

NUMÉRO 78  
SEPTEMBRE - OCTOBRE 2015

## Apoplexie hypophysaire

ARTICLE

# Surrénalectomie d'épargne et phéochromocytomes dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 : pourquoi ? comment ?

Certains syndromes génétiques prédisposent à la survenue de phéochromocytomes bilatéraux : il s'agit principalement de la neurofibromatose (gène NF1), de la maladie de Von-Hippel Lindau (gène VHL) et de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (liée aux mutations du proto-oncogène RET) (Table 1). Dans ce dernier cas, le pronostic a été longtemps grévé par l'agressivité du cancer médullaire thyroïdien. Les recommandations poussant à la prise en charge précoce par une thyroïdectomie prophylactique (donc avant la survenue du cancer médullaire thyroïdien, à un âge dépendant de la mutation de RET incriminée), ont permis de modifier le pronostic vital de la pathologie [1, 2]. Les phéochromocytomes, l'autre principale atteinte de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2, sont présents dans environ 50 % des cas, et majoritairement bilatéraux. L'âge moyen au 1er diagnostic de phéochromocytome est en général de l'ordre de 30 à 40 ans, et le risque de malignité est faible [2,3]. La prise en charge des phéochromocytomes bilatéraux a depuis de nombreuses années fait appel à la surrénalectomie bilatérale, considérée comme le traitement de 1ère ligne de cette pathologie. La surrénalectomie bilatérale expose cependant à la survenue d'une insuffisance surrénale définitive, avec nécessité d'un traitement substitutif à vie. Le traitement par hydrocortisone, non consensuel en termes de doses ou d'horaires de prise, peut entraîner une altération de la qualité de vie, une fragilité osseuse, une asthénie et plus globalement une altération de la qualité de vie en cas de dose non optimale. L'insuffisance surrénalienne induite par la chirurgie expose surtout au risque de survenue d'épisodes d'insuffisance surrénalienne aiguë : Hahner et al. ont récemment souligné, au sein d'une population de 423 patients bénéficiant d'une éducation thérapeutique, et suivis pendant 2 ans, qu'il existait un risque de 8,3 épisodes d'insuffisance surrénalienne aiguë et 0,5 décès (liés à cette insuffisance surrénalienne aiguë) pour 100 personnes-année [4, 5]. Le pronostic de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 n'est donc plus lié au cancer médullaire, il n'est pas lié au phéochromocytome sur le plan vital (seulement 4 décès parmi les 563 patients avec phéochromocytome et NEM2 rapportés dans notre étude internationale) [6], mais il est désormais quasi-exclusivement fonctionnel lié à la prise en charge par surrénalectomie bilatérale de ces patients, sous réserve qu'ils soient régulièrement surveillés. Pour retarder ou éviter la

surrénalectomie bilatérale, 2 approches ont été proposées : la greffe de tissu surrénalien a été évoquée dans 1 étude, avec un succès limité [7]. La surrénalectomie d'épargne, qui consiste à laisser en place une partie de la corticosurrénale pour maintenir une fonction glucocorticoïde normale, est désormais employée régulièrement dans les centres experts pour la prise en charge de certains adénomes de Conn, ou de phéochromocytomes [6, 8-15]. L'objectif de cette brève revue est de souligner l'approche, les avantages et les inconvénients de cette technique qui devrait désormais être systématiquement envisagée dans les Centres Experts.

Tableau 1

<b>Tableau 1. Principaux gènes dont les mutations peuvent être associées à des phéochromocytomes bilatéraux.</b>				
<b>Gène</b>	<b>Age moyen au 1<sup>er</sup> diagnostic de phéochromocytome</b>	<b>Risque de malignité</b>	<b>Pénétrance du phéochromocytome</b>	<b>Anomalies associées</b>
RET	30	Faible	> 50 %	Cancer médullaire thyroïdien, hyperparathyroïdie
VHL	30	Faible	20 – 50 %	Hemangioblastome, cancer rénal
NF1	40	Faible	Faible	Tâches café au lait, neurofibromes
MAX	30	Modéré	?	-
TMEM127	40	Faible	?	-

## **SURRÉNALECTOMIE D'ÉPARGNE : CONSIDÉRATIONS SUR LA TECHNIQUE**

La surrénalectomie d'épargne ou chirurgie d'épargne corticosurrénalienne consiste donc à laisser en place un morceau de corticosurrénale qui va permettre de maintenir une fonction corticosurrénalienne normale. Ce geste n'est envisageable qu'en cas de tumeur surrénalienne non maligne, ce qui est le cas des phéochromocytomes des NEM2, où le risque est classiquement inférieur à 1-3 % [2]. En effet, techniquement, il est utopique d'imaginer que le chirurgien puisse faire une « carte blanche » médullosurrénalienne en laissant en place de la corticosurrénale. Le risque de récurrence, lié à la présence obligatoire de tissu médullosurrénalien, est donc obligatoire à long-terme. Les techniques d'imagerie préopératoire (voire l'échographie peropératoire) vont permettre de déterminer avant ou pendant la chirurgie si une surrénalectomie d'épargne est théoriquement possible : en plus de la taille et la localisation du phéochromocytome, c'est également le nombre de lésions au sein de la même glande (avec possibilité de plusieurs phéochromocytomes de plus petite taille associés au phéochromocytome dominant dans la NEM2) qui va conditionner la possibilité de maintenir un morceau de tissu corticosurrénalien suffisant pour assurer une fonction glucocorticoïde normale (théoriquement  $\frac{1}{4}$  à  $\frac{1}{8}$  de la glande sera nécessaire) [11]. Enfin, la veine surrénalienne principale n'étant pas nécessaire pour maintenir une vitalisation correcte, le morceau de corticosurrénale devant être préservé n'est pas conditionné par la vascularisation surrénalienne.

L'objectif de cette revue n'est pas de conseiller l'approche préférentielle pour réaliser une surrénalectomie d'épargne. Cependant, force est de constater que la surrénalectomie d'épargne a

été facilitée par l'utilisation de la coelioscopie qui a été décrite pour la 1ère fois il y a un peu plus de 20 ans [16]. Par rapport à la voie ouverte, la coelioscopie permet une diminution des pertes sanguines, une meilleure stabilité hémodynamique peropératoire, une diminution de la morbidité post opératoire et une reprise plus précoce des activités. La coelioscopie peut être réalisée soit par un abord latéral transpéritonéal soit par un abord postérieur rétropéritonéal, sans que de claires différences en termes d'efficacité entre les deux techniques aient été mises en évidence. L'abord latéral transpéritonéal est plus fréquemment choisi principalement en raison des repères anatomiques plus évidents pour le chirurgien [17-19]. Cependant le confort post-opératoire du patient est probablement augmenté avec l'abord postérieur, qui permet une diminution de la douleur et l'absence de pneumopéritoine [20].

## **SURRÉNALECTOMIE D'ÉPARGNE : RÉSULTATS (TABLEAU 2)**

L'efficacité de la surrénalectomie d'épargne peut être évaluée sur 2 paramètres : le taux de récurrence et le taux de fonction glucocorticoïde normale après au moins 1 surrénalectomie d'épargne chez des patients avec phéochromocytomes bilatéraux. Cependant, l'analyse des résultats de la littérature est complexe du fait du faible nombre d'études publiées à ce jour et d'une durée de suivi en général limitée: 69 études, dont seulement 25 avec plus de 10 patients, et seulement 10 portant sur les phéochromocytomes héréditaires bilatéraux (ces études mélangeant en général les 3 pathologies citées dans l'introduction, à savoir neurofibromatose, NEM2 et maladie de Von-Hippel Lindau) [6, 8-15, 21].

Tableau 2

<b>Tableau 2. Résumé des résultats décrits de la surrénalectomie totale et de la surrénalectomie d'épargne dans la prise en charge des phéochromocytomes héréditaires bilatéraux.</b>			
	<b>Risque de récurrence</b>	<b>Insuffisance surrénalienne</b>	<b>Suivi moyen dans la littérature</b>
<b>Surrénalectomie totale</b>	< 5 %	100 %	< 5 ans
<b>Surrénalectomie d'épargne</b>	0-21 %	0-43 %	< 10 ans

Comme indiqué précédemment, il est utopique d'imaginer que le chirurgien puisse enlever l'intégralité de la médullosurrénale lors d'une surrénalectomie d'épargne. Le statut germinal de la mutation de RET entraîne une récurrence de la pathologie au sein de toute cellule médullosurrénalienne restante : cela signifie en d'autres termes que la récurrence est un événement obligatoire après surrénalectomie d'épargne. Les – rares – données de la littérature nous éclairent sur ce risque de récurrence en fonction du temps de suivi, même si 3 des 10 études précédemment citées avaient un suivi moyen inférieur à 5 ans. Le risque global (et non actuariel) de récurrence dans la littérature est de 0 à 21 % [6, 8-15, 21]. Dans notre étude portant sur 533 patients opérés pour un phéochromocytome dans le cadre d'une NEM2, 114 patients ont bénéficié d'une surrénalectomie d'épargne : parmi ces patients, 4 ont présenté une récurrence après un suivi moyen de 10 ans (2 de ces patients ont présenté une récurrence 11 et 13 ans après la chirurgie). De façon assez surprenante cependant, il existait un pourcentage comparable de récurrence avec un suivi similaire chez les patients qui avaient été opérés par une surrénalectomie classique. Avec un suivi moyen de 10 ans, nous n'avons donc pas mis en évidence de sur-risque de récurrence chez les patients traités par surrénalectomie d'épargne, soulignant la nécessité de suivi très prolongé de ces patients [6].

Sur le plan de la fonction surrénalienne, la durée du suivi n'est pas problématique, puisqu'on

considère classiquement que la récupération surviendra au plus tard dans l'année suivant la chirurgie. Les données de la littérature retrouvent une fonction surrénalienne « normale » dans 57 à 100 % des cas, en se basant sur des réponses normales à un test au Synacthène® [6, 8-15, 21]. Les échecs de la surrénalectomie d'épargne sont le plus souvent connus dès la fin du bloc opératoire, du fait d'une portion insuffisante de tissu corticosurrénalien restant. Cela peut être dû à la taille du phéochromocytome, mais aussi à l'existence de lésions multiples imposant une exérèse plus importante de la surrénale (et l'impossibilité de laisser en place  $1^{\text{st}}$  à  $1/4$  de la glande). Les données de la littérature rapportent par ailleurs la possibilité de taux de cortisol en base normaux, avec une réponse inappropriée au synacthène. Aucun traitement substitutif n'était instauré en systématique. Dans ces cas, la possibilité de prescription de faible dose d'hydrocortisone, ou de prise en cas de situation de stress se discute.

## QUEL SUIVI APRÈS SURRÉNALECTOMIE D'ÉPARGNE ?

Il n'existe à ce jour aucun consensus sur le suivi des patients après surrénalectomie d'épargne. L'évaluation de la fonction corticotrope justifie probablement la réalisation d'un test au synacthène dans les 1 à 3 mois suivant la chirurgie. La possibilité de récupération est ensuite très faible. Concernant le risque de récurrence, il impose une surveillance à vie puisque la récurrence pourra survenir très à distance de la chirurgie. En cas de surrénalectomie unilatérale, la surveillance reposera sur le dépistage d'un phéochromocytome controlatéral par la biologie. La question de la nécessité de réaliser une imagerie tous les 3 à 5 ans est débattue, et ne peut se discuter que dans l'option où une autre surrénalectomie d'épargne serait envisagée (pour ne pas dépasser le moment où le phéochromocytome sera trop volumineux pour pouvoir laisser une quantité suffisante de tissu corticosurrénalien en place). En cas de surrénalectomie bilatérale, la surveillance sera basée sur la biologie. Même si des auteurs ont rapporté la possibilité d'une 2ème surrénalectomie d'épargne sur une même surrénale, il est logique d'imaginer qu'un patient bénéficiera ensuite d'une surrénalectomie définitive totale [22]. Dans ce cadre, et compte tenu du faible risque de malignité, la surveillance biologique permettra de juger le moment opportun pour réaliser ce geste, qui conduira à l'insuffisance surrénalienne définitive. Certains auteurs considèrent qu'en absence de signe clinique, aucune thérapeutique n'est nécessaire, et qu'une simple surveillance clinique et biologique se justifie. Là encore, aucun travail consensuel n'a pu être fait à ce sujet.

## CONCLUSIONS

La surrénalectomie d'épargne doit être une option thérapeutique systématiquement envisagée chez les patients porteurs de phéochromocytomes héréditaires. Elle n'est pas toujours techniquement possible, et c'est la conjonction d'une imagerie performante et de l'oeil du chirurgien qui permettra de définir sa faisabilité. Elle pourrait permettre un gain d'environ 10 ans de fonction corticosurrénalienne conservée, à mettre en balance avec un risque de récurrence, qui à long terme, devrait atteindre 100 % des cas. Elle impose dans tous les cas une surveillance très rapprochée et prolongée. En ces temps de caractérisation diagnostique optimale (en particulier sur le plan génétique) des phéochromocytomes, la réalisation d'une surrénalectomie d'épargne dans des Centres Experts pourrait permettre également une prise en charge thérapeutique optimale des patients atteints de néoplasie endocrinienne multiple de type 2, en retardant le passage à une insuffisance surrénalienne chronique et définitive.

Les auteurs souhaitent remercier le Dr David Taieb, et les Pr Thierry Brue, Jean-François Henry et Frederic Sebag pour leur aide dans la réalisation de ce manuscrit.

**AUTEURS :**

Frédéric Castinetti 1, Carole Guérin 2

1 Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques –

2 Service de Chirurgie Endocrinienne

Aix Marseille Université, Assistance Publique Hôpitaux

de Marseille, Pôle ENDO, CHU La Conception, 80 rue

Brochier, 13005 Marseille

frederic.castinetti@ap-hm.fr

**RÉFÉRÉNCES :**

1. Wells SA Jr et al, Thyroid 2015 ; 25:567.
2. Wells SA Jr et al., J Clin Endocrinol Metab 2013 ; 98:3149
3. Jafri M et al, Eur J Endocrinol 2012 ; 166:151
4. Hahner S et al, J Clin Endocrinol Metab 2015 ; 100:407
5. Hahner S et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2015 ; 82:497
6. Castinetti F et al, Lancet Oncol 2014 ; 15:648
7. Inabnet WB et al, Surgery 2000 ; 128:1007
8. Lee JE et al, Surgery 1996; 120:1064
9. Walz MK et al, World J Surg 1998 ; 22:621
10. Neumann HP et al, Br J Surg 1999 ; 86:94
11. Brauckhoff M et al, Surgery 2003 ; 134:1020
12. Yip L et al, J Am Coll Surg 2004; 198:525
13. Diner EK et al, Urology 2005 ; 66:19
14. Asari R et al, Arch Surg 2006; 141:1199
15. Alesina PF et al, Langenbecks Arch Surg 2012 ; 397:233
16. Gagner M et al, N Engl J Med 1992; 327:1033
17. Lombardi CP et al., Surgery 2008 ; 144:1008
18. Henry JF, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2001; 15:149
19. Chai YJ et al., Int J Endocrinol 2014 ; 2014:918346
20. Walz MK et al, World J Surg 1996 ; 20:769
21. Benhammou JN et al, J Urol 2010; 184: 1855
22. Brauckhoff M et al, Surg Today 2004 ; 34:251