

Endocrinologie

Dr MARIA MAVROMATI^a et Pr JACQUES PHILIPPE^a

Rev Med Suisse 2017; 13: 45-8

Des nouvelles recommandations concernant l'hypoparathyroïdie, l'évaluation des incidentalomes surrenaliens ainsi que le suivi à long terme des patients opérés d'un phéochromocytome/paragangliome (PPGL), ont été publiées en 2016 par la Société européenne d'endocrinologie. Pour l'hypoparathyroïdie, l'accent est mis sur l'évaluation des complications chroniques et la titration du traitement par calcium et vitamine D; la supplémentation par PTH-recombinante (rhPTH) est un traitement prometteur. Concernant l'évaluation du risque de malignité des incidentalomes surrenaliens, les études montrent une supériorité de la densité spontanée (DS) de ces tumeurs au CT-scan non injecté, en tant que critère diagnostique. Enfin, un suivi personnalisé est indiqué pour les patients opérés d'un PPGL, après évaluation du risque de récurrence à long terme.

Endocrinology, what's new in 2016

The European Society of Endocrinology has published this year a series of guidelines for hypoparathyroidism, the management of adrenal incidentalomas as well as for the long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL). For hypoparathyroidism, guidelines insist on screening for chronic complications and monitoring treatment with calcium and vitamin D; the use of recombinant PTH may provide new opportunities for the future. Concerning adrenal incidentalomas, the panel of the guidelines primarily recommends non contrast CT for the evaluation of the risk of malignancy. Patients operated on for a PPGL, should be offered an individualized follow-up plan based on assessment of their risk of tumor recurrence.

HYPOPARATHYROÏDIE ET RACHITISME

L'hypoparathyroïdie désigne le manque de production de l'hormone parathormone (PTH) résultant de la destruction ou du dysfonctionnement des glandes parathyroïdes. Le diagnostic se pose sur la base d'une hypocalcémie (corrégée sur l'albumine, ou ionisée) en présence d'une PTH basse ou indétectable. L'hypoparathyroïdie peut aussi résulter d'un défaut du récepteur de la PTH avec dans ce cas une PTH élevée. La prévalence de l'hypoparathyroïdie est estimée à 37/100 000 personnes-année aux Etats-Unis et 26/100 000 personnes-année au Danemark.^{1,2} En 2016, des nouvelles recommandations ont été publiées avec comme objectif de résumer les données scientifiques et faciliter la prise en charge et le suivi à long terme de ces patients.³

Les principaux signes et symptômes de l'hypocalcémie sont neuromusculaires et le traitement standard comprend la supplémentation par voie orale en calcium, calcitriol ou d'autres analogues de la vitamine D. Bien que ce traitement améliore les symptômes de la maladie, il est associé à certains effets indésir-

rables, en lien avec des épisodes d'hypercalcémie, d'hypercalcémie et d'hyperphosphatémie, avec un risque accru de calcifications ectopiques, principalement au niveau rénal (lithiase rénale, calcifications rénales et insuffisance rénale). Le risque de calcification des noyaux gris centraux est également augmenté. Par conséquent, un suivi clinico-biologique rapproché de ces patients est nécessaire, avec évaluation des fonctions rénale, oculaire, neurologique, neuromusculaire et osseuse, dans le but de prévenir ces complications et d'améliorer la qualité de vie.⁴

De nombreuses études ont démontré que les patients avec hypoparathyroïdie ont une densité minérale osseuse augmentée et un turnover osseux bas. Underbjerg et coll.¹ ont retrouvé, chez les sujets avec hypoparathyroïdie postopératoire, un risque de fractures égal aux contrôles mais un risque de fractures des extrémités supérieures plus bas, alors que les mêmes auteurs avaient retrouvé auparavant un risque de fractures des bras plus élevé chez les patients avec hypoparathyroïdie non chirurgicale. L'impact à long terme sur la qualité et la résistance osseuse et le risque de fractures restent à définir devant ces résultats contradictoires.

La cause la plus fréquente d'hypoparathyroïdie est la destruction postchirurgicale des parathyroïdes; 20-30% des patients bénéficiant d'une thyroïdectomie totale vont développer une

TABLEAU 1

Hypoparathyroïdie: étiologie, traitement et suivi des patients

CaSR: calcium-sensing receptor; PTH: parathormone.

Causes d'hypocalcémie/hypoparathyroïdie

- Postchirurgicale
- Auto-immune (isolée ou dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune)
- Hypomagnésémie
- Maladies infiltratives (p. ex. maladie de Wilson, hémochromatose) ou métastases
- Congénitale (isolée ou syndromique, p. ex. syndrome de DiGeorge, mutations inactivatrices de PTH, mutations activatrices du CaSR)
- Pseudo-hypoparathyroïdie (résistance à la PTH dans les organes cibles)

Traitement standard de l'hypoparathyroïdie

- Calcium per os: carbonate de calcium (40% de calcium élémentaire) ou citrate de calcium (20% de calcium élémentaire)
- Vitamine D et/ou dérivés actifs de la vitamine D: calcitriol (1,25-OH-VitD 0,25-2 µg/j), 1α-hydroxyvitamine D, vitamine D2 (ergocalciférol), vitamine D3 (cholécalférol)
- Magnésium si besoin
- Diurétiques thiazidiques si besoin (pour le contrôle de l'hypercalcémie)
- Liants phosphatiques et régime pauvre en phosphate si besoin (pour le contrôle de l'hyperphosphatémie)

Suivi du traitement de l'hypoparathyroïdie

- Calcium, phosphate, magnésium, urée, créatinine plasmatique et TFG 1-2 x/an ou plus fréquemment en cas d'adaptation du traitement
- Calcium et créatinine urinaire (urines de 24 h)
- Selon appel clinique
 - imagerie des reins (néphrolithiase/néphrocalcinose)
 - examen ophtalmologique (cataracte)
 - imagerie du SNC
 - ostéodensitométrie

^a Service d'endocrinologie, diabétologie, nutrition et hypertension, Département des spécialités de médecine, HUG, 1211 Genève 14
maria.mavromati@hcuge.ch | jacques.philippe@hcuge.ch

hypoparathyroïdie transitoire et 1-7% une hypoparathyroïdie définitive (**tableau 1**). Devant ce risque, tout patient ayant subi une chirurgie de la thyroïde doit avoir un dosage du calcium et de la PTH dans les 24 heures après l'opération. En cas de calcémie < 2 mmol/l avec PTH < 10 -15 pg/ml, le risque d'hypoparathyroïdie permanente est augmenté. D'autres causes plus rares d'hypoparathyroïdie sont la destruction auto-immune des glandes, les maladies infiltratives (maladie de Wilson, hémochromatose, métastases) et le déficit sévère en magnésium. A noter également des étiologies génétiques, responsables d'une hypoparathyroïdie ou pseudo-hypoparathyroïdie isolée ou syndromique.⁴

Le diagnostic de l'hypoparathyroïdie est fait sur la base d'une hypocalcémie en présence d'une PTH indétectable ou basse. Les méthodes de dosage de PTH à privilégier sont celles de deuxième et troisième générations, nous permettant de différencier l'hypocalcémie due à une hypoparathyroïdie, de celle en lien avec une hyperparathyroïdie secondaire.³

La titration du traitement de calcium et vitamine D repose sur un équilibre délicat (**tableau 1**). Pour certains patients, la nécessité d'utiliser parfois de fortes doses augmente le risque des complications de l'hypercalciurie. Pour d'autres patients, le problème principal est un taux de calcémie fluctuant et difficilement contrôlable malgré l'utilisation de doses assez conséquentes de calcium et vitamine D. Les buts du traitement sont la prévention des symptômes et signes de l'hypocalcémie, de maintenir la calcémie dans des valeurs juste en dessous de la normale ou dans les valeurs basses de la normale, de maintenir le produit phosphocalcique en dessous de $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$), d'éviter l'hypercalciurie et l'hypercalcémie et enfin de prévenir les calcifications rénales (néphrocalcinose/néphrolithiase) et les calcifications extra-osseuses. Pendant les phases d'adaptation des doses de calcium et de vitamine D, la calcémie doit être mesurée de façon hebdomadaire ou mensuelle en fonction du contexte clinique, alors que pour les patients chez qui le traitement est bien dosé, la calcémie est à mesurer en moyenne deux fois par an (**tableau 1**). Pour les patients à tendance hypercalciurique, des dosages de la calciurie de 24 heures sont recommandés.⁵

Jusqu'à maintenant, l'hypoparathyroïdie était la seule carence endocrinienne pour laquelle l'hormone en question (manquante) n'était pas disponible pour supplémentation. Récemment, l'utilisation de la PTH recombinante humaine (rhPTH) offre des meilleures possibilités thérapeutiques, surtout pour les patients avec un contrôle difficile de la calcémie, ou nécessitant des doses trop élevées en calcium-vitamine D. La FDA a validé en 2015 l'utilisation de rhPTH pour le traitement de l'hypoparathyroïdie aux Etats-Unis. Rubin et coll. ont étudié les effets à long terme du traitement par rhPTH (1-84) chez 33 patients hypoparathyroïdiens. Sur un suivi prospectif de six ans, le traitement par rhPTH a permis une diminution significative des doses de supplémentation en calcium (de 53% avec $p < 0,0001$) et calcitriol (de 67% avec $p < 0,0001$), une stabilisation de la calcémie, une diminution de la calciurie. Chez 48% des patients, la supplémentation en calcitriol a été arrêtée.⁶

En conclusion, l'hypoparathyroïdie est une atteinte endocrinienne peu fréquente mais associée à une morbidité accrue,

en lien avec les conséquences de la maladie elle-même ainsi que du traitement par calcium et vitamine D. Un suivi rapproché de ces patients est essentiel dans le but de prévenir les complications à long terme et d'améliorer la qualité de vie. La supplémentation en rhPTH est un traitement prometteur pour le futur, mais sa place reste à démontrer.

ÉVALUATION ET SUIVI DES INCIDENTALOMES SURRÉNALIENS

Les incidentalomes surrénaliens, tumeurs asymptomatiques des glandes surrénales, découvertes fortuitement au cours d'un examen radiologique qui ne leur était pas destiné, sont, dans la plupart des cas, de nature bénigne. Toutefois, l'évaluation du risque de malignité afin de définir les éventuelles indications opératoires, ainsi que le suivi des tumeurs qui ne sont pas opérées, restent controversés.

Dimnes et coll. ont publié cette année une méta-analyse avec comme objectif d'évaluer l'utilité des différentes modalités d'imagerie (CT-scan injecté ou non injecté, IRM, PET-FDG, PET-CT) et leur performance dans l'évaluation du risque de malignité des incidentalomes surrénaliens.⁷ Les auteurs ont analysé 37 études pour en inclure finalement 18, qui étaient, malheureusement, rétrospectives. Parmi les différents critères diagnostiques évalués, c'est la densité spontanée de ces tumeurs sur un CT-scan non injecté avec un seuil de 10 unités Hounsfield (UH) qui a démontré la meilleure performance, ayant une sensibilité de presque 100% (IC 95%: 91-100%), pour détecter le risque de malignité. Par contre, cette sensibilité chute à 93% en cas de présence de malignité extrasurrénaliennne connue, ce qui signifie que chez les patients avec un cancer extrasurrénalien, 7% des métastases surrénaliennes vont avoir une densité spontanée < 10 (UH). Malheureusement, les études ayant évalué les autres critères morphologiques, à savoir, le wash-out après injection de produit de contraste sur un scanner, la chute de signal sur l'IRM et le SUVmax ou le ratio surrénale/foie sur le PET, sont des études à puissance faible et ayant inclus surtout des patients avec des cancers extrasurrénaliens (pas des incidentalomes). Cependant, la sensibilité de ces critères à détecter les tumeurs malignes semble être inférieure à celle de la densité spontanée sur un scanner non injecté.

Une autre revue systématique par Bancos et coll. s'est intéressée à la place de la biopsie dans l'évaluation de la nature des tumeurs surrénaliennes.⁸ Cette méta-analyse a inclus 8 études parmi les 32 identifiées, mais avec un biais de sélection évident, étant donné que la plupart de ces études avaient été effectuées dans des populations à risque accru de malignité et pas dans les populations classiques d'incidentalomes surrénaliens. La méta-analyse retrouve une sensibilité de la biopsie surrénaliennne de 87% (IC 95%: 78-93%) et une spécificité de presque 100% (IC 95%: 76-100%) pour le risque de malignité. Pour le risque de carcinome surrénalien, la performance de la biopsie est moins bonne avec une sensibilité de 70% (IC 95%: 42-88%) et une spécificité de 98% (IC 95%: 86-100%). Leur conclusion est que la biopsie surrénaliennne est à considérer uniquement en cas de présence de malignité extrasurrénaliennne chez un patient avec une masse surrénaliennne, sans argument pour une hyper-sécrétion hormonale, et uniquement si les résultats de la biopsie sont susceptibles d'influencer la prise en charge.

L'évaluation, la prise en charge et le suivi des incidentalomes surrenaliens, ont fait l'objet de nouvelles recommandations de la Société européenne d'endocrinologie, publiées en 2016.⁹ D'après ces recommandations, le risque de malignité d'un incidentalome surrenalien doit être évalué initialement par un scanner non injecté, sur la base de la densité spontanée et de sa taille. Une densité spontanée ≤ 10 UH d'une masse homogène de taille inférieure à 4 cm parle en défaveur de la malignité et aucune imagerie supplémentaire n'est proposée dans l'immédiat (**tableau 2**). Pour les tumeurs de nature indéterminée au scanner et sans hypersécrétion hormonale, le clinicien peut soit compléter l'évaluation par un autre examen d'imagerie, soit décider une évaluation morphologique par CT-scan ou IRM dans les 6-12 mois, soit adresser le patient en chirurgie pour ablation de la tumeur. Une évaluation hormonale est également indispensable devant tout incidentalome surrenalien. L'hypersécrétion de cortisol est évaluée principalement par le test à la dexaméthasone (dosage du cortisol plasmatique du matin après prise per os de 1 mg de dexaméthasone la veille à minuit); la cortisolurie des 24 heures et le cortisol salivaire à minuit sont des tests utiles supplémentaires. Le bilan hormonal doit être complété par le dosage des métanéphrines urinaires des 24 heures ou des métanéphrines libres plasmatiques, pour exclure le phéochromocytome. Enfin, en cas d'hypertension ou hypokaliémie, il convient de rechercher un hyperaldostéronisme primaire. Les androgènes surrenaliens et les précurseurs sont à doser en cas de suspicion de carcinome surrenalien (**tableau 2**).

Les auteurs des recommandations mettent l'accent sur l'évaluation et la prise en charge des patients avec une sécrétion faible de cortisol, soit des valeurs de cortisol plasmatique après un test à la dexaméthasone entre 1,9 et 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (51-138 nmol/l), autrefois appelé Cushing-infraclinique. Pour ces patients-là, il est important de compléter le bilan hormonal par la cortisolurie de 24 heures, le cortisol salivaire à minuit, le dosage de l'ACTH et d'évaluer également la présence de comorbidités liées à l'excès de cortisol (diabète, hypertension, ostéoporose, etc.). La prise en charge de ces patients et le choix thérapeutique (ablation chirurgicale de la tumeur surrenalienne versus suivi simple) doivent être personnalisés.

TABLEAU 2	Evaluation initiale d'un incidentalome surrenalien
------------------	---

UH: unités Hounsfield.

Evaluation morphologique (risque de malignité)	Evaluation biologique (dépistage des tumeurs sécrétantes)
<ul style="list-style-type: none"> • CT-scan non injecté: DS ≤ 10 UH • IRM: chute de signal, compatible avec un adénome riche en graisse • CT-scan injecté: wash-out absolu > 60%, wash-out relatif > 40% • 18F-FDG-PET: absence de captation du FDG 	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnèse et examen clinique • Test à la dexaméthasone (dosage du cortisol plasmatique le matin à 8 h après prise per os de 1 mg de dexaméthasone la veille à minuit). La cortisolurie des 24 h et le cortisol salivaire à minuit sont des tests supplémentaires utiles • Métanéphrines plasmatiques ou urinaires • Aldostérone/rénine (en cas d'hypertension et/ou hypokaliémie) • Hormones sexuelles et précurseurs stéroïdiens (en cas de suspicion de carcinome surrenalien)

Les indications de la prise en charge chirurgicale des incidentalomes surrenaliens sont soit une hypersécrétion hormonale, soit une suspicion de malignité. La prise en charge est à individualiser dans les cas indéterminés. En cas de suspicion de malignité, l'ablation chirurgicale peut être effectuée par coelioscopie si la tumeur est ≤ 6 cm et en l'absence de signes d'invasion locale, sinon, une laparotomie est nécessaire.

Enfin, pour le suivi à long terme des incidentalomes surrenaliens, la Société européenne d'endocrinologie ne propose aucun suivi pour les masses de < 4 cm qui sont non sécrétantes et une imagerie à 6-12 mois pour les tumeurs indéterminées, pour lesquelles un suivi était initialement décidé, avec prise en charge chirurgicale en cas d'augmentation en taille de > 20%. Pour les tumeurs autonomes à faible sécrétion cortisoloïque sans signes cliniques de Cushing, un suivi clinico-biologique annuel est recommandé, avec également une évaluation des comorbidités liées à l'excès de cortisol.

SUIVI DES PATIENTS OPÉRÉS POUR PHÉOCHROMOCYTOME/PARAGANGLIOME (PPGL)

Les phéochromocytomes et paragangliomes (PPGL) sont des tumeurs neuroendocrines rares de la médullasurrénale (phéochromocytomes) ou des ganglions extrasurrenaliens du système nerveux autonome (paragangliomes). Ces tumeurs sont associées à une morbidité accrue, en lien avec les effets hypertenseurs des catécholamines et les éventuelles métastases qui concernent 10% des patients. Contrairement à ce qu'on croyait auparavant, presque 40% des patients sont porteurs de mutations germinales sur l'un des gènes prédisposants et les avancées de la génétique nous ont permis de mieux prendre en charge ces familles. Cependant, l'histoire naturelle de cette maladie reste insuffisamment connue, ce qui complique le suivi à long terme des patients opérés pour un phéochromocytome/paragangliome.

La Société européenne d'endocrinologie a publié cette année des nouvelles recommandations, en se basant sur une revue systématique de la littérature et sur l'analyse de la base de données de l'European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T), qui viennent compléter les recommandations de l'Endocrine Society, publiées l'année dernière, surtout en ce qui concerne le suivi postopératoire et à long terme de ces patients.^{10,11} Malheureusement, les cohortes à disposition, ainsi que la base de données ENS@T, ne sont ni standardisées ni exhaustives, et les preuves qu'elles nous fournissent sont, par conséquent, de qualité médiocre.

Pour évaluer l'incidence et les caractéristiques d'une récurrence ou d'une nouvelle tumeur qui apparaît après résection complète d'un phéochromocytome/paragangliome, Amar et coll. ont effectué une revue systématique et une méta-analyse des études publiées entre 1980 et 2012. Sur un total de 34 études incluses, le risque de récurrence a été calculé à 0,98 événement/100 patients-année (IC 95%: 0,71-1,25), ce qui semble être plus bas qu'estimé jusqu'à maintenant.¹² Le risque de récurrence est plus important pour les paragangliomes et pour les tumeurs inscrits dans un contexte syndromique. Ce risque correspond à 5 événements par 100 patients sur 5 ans de suivi. Par conséquent, dans l'attente d'une grande étude multicen-

TABLEAU 3

Evaluation et suivi des phéochromocytomes/paragangliomes (PPGL)

Au moment du diagnostic

1. Evaluation biologique

- Métanéphrines et normétanéphrines (MN) urinaires fractionnées des 24 h ou libres plasmatiques
- 3-méthoxytyramine (3MT) plasmatique ou urinaire
- Chromogranine-A (en cas de MN et 3MT normales)

2. Evaluation morphologique

Recherche de métastases (FDG-PET/CT) chez les patients à haut risque:

- Paragangliomes
- Phéochromocytomes avec 3MT élevée
- Mutations germinales SDHB

3. Analyse génétique

Evaluation en postopératoire immédiat

1. Evaluation biologique

- MN et 3MT plasmatiques ou urinaires à 2-6 semaines postopératoires
- Chromogranine-A à 2-6 semaines postopératoires, chez les patients avec MN et 3MT normales en préopératoire et chromogranine-A élevée

2. Evaluation morphologique

Imagerie chez les patients avec des tests biologiques positifs en postopératoire ou PPGL non sécrétant

Suivi à long terme

- Bilan biologique annuel suivi d'une imagerie en cas de résultats positifs, à vie, chez les patients à haut risque:
 - patients jeunes
 - tumeurs de grande taille
 - origine génétique
 - paragangliomes
- Bilan biologique annuel suivi d'une imagerie en cas de résultats positifs, pendant 10 ans, dans tout autre cas
- Imagerie tous les 1-2 ans en cas de PPGL non sécrétant

trique, une évaluation personnalisée est nécessaire pour ces patients, quant au risque de récurrence, pour décider des modalités du suivi à long terme.

Le pourcentage des PPGL héréditaires était autrefois situé à 10%, mais aujourd'hui, les progrès en génétique nous ont permis de comprendre que > 40% de ces patients ont une mutation germinale, associée à ce type de tumeur (RET, NF1, VHL, SDHx, etc.). Il faut également souligner que les mutations du gène SDHB sont associées à un risque accru de malignité. Par conséquent, une analyse génétique est recommandée pour chaque cas de PPGL (tableau 3), surtout en raison des implications que ceci peut avoir pour le suivi individuel des patients et leurs familles.^{13,14}

En postopératoire immédiat, il est recommandé d'effectuer un dosage des métanéphrines et normétanéphrines (MN) et 3-méthoxytyramine (3MT) à 2-6 semaines pour détecter la résection complète (ou de la chromogranine A chez les patients avec des MN et 3MT normales en préopératoire et une chromogranine A élevée). En cas de taux élevé de ces marqueurs, une imagerie est à effectuer (tableau 3).

Pour ce qui concerne la prise en charge à long terme (tableau 3), un suivi pour au moins dix ans est proposé pour tous les patients avec PPGL, et à vie pour les patients à haut risque de récurrence (patients jeunes, mutations germinales prédisposantes, tumeur de grande taille, paragangliomes). Comme déjà mentionné, l'incidence d'un nouvel événement semble être basse (1 événement/100 patients-année), mais > 40% de ces nouveaux événements sont des récurrences malignes et peuvent survenir même après un intervalle de cinq ans sans récurrence.¹⁰ Le suivi à long terme des patients avec PPGL devrait tout de même être mieux déterminé. On reste dans l'attente de cohortes prospectives qui devraient nous permettre de mieux définir les caractéristiques cliniques, biologiques et morphologiques, associées à un risque accru de récurrence, dans le but de personnaliser la prise en charge. Etant donné la rareté des phéochromocytomes/paragangliomes, des collaborations internationales sont nécessaires pour ce type de projet.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La cause la plus fréquente d'hypoparathyroïdie est la destruction postchirurgicale des parathyroïdes
- Le traitement classique de l'hypoparathyroïdie par calcium et vitamine D nécessite un suivi régulier dans le but d'éviter les complications liées à l'hypercalciurie. La supplémentation par PTH-recombinante (rhPTH) est un traitement prometteur
- L'examen de choix pour l'évaluation du risque de malignité des incidentalomes surrenaux est le scanner non injecté
- Une analyse génétique est recommandée pour chaque patient présentant un PPGL, étant donné que le pourcentage des PPGL associés à une mutation germinale prédisposant à ce type de tumeur est > 40%

1 Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: a nationwide case finding study. *J Bone Miner Res* 2015;30:1738-44.
 2 Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2284-99.
 3 Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2273-83.
 4 Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of hypoparathyroidism: Etiologies and clinical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2300-12.
 5 Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, et al. Management of hypoparathyroidism:

Present and future. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2313-24.
 6 Rubin MR, Cusano NE, Fan W-W, et al. Therapy of hypoparathyroidism with pth (1-84): A prospective six year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2742-50.
 7 Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, et al. Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses – a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2016;175:R51-64.
 8 Bancos I, Tamhane S, Shah M, et al. The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2016;175:R65-80.
 9 Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas:

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016;175:G1-34.
 10 Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European society of endocrinology clinical practice guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016;174:G1-10.
 11 Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915-42.
 12 Amar L, Lusse-Lepoutre C, Lenders JWM, et al. Management of endocrine disease: Recurrence or new tumors after

complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2016, in press.
 13 Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:101-11.
 14 Dahia PLM. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: Learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Can* 2014;14:108-19.

* à lire
 ** à lire absolument