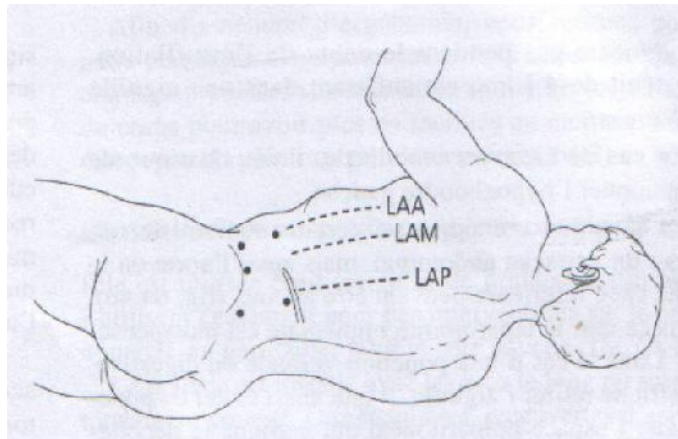


Fig n° 7: Installation du patient et position des trocars dans l'abord rétro péritonéal (137).

2- Geste surrénalien : (137, 139).

Contrairement à la chirurgie classique, la stratégie opératoire laparoscopique est la même quelle que soit la nature de la tumeur, ce n'est pas la tumeur qui est l'objet du travail, mais les repères vasculaires qui délimitent la glande, la veine cave en dedans, la veine rénale en bas. Le contrôle premier de la veine surrénalienne principale permet une sécurité absolue de l'exérèse.

A droite, la dissection débute par l'ouverture du rétro péritoine devant la surrénale droite et la tumeur, sous la face inférieure du lobe hépatique droit, puis l'ouverture du ligament triangulaire droit dont la dissection doit être poursuivie le plus loin possible derrière le dôme hépatique. La tumeur est ensuite libérée par rapport au bord droit de la veine cave inférieure, ce qui permet de visualiser la veine surrénalienne droite, la dissection se poursuit de la même manière jusqu'au bord inférieur puis le bord externe, enfin le bord supérieur de la surrénale.

A gauche, l'intervention débute en ouvrant le rétro péritoine à hauteur de la gouttière pariéto-colique gauche, puis abaissement de l'angle colique gauche, le rétro péritoine rétro splénique est ouvert en remontant jusqu'à la grosse tubérosité de l'estomac.

Par gravité, la rate entraîne la queue du pancréas vers l'avant, le rein et la tumeur Surrénalienne restent fixés à la paroi postérieure de l'abdomen, ce qui permet un abord en livre ouvert de la face antérieure de la tumeur surrénalienne et la veine rénale gauche. La veine surrénale gauche est ensuite sectionnée entre clips à hauteur du bord supérieur de la veine rénale, la dissection se termine en libérant la face postérieure de la tumeur et de la glande surrénale puis le bord supérieur du rein.

C. Indications opératoires : [19 ,140]

La laparotomie est la voie d'abord classique (consensus international de 2005 pour l'adulte, il n'y a pas de consensus pour l'enfant), La voie abdominale antérieure éventuellement élargie au thorax surtout pour les volumineuses tumeurs situées à droite ou s'il y a extension veineuse, est choisie de préférence à la voie postéro latérale.

Lorsqu'on évoque le diagnostic de CS avant l'intervention, sur l'imagerie ou la biologie, Le geste est guidé par le stade (selon une nouvelle classification proposée par Fassnacht et al. [141] :

- ✧ **stades I** (T1 < 5 cm, N0, M0) et **II** (T2 > 5 cm, N0, M0) : exérèse tumorale complète ;
- ✧ **stades III** (T1-2, N1, M0 ou T3-4 : infiltration tissu adipeux, N0-1, M0) : exérèse tumorale complète et curage ganglionnaire ;
- ✧ **stades IV** (T1-4, N0-1, M1) : chirurgie complète difficile et discutée car la taille est importante et présence de métastases.

Dans les stades I et II, la réalisation d'une néphrectomie systématique ne semble pas améliorer la survie, mais les études sont contradictoires sur ce sujet [141,142].

Dans les stades III et IV, une chirurgie élargie est indiquée lorsqu'elle est possible.

L'incidence des ruptures tumorales peropératoires a été évaluée dans des séries pédiatriques à 20 % au moment de l'exérèse initiale, et supérieure à 40 % en cas d'intervention chirurgicale sur une récurrence locorégionale [144 ,145].

Dans notre étude on n'a pas eu de rupture tumorale.

La tumeur doit donc être manipulée avec une grande précaution pendant la chirurgie. Cette rupture tumorale, en partie due à la grande hétérogénéité de la tumeur avec des plages de nécrose et d'hémorragie, est responsable d'un essaimage tumoral de la cavité péritonéale, augmentant le risque de récurrence locorégionale. Elle peut également être spontanée et être responsable d'un abdomen aigu, ou faire suite à une biopsie à l'aiguille effectuée dans un but diagnostique qui est donc à proscrire.

La survenue d'une rupture tumorale est associée à un mauvais pronostic, ce qui plaide pour proposer un traitement adjuvant systématique à ces patients [144]. Avant d'entamer l'exérèse tumorale, il est essentiel de contrôler la veine cave inférieure à la recherche d'un éventuel thrombus. Toutefois, la présence d'une thrombose ne doit pas faire considérer la tumeur comme forcément inopérable bien qu'elle complique la procédure chirurgicale, du fait du risque d'embolie tumorale lors de la manipulation de la veine cave et du risque accru

de rupture tumorale peropératoire. Un abord chirurgical sous couvert d'une circulation extracorporelle peut être envisagé et justifié par l'importance pronostique de la chirurgie dans cette maladie [146].

L'incidence de l'envahissement tumoral ganglionnaire est mal connue chez l'enfant, car les procédures chirurgicales ne prévoient pas de prélèvements ganglionnaires systématiques en l'absence d'argument d'imagerie évoquant une atteinte ganglionnaire. Elle est évaluée à 40 % dans des séries d'adultes, ce qui explique en partie les taux élevés de récurrence. Il est donc recommandé d'effectuer des prélèvements systématiques des ganglions homolatéraux dans les stades localisés et leur exérèse dans le cas de grosses tumeurs, connues pour leur risque important de récurrence locorégionale.

Étant donné l'impact de la chirurgie sur la survie, il est nécessaire d'évaluer les possibilités d'exérèse chirurgicale des métastases notamment pulmonaires au besoin après chimiothérapie néoadjuvante ainsi qu'en cas de récurrence locale et/ou métastatique. En effet, il a été démontré que ces exérèses parfois multiples permettaient, si elles étaient macroscopiquement complètes, d'améliorer significativement la survie globale des patients [147, 148].

En conclusion : La prise en charge de ces patients complexes nécessite des discussions pluridisciplinaires préopératoires prenant en compte, au cas par cas, les données de l'imagerie et de la biologie dans un objectif qui reste carcinologique.

2. Mitotane :

Le mitotane ou op'DDD est un produit initialement isolé d'un insecticide le (DDT), Il est connu depuis les années 1960 comme traitement des CS, provoque une nécrose de la corticale des surrénales et est capable de bloquer la synthèse du cortisol.

Le mitotane a été utilisé dans diverses indications : en situation néoadjuvante chez les patients ayant une tumeur volumineuse et jugée inopérable d'emblée, en cas de maladie métastatique, en adjuvant chez les patients à haut risque de récurrence (exérèse incomplète, envahissement locorégional important, rupture tumorale peropératoire), ou pour le contrôle des symptômes invalidants relatifs à l'hypersécrétion hormonale.

Chez les patients adultes, le traitement par mitotane a permis d'induire des réponses tumorales, le plus souvent partielles chez 15 à 60 % des malades selon les séries [150]. Terzolo *et al.* ont étudié de manière rétrospective les données de 177 patients adultes opérés d'un CS entre 1985 et 2005. Le traitement par mitotane avait été prescrit après la résection tumorale chez 47 patients. Ce groupe de patients était comparé à deux groupes témoins dont l'un présentait des différences significatives quant à l'âge des patients et au stade de la tumeur. La survie sans récurrence était plus importante chez les patients recevant du mitotane (42 *versus* dix et 22 mois) [151].

Chez l'enfant, les données sont rares mais les taux de réponse au mitotane semblent proches de ceux constatés chez les adultes [152].

Le mitotane a une action à la fois antisécrétoire (via la création d'un bloc surrénalien par inhibition des enzymes de la stéroïdogénèse) et antitumorale (via son action cytotoxique sur les cellules corticosurrénales). Son action cytotoxique s'exerce après 6 semaines de traitement pour les zones réticulées et fasciculées (cortisol et androgènes) et après 3 mois pour la zone glomérulée (aldostérone).

A visée antisécrétoire, la dose efficace est celle qui normalise la cortisolurie. A noter que compte tenu de l'élévation de la cortisol binding globulin sous traitement, la cortisolémie est surévaluée. De fait, la surveillance de l'efficacité se fait sur la fraction libre du cortisol dosée dans la salive et dans les urines.

A visée antitumorale, le traitement doit être commencé à la dose de 1,5 à 3,5 g/m²/jour chez l'enfant ou l'adolescent et peut être réduite au bout de 2 à 3 mois selon les concentrations plasmatiques de Mitotane. Les doses doivent être diminuées en cas d'intolérance sévère.

La dose journalière doit être divisée en deux ou trois prises selon le confort du patient. Lysodren doit être administré de préférence pendant les repas.

Il est indispensable d'effectuer un monitoring des taux sanguins de mitotane. Haak *et al.* ont montré que la réponse tumorale était moindre chez les patients ayant des taux de mitotane inférieurs à 14 ng/mL [153]. En revanche, il existe une majoration des effets secondaires au-delà de 20 ng/mL sans bénéfice thérapeutique supplémentaire [154]. L'index thérapeutique est donc compris entre 14 à 20 ng/mL. La demi-vie du mitotane varie de 18 à 159 jours, et il faut donc plusieurs mois (trois à cinq en moyenne) pour obtenir un taux sérique stable en zone thérapeutique.

La surveillance du taux plasmatique de mitotane doit donc être initialement hebdomadaire puis en cas de stabilité pendant six semaines, elle peut être bimensuelle. L'élimination du mitotane s'effectue par voie biliaire ou rénale. Il est en partie métabolisé par le cytochrome P450, et doit donc être considéré comme potentiellement inducteur enzymatique.

La nécrose corticale induite étant responsable d'une insuffisance surrénalienne définitive, une substitution hormonale et un suivi endocrinien sont donc nécessaires.

Les effets secondaires de ce traitement sont fréquents : digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, anorexie), neurologique (confusion, ataxie, vertige, céphalées), éruption cutanée, asthénie, cytolyse hépatique, hyperlipidémie, insuffisance thyroïdienne [155]. L'observance est possiblement médiocre en raison de la fréquence de ces effets secondaires et, pour les mêmes raisons, les taux sériques cibles ne peuvent pas toujours être atteints. Ce problème d'observance pose des difficultés pour l'évaluation de l'efficacité du traitement. Toutefois, certains auteurs ont montré que la poursuite prolongée du traitement pourrait avoir un impact favorable sur la survie sans événement même chez les patients pour lesquels les taux plasmatiques restent en dessous de 14 ng/mL.

Les indications du traitement par mitotane actuellement sont les CSS de stade III ou IV et les formes récidivantes. Il peut être prescrit de manière concomitante à la chimiothérapie cytotoxique, notamment dans les formes inopérables, de chirurgie incomplète, et lorsque la chirurgie s'est compliquée d'une rupture tumorale.

Stratégie thérapeutique après résection complète :

- ✧ haut risque (score de Weiss > 3 , Ki 67 $> 4\%$, stades III et IV, résection R1) : mitotane à débiter dans les trois mois postopératoire ;
- ✧ faible risque : surveillance régulière (évaluation TNM et score de Weiss), mitotane selon l'évolution [140]

Aucune donnée solide ne permet actuellement de préciser la durée optimale de traitement par le mitotane. Selon les publications, cette durée peut être de quelques mois jusqu'à plusieurs années. Toutefois, la plupart des auteurs suggèrent de le poursuivre pendant un à deux ans quand la tolérance le permet.

Indication	Posologie : voie orale	surveillance
Carcinome surrénalien avancé : – chez le patient inopérable, – dans les formes métastatiques, – dans les formes récidivantes	Enfant jusqu'à 18 ans : posologie initiale de 1,5 g à 3,5 g/m ² /j ; augmenter les doses toutes les 2 semaines jusqu'à 4 g/m ² /j. Lorsque la mitotanémie atteint 10 mg/L, l'augmentation des doses doit se faire avec une plus grande prudence. -Cas particuliers : chez les insuffisants rénaux et hépatiques sévères, en l'absence de données, il n'est pas conseillé d'utiliser le mitotane.	-Surveiller la mitotanémie (par exemple tous les 15 j) et la cortisolémie. -La mitotanémie objectivée est de 14-20 mg/L. -La cible est habituellement atteinte au bout d'une période de 3 à 5 mois. -Au-delà de 20 mg/L, des effets indésirables graves sont présents et n'offrent pas de bénéfice supplémentaire en termes d'efficacité. -Les effets indésirables sont surtout digestifs et neuromusculaires. -En cas d'effet indésirable, réduire la dose ou interrompre temporairement le traitement. -Un traitement substitutif par de l'hydrocortisone est indispensable.

Tableau résumant l'indication et les modalités d'administration de Lysodren® [149]

3. Chimiothérapie :

Comme pour tous les autres traitements utilisés dans les CSM, il n'existe pas de séries publiées évaluant de manière prospective chez l'enfant l'impact des molécules cytotoxiques sur la survie ou en termes de réponse tumorale. La plupart des agents classiques de chimiothérapie cytotoxique ont été utilisés dans le traitement des CSS, en monothérapie, polychimiothérapie ou en association avec le mitotane. Parmi les principales molécules testées, on trouve le cisplatine, carboplatine, étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, streptozocine, 5-fluorouracile, ou encore irinotécan.[19]

Les résultats des principales publications dans le domaine ont fait l'objet d'une revue publiée en 2007 par Van Ditzhuijsen et al. à propos de patients adultes [157]. Les taux de réponse varient de 0 à 54 %. Les meilleurs résultats ont été obtenus chez l'adulte avec l'association **étoposide, cisplatine et doxorubicine** avec administration de mitotane de manière concomitante. Dans cette série, une réponse objective a été mise en évidence chez 15 des 28 patients traités, avec notamment deux réponses complètes [158].

Les bons résultats de cette association ont été confirmés par une étude prospective de phase II montrant cinq réponses complètes et 30 réponses partielles chez 72 patients traités pour un CSS inopérable [159]. Un autre essai de phase II a montré des taux de réponses de 30 % avec la **streptozocine** également en association avec le mitotane en situation adjuvante [160].

Les résultats préliminaires de la première étude de phase III randomisée, prospective, contrôlée et multicentrique (FIRM-ACT) ont été présentés en 2011 au congrès de l'Endocrine Society [162,163]. Trois cent quatre patients ont été traités soit par de la streptozotocine et du mitotane (Stz-M) soit par de l'étoposide, doxorubicine cisplatine et du mitotane (EDP-M) avec cross-over en cas de progression. Une tendance non significative à un excès d'événements indésirables graves a été observée chez les patients traités par EDP-M. Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale entre les deux groupes (Fig. 1) mais une très nette diminution de la survie sans récurrence dans le groupe Stz-M (médiane à 2,1 mois vs 5 mois pour le groupe EDP-M, $p < 0,001$) (Fig. 2). La survie sans récurrence à 12 mois était respectivement de 8 % et de 26 % pour chaque groupe. 26 % des patients traités par EDP-M ont eu une réponse complète ou partielle vs 10 % dans le groupe Stz-M. En seconde ligne thérapeutique aussi, l'EDP-M avait une meilleure efficacité en terme de survie sans progression (médiane à 6,2 mois vs 2,1 mois pour le groupe traité par Stz M). Les auteurs concluent que l'EDP-M doit dorénavant être considéré comme le traitement de référence des CCS de stade IV [162,163]. Les besoins en mitotane peuvent être augmentés lors de l'administration concomitante d'une chimiothérapie [164].

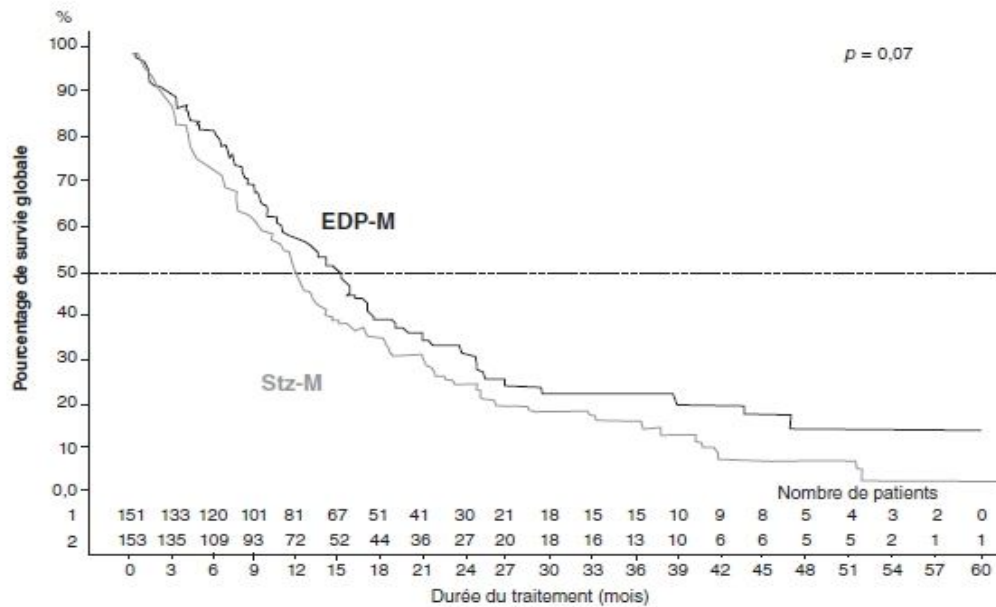


Figure 1 : survie globale des patients ayant un CS traités par streptozotocine –mitotane (Stz – M) ou etoposide - doxorubicine-cisplatine et mitotane (EDP – M) (d’après [162, 163])

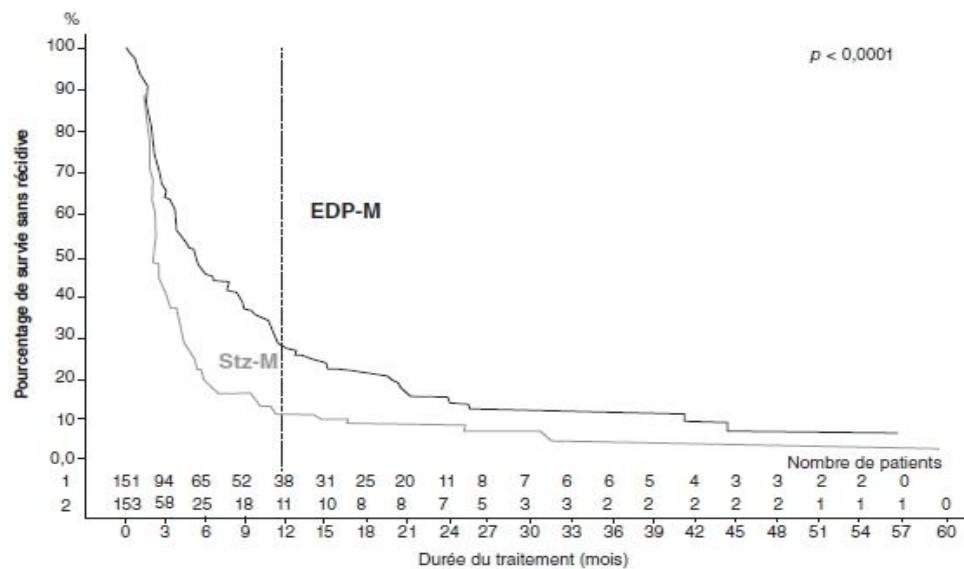


Figure 2 : survie sans récidence des patients ayant un CS traités par streptozotocine –mitotane (Stz – M) ou etoposide - doxorubicine-cisplatine et mitotane (EDP – M) (d’après [162, 163])

Chez l'enfant, les différentes séries rétrospectives, ou faits cliniques rapportés, suggèrent que les CSS peuvent être chimiosensibles. Les associations utilisées sont largement inspirées de celles utilisées chez les adultes.

Ainsi, Zancanella *et al.* ont rapporté une petite série prospective de 11 enfants traités par l'association **cisplatine, étoposide, doxorubicine** en combinaison avec le mitotane, et ont constaté deux réponses complètes et cinq réponses mineures ou partielles [161]. Cette association thérapeutique est actuellement la plus utilisée chez l'enfant. Elle est en cours d'évaluation dans une étude prospective internationale conduite par l'équipe du St Jude Children's Research Hospital pour le Children's Oncology Group (protocole ARAR0332).

Dans ce protocole, il est prévu d'administrer ce traitement pour les malades porteurs d'un CSS de stade III ou IV. Il se compose de 2 à 4 cycles de chimiothérapie avec le mitotane médicaments, le cisplatine, l'étoposide et la doxorubicine. Chaque cycle dure 21 jours.

médicaments	Voie d'administration	Dose	jours
Le mitotane	Voie orale	La dose varie selon le besoin pour rester efficaces. Basé sur les concentrations sanguines du médicament	Quotidiennement
Le cisplatine (CDDP)	IV plus de 6 heures	50 mg/m ²	Jours 1 et 2
Étoposide (VP-16)	IV pendant 1 heure	100 mg/m ²	Jours 1, 2 et 3
La doxorubicine (DOXO)	IV pendant 1 heure	25 mg/m ²	Jours 4 et 5

4. Radiothérapie :

Les CSM ont longtemps été considérés comme des tumeurs peu radiosensibles. Toutefois, des publications récentes concernant des séries rétrospectives de patients adultes semblent remettre ce postulat en question.

Ainsi, dans une revue récente de la littérature, Polat *et al.* se sont intéressés à 91 patients irradiés en situation palliative, essentiellement pour des douleurs

opiniâtres dues à une progression tumorale ou à un envahissement métastatique le plus souvent osseux [165]. Une réponse à la radiothérapie était obtenue dans

57 % des cas, permettant donc un contrôle fréquent des douleurs. Les doses utilisées étaient très hétérogènes allant de 10 à 60 Gy avec des fractionnements

variables. L'impact réel sur les douleurs était, toutefois, mal précisé et la durée de la réponse souvent peu documentée.

Parallèlement, ils ont également étudié les données de 64 patients ayant reçu une irradiation en situation postopératoire dans le but d'améliorer le contrôle local de la maladie et donc de diminuer le taux de récurrence local. Les conditions d'irradiation étaient là encore hétérogènes, tant sur la qualité de l'exérèse chirurgicale, des doses de rayonnement utilisées (entre 20 et 55 Gy) et de la durée médiane de suivi des patients. Les auteurs concluaient que la radiothérapie permettait d'obtenir un contrôle local pour la majorité des patients, en s'appuyant notamment sur une série de patients issus du registre allemand des CSS. Dans cette série, les auteurs ont comparé 14 malades traités pour un CSS localisé, en exérèse macroscopiquement complète et ayant reçu une

radiothérapie adjuvante sur le lit tumoral à une dose médiane de 50,4 Gy (41,4 à 56 Gy), à 14 patients non irradiés ayant des caractéristiques identiques quant au statut chirurgical, au traitement adjuvant par Mitotane, au stade tumoral et à la taille de la tumeur [166].

La survie sans récurrence locale à cinq ans de la chirurgie était de 79 % (53 à 100 %) *versus* 12 % (0 à 30 %) dans les deux populations respectives ($p < 0,01$), témoignant d'un bon contrôle local. Cependant, la radiothérapie ne modifiait pas la survie sans événement ni la survie globale, essentiellement liées à la survenue de métastases.

Une étude rétrospective similaire effectuée à partir du registre hollandais des CSM, a conclu également à une bonne efficacité de la radiothérapie utilisée comme traitement palliatif notamment dans le contrôle de métastases osseuses douloureuses. Dans cette série, des réponses partielles évaluées selon les critères RECIST ont été constatées chez deux patients [167].

Les conclusions de ces séries rétrospectives incitent donc à envisager l'emploi de la radiothérapie chez les patients à haut risque de récurrence locale (stade III local), ainsi qu'en traitement palliatif. Toutefois, cette irradiation, qui pour être efficace doit certainement être effectuée à une dose supérieure à 40 Gy, peut être difficilement réalisable car génératrice de séquelles chez les jeunes enfants ce d'autant que le volume à irradier peut être important. Par ailleurs, elle devrait si possible être évitée chez les patients porteurs d'une mutation du gène *TP53*, particulièrement à risque de développer des secondes tumeurs radio-induites.

5. Thérapies Ciblées :

L'essor des thérapies ciblées en cancérologie a amené à proposer ces stratégies pour certains malades adultes porteurs d'un CSM.

Les observations de traitement par les thérapies ciblées n'ont jusqu'à présent pas montré d'efficacité de cette classe thérapeutique (Tableau 1).

Deux essais de phase II ont été récemment menés chez l'adulte. Le premier proposait un traitement associant du sorafenib (inhibiteur des tyrosines kinases) et paclitaxel (chimiothérapie) (données d'A. Berruti, Turin, non publiées d'après [162]). Cet essai a été interrompu prématurément en raison de l'absence d'efficacité chez les 11 premiers patients.

L'autre essai de phase II (SIRAC) a étudié l'effet du sunitinib (inhibiteur des tyrosines kinases) chez 35 patients ayant un CCS traité ou non par mitotane [168]. L'efficacité globale de cette molécule est très modeste puisque seules 5 stabilisations ont été obtenues (14 % de réponses). La survie sans récurrence médiane était de 84 jours et la survie globale médiane de 176 jours (respectivement 6 et 26 mois chez les patients répondeurs).

Ces résultats médiocres doivent être interprétés en tenant compte du fait qu'il s'agissait d'une population de patients avec des tumeurs hautement agressives en échec de plusieurs thérapeutiques ayant potentiellement induit une résistance thérapeutique.

L'observation intéressante de cette étude concerne l'association avec le mitotane. Vingt patients étaient traités par mitotane dont cinq avec des concentrations indosables. Le sunitinib paraît moins efficace lorsqu'il est associé au mitotane : 1 stabilisation pour 14 patients traités par la bithérapie vs 4 stabilisations pour 11 patients traités par sunitinib seul ; soit un risque de progression de la maladie 6,9 fois supérieur pour les patients traités par mitotane. L'explication la plus plausible de cette baisse d'efficacité du sunitinib lors de son association au mitotane est l'effet inducteur enzymatique sur le cytochrome P450 (CYP) 3A4 du mitotane responsable d'une diminution des concentrations plasmatiques de sunitinib comme cela a déjà été observé chez deux patients [169]. Cet effet inducteur du CYP3A4 a été confirmé chez quatre patients traités par mitotane chez qui on a administré du midazolam (molécule métabolisée de façon extensive par le CYP3A4, utilisée comme preuve phénotypique) puis mesuré les taux plasmatiques [169].

Chez sept patients de l'étude SIRAC, les concentrations plasmatiques de sunitinib étaient inversement proportionnelles à celles du mitotane [168]. L'association du sorafenib (inhibiteur de tyrosine kinase agissant sur la voie VEGF) et de l'everolimus (inhibiteur de mTOR) ralentit in vitro et après xénogreffe chez le rat la croissance de lignées tumorales corticosurrénaliennes [170].

Les résultats chez l'animal d'anticorps anti-récepteur de l'IGF-1 sont prometteurs [171]. L'étude de phase I n'a pas montré d'effet indésirable grave lors de l'administration d'anticorps monoclonaux anti IGF-1R chez l'homme [172].

Traitements	Rationnel	n Efficacité	Etudes
Gefitinib	Inhibition de la voie EGFR	19 pas de réponse	Samnotra et al, 2007
Bevacizumab + capecitabine	Inhibition de la voie VEGF + chimiothérapie	10 pas de réponse	Wortmann et al, 2009
Erlotinib + gemcitabine	Inhibition de la voie EGFR + chimiothérapie	10 1 réponse mineure	Quinkler et al, 2008
Imatinib	Inhibition de la voie EGFR +	4 pas de réponse	Gross et al, 2006
Thalidomide	chimiothérapie Anti- angiogénique	1 1 réponse partielle	Chacon et al, 2005
Sorafenib Paclitaxel	Inhibition de la voie VEGF et PDGF	11 pas de réponse	Berruti (données non publiées)
Sunitinib	Inhibition de la voie VEGF et PDGF	35 5 stabilisations	Quinckler, Endo 2011

Tableau 1 : Résultats au cours du traitement par différentes thérapies ciblées des patients ayant un CCS [156].

XII. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

A. Evolution immédiate:

Elle est générale favorable :

1. Sur le plan clinique :

Une régression des signes de virilisation, le plus souvent partielle, parfois totale.

Après quelques semaines, l'hyperpilosité régresse d'abord à la face, aux aisselles, au tronc et sur les membres, plus tardivement au niveau du pubis ou elle persiste quelques fois.

L'Hypertrophie du clitoris ou du pénis peut régresser partiellement mais de façon incomplète, de même que la mue de la voix et la gynécomastie.

L'hypertension, quand elle existe, disparaît toujours.

2. Sur le plan biologique :

Le contrôle hormonal postopératoire montre une normalisation des stéroïdes urinaires.

Une surveillance clinique et biologique régulière est indispensable pour dépister une récurrence ou une métastase.

L'augmentation des 17 -cétostéroïdes en est toujours la première manifestation.

B. Pronostic lointain :

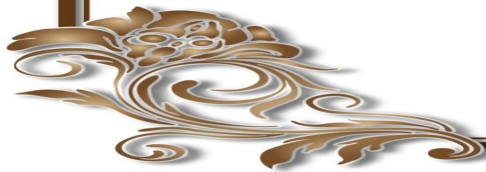
Les caractéristiques histopathologiques des CSM de l'enfant ne permettent pas seules d'en préciser le pronostic [19].

Les facteurs pronostiques les plus pertinents sont essentiellement cliniques et à un moindre degré biologiques, et ont été mis en évidence suite à l'analyse de plusieurs séries de patients. Dans leur série rétrospective de 88 enfants, Wieneke *et al.* ont montré qu'une taille tumorale supérieure à 10,5 cm, une masse supérieure à 400 g, un envahissement des tissus mous adjacents ou de la veine cave, et la présence de critères histologiques de malignité (nécrose, atypies, augmentation de l'activité mitotique) étaient prédictifs de malignité et associés à un mauvais pronostic [173].

Dans la série reprenant les 254 patients enregistrés dans l'IPACTR, les facteurs de bon pronostic étaient un âge inférieur à trois ans au moment du diagnostic, une tumeur de moins de 200 g, la présence de signes de virilisation et la possibilité d'une exérèse chirurgicale complète avec normalisation postopératoire des dosages hormonaux [50].

Le taux de survie globale à cinq ans des enfants ayant un CSS varie de 54 à 74 % selon les séries. Les données de l'IPACTR concluent à une survie sans évènement à cinq ans supérieure à 90 % pour les stades I, environ 40 % pour les stades II et environ 20 % pour les stades III et IV.

Conclusion



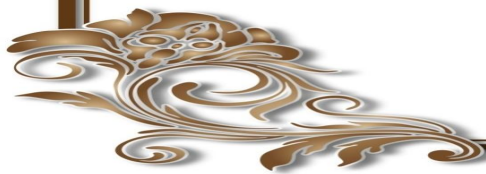
Le corticosurrénalome est un cancer du cortex surrénal. Il représente 0,2% des cancers pédiatriques avec une incidence internationale de 1 sur 2 millions. Il est plus fréquent chez les filles que chez les garçons (ratio de 1,5:1).

Le corticosurrénalome apparaît dans l'enfance avec un pic d'incidence à l'âge de 3,5 ans. La plupart des corticosurrénalomes chez les enfants et les adolescents sont des tumeurs sécrétant des hormones et la présentation clinique dépend des hormones surrénaliennes sécrétées. Des signes et symptômes de virilisation sont présents dans plus de 90% des cas. Une hypertension peut aussi être présente. Un hirsutisme, une acné et une voix grave peuvent être observés chez les deux sexes. Les filles peuvent également présenter une hypertrophie du clitoris et une pilosité faciale excessive, alors que les garçons ont une hypertrophie du pénis et une virilisation précoce. Le syndrome de Cushing est retrouvé dans un tiers des cas et se manifeste le plus fréquemment par un faciès arrondi « lunaire », une accumulation de graisse au niveau du cou et une rougeur du visage.

L'incidence des corticosurrénalomes est plus élevée chez les patients atteints d'hémihypertrophie isolée, de syndrome de Wiedemann-Beckwith, d'une hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) et d'un syndrome de Li-Fraumeni. Le diagnostic repose sur les analyses d'urine et de sang, les tests de suppression à la dexaméthasone, l'échographie abdominale, le scanner et l'IRM. Le diagnostic différentiel inclut les phéochromocytomes et les neuroblastomes. Au moins 50% des CC ayant une origine familiale, une consultation en oncogénétique est recommandée. L'exérèse chirurgicale complète est le traitement de choix et peut permettre la guérison, surtout en cas de petites

tumeurs. Chez les patients n'ayant bénéficié que d'une exérèse incomplète ou présentant des métastases, les options thérapeutiques incluent une chimiothérapie et/ou un traitement par mitotane. Le pronostic des personnes atteintes de corticosurrénalome est sombre (le taux actuariel de survie à 5 ans est de 36%), sauf en cas de tumeur de petite taille dont la résection complète est possible.

Résumés



Résumé :

Titre : Corticosurrénalome malin chez l'enfant.

Auteur : EL KASMI Salwa.

Mots clés : Corticosurrénalome, Enfant, Hyperandrogénie, Syndrome Cushing, chirurgie,

Le corticosurrénalome malin est une néoplasie rare et agressive, se développe aux dépens du cortex surrénalien. Le diagnostic s'appuie sur la clinique, les bilans biologiques statiques et dynamiques et la morphologie. Il est confirmé par l'analyse anatomo-pathologique.

La chirurgie radicale, même en présence de métastases, reste le traitement de choix. L'op'DDD, reste indiqué en cas de métastase, récurrence ou de chirurgie incomplète ou impossible. La chimiothérapie est réservée aux sujets non répondeurs ou intolérants à l'op'DDD. Le pronostic reste sombre, lié à la fréquence des métastases lors du diagnostic et des récurrences.

À travers une étude rétrospective menée au service de chirurgie A, étalée sur une période de vingt ans (du 1992 à 2012). Nous avons analysé les signes cliniques, paracliniques et thérapeutiques de 3 enfants pris en charge au cours de cette période pour Corticosurrénalome malin.

Summary:

Title: adrenocortical carcinoma in children.

Author: Salwa El Kasmi.

Keywords: adrenocortical carcinoma, child, Hyperandrogenism, Cushing syndrome, surgery.

The adrenocortical carcinoma is a rare and aggressive neoplasm, arises in the adrenal cortex. The diagnosis relies on clinical, static and dynamic biological balances and the morphology. It is confirmed by the pathologic analysis.

Radical surgery, even in the presence of metastases is still the treatment of choice. The op'DDD, is indicated in cases of metastasis, recurrence or of an incomplete or impossible surgery. Chemotherapy is reserved for individuals unresponsive or intolerant to op'DDD. The prognosis remains unclear, related to the frequency of metastases at diagnosis and relapse.

Through a retrospective study in surgical service A, over a period of twenty years (from 1992 to 2012), we analyzed the clinical signs, paraclinical and therapeutic of 3 children in care during this period for adrenocortical carcinoma.

ملخص:

العنوان : الكظروم القشري

الكاتبة : القاسمي سلوى

الكلمات الأساسية : الكظروم القشري، طفل، فرط الأندروجينية، داء كوشينغ، الجراحة.

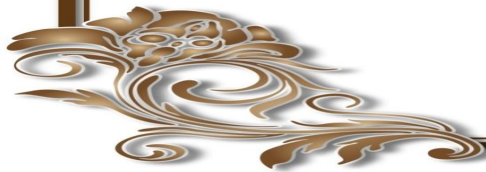
الكظروم القشري ورم نادر وعدواني، ينشأ في قشرة الغدة الكظرية. التشخيص يعتمد على التحاليل السريرية والبيولوجية والأشعة ويتم تأكيده عبر التحليل النسيجي.

الجراحة الجذرية، حتى في ظل وجود الانبثاث يبقى العلاج الأمثل. يستعمل الميتوتان في حالات جراحة ورم خبيث، تكرار أو غير مكتملة. نلجأ إلى العلاج الكيميائي عند الأشخاص الذين لا يستجيبون للميتوتان.

التكهن بالمضاعفات لا يزال ضعيفا، يتعلق بتردد الانبثاث في التشخيص والانتكاس.

من خلال دراسة استعادية في جناح الجراحة أ، على مدى فترة عشرين عاما (1992-2012). حللنا المعطيات السريرية، والعلاجية عند ثلاثة أطفال مصابون بالكظروم القشري خلال هذه الفترة.

Bibliographie



- [1] **C. HOANG.**
Anatomie, embryologie et histologie de la surrénale.
Encyclopédie médico-chirurgicale.(Elsevier, Paris), endocrinologie- nutrition,
10- 014- A- 10, 1996, 5p.
- [2] **F. TISSIER, C. HOANG.**
Anatomie, embryologie et histologie de la surrénale.
Endocrinologie-Nutrition. [10-014-A-10] 2007.
- [3] **JEAN-MARC DUCLOS.**
Chirurgie de la glande surrénale.
Techniques chirurgicales – Urologie 2003.
- [4] **STEVENS ALAIN- LOWE JAMES.**
Glandes surrénales. Histologie humaine, 1997, p 264- 266.
- [5] **YVONNE FULLAA, LAURENCE GUIGNATB, MARIE-ANNICK DUGUEA,
GUILLAUME ASSIEB, XAVIER BERTAGNAB .**
Exploration biologique de la fonction corticotrope. REVUE FRANCOPHONE
DES LABORATOIRES - NOVEMBRE 2009 - N°416
- [6] **A. TABARIN- J.B CORCUFF- P. ROGER.**
Physiologie et exploration des sécrétions du cortisol et d'androgènes par la
glande corticosurrénale. Editions techniques. Encyclopédie médico-
chirurgicale (Paris- France). Endocrinologie- nutrition, 1993, 10-014-B-10, 9p.
- [7] **A.P GIMENEZ REQUIPLO- P.F PLOUIN.**
Physiologie et méthodes d'exploration du système rénine angiotensine
aldostérone. Encyclopédie médico-chirurgicale (Editions scientifiques et
médicales, Elsevier,(Paris), 10-014-B-20, 2001, 8p.

- [8] **L. PERLEMUTER- J.L THOMAS.**
Surrénales. Endocrinologie, connaissances et pratique, 5ème édition, p 242-311.
- [9] **KEITH L. MOORE- ARTHUR F. DALLEY.**
Anatomie médicale : Aspects fondamentaux et applications techniques, 4ème édition, 2001, p 285-289.
- [10] **A. BOUCHET- J. CUILIERET.**
Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle, 2ème édition, abdomen, p 2146-2151.
- [11] **FRANKH- HETTER MD.**
Atlas d'anatomie humaine, p 313, 314, 326.
- [12] **LYNCH HT ;TACONWAY ; LYNCH JF :**
Phenotypic variation in hereditary breast cancer , cancer control implications.
Arch – Surg 1994 , Aug 129 (8) , pp:806 – 813.
- [13] **ALBEAUX – FERNET M ; GELINET M .**
Les tumeurs virilisantes de la surrenale a propos d'une observation.
SeM . Hôp. Paris 1970, 46 , n° 13 , pp : 857 – 865 .
- [14] **CARIO G ; RICHARD F ; TURPIN G ; CHATELAIN G ; KUSS R.**
Corticosurrénalomes malins : 9 observations .
Nouv Press Med , 1982, 11, pp : 2821 - 2825 .
- [15] **CHENNAOUI A .**
Les hypercortisolismes endrogènes à propos de 42 cas.
Année 1994 service d'endocrinologie CHU Rabat.

- [16] **ABECASSIE JP ; DPACIENTE ; BONIN A ...**
Imagerie des surrénales.
EMC, endo – Nut 10014 D10 1992 , 9 p.
- [17] **CHRBONEL B; PELTIR P; ABRAM M; ANGREAU; FCHATAL J .**
Les indications de la scintigraphie surrénamienne au radiocholesterol en 1992.
Rev Franc – End – Clin 1992,n°33, pp : 454 – 459.
- [18] **HUGUET C; CAPAVOSSO M; GAVELLI A; HARB J.**
Thrombose néoplasique à la veine cave inférieur étendue à l'oreillette droite
en rapport avec un Corticosurrénalome, une nouvelle observation de
l'exclusion vasculaire du foie.
Ann .Chirur .Paris 1994 ,n°4, Vol 48, pp : 364 – 396.
- [19] **PIERRE LEBLOND, MATHILDE DELEBARRE, SEBASTIEN AUBERT.**
Le corticosurrénalome chez l'enfant : prise en charge actuelle et perspectives.
Management of adrenocortical carcinomas in children
Bulletin du cancer Volume 98 • N° 5 • mai 2011
- [20] **RIBEIRO RC, FIGUEIREDO B.**
Childhood adrenocortical carcinoma.
Eur J Cancer 2004 ; 40 : 1117-26.
- [21] **RIBEIRO RC, SANDRINI F, FIGUEIREDO B, ET AL.**
An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to
pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 ; 98 :
9330-5.
- [22] **DIGIAMMARINO EL, LEE AS, CADWELL C, ET AL. A novel mechanism of**
tumorigenesis involving pH-dependent destabilization of a mutant p53
tetramer. *Nat Struct Biol* 2002 ; 9 : 12-6.

- [23] **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.

- [24] **P. MONGIAT-ARTUS, C. MIQUEL, P. MERIA , A. HERNIGOU , J.-M. DUCLOS**

Tumeurs sécrétantes de la corticosurrénale

Adrenocortical secretory tumors

Annales d'urologie 38 (2004) 148–172

- [25] **BEUSCHLEIN F, REINCKE M, KARL M, TRAVIS WD, JAURSCH-HANCKE C, ABDELHAMID S, ET AL.**

Clonal composition of human adrenocortical neoplasms. *Cancer Res* 1994;**54**: 4927–4932.

- [26] **DOHNA M, REINCKE M, MINCHEVA A, ALLOLIO B, SOLINAS-TOLDO S, LICHTER P.**

Adrenocortical carcinoma is characterized by a high frequency of chromosomal gains and high-level amplifications.

Genes Chromosomes Cancer 2000;**28**:145–152.

- [27] **BERTHERAT J, GROUSSIN L, SANDRINI F, MATYAKHINA L, BEI T, STERGIOPOULOS S, ET AL.**

Molecular and functional analysis of *PRKAR1A* and its locus (17q22-24) in sporadic adrenocortical tumors: 17q losses, somatic mutations, and protein kinase A expression and activity. *Cancer Res* 2003;**63**: 5308–5319.

- [28] **REINCKE M, BEUSCHLEIN F, SLAWIK M, BORM K.**

Molecular adrenocortical tumorigenesis. *Eur J Clin Invest* 2000;**30**: 63–68.

- [29] **KIRSCHNER LS.**
Signaling Pathways in adrenocortical cancer.
Ann N Y Acad Sci 2002;**968**:222–239.
- [30] **OLIVIER M, GOLDFAR DE, SODHA N, ET AL.**
Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure and *TP53* genotype. *Cancer Res* 2003 ; 63 : 6643-50.
- [31] **WAGNER J, PORTWINE C, RABIN K, LECLERC JM, NAROD SA, MALKIN D.**
High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994 ; 86 : 1707-10.
- [32] **REINCKE M, KARL M, TRAVIS WH, MASTORAKOS G, ALLOLIO BLINER HM, CHROUSOS GP.**
P53 mutations in human adrenocortical neoplasms: immunohistochemical and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 790-4.
- [33] **WIEDMANN HR.**
Tumors and hemihypertrophy associated with Wiedmann-Beckwith syndrome. *Eur J Pediatr* 1983 ; 141 : 129.
- [34] **RICHE JP ; GITTES RF.**
Carcinoma of the adrenal cortex.
Cancer 1980,45,pp : 1957-1964.
- [35] **WEATHERBY RP; CARNEY JA.**
Pathologic feature of childhood adrenocortical tumors, In : HYMPHREY G.B;GRINDEY G.B; DEHNER L.P et AL (Eds), Adrenal and endocrine tumors in children. Boston, Martinus nihoff DEHNER, 1983.

- [36] **BIERICH JP.**
Nebennierenrinden tumoren mit wirkung auf die sexualsphäre.
Minerva Pediatrie 17, 725, p1965.
- [37] **DRIVER CP ; BIRCH J; GOUGH DC; BRUCE J.**
Adrenal cortical tumors in childhood.
Pediat. Hematol . Oncol, 1998 Nov – Dec, 15(6), pp : 527-32.
- [38] **RIBEIRO RC, SANDRINI N ET ORS; SCHELL MJ; LACERDA L; SAMBAIO GA; CAT I.**
Adrenocortical carcinoma in children, a study of 40 cases.
J. Clin Oncol 1990 Jan, 8(1), pp : 67-74.
- [39] **SABBAGA CC; AVILLA SG; SCHUTZ C; GARBERS JC; BLUCKER D.**
Adrenocortical carcinoma in children, clinical aspects and prognosis.
J . Pediatr surg 1993; 28; pp : 841-3.
- [40] **SCHWETSGUTH. JEAN – MARIE LIMAL.**
Tumeurs malignes des glandes. Endocrines, pp : 657-659.
- [41] **KAY ROBERT, SCHUMACHER.O.PETER ; TANK EDWARD S.**
Adrenocortical carcinoma in children.
The journal of urology 1983, 130, pp : 1130-1132.
- [42] **DECOURT J; ANOUSSAKIS CH.**
Les tumeurs virilisantes de la corticosurrénale chez l'enfant avant l'âge de la puberté. Sem. Hôp. Paris 1969, 45, 13, pp : 817-825.
- [43] **BENLIMAN SOUMYA.**
Aspects anatomocliniques des corticosurrénalomes.
Thèse .Med. Rabat 1987, n°244.

- [44] **BENAILLY M ; SCHWEISGUTH O ; JOBJ C.**
Les tumeurs corticosurrénales de l'enfant.
Arch. Franç. Ped, 1975, 32, pp : 441-454.
- [45] **BONNIN A ; BUTEZ J ; TONNELIE RM ; PALLARDY ; LEDOUX G ;
LEBARD .**
Radiologie des **surrénales**.
Rev. Prat. 1973, 23, 11, pp : 907-921.
- [46] **STEWART DR ; MORRIS J ; JOLLEYS A.**
Carcinoma of the adrenal gland in children.
J. Ped. Surg; 1974, 9, pp : 59-69.
- [47] **RAPPAPORT R; SCHWEISGUTH O; PELLERIN D.**
CSM avec métastases, exérèses et traitement par l'OP'DDD suivi de guérison.
Arch-Fr-Ped, 1978,35, pp : 551-554.
- [48] **KIEVIT HD ; CAMPBELL FA ; BLAITR H ;**
Bongiouannt. Cushing's syndrome with nodular hyperplasia in infancy .
Pediatrics 1966, 68, p 912.
- [49] **GOHN K; GOTTESMAN L; BRENNAN M.**
Adrenal cortical carcinoma.
Surgery 1986, n°6, Vol 100, pp : 1176-1177.
- [50] **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.

- [51] **PELLERIN D; HAROUCHI A; SOULLIER Y.**
Les tumeurs de la corticosurrénale de l'enfant à propos de 10 cas.
Ann. Chirug. Inf, 1975, 16, 3, pp : 155-179.
- [52] **BARKIA A ; HORCHANI A; ZMERI A.**
Tumeurs surrénaliennes, pour un protocole d'exploration simplifié.
Maghreb médical. 15 Avril 1990, n°224, pp : 34-37.
- [53] **DLUHY RG ; GITTES RF.**
The adrenal, In : P . Gwalsh ; RF. GITTES; PERLMUTTER; STAME Y.
Cambell's urology 5 th Ed; W.B. Saunders.
Campary Philadelphia 1986 Chap 85.
- [54] **PLOUVIER E; LAITHIER V.**
Tumeurs abdominals de l'enfant. Orientations diagnostiques.
Rev. Prat ; Paris, 1995, 45, pp : 879-883.
- [55] **FONTAINE G ; LACHERETZ M ; DUPONT A ; FOSSATI P ; FARRIAUX JP ; GNAMEY D ; DEPARCY P .**
Tumeur de la cortico-surrénale avec puberté précoce et gynécomastie chez un garçon de 3 ans ½.
Ann. Pediat. 1970, 17, 6-7, pp : 436-473.
- [56] **BHETTAY E ; BONNICI.**
Pure oestrogen secreting feminizing adrenocrotical adenoma.
Arch, Dis, Child, 1977, Mars, 52, pp : 241-243.
- [57] **NETTER LAMBERT A; ROSE F; MANDE R.**
Causes rares de metrorragie pubertaires, a propos de deux cas.
Cynecologie, Tome XX /n°3, 1975.

- [58] **NOTTELET E; GUILLOT F; LOISEAU C; PHILLIPE D; BARBE J.**
Les cortico-surrénalomes féminins de l'enfant.
Ann.Pediat. 23, 12, pp : 813-824.
- [59] **BUPGER AR ; CORREA RJ.**
Experience with adrenalcortical carcinoma.
Urol, 1977, 10, pp : 12-18.
- [60] **CHARBONNEL B; GUILLON J; CHUPIN M.**
Régression par OP'DDD d'un corticosurrénalome malin et ses métastases.
Nouv Press Med, 1980, 9, pp : 239-241.
- [61] **PARTENSKY C ; BEURLET J ; SAUBIER EC .**
Corticosurrénalome malin.
- [62] **LEVY .JM ; LUTZ P ; WAGNER C ; SAUPER P ; SEILLER F ET AL.**
Evolution favorable , sous OP'DDD, d'un CSM récidivant.
Ann pédiatr (Paris) , 1985, 32, n°6, pp : 541-544.
- [63] **LEE PEK ; WINTER RJ ; GREEN OC.**
Virilizing adreno cortical tumors in childhood, eight cases and a review of the literature.
Pédiatrics, 1985, 6(3), pp : 437-444.
- [64] **CASSAN PH; BAGLIN A; COULBOIS J; SAIGOT TH ; KUHN JM; BETOURNE C.**
Corticosurrénalomes malins non sécrétants révélés par une fièvre prolongée.
Nouv. Press. Med, 1978, 7, pp : 2153-2156.
- [65] **PLAS MARTINE.**
A propos d'un cas de corticosurrénalome malin découvert à partir d'une hyper somnie. Thèse Méd, 1991, n°140 MONTPELLIER.

- [66] **LASKAR M ; MOUVEAUX F ; CHRISTIDES C ; DESCOTTES B.**
Corticosurrénalome latents, A propos de trois observations.
Ann Chirur, 1982, n°6, vol 36, pp : 385-390.
- [67] **BABEAU P ; BAYADA JM ; PRAS P ; BIDOLI R ; FERRARI.**
Polyglobulie révélatrice d'un corticosurrénalome malin non sécrétant.
Revue de médecine interne. Tome II, n°9, 1981, pp : 183-184.
- [68] **TEINTURIER C ; BRUGIERES L ; LEMERLE J ; CHAUSSAIN JL, BOUGNERES PF.**
Corticosurrénalomes de l'enfant : analyse retrospective de 54 cas.
Arch pédiatr 1996, 3, pp : 235 – 240.
- [69] **BODIE B ; NOVICK AC ; PONTE JE ET AL.**
The cleveland clinic experience with adrénal carcinoma .
J.UROL 1989, 141 pp:257 – 260.
- [70] **LUTON JP; GERDAS S; BILLAND L; THOMAS G; GUILHAUME B.**
Clinical features of adrenocortical carcinoma ,prognostic factors, and the effet of Mitotane therapy.
The new England journal of medecin , 1990, n° 17, Vol 322, pp : 1195 – 1201.
- [71] **VENKATESH S; HICHKYEY RC; SELLIN RV; FERNANDEZ JF; SAMAAAN NA.**
Adrénal cortical carcinoma.
Sancer 1989, 64, pp: 765 – 9.
- [72] **CANLORBE P; BADER; J. CL. JOB.**
Problèmes diagnostiques poses par une tumeur virilisante maligne de la corticosurrénale .
Ann. Pédiat. 1971, 18 , 10 , pp :593 – 608 .

- [73] **MIZHARI R.**
Tumeurs virilisantes corticosurrénaliennes sans anomalies de la mensuration.
Annales d'endocrinologie 1977, n°6, Vol 38, pp : 399 – 400.
- [74] **BEAUDOING A ; CHAMBAZ EM ; BOST M ; JAILLARD M ; HADJIAN AJ.**
Etude Clinique et biologique d'une tumeur virilisante de la corticosurrénale
chez un enfant de 30 mois .
Pédiatrie, 1970 ,25, 6, pp : 649 – 659.
- [75] **SQUALLI HR .**
Les corticosurrénalomes (1cas).
Thèse méd , Rabat 1987, n°233.
- [76] **DROUIN, K. NAHOUL**
Actualité des investigations biologiques pour le diagnostic du syndrome de
Cushing. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée
Volume 20, Issue 2, April 2005, Pages 86–91
- [77] **MARIE-CHARLES RAUX-DEMAY :**
Pathologie des corticosurrénales chez l'enfant
Pédiatrie - Maladies infectieuses 2001.
- [78] **ARNALDI G., ANGELI A., ATKINSON A.B., BERTAGNA X.,
CAVAGNINI F., CHROUSOS G.P., ET AL.**
Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement *J
Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 5593-5602
- [79] **RAFF H., FINDLING J.**
physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome *Ann Intern
Med* 2003 ; 138 : 980-991
- [80] **NEWELL-PRICE J., GROSSMAN A.B.** The differential diagnosis of Cushing's
syndrome *Ann Endocrinol (Paris)* 2001 ; 62 : 173-179.

- [81] **LELONG M ; ALISON F ; CANLORBE P.**
Le syndrome d'apert-cushing, 1 cas personnel avec étude biologique et anatomopathologique.
Ann.Pediat. 1957, 42, 7, pp : 466 – 476 .
- [82] **DORR HG ; SIPPELL WG ; DROP S.L.S. ; BIDLINGMAIER F; KNORR D.**
Deficient 11 hydroxylation in childhood adrenocortical tumors.
ESPE 1982, Pediat . Res , Abstract 33.
- [83] **BEAUDOING A ; CHAMBAZ EM ; BOST M ; JAILLARD M ; HADJIAN AJ.**
Etude Clinique et biologique d'une tumeur virilisante de la corticosurrénale chez un enfant de 30 mois .
Pédiatrie, 1970 ,25, 6, pp : 649 – 659.
- [84] **MARTIN FASSNACHT, ROSSELLA LIBE, MATTHIAS KROISS & BRUNO ALLOLIO**
Adrenocortical carcinoma: a clinician's update
Nature Reviews Endocrinology 7, 323-335 (June 2011);
- [85] **V. DOUCET, JH TOURETTE, E. UZAN, M. ANDRE, JMBARTOLI**
Données radiologiques : IMAGERIE DES GLANDES SURRENALES
Hôpital de la Timone, Hôpital Salvator – Marseille
- [86] **P. MONGIT ARTUS- C. MIQUEL- P. MERIA- A. HERNIGON- J.M DUCLOS.**
Tumeurs sécrétantes de la corticosurrénale.
Annale d'urologie, 2004, vol. 38, p 148-172 .
- [87] **F. MIGNON , B. MESUROLLE , B. CAILLOU**
Feuillets de Radiologie , Vol 40, N° 6 - décembre 2000
p. 437. Imagerie du corticosurrénalome

- [88] **SIEGELBAUM MH, MOULSDALE JE, MURPHY JB, MCDONALD G.**
Use of magnetic resonance imaging scanning in adrenocortical carcinoma with vena caval involvement. *Urology* 1994; 43 : 869-73.
- [89] **COLLEGE DES ENSEIGNANTS D'ENDOCRINOLOGIE,**
Exploration scintigraphique surrénalienne
Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM) 2009.
- [90] **A. JEBBARI, I. NASSAR, M. EDDERAI, S. BOUKLATA, L. HAMMANI, F. IMANI**
Principes d'analyse d'une masse de la surrenale : apport de la TDM et de l'IRM.
Feuilles de Radiologie Vol 48, N° 5 - octobre 2008 .pp. 309-315
- [91] **RAO SK, CARIDE VJ, PONN R, GIAKOVIS E, LEE SH. F-18**
fluorodeoxyglucose positron emission tomography-positive benign adrenal cortical adenoma: imaging features and pathologic correlation.
Clin Nucl Med 2004;29:300-2.
- [92] **GROUSSIN L, BONARDEL G, SILVERA S, TISSIER F, COSTE J, ABIVEN G, ET AL.**
18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1713-22.
- [93] **YUN M, KIM W, ALNAFISI N, LACORTE L, JANG S, ALAVI A. 18F-FDG PET**
in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 2001;42:1795-9.

- [94] **F. TISSIER.**
Anatomie pathologique des tumeurs corticosurrénaliennes de l'adulte :
état des lieux et données récentes. *Annales d'Endocrinologie* 70 (2009) 179–
185
- [95] **LACK EE.**
Tumors of the adrenal gland and extra-adrenal paraganglia.
Washington, DC: Atlas of tumor pathology; 1995.
- [96] **MCNICOL AM.**
Lesions of the adrenal cortex. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:1263–71.
- [97] **DELELLIS RALR, HEITZ PU, ENG C.**
Pathology and genetics. Tumors of endocrine organs. World Health
Organization Classification of Tumors 2004.
- [98] **TANAKA K, KUMANO Y, KANOMATA N, TAKEDA M, HARA I,
FUJISAWA M, ET AL.**
Oncocytic adrenocortical carcinoma. *Urology* 2004;64:376–7.
- [99] **HOANG MP, AYALA AG, ALBORES-SAAVEDRA J.**
Oncocytic adrenocortical carcinoma: a morphologic, immunohistochemical
and ultrastructural study of four cases. *Mod Pathol* 2002;15:973–8.
- [100] **STURM N, MOULAI N, LAVERRIERE MH, CHABRE O, DESCOTES JL,
BRAMBILLA E.**
Primary adrenocortical sarcomatoid carcinoma: case report and review of
literature. *Virchows Arch* 2008;452:215–9.
- [101] **AUBERT S, BUOB D, LEROY X, DEVOS P, CARNAILLE B, DO CAO C, ET
AL. Weiss**
system: a still in-use diagnostic tool for the assessment of adrenocortical
malignancy. *Ann Pathol* 2005;25:545–54.

[102] GIORDANO TJ.

Molecular pathology of adrenal cortical tumors: separating adenomas from carcinomas. *Endocr Pathol* 2006;17:355–63.

[103] AUBERT S, WACRENIER A, LEROY X, DEVOS P, CARNAILLE B, PROYE C, ET AL.

Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1612–9.

[104] VAN'T SANT HP, BOUVY ND, KAZEMIER G, BONJER HJ, HOP WC, FEELDERSRA, ET AL.

The prognostic value of two different histopathological scoring systems for adrenocortical carcinomas. *Histopathology* 2007;51:239–45.

[105] BLANES A, DIAZ-CANO SJ.

Histologic criteria for adrenocortical proliferative lesions: value of mitotic figure variability. *Am J Clin Pathol* 2007;127:398–408.

[106] 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* 2004;12:231–43.

[107] 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.

[108] 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.

- [109] **AUBERT S, WACRENIER A, LEROY X, ET AL**
Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 : 1612-9.
- [110] **RIBEIRO RC, SANDRINI NETO RS, SCHELL MJ, LACERDA L, SAMBAIO GA, Cat I.** Adrenocortical carcinoma in children: a study of 40 cases.
J Clin Oncol 1990 ; 8 : 67-74.
- [111] **SBRAGIA L, OLIVEIRA-FILHO AG, VASSALLO J, PINTO GA, GUERRA-JUNIOR G, BUSTORFF-SILVA J.**
Adrenocortical tumors in Brazilian children: immunohistochemical markers and prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med* 2005 ; 129 : 1127-31.
- [112] **ASSIE G, ANTONI G, TISSIER F, CAILLOU B, ABIVEN G, GICQUEL C, ET AL.** Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:148–54.
- [113] **STOJADINOVIC A, BRENNAN MF, HOOS A, OMEROGLU A, LEUNG DH, DUDAS ME, ET AL.**
Adrenocortical adenoma and carcinoma: histopathological and molecular comparative analysis. *Mod Pathol* 2003;16:742–51.
- [114] **MORIMOTO R, SATOH F, MURAKAMI O, SUZUKI T, ABE T, TANEMOTO M, ET AL.**
Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. *Endocr J* 2008;55:49–55.
- [115] **LIBE R, FRATTICCI A, BERTHERAT J.**
Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:13–28.

- [116] **SCHMITT A, SAREMASLANI P, SCHMID S, ROUSSON V, MONTANI M, SCHMID DM, ET AL.**
IGFII and MIB1 immunohistochemistry is helpful for the differentiation of benign from malignant adrenocortical tumours. *Histopathology* 2006;49:298–307.
- [117] **TISSIER F, LOUVEL A, GRABAR S, HAGNERE AM, BERTHERAT J, VACHER-LAVENU MC, ET AL.**
Cyclin E correlates with malignancy and adverse prognosis in adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol* 2004;150:809–17.
- [118] **TISSIER F, CAVARD C, GROUSSIN L, PERLEMOINE K, FUMEY G, HAGNERE AM, ET AL.**
Mutations of beta-catenin in adrenocortical tumors: activation of the Wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer Res* 2005;65:7622–7.
- [119] **A. CRAND, F. BORSON-CHAZOT, T. BRUE**
Actualités dans la tumorigenèse surrénalienne.
Annales d'Endocrinologie 70 (2009) S20-S25
- [120] **GIORDANO TJ, THOMAS DG, KUICK R, LIZYNESS M, MISEK DE, SMITH AL, ET AL.**
Distinct transcriptional profiles of adrenocortical tumors uncovered by DNA microarray analysis. *Am J Pathol* 2003;162:521-31.
- [121] **DE FRAIPONT F, EL ATIFI M, CHERRADI N, LE MOIGNE G, DEFAYE G, HOULGATTE R, ET AL.**
Gene expression profiling of human adrenocortical tumors using complementary deoxyribonucleic Acid microarrays identifies several candidate genes as markers of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1819-29.

- [122] **SLATER EP, DIEHL SM, LANGER P, SAMANS B, RAMASWAMY A, ZIELKE A, ET AL.**
Analysis by cDNA microarrays of gene expression patterns of human adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol* 2006;154:587-98.
- [123] **DE REYNIES A, ASSIE G, RICKMAN DS, TISSIER F, GROUSSIN L, RENECORAIL F, ET AL.**
Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. *J Clin Oncol* 2009;27:1108-15.
- [124] **VISONE R, CROCE CM.**
MiRNAs and cancer. *Am J Pathol* 2009;174:1131-8.
- [125] **BARTELS CL, TSONGALIS GJ. MICRORNAS:**
novel biomarkers for human cancer. *Clin Chem* 2009;55:623-31.
- [126] **P. SEBE1, J. RIGAUD1, C. AVANCE, L. BRUNAUD, C. CAILLARD, P. CAMPARO, B. CARNAILLE, S. CULINE, X. DURAND, M. MATHONNET, E. MIRALLIE, M. SOULIE.**
Tumeurs malignes de la surrénale : Contribution du CCAFU au référentiel INCa
Progrès en Urologie (2010), Suppl. 4, S310–S319
- [127] **MARTIN FASSNACHT, MAX EDER SENIOR RESEARCH FELLOW, BRUNO ALLOLIO.**
Clinical management of adrenocortical carcinoma *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 23 (2009) 273–289.

[128] LARSEN JL; CATHEY WJ; ODELL WD.

Primary adrenocortical nodular dysplasia, a distinct subtype of Cushing's syndrome.

Am.J.Med 1986, 80, pp: 976 – 984.

[129] KAIZER FE; ORTH DN; MUKAI K; OPPENHAINER JH.

Apituitary parasellar tumor with extracranial metastases and high, partially suppressible levels of adrenocorticotropin and related peptides .

J.Clin . Endocrinol Metab 1983, 57, pp: 649 – 653.

[130] PASMORE SJ; berry PJ ; OAKHILL A.

Recurrent pancreatoblastoma with inappropriate adrenocorticotrophic hormone secretion .

Arc Dis child 1988, 63 ,pp: 1494 – 1495.

[131] H.N RAKOTO RATSIMBA- H.J.C RAZAFIMAHANDRY- A. RAVALISOA- A.RANAIVOSANANY.

Une observation d'un volumineux corticosurréalome malin.

Annale d'urologie, 2003, vol. 37, p 17-20.

[132] O.A ALAOUI- A. EHIRCHIOU- M. AHALLAT- F. SABBAH- M. MAHASSINI- A TOUNSI.

Le corticosurréalome avec envahissement de la veine cave inférieure.

Annale de chirurgie, 2001, vol. 128, p 262-264.

[133] CHIRURGIE DE LA GLANDE SURRENALE.

Encycl. Méd. Chir. Techniques chirurgicales- Urologie- Gynécologie, 41495, 1992, 20 p.

[134] JEAN MICHEL DUBERNARD- CLAUDE ABBOU.

Surrénales et tumeurs rétro péritonéales primitives. Chirurgie urologique, 2001,p 7-15.

- [135] **L. BRUNAUD- L. BRESLER- J.M TORTUYAUX- S. PARENT- P. BOISSEL.**
Surrénalectomie par voie postérieure pour tumeurs bénignes cortico
surrénaliennes.
Journal de chirurgie, 1996, 133, n° 1, p 7-11.
- [136] **ANTHONY EYOUNG- JAMES B. SMELLIE.**
Adrenal gland, endocrine surgery, 2ème édition, 2001, p 89-136.
133- J.M Duclos.
- [137] **J MARESCAUX- D MUTTER- C PROYE.**
Surrénalectomie par voie laparoscopique. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris),
Techniques chirurgicales, urologie, 41-496, 1997, 6 p.
- [138] **JEAN MICHEL DUBERNARD- CLAUDE ABBOU.**
Laparoscopie : Grands principes, instruments et voies d'abord. Chirurgie
urologique,
2001, P 557- 572.
- [139] **M. MOURAD- J.MALAISE- J.M MICHEL- J.P SQUIFFLET.**
Surrénalectomie par voie laparoscopique.
Louvain médical, vol. 119, 2000, p 156-162.
- [140] **J. HARRISON, E. BAUDIN ET M. FASSNACHT**
Le corticosurrénalome : mise au point sur les traitements
en 2009 .Compte rendu de congrès / Annales d'Endocrinologie 71 (2010) 30–
37 52ès Journées internationales d'endocrinologie clinique Henri-Pierre-Klotz,
Paris, 14–15 mai 2009.

[141] FASSNACHT M 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.

[142] ICARD P ET AL.

Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. *Surgery* 1992;112:972–9.

[143] BELLANTONE R ET AL.

Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery* 1997;122:1212–8.

[144] 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.

[145] SANDRINI R, RIBEIRO RC, DELACERDA L.

Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 2027-31.

[146] HEDICAN SP, MARSHALL FF.

Adrenocortical carcinoma with intracaval extension. *J Urol* 1997 ; 6 : 2056-61.

[147] SCHULICK RD, BRENNAN MF.

Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma.

Ann Surg Oncol 1999 ; 6 : 719-26.

[148] BELLANTONE R, FERRANTE A, BOSCHERINI M, ET AL.

Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian national registry for adrenal cortical carcinoma.

Surgery 1997 ; 122 : 1212-8.

[149] DAVID ATTIVI, DAVID ATTIVI

Place du mitotane dans la prise en charge du carcinome corticosurrénalien
Actualités pharmaceutiques hospitalières □ n° 25 □ Février 2011

[150] RIBEIRO RC, FIGUEIREDO B. Childhood adrenocortical carcinoma.

Eur J Cancer 2004 ; 40 : 1117-26.

[151] TERZOLO M, ANGELI A, FASSNACHT M, ET AL.

Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*
2007 ; 356 : 2372-80.

[152] TEINTURIER C, PAUCHARD MS, BRUGIERES L, LANDAIS P, CHAUSSAIN JL, BOUGNERES PF.

Clinical and prognostic aspects of adrenocortical neoplasms in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1999 ; 32 : 106-11.

[153] HAAK HR, HERMANS J, VAN DE VELDE CJ, ET AL.

Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer* 1994 ; 69 : 947-51.

- [154] **VAN SLOOTEN H, MOOLENAAR AJ, VAN SETERS AP, SMEENK D.**
The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'DDD: prognostic implications of serum level monitoring. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984 ; 20 : 47-53.
- [155] **VEYTSMAN I, NIEMAN L, FOJO T.**
Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4619-29.
- [156] **S. GRUNENWALD*, PH. CARON**
Corticosurrénalomes : actualités thérapeutiques
Adrenocortical carcinomas: Therapeutic advances in 2011
Annales d'Endocrinologie volume 72, october (2011) S8-S14
- [157] **VAN DITZHUIJSEN CI, VAN DE WEIJER R, HAAK HR.**
Adrenocortical carcinoma. *Neth J Med* 2007 ; 65 : 55-60.
- [158] **BERRUTI A, TERZOLO M, PIA A, ANGELI A, DOGLIOTTI L.**
Mitotane associated with etoposide, doxorubicine, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian group for the study of adrenal cancer. *Cancer* 1998 ; 83 : 2194-200.

- [159] **BERRUTI A, TERZOLO M, SPERONE P, ET AL.**
Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 2005 ; 12 : 657-66.
- [160] **KHAN TS, IMAM H, JUHLIN C, ET AL.**
Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol* 2000 ; 11 : 1281-7.
- [161] **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.
- [162] **FASSNACHT M**
Therapeutic advances in adrenocortical cancer. Endocrine Society, Boston, 2011;S35-2.
- [163] **FASSNACHT M, TERZOLO M, ALLOLIO B, BAUDIN E, HAAK HR, BERRUTI A, ET AL.**
Etoposide, Doxorubicin, Cisplatin, and mitotane vs. Streptozotocine and mitotane in adrenocortical carcinoma - (preliminary) results of the FIRM-ACT trial. In: Endocrine Society. Boston, 2011;P1-619
- [164] **LACROIX A.**
Approach to the patient with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4812-22.

- [165] **POLAT B, FASSNACHT M, PFREUNDNER L, ET AL.**
Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009 ; 115 : 2816-23.
- [166] **FASSNACHT M, HAHNER S, POLAT B, ET AL.**
Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 4501-4.
- [167] **HERMSEN IG, GROENEN YE, DERCKSEN MW, THEUWS J, HAAK HR.**
Response to radiation therapy in adrenocortical carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2010 (epub ahead of print).
- [168] **QUINKLER M, KROISS M, HAHNER S, STRASBURGER C, ALLOLIO B, FASSNACHT M**
Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: results of a phase II trial. Endocrine Society, Boston, 2011;OR13-1
- [169] **VAN ERP NP, GUCHELAAR HJ, PLOEGER BA, ROMIJN JA, HARTIGH J, GELDERBLUM H.**
Mitotane has a strong and a durable inducing effect on CYP3A4 activity. *Eur J Endocrinol* 2011;164:621-6.
- [170] **MARINIELLO B, ROSATO A, ZUCCOLOTTO G, RUBIN B, PEZZANI**
[171] **R, CICALA MV, ET AL.**
Combination of sorafenib and everolimus impacts therapeutically on adrenal tumor models. Endocrine Society, Boston, 2011;OR13-3
- [172] **BARLASKAR FM, SPALDING AC, HEATON JH, KUICK R, KIM AC, THOMAS DG, ET AL.**
Preclinical targeting of the type I insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:204-12.

- [173] **HALUSKA P, WORDEN F, OLMOS D, YIN D, SCHTEINGART D, BATZEL GN, ET AL.**
Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the anti-IGF-1R monoclonal antibody figitumumab in patients with refractory adrenocortical carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;65:765-73.
- [174] **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.
- [175] **KENNY FM; HASHIDA Y; ASKART A; STEBER WH; FETTERMAN GH.**
Virilising tumors of the adrenal cortex .
Amer. J.Dis.Child, 1986, 115, p 445.
- [176] **GUINET P.**
L'hypercorticisme androgénique .
Rev. Prat. 66, 31,p 4165 .
- [177] **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.
- [178] **AUBERT S,WACRENIER A, LEROY X, ET AL.**
Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 : 1612-9.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

الكظروم القشري عند الطفل (بمصد ثلاث حالات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: سلوى القاسمي
المولدة في: 17 يونيو 1985

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الكظروم القشري - طفل - فرط الأنوجينية - داء كوشينغ - الجراحة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد نجيب ببحماموش
أستاذ في جراحة الأطفال

مشرف

السيد: منير كسري

أستاذ في جراحة الأطفال

السيد: أمبارك عبد الحق

أستاذ في جراحة الأطفال

السيد: سعيد الطاهر

أستاذ في طب الأطفال

السيد: توفيق مسكين

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء