

# Hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales

Anna Vaczlavik<sup>1</sup>, Jérôme Bertherat<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR8104, Université Paris Descartes

<sup>2</sup> Centre de Référence des Maladies Rares de la Surrénale, Service d'Endocrinologie, Hôpital Cochin

**Mots clés :** hypercorticisme, syndrome de Cushing, hyperplasie bilatérale des surrénales, génétique

Les tumeurs de la corticosurrénale peuvent se présenter sous des formes très variables selon leur taille, leur nature sécrétoire, leur potentiel évolutif malin ou non et leur siège, unilatéral ou bilatéral. Les plus fréquentes sont les adénomes bénins qui peuvent présenter un niveau variable de sécrétion de cortisol ou sécréter de l'aldostérone (adénome de Conn). Les tumeurs bilatérales sont dominées par l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales (HMBS) et la dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales. Cette dernière est responsable d'un syndrome de Cushing surrénalien chez l'enfant et l'adulte jeune. L'HMBS a été dénommée sous différents vocables dans la littérature, dont Hyperplasie Macronodulaire des Surrénales Indépendante de l'ACTH. L'HMBS est diagnostiquée principalement chez l'adulte entre 40 et 65 ans, avec une légère prédominance féminine.

Dans l'HMBS, plusieurs macronodules surrénaliens sont observés en règle dans les deux surrénales, pouvant entraîner une augmentation importante du volume surrénalien. Les surrénales peuvent peser plus de 50 grammes chacune, soit dix fois plus qu'une surrénale normale. L'atteinte est en général bilatérale, parfois asymétrique, et plus rarement unilatérale. Dans ce dernier cas il n'est pas rare que l'atteinte controlatérale se développe avec le temps après la surrénalectomie pour une affection en apparence initialement unilatérale [1]. L'hypercortisolisme n'est pas toujours dominant dans la présentation clinique, l'autonomie de la sécrétion de cortisol étant très variable suivant les patients : cette affection est actuellement aussi fréquemment découverte de façon fortuite par un examen d'imagerie (entrant alors dans le cadre des incidentalomes surrénaux « bilatéraux »).

## Physiopathologie de l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales

Des réponses anormales du cortisol à des stimuli auxquels ne répond pas la surrénale normale ont été décrites dans l'HMBS. Ces réponses sont en général médiées par des récepteurs membranaires. Ceci a conduit à établir le concept de « l'expression illégitime » de récepteurs membranaires dans les syndromes de Cushing d'origine surrénalienne. La première démonstration de ce mécanisme de contrôle anormal de la sécrétion de cortisol a été faite pour le *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP) dans le cadre du syndrome de Cushing dépendant de l'alimentation. Dans cette situation le cortex surrénalien macronodulaire exprime le récepteur du GIP alors que la surrénale humaine normale ne l'exprime pas. Ce récepteur est couplé à l'adénylyl cyclase comme le récepteur de l'ACTH. Le

**Tableau.** Gènes impliqués dans le développement des hyperplasies macronodulaires bilatérales des surrénales.

Gène	Locus	Fonction	Altération de la fonction	Manifestations associées
GNAS	20q13	Active l'adénylate cyclase	↑	Syndrome de McCune-Albright : taches café-au-lait, dysplasie fibreuse osseuse, acromégalie, GMN, puberté précoce
MC2R	18q11	Récepteur à l'ACTH	↑	Atteinte surrénalienne isolée
PKAR1A	17q22-24	Protéine kinase, effecteur de la voie AMPc	↓	
PKACA	19q13.1		↑	
PDE11A	2q31-35	Phosphodiesterase, dégrade l'AMPc	↓	
Ménine	11q13	Régulation de la transcription ; réplication et réparation de l'ADN	↓	NEM1 : hyperparathyroïdie primaire, adénome hypophysaire, TNE pancréatique
Fumarate hydratase	1q42	Enzyme de conversion fumarate / malate	↓	Syndrome HLRCC : cancer rénal, léiomyome
APC	5q12-22	Dégradation de la β-caténine, inhibe la voie Wnt/ β-caténine	↓	Polypose adénomateuse familiale : adénome et adénocarcinomes coliques, cancers extra-coliques, lésions rétinienne pigmentées
ARMC5	16q11	Rôle pro-apoptotique	↓	Méningiome décrits

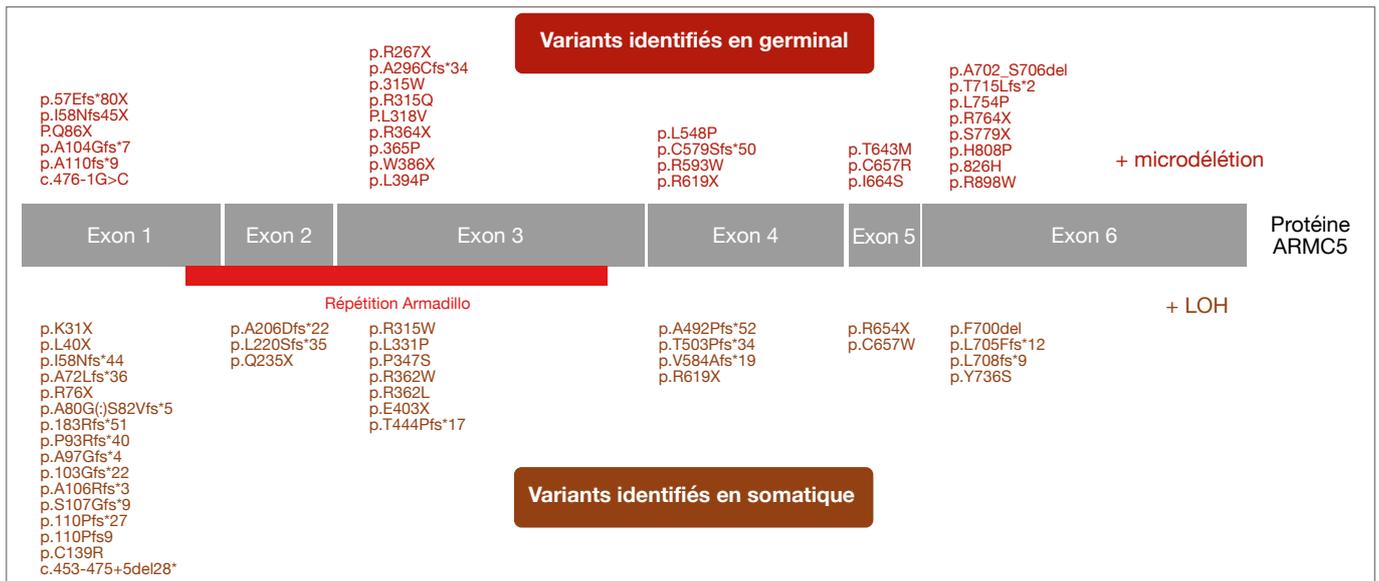


Figure 1. Altérations génétiques d'ARMC5 identifiées à ce jour.

GIP, sécrété physiologiquement en période post-prandiale, entraîne alors une stimulation anormale de la sécrétion de cortisol. Chez les patients présentant un hypercortisolisme dépendant de l'alimentation typique, le cortisol à jeun est bas et s'élève en post-prandial. Le même type de réponse anormale a aussi été observé pour la LH et les substances adrénérergiques, traduisant une sensibilité anormale de la corticosurrénale aux substances stimulant les récepteurs bêta-adrénérergiques et le récepteur de la LH. La recherche systématique de réponses anormales traduisant l'expression illégitime de récepteurs membranaires dans l'HMBS démontre qu'il s'agit d'un phénomène fréquent, voire constant, dans cette étiologie particulière de syndrome de Cushing [2]. Récemment, une production intra-surrénalienne d'ACTH a été démontrée dans cette affection, jouant un rôle de stimulation locale de la production de cortisol [3].

### Génétique de l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales (Tableau 1)

Le caractère bilatéral des tumeurs développées aux dépens de la corticosurrénale et la description de formes familiales d'HMBS suggèrent une prédisposition génétique au développement de cette pathologie. Parmi les formes familiales identifiées, certaines

s'intègrent dans des tableaux syndromiques rares dont l'étiologie génétique est documentée. On peut citer chez l'adulte :

- la **Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1** (NEM1) par mutation germinale inactivatrice du gène de la ménine MEN1 (chromosome 11q13). La ménine est impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire et de la prolifération. La NEM1 associe principalement une hyperparathyroïdie, des adénomes hypophysaires et des tumeurs pancréatiques. Une étude française portant sur 715 patients atteints d'une NEM1 a trouvé que 20,4 % des patients présentaient une atteinte surrénalienne, bien qu'une atteinte tumorale bilatérale n'ait été identifiée que chez 1,3 % d'entre eux [4]. Des tumeurs du cortex surrénalien ont également été mises en évidence chez des souris invalidées pour le gène MEN1, avec une perte d'hétérozygotie pour le gène d'intérêt au sein du tissu tumoral dans 2/3 des cas, suggérant l'implication de MEN1 dans la formation de ces tumeurs [5];
- une augmentation du risque de développer une HMBS d'un facteur 2 à 4 chez les patients présentant une **polypose colique adénomateuse familiale**. Les mutations inactivatrices bi-alléliques du gène suppresseur de tumeur APC (chromosome 5q22) sont à l'origine d'un dé-

faut de régulation de la voie canonique Wnt- $\beta$ /caténine, déjà connue pour son implication dans le développement de tumeurs bénignes et malignes du cortex surrénalien [6];

- le **syndrome léiomyomatose-cancer rénal** qui implique des mutations inactivatrices de la fumarate hydratase (1q42.3-43). Une perte de fonction de cette enzyme mitochondriale est responsable d'une accumulation de fumarate qui, simulant une pseudohypoxie, entraîne une néovascularisation et une inhibition de l'apoptose. Ces éléments favorisent le développement de tumeurs rénales papillaires et de tumeurs cutanées et utérines aux dépens du muscle. Chez un petit nombre de patients atteints, il a pu être mis en évidence des lésions surrénaliennes multifocales voire bilatérales (4/255 dans une série de 2013 [7]) avec la mise en évidence au niveau tissulaire d'une perte d'hétérozygotie pour le gène de la FH.
- le développement à un âge pédiatrique d'une hyperplasie macronodulaire bilatérale primitive des surrénales est décrit dans le **syndrome de McCune-Albright** (MAS). Il implique des mutations somatiques activatrices de la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G. Les altérations génétiques surviennent en post-zygotique.

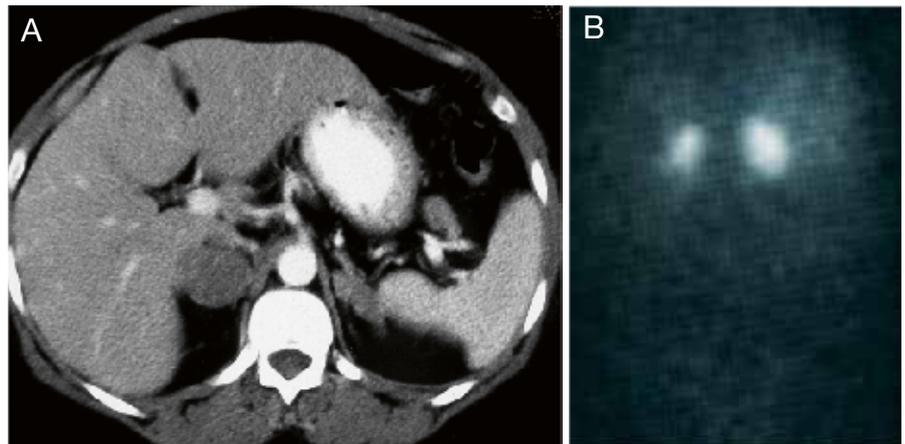
Le phénotype est variable et dépend de la distribution en mosaïque de la mutation dans les différents tissus. La voie de signalisation de la sécrétion cortisolique peut être affectée puisque le récepteur surrénalien à l'ACTH MC2R (*Melanocortin 2 Receptor*) est couplé à une protéine G [8]. Des formes à minima de MAS avec atteintes surrénaliennes isolées ont été décrites [9].

Les différents acteurs de la voie de signalisation AMPc/PKA qui contrôle la sécrétion cortisolique en réponse à l'ACTH peuvent être altérés et impliqués dans le développement d'une HMBS. Seul un cas d'HMBS secondaire à une mutation activatrice du récepteur MC2R a été décrit [10]. Les mécanismes moléculaires de l'expression de récepteurs illégitimes activant la voie de signalisation AMPc/PKA pour la sécrétion de cortisol en réponse à des stimuli aberrant ne sont pas connus.

En aval du récepteur MC2R, des variants rares de la phosphodiesterase 11A (PDE11A) ont été retrouvés chez des patients présentant une HMBS suggérant que des anomalies de dégradation de l'AMPc affecteraient la voie de signalisation du cortisol et le développement de macronodules surrénaliens [11]. Des duplications du gène codant la sous-unité catalytique de la PKA ont également été identifiées dans l'HMBS [12].

Plus récemment, les progrès des techniques de génomique ont permis l'identification d'un nouvel acteur dans le développement de l'HMBS : *ARMC5* (*Armadillo Repeat Containing 5*) [13]. Des mutations inactivatrices d'*ARMC5* sont identifiées chez environ 25% des patients présentant une HMBS (Figure 1). Ces patients présentent un phénotype plus sévère de la maladie avec un syndrome de Cushing clinique plus fréquemment rapporté, un plus grand niveau d'hypercortisolisme et la mise en évidence de tumeurs surrénaliennes de plus grande taille et plus nombreuses [14].

La fonction d'*ARMC5* était jusqu'alors inconnue. Il s'agit d'une protéine de 935 acides aminés caractérisée par la répétition en tandem de domaines Armadillo et dont la structure est proche de celle de



**Figure 2.** (A) Examen scanographique. (B) Scintigraphie au iodocholestérol dans une hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales.

le  $\beta$ -caténine. Son mode de transmission répond au modèle en 2 étapes de Knudson : au premier évènement affectant la lignée germinale s'ajoute un évènement somatique, ici identifié dans le tissu corticosurrénalien. L'inactivation d'*ARMC5* dans les cellules de la surrénale est responsable du développement de tumeurs fonctionnelles bénignes. Par ailleurs, il a pu être mis en évidence expérimentalement que l'altération de la fonction d'*ARMC5* entraîne un défaut dans le processus d'apoptose. Ces deux éléments suggèrent un rôle suppresseur de tumeur. Le développement de grands nodules de la corticosurrénale serait l'élément clé de l'hypercortisolisme puisque l'inactivation d'*ARMC5* ne semble pas promouvoir la production de corticostéroïdes.

A ce jour plus de 70 évènements génétiques ont été mis en évidence chez les patients HMBS séquencés. Il s'agit de mutations privées, c'est-à-dire différant le plus souvent d'une famille à l'autre et affectant toute la séquence du gène *ARMC5*. Après l'identification d'une mutation inactivatrice d'*ARMC5* chez un sujet atteint d'HMBS, l'enquête génétique familiale doit permettre d'identifier les apparentés mutés et de les orienter vers une surveillance clinique, hormonale voire une imagerie surrénalienne afin de dépister précocement la survenue d'un hypercortisolisme qui, bien que longtemps infraclinique dans cette pathologie, est dommageable.

### Explorations hormonales de l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales

Les explorations biologiques objectivent une élévation de la cortisolurie des 24h qui est souvent modérée et même inconstante en l'absence de syndrome de Cushing clinique. Le rythme nyctéméral de la cortisolémie est habituellement aboli, mais peut montrer des variations importantes et non physiologiques dans le cas d'un hypercortisolisme dépendant de l'alimentation. Les concentrations d'ACTH sont basses et non stimulables par la *Corticotropin Releasing-Hormone* (CRH) lorsque le syndrome de Cushing est patent. En l'absence d'autonomie franche du cortisol, la concentration d'ACTH est le plus souvent dans les valeurs basses de la normale mais reste souvent stimuable, rendant l'interprétation des explorations hormonales délicate. Cependant, en général, le test de freinage-minute par 1 mg de dexaméthasone est déjà pathologique.

### Imagerie de l'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Le scanner surrénalien visualise des masses surrénaliennes tissulaires bilatérales, comportant, en règle, plusieurs nodules individualisables. Un nodule nettement prédominant peut parfois donner l'impression d'une masse unique, mais, en général, cet aspect n'est pas bilatéral et, à la différence d'un adénome unilatéral, il n'est pas visualisé de surrénale adjacente

atrophique (Figure 2). La scintigraphie au nor-iodocholestérol confirme le caractère autonome des deux surrénales avec une fixation bilatérale en présence de concentrations effondrées d'ACTH.

### Traitement de l'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Le traitement classique du syndrome de Cushing dans l'HMBS repose sur la surrénalectomie, actuellement réalisée le plus souvent par voie cœlioscopique. Lorsque l'atteinte est asymétrique une surrénalectomie unilatérale peut être discutée. Une étude rétrospective a rapporté de bon résultats d'un geste chirurgical unilatéral [17]. Il est cependant possible qu'après une période transitoire d'amélioration l'hyper-sécrétion induite par la surrénale restante impose un traitement complémentaire. Le bénéfice d'un traitement médical par anti-cortisoliques de synthèse, au moins transitoirement, est évident. Le résultat à long terme par un traitement anticortisolique seul a cependant été peu étudié. Les observations de récepteurs illégitimes, à côté de leur intérêt physiopathologique, permettent d'envisager des applications thérapeutiques, en particulier en préparation médicale avant la chirurgie ; dans quelques cas, un contrôle durable et satisfaisant du syndrome de Cushing peut être obtenu au point parfois d'éviter la surrénalectomie ou d'autoriser un geste unilatéral. La sécrétion de GIP peut être inhibée par un traitement

par analogue de la somatostatine. Un traitement de ce type peut ainsi permettre de contrôler l'hypercortisolisme dépendant de l'alimentation. Néanmoins, un échappement secondaire survient fréquemment. Un traitement par bêta-bloquant peut réduire l'hypersécrétion de cortisol liée aux stimulations adrénérgiques. Enfin un traitement par analogue de la GnRH permettant d'inhiber la sécrétion de LH peut permettre de contrôler une hypersécrétion de cortisol induite par cette gonadotrophine [1].

**A. Vaczlavik, J. Bertherat**  
jerome.bertherat@aphp.fr

### RÉFÉRENCES

- Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 23 :245-59.
- Libe R, Coste J, Guignat L, et al. Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia : a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010 ;163 :129-38.
- Louiset E, Duparc C, Young J, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2115-25.
- Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol* 2012 ; 166 : 269-79.
- Harding B, Lemos MC, Reed AA, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 knockout mice develop parathyroid, pancreatic, pituitary and adrenal tumours with hypercalcaemia, hypophosphataemia and hypercorticotesteronaemia. *Endocr Rel Cancer* 2009 ; 16 : 1313-27.
- Berthon A, Martinez A, Bertherat J, Val P. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in adrenal physiology and tumour development. *Mol Cell Endocrinol* 2012 ; 351 : 87-95.
- Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Urol* 2013 ; 189 : 430-35.
- Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 1508-15.
- Fragoso MC, Domenice S, Latronico AC, et al. Cushing's syndrome secondary to adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia due to activating mutations of GNAS1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 ; 2147-51.
- Swords FM, Noon LA, King PJ, Clark AJ. Constitutive activation of the human ACTH receptor resulting from a synergistic interaction between two naturally occurring missense mutations in the MC2R gene. *Mol Cell Endocrinol* 2004 ; 213 :149-54.
- Vezzosi D, Libé R, Baudry C, et al. Phosphodiesterase 11A (PDE11A) gene defects in patients with acth-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH) : functional variants may contribute to genetic susceptibility of bilateral adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : E2063-69.
- Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2014 ; 370 :1019-28.
- Assié G, Libé R, Espiard S, et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2105-14.
- Espiard S, Drougat L, Libé R, et al. ARMC5 Mutations in a Large Cohort of Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia : Clinical and Functional Consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 ; 100 : E926-35.
- Drougat L, Espiard S, Bertherat J. Genetics of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia : a model for early diagnosis of Cushing's syndrome? *Eur J Endocrinol* 2015 ; 173 : M121-31.
- Fragoso MC, Alencar GA, Lerario AM, et al. Genetics of primary macronodular adrenal hyperplasia. *J Endocrinol* 2015 ; 224 : R31-43.
- Debillon E, Velayoudom-Cephe FL, Salenave S, et al. Unilateral Adrenalectomy as a First-Line Treatment of Cushing's Syndrome in Patients With Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 ; 100 :4417-24.