

Département des Laboratoires – Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques  
Laboratoire des Catécholamines et Peptides (PCLC)

Mémoire de Maîtrise en Médecine Code N° 3439

# Monitoring rationnel des métanéphrines dans le suivi des patients avec predisposition au phéochromocytome

(Monitoring metanephrines to follow-up patients  
with predisposition to pheochromocytoma)

## **Etudiant**

Laurent Bammatter

## **Tuteur**

Dr Eric Grouzmann, PD MER  
Service de Biomédecine, CHUV

## **Co-tuteur**

Prof. Thierry Buclin  
Div. de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, CHUV

## **Expert**

Dr Grégoire Wuerzner, PD  
Service de Néphrologie, CHUV

Lausanne, Décembre 2016

## **TABLE DES MATIÈRES :**

<b>RÉSUMÉ (Abstract)</b> .....	<b>3</b>
<b>ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>1). INTRODUCTION</b> .....	<b>5</b>
1.1). Phéochromocytome et paragangliome .....	5
1.2). Patients prédisposés génétiquement au phéochromocytome et/ou paragangliome .....	5
1.2.1). Patients avec néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (MEN2) .....	6
1.2.2). Patients avec maladie de von Hippel-Lindau (VHL) .....	6
1.2.3). Patients avec neurofibromatose de type 1 (NF1) .....	6
1.2.4). Patients avec syndromes des paragangliomes héréditaires (SDH) .....	6
1.3). Métanéphrines et monitoring .....	6
1.3.1). Métanéphrines libres plasmatiques et patients à haut risque .....	7
1.3.2). Interférences pré-analytiques et variations de concentrations .....	8
1.3.3). Profils biologiques particuliers et monitoring .....	8
1.4). Objectif du travail .....	8
<b>2). MÉTHODE</b> .....	<b>9</b>
<b>3). RÉSULTATS ET DISCUSSIONS</b> .....	<b>11</b>
3.1). Sélection de patients et informations cliniques .....	11
3.1.1). Population étudiée .....	11
3.1.2). Interventions chirurgicales et radio-thérapeutiques .....	12
3.1.3). Techniques radiologiques de détection .....	12
3.1.4). Tailles tumorales .....	13
3.1.5). Anamnèses familiales et génétiques .....	13
3.2). Monitoring des métanéphrines par catégories génétiques de patients .....	14
3.2.1). Patients avec néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (MEN2) .....	14
3.2.2). Patients avec maladie de von Hippel-Lindau (VHL) .....	19
3.2.3). Patients avec syndromes des paragangliomes héréditaires (SDH) .....	22
3.2.4). Patients avec neurofibromatose de type 1 (NF1) .....	26
3.2.5). Patient avec triade de Carney .....	27
3.3). Limitations de l'étude .....	27
<b>4). CONCLUSION</b> .....	<b>28</b>
<b>5). RÉFÉRENCES</b> .....	<b>29</b>

## **RÉSUMÉ (Abstract)**

**Contexte :** Les métanéphrines, produits de dégradation des catécholamines, sont des biomarqueurs de choix dans le diagnostic du phéochromocytome (PHEO) et du paragangliome (PGL). Ces tumeurs neuroendocrines ont une incidence rare dans la population générale et sont fréquemment associées à certaines endocrinopathies familiales (néoplasies endocriniennes multiples de type 2 MEN2, maladie de von Hippel-Lindau VHL, neurofibromatose de type 1 NF1, syndromes des PGL héréditaires SDH). Ces patients relèvent donc d'un suivi biologique régulier pour détecter le développement d'une tumeur ou d'une récurrence.

**Objectif :** Le laboratoire des catécholamines du CHUV a accumulé depuis 2008 des résultats de dosages répétés en métanéphrines (plasmatiques et urinaires) accompagnés de certaines données cliniques de plus de 2000 patients à travers la Suisse pour détecter le développement d'une tumeur ou d'une récurrence.

Le but de ce travail est d'identifier et caractériser, parmi cette liste, les patients prédisposés génétiquement au PHEO et/ou PGL, afin d'analyser cette série de cas suivis par des dosages répétés de métanéphrines et d'en établir les profils d'évolution biologique.

**Méthode :** Une base de données a été créée en sélectionnant les patients identifiés comme étant formellement prédisposés au PHEO et/ou PGL. Ces patients ont été répartis par catégories génétiques distinctes. Les informations cliniques en termes d'opérations, imageries, tailles tumorales, anamnèses familiales et génétiques ont été complétées. Les dosages biologiques archivés et/ou manquants ont été ajoutés, de même que les nouvelles analyses pour 2015. Des profils d'évolution graphiques des métanéphrines plasmatiques et si possible urinaires ont été créés pour chaque patients, afin d'être comparés entre eux.

**Résultats :** 73 patients prédisposés génétiquement au PHEO et/ou PGL ont été identifiés : 36 patients MEN2, 19 VHL, 15 SDH, 2 NF1 et 1 patient avec triade de Carney. L'âge médian est de 36.9 ans (minimum 10.4 ans ; maximum 73.9 ans). La répartition par sexe est symétrique (37 femmes et 36 hommes).

La moitié (51 %) des patients ont été opérés pour un PHEO et/ou PGL. Plus du tiers (41 %) des patients opérés ont été réopérés pour une récurrence tumorale, en moyenne 8.7 ans après la première opération (minimum 2 mois ; maximum 30 ans). L'âge moyen lors de la première opération pour un PHEO et/ou PGL est de 30.4 ans (DS 11.6 ans). Les patients VHL sont opérés plus jeunes, à un âge moyen de 23.4 ans (DS 9.6 ans), suivi des patients SDH à 26.6 ans (DS 11.5 ans), des patients MEN2 à 34.4 ans (DS 10.7 ans), le patient avec triade de Carney à 37 ans et les patients NF1 à 41.3 ans (DS 15.3 ans). Le délai entre l'opération et la mise en évidence tumorale par radiologie est en moyenne de 2.7 mois (DS 1.7 mois).

Le diamètre tumoral maximal moyen est de 4.1 cm (DS 2.2 cm). Les patients VHL présentent des PHEO et/ou PGL plus petits, avec un diamètre tumoral maximal moyen de 3.0 cm (DS 2.0 cm), suivi des patients MEN2 avec 4.1 cm (DS 1.9 cm), du patient avec triade de Carney à 4.3 cm, des patients SDH à 4.9 cm (DS 2.4 cm) et des patients NF1 à 7.3 cm (DS 3.2 cm).

L'âge de survenue tumorale des patients MEN2 semble pouvoir varier considérablement selon le type de mutation spécifique.

Un profil d'évolution des métanéphrines plasmatiques a été obtenu pour chaque patient et également un profil des métanéphrines urinaires pour 20 d'entre eux. Le suivi biologique maximum observé est de 13 ans (2003 à 2015).

Les graphiques obtenus montrent que la MN (métanéphrine) libre plasmatique pour les patients MEN2, la NMN (normétanéphrine) libre plasmatique pour les patients VHL et la combinaison de la NMN libre avec la MT (3-méthoxythyramine) libre plasmatiques pour les patients SDH semblent être les biomarqueurs respectifs de choix pour le suivi biologique de ces patients. Il n'est par contre pas possible de tirer une conclusion pour les sujets NF1 et avec triade de Carney, par manque de valeurs biologiques suffisantes.

Les profils d'évolution des métanéphrines urinaires ne sont pas assez nombreux pour en tirer un constat objectif. Ils offrent néanmoins un aperçu de suivi pour 20 patients.

**Conclusion :** Ce travail a permis d'étudier et mieux comprendre ces catégories particulières de patients prédisposés au PHEO et/ou PGL en Suisse, avec un suivi des métanéphrines sur plusieurs années. Les résultats obtenus pourront servir de base de travail pour élaborer un monitoring rationnel des métanéphrines libres plasmatiques, en se focalisant sur la MN chez les patients MEN2, la NMN chez les patients VHL et la combinaison de la NMN avec la MT pour les sujets SDH.

Le type de mutation génétique spécifique de chaque patient devrait probablement être pris en considération à l'avenir pour ajuster ce monitoring, en lien avec l'âge et la cinétique de survenue tumorale.

**Mots-clés :** métanéphrines, monitoring, paragangliome, phéochromocytome, prédisposition

## **ABRÉVIATIONS**

DS	Déviations standard (= écart-type)
MEN2	Néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (MEN2-a et MEN2-b)
MIBG	<sup>123</sup> I-méta-iodo-benzyl-guanidine (scintigraphie au MIBG)
MN	Métanéphrine
MT	3-Méthoxytyramine
NF1	Neurofibromatose de type 1 (ou maladie de von Recklinghausen)
NMN	Normétanéphrine
PGL	Paragangliome
PHEO	Phéochromocytome
SDH	Syndromes des paragangliomes héréditaires (SDH-B, SDH-D, SDH-C, SDH-A) Mutations des gènes codant les sous-unités de la succinate-déshydrogénase
SREC	Surrénalectomie
VHL	Maladie de von Hippel-Lindau

## **1). INTRODUCTION**

### **1.1). Phéochromocytome et paragangliome**

Le phéochromocytome (PHEO) et le paragangliome (PGL) sont des tumeurs neuroendocrines rares, issues des cellules chromaffines du système nerveux autonome. Environ 80 à 85 % de ces tumeurs sont des PHEO contre 15 à 20 % des PGL [1].

Les PHEO (intra-surréaliens) se développent au niveau de la médullaire des glandes surrénales, alors que les PGL (extra-surréaliens) sont issus des ganglions sympathiques de la chaîne para-vertébrale (intra-thoraciques, abdominaux, pelvis). Ces tumeurs à cellules chromaffines sécrètent habituellement des taux importants en catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine), responsables le plus souvent des signes, symptômes et morbi-mortalité cliniques chez ces patients. Il existe également des PGL à cellules non chromaffines cervicaux issus du système parasympathique (glomus carotidien, jugulo-tympanique, vagal et laryngé), rarement sécrétants. Ces derniers se présentent habituellement par une clinique de compression des structures avoisinantes [2].

Bien que la plupart de ces tumeurs soient bénignes (90 % des PHEO et 70 % des PGL), environ 10 à 15 % présentent un caractère malin avec un possible développement de métastases ganglionnaires, osseuses, hépatiques et pulmonaires [3].

L'incidence des PHEO et PGL est d'environ 2 à 5 patients par million par année, correspondant à une prévalence de 1.5 à 4 pour 100'000 [4]. Une part importante d'entre eux restent cependant toujours non détectée chez les patients. Les études d'autopsie retrouvent ainsi une prévalence d'environ 5 pour 10'000 [5]. À noter encore qu'environ 4 à 5 % des patients avec découverte d'incidentalomes surréaliens ont démontré avoir un PHEO [6]. Bien que les PHEO peuvent survenir à n'importe quel âge, ils semblent être plus communs entre 40 et 50 ans mais distribués de façon égale entre hommes et femmes [7].

### **1.2). Patients prédisposés génétiquement au phéochromocytome et/ou paragangliome**

Félix Fränkel est connu comme étant la première personne à avoir décrit le PHEO en 1886, en publiant l'observation d'une jeune patiente, décédée à l'âge de 18 ans, présentant une symptomatologie clinique typique du PHEO et dont l'autopsie révéla la présence de masses surréaliennes bilatérales. Plus d'un siècle plus tard, Neumann et al. ont démontré que cette patiente était en fait génétiquement prédisposée au PHEO en identifiant chez ses descendants la présence d'une mutation sur le proto-oncogène RET [8, 9].

Plusieurs recherches et découvertes ont depuis été réalisées dans la compréhension des mécanismes de prédispositions génétiques menant au développement du PHEO et du PGL. On admet aujourd'hui qu'environ 35 à 40 % des PHEO et PGL sont liés à la présence d'une mutation constitutionnelle prédisposante, contre environ 60 % de cas sporadiques [10].

Ce pourcentage va probablement encore évoluer à l'avenir, avec la constante découverte de nouveaux gènes de susceptibilité.

À ce jour, 14 différents gènes de susceptibilité aux PHEO et/ou PGL ont été rapportés [1], dont les principaux sont le proto-oncogène RET (néoplasies endocriniennes multiples de type 2, MEN2), le gène suppresseur de tumeur VHL (maladie de von Hippel-Lindau), le gène suppresseur de tumeur NF1 (neurofibromatose de type 1) et les gènes codant les sous-unités de la succinate déshydrogénase SDH, principalement SDH-B et SDH-D (syndromes des PGL héréditaires) [2].

Le PHEO et le PGL ont une incidence rare dans la population générale (formes sporadiques) mais une survenue beaucoup plus fréquente dans ces endocrinopathies familiales. En clinique, cela implique la recherche d'une anamnèse familiale positive et la présence de signes faisant évoquer un syndrome. On distingue ainsi cliniquement quatre catégories génétiques de patients pouvant faire suspecter le développement d'un PHEO et/ou PGL : les patients MEN2, VHL, NF1 et SDH (principalement SDH-B et SDH-D). Une cinquième catégorie plus rare est constituée des patients avec triade de Carney et syndrome de Carney-Stratakis [1].

Dans ce contexte héréditaire, ces patients sont typiquement plus enclins à développer un PHEO et/ou PGL, notamment à un âge plus jeune et plus fréquemment de façon bilatérale voire multiple et métastatique [11].

### 1.2.1). Patients avec néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (MEN2)

Les patients MEN2 ont une prévalence estimée à 1/20'000 [12]. Environ 50 % vont développer un PHEO mais rarement avant l'âge de 20 ans. Ils sont bilatéraux dans 50 à 80 % des cas. Les PGL sont par contre très rarement observés. On distingue les patients MEN2-a représentant la majorité des cas, contre environ 5 % de MEN2-b [2, 8, 11, 12].

### 1.2.2). Patients avec maladie de von Hippel-Lindau (VHL)

Les patients VHL ont une incidence estimée à 1/36'000 [12]. Le PHEO touche environ 10 à 20 % des patients, parfois à un âge très précoce. Ils sont bilatéraux dans 40 à 80 % des cas. Ces patients peuvent aussi développer des PGL. On distingue les patients VHL type 1, lesquels ne sont pas atteints de PHEO et PGL, des patients VHL type 2 pour lesquels les PHEO et PGL sont fréquents [2, 8, 11, 12].

### 1.2.3). Patients avec neurofibromatose de type 1 (NF1)

Les patients NF1 ont une incidence estimée à 1/2'500 naissances [12]. Le diagnostic de ces patients est essentiellement clinique plutôt que par test génétique. La survenue du PHEO est moins fréquente chez les patients NF1, avec une incidence d'environ 1 à 2 %. Ils apparaissent habituellement à l'âge adulte et exceptionnellement dans l'enfance. Les PHEO sont occasionnellement bilatéraux. Les PGL sont rares. En raison de leur fréquence élevée dans la population, les patients NF1 seraient néanmoins à l'origine d'environ 5 % des PHEO. Le gène NF1 a également un fort taux de mutations spontanées [1, 8, 11, 12].

### 1.2.4). Patients avec syndromes des paragangliomes héréditaires (SDH)

Les patients SDH présentent typiquement une association de PHEO et/ou PGL chez un même patient et au sein d'une même famille. La survenue des tumeurs chez ces patients se fait volontiers de façon précoce, avec une tendance aux formes bilatérales, multifocales, récidivantes et/ou malignes. La mutation SDH-B est la plus fréquente et se déclare habituellement chez les patients avec un PGL abdominal (parfois plusieurs) et un haut risque de malignité (environ 30 à 40 % des PHEO/PGL métastatiques sont SDH-B). Les patients SDH-D présentent plus fréquemment des PGL cervicaux et sont plus enclins à présenter une forme multifocale. La mutation SDH-D a par ailleurs pour particularité une transmission soumise à empreinte génétique maternelle, expliquant parfois des sauts de génération dans les familles. Les patients SDH-C sont plus rares et présentent exclusivement des PGL cervicaux. Les formes malignes sont peu fréquentes chez les patients SDH-D et SDH-C. Les mutations SDH-A n'ont été décrites que chez quelques patients [1, 2, 8, 11, 12].

## **1.3). Métanéphrines et monitoring**

Les métanéphrines, produits de dégradation des catécholamines, sont des biomarqueurs de choix pour le diagnostic du PHEO et du PGL. Le terme de métanéphrines regroupe la normétanéphrine NMN (catabolite de la noradrénaline), la métanéphrine MN (catabolite de l'adrénaline) et la 3-méthoxytyramine MT (catabolite de la dopamine).

Les métanéphrines dites libres correspondent à la fraction non conjuguée. Les métanéphrines totales correspondent à l'ensemble des métanéphrines libres et conjuguées (sulfoconjuguaisons), mesurées après déconjugaison (hydrolyse), voir figure 1.

Dans le plasma, les métanéphrines libres représentent environ 5 % des métanéphrines totales. Chez les patients atteints d'un PHEO et/ou PGL sécrétant, elles sont le reflet direct de la sécrétion tumorale et offrent les meilleures sensibilités diagnostic [13].

Les métanéphrines totales sont plus aisées à mesurer du fait de leur concentration plus importante. Elles ont une demi-vie plus longue et une meilleure stabilité que les formes libres mais présentent l'inconvénient non négligeable d'être majorées en cas d'insuffisance rénale [13, 14].

La mesure des métanéphrines fractionnées urinaires est un dosage des formes totales (libres et conjuguées), mesurées après hydrolyse acide. Elles sont environ 100 fois plus concentrées que les métanéphrines totales plasmatiques [13].

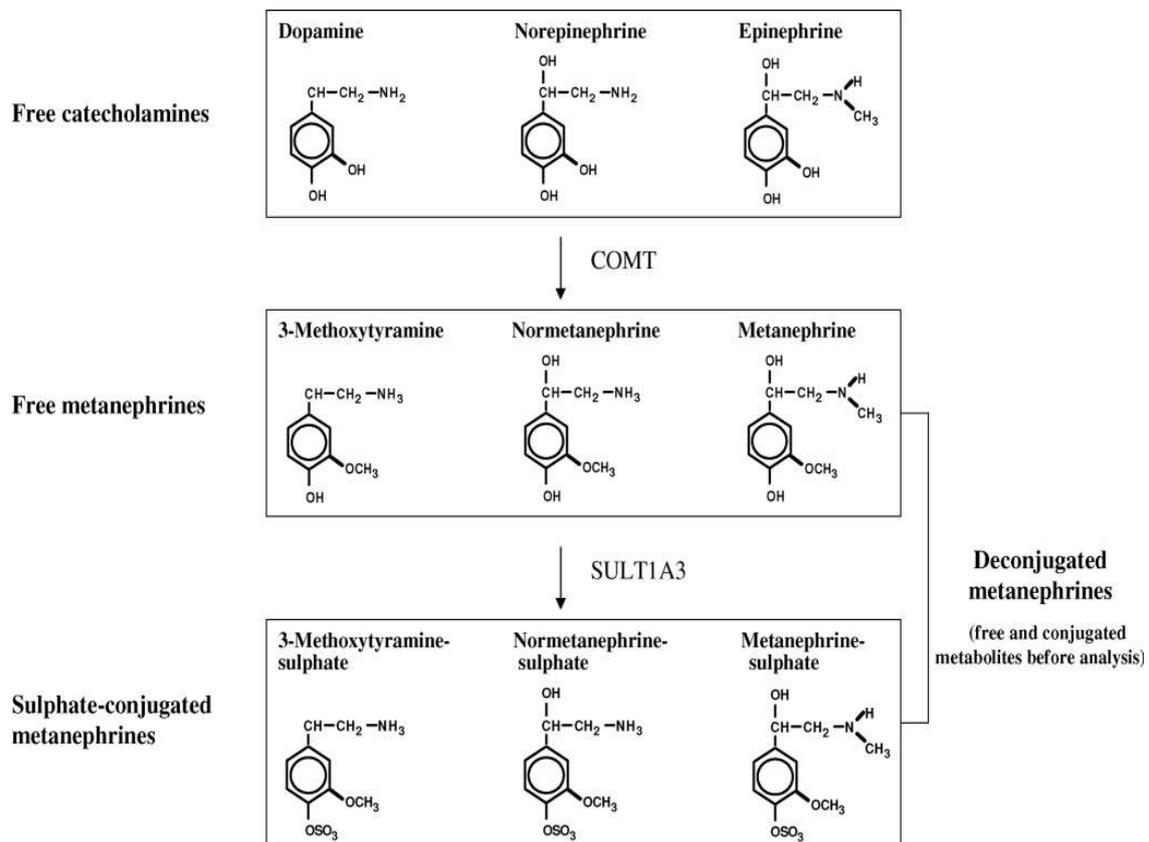


Figure 1 : diagramme simplifié représentant le métabolisme des catécholamines en métanéphrines libres et sulfoconjuguées avant analyse.

(COMT : catéchol-O-méthyltransférase ; SULT1A3 : sulfotransférase isoenzyme 1A3).

Illustration tirée de l'article de de Jong et al. (*J Clin Endocrinol Metab.* 2009) [15].

### 1.3.1). Métanéphrines libres plasmatiques et patients à haut risque

Les recommandations actuelles pour le dépistage biologique initial du PHEO et du PGL laissent le choix entre les métanéphrines libres plasmatiques ou les métanéphrines fractionnées urinaires [1].

Néanmoins, il est maintenant bien établi (depuis plusieurs années) de la supériorité des métanéphrines libres plasmatiques pour les individus à haut risque, avec une forte suspicion de développer un PHEO et/ou PGL (syndrome génétique, antécédent de PHEO/PGL, imagerie suggestive), du fait de leur plus haute sensibilité diagnostic [16-22].

Les métanéphrines libres plasmatiques offrent ainsi une sensibilité et spécificité plus élevées (proches de 100 %) comparées aux autres tests, chez les patients prédisposés génétiquement au PHEO et/ou PGL [19, 20].

Elles présentent de plus l'avantage d'être peu sensibles à l'insuffisance rénale [14], ne nécessitent pas d'étape d'hydrolyse et permettent de s'affranchir d'un recueil urinaire (sur 24h) parfois difficile [13].

Les faux négatifs sont rares mais peuvent être évoqués dans un contexte de très petite tumeur (< 1 cm), de tumeur nécrotique ou encore de l'absence de synthèse ou métabolisme des catécholamines par la tumeur [2].

### 1.3.2). Interférences pré-analytiques et variations de concentrations

On distingue classiquement trois causes principales de facteurs pré-analytiques pouvant interférer avec le dosage des métanéphrines : les états/situations qui augmentent l'activité physiologique du système sympathique, l'alimentation et les interférences médicamenteuses/pharmacologiques [13].

Les états et situations qui augmentent l'activité sympathique sont par exemple le stress, l'exercice physique, la posture, l'hypoglycémie et certaines comorbidités (insuffisance cardiaque, SAOS...) [23].

L'alimentation peut avoir un impact en augmentant les concentrations de MT libres et totales et dans une moindre mesure de NMN totales ; mais pas sur les NMN libres et les MN libres et totales [15].

Les médicaments et substances d'interférences pharmacologiques (production excessive de catécholamines, inhibition de la recapture, déviation du catabolisme) concernant toutes les techniques analytiques actuelles sont notamment les sympathomimétiques, cocaïne, amphétamine,  $\beta$ -bloquants,  $\alpha_2$ -bloquants, antidépresseurs (tricycliques, IMAO, IRSN) et neuroleptiques [1, 13].

Plusieurs autres paramètres sont également à considérer dans la variation des concentrations en métanéphrines : l'âge (p.ex. enfants, NMN augmente avec l'âge) et le sexe (concentrations plus élevées chez les hommes) [24, 25], l'ethnie (p.ex. asiatiques) [24, 26], un status post adrénaléctomie (diminution de MN, augmentation de NMN) [27], ou encore des variations saisonnières (NMN augmente en hiver) [28].

A noter encore toute l'importance des conditions et techniques de prélèvement des échantillons sanguins [29].

### 1.3.3). Profils biologiques particuliers et monitoring

Les tumeurs héréditaires présentent des profils biologiques sécrétoires particuliers. Il a été constaté que les tumeurs des patients MEN2 et NF1 produisent distinctement de l'adrénaline et de la MN. Par contre, les patients mutés pour VHL ou SDH présentent une sécrétion préférentielle de NMN. Par ailleurs, une production additionnelle ou solitaire de MT peut être observée chez 70 % des sujets SDH-B ou SDH-D. La MT plasmatique serait également un marqueur de malignité [1, 30, 31].

De plus, la répartition des métanéphrines permet dans certains cas d'estimer la taille tumorale (fortement corrélée avec la concentration en NMN plasmatique) et parfois aussi d'en prédire la probable localisation (les PHEO produisant plutôt de la MN ; les PGL exclusivement de la NMN), particulièrement dans les formes sporadiques [30, 32, 33].

Il est actuellement admis que le suivi biologique des patients prédisposés génétiquement au PHEO et/ou PGL devrait se faire au moins annuellement, en principe dès l'âge de 5 ans et avec un suivi à vie (mais qu'en cas de signes et symptômes d'appel chez les patients NF1) [1, 2, 18, 34].

## **1.4). Objectif du travail**

Le laboratoire des catécholamines du CHUV a accumulé depuis 2008 des résultats de dosages répétés en métanéphrines (plasmatiques et urinaires) accompagnés de certaines données cliniques de plus de 2000 patients à travers la Suisse pour détecter le développement d'une tumeur ou d'une récurrence.

Le but de ce travail est d'identifier et caractériser, parmi cette liste, les patients prédisposés génétiquement au PHEO et/ou PGL, afin d'analyser cette série de cas suivis par des dosages répétés de métanéphrines et d'en établir les profils d'évolution biologique.

L'objectif ultérieur serait d'améliorer l'emploi, la portée clinique, l'interprétation et la fréquence optimale du dosage des métanéphrines chez ces patients par un monitoring rationnel (modèles statistiques, variogramme, auto-corrélation, performance, analyse de survie, rapport coût/bénéfice etc.) [35-37].

Le laboratoire des catécholamines pourrait ainsi se baser sur ce travail pour élaborer d'éventuelles recommandations quant au suivi des patients avec prédispositions génétiques au PHEO et/ou PGL.

## 2). MÉTHODE

À partir d'une base de données regroupant 6180 lignes d'analyses biologiques variées (18 paramètres dosés dont catécholamines et métanéphrines) avec quelques informations cliniques de 2163 patients entre 2008 et Août 2015, une sélection de patients potentiellement prédisposés génétiquement au PHEO et/ou PGL a été effectuée, sur la base des informations cliniques existantes et/ou des valeurs biologiques en métanéphrines plasmatiques et urinaires suspectes.

Les patients découverts comme ayant un PHEO, un PGL, un incidentalome et/ou des taux de métanéphrines suspects mais sans prédisposition génétique formellement établie pour un PHEO ou PGL, finalement identifiés comme étant sporadiquement atteints, ont été ultérieurement évincés.

Les patients pour lesquels seules deux lignes de données biologiques étaient disponibles n'ont été conservés qu'en cas de suivi récent (dernier dosage remontant à maximum un an) et/ou intervalle entre les deux dosages d'au moins six mois, ou trois mois en cas d'opération entre les deux dosages.

En cas de doute, la consultation des archives papiers disponibles et des dossiers médicaux informatiques a été effectuée. Les archives papiers consultées étaient disponibles au laboratoire et regroupées sous forme de huit classeurs, trois pour les patients mineurs et cinq pour les patients adultes.

Certains patients absents de la base de données initiales mais identifiés via ces archives papiers comme étant prédisposés génétiquement au PHEO et/ou PGL ont été ajoutés à la base de données en entrant manuellement leurs valeurs biologiques. Il en a été de même pour quelques patients figurant dans l'article de Grouzmann et al. (*PLos One*. 2015) [38], portant sur certains échantillons du laboratoire.

Pour chaque patient sélectionné, une consultation approfondie des archives papiers et des dossiers médicaux informatiques du CHUV (via Soarian et Archimede) a été effectuée, afin de compléter dans la mesure du possible les informations cliniques individuelles en termes d'intervention(s) chirurgicale(s) ou radiothérapeutique(s) sur PHEO et/ou PGL (date et âge du patient), technique(s) radiologique(s) de détection du PHEO et/ou PGL (CT, IRM, scintigraphie, date et âge du patient), taille(s) tumorale(s), ordre d'atteinte familiale (cas index, parents, frère ou sœur atteints) et anamnèse familiale si relevant.

Les patients sélectionnés ont été identifiés par régions géographiques de suivi ambulatoire et/ou hospitalier (CHUV, HUG, Broye, Fribourg, Neuchâtel, Bâle, Berne, Lucerne, St-Gall et Zürich) afin de pouvoir compléter la base de données avec les valeurs biologiques mesurées avant l'année 2008, archivées à part informatiquement par médecins et hôpitaux demandeurs d'analyse. Certaines données ont été converties d'unités (de [pg/mL] en [nmol/L]).

L'identification des patients par région géographique a également pu permettre un complément d'informations par e-mail auprès de certains médecins (notamment pour Genève, Broye, Fribourg, Neuchâtel, Bâle et Berne).

Par ailleurs, une part importante des dosages biologiques ne figurant pas dans la base de données initiales, ces derniers ont été saisis manuellement via les archives papiers et/ou les accès informatiques des laborantines.

Dans la même optique, quelques échantillons plasmatiques conservés au laboratoire ont été ré-analysés pour compléter d'éventuelles données manquantes.

Les dosages urinaires en métanéphrines de la base de données initiales ne figurant qu'en données brutes [nmol], l'ensemble des valeurs urinaires a été complétées en dosage par [nmol/24h] par saisie manuelle via les archives papiers.

D'autre part, les nouveaux dosages biologiques des patients sélectionnés ont encore été introduits pendant dix semaines, soit jusqu'au 15 Novembre 2015.

A noter que l'ensemble des étapes décrites ci-dessus ne s'est pas fait à la suite mais simultanément.

Une nouvelle base de données a ainsi été créée en ne gardant que les patients formellement identifiés comme étant prédisposés génétiquement au PHEO et/ou PGL, avec leurs dosages biologiques en métanéphrines plasmatiques (à savoir 6 paramètres : MN libres et totales, NMN libres et totales, MT libres et totales en [nmol/L]) et urinaires (à savoir 3 paramètres : MN, NMN et MT en [nmol/24h]), disponibles d'Août 2003 au 15 Novembre 2015. Les autres valeurs biologiques de laboratoires n'ont pas été conservées.

Les informations cliniques, précédemment décrites (intervention(s) chirurgicale(s) ou radiothérapeutique(s), technique(s) radiologique(s) de détection, taille(s) tumorale(s), ordre d'atteinte et anamnèse familiale) et obtenues dans la mesure du possible pour chacun de ces patients, ont été incluses dans cette nouvelle base de données.

Les patients ont été classés par catégories génétiques, à savoir MEN2, VHL, SDH, NF1 et triade de Carney.

À partir de cette nouvelle base de données, plusieurs essais graphiques ont été effectués afin de représenter au mieux l'évolution temporelle du profil des six métanéphrines plasmatiques pour chaque patient et séparément pour certains patients les trois métanéphrines urinaires.

Les éventuelles dates d'interventions chirurgicales et/ou radio-thérapeutiques connues ont été représentées en abscisse.

De manière similaire, les données ont aussi été représentées graphiquement en normalisant les valeurs des métanéphrines plasmatiques et urinaires avec les limites supérieures des valeurs de références propres au laboratoire, à savoir au niveau plasmatique 0.85 nmol/L pour les MN libres, 13.45 nmol/L pour les MN totales, 1.39 nmol/L pour les NMN libres, 36.65 nmol/L pour les NMN totales, 0.06 nmol/L pour les MT libres, 4.19 nmol/L pour les MT totales ; et au niveau urinaire 860 nmol/24h (6-16 ans) et 1880 nmol/24h (adultes) pour les MN, 1100 nmol/24h (6-16 ans) et 3800 nmol/24h (adultes) pour les NMN, 1000 nmol/24h (6-16 ans) et 1900 nmol/24h (adultes) pour les MT.

L'intervalle de dosage des différents échantillons biologiques étant individuel à chaque patient, la taille de chacun des graphiques a été ajusté manuellement afin de faire correspondre entre eux l'échelle du temps et pouvoir visuellement comparer les profils d'évolution biologique de façon objective. Les graphiques ainsi obtenus ont ensuite été comparés entre eux.

Une recherche de littérature par PubMed a été effectuée avec l'équation de recherche ci-dessous, complétée par une recherche générale via UpToDate, Revue Médicale Suisse et Google.

« pheochromocytoma\* [tiab] AND metanephrine\* [majr] AND (monitoring, Physiologic OR models, Biological OR disease management OR diagnosis OR diagnostic techniques, Endocrine OR reproducibility of results OR data interpretation, Statistical OR models, Statistical OR statistical distribution) AND (genetic predisposition to disease OR multiple endocrine neoplasia type 2a OR multiple endocrine neoplasia type 2b OR von Hippel-Lindau disease OR neurofibromatoses OR paraganglioma) »

Ce travail a suivi les recommandations en termes de respect et anonymat des données médicales et a été approuvé par la commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD) établie à Lausanne (protocole N° 372/15), avec autorisation d'accès aux dossiers médicaux informatiques du CHUV.

### 3). RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

#### 3.1). Sélection de patients et informations cliniques

##### 3.1.1). Population étudiée

L'annexe 1 regroupe les principales informations cliniques des patients sélectionnés. Le tableau 1 ci-dessous résume ces données par catégories génétiques.

73 patients prédisposés génétiquement au PHEO et/ou PGL ont été retenus. On distingue 36 patients MEN2 (49 %), 19 patients VHL (26 %), 14 patients SDH-B (19 %), 1 patient SDH-D, 2 patients NF1 et 1 patient avec triade de Carney.

L'âge médian au 15.11.2015 est de 36.9 ans (moyenne 38.6 ans ; DS 16.9 ans), 7 patients sont mineurs et 66 sont adultes (âge minimum 10.4 ans ; âge maximum 73.9 ans). 37 sujets sont de sexe féminin contre 36 de sexe masculin.

Un seul patient (P62) est connu pour être décédé, à l'âge de 59.1 ans (Juin 2015), des complications de PGL multiples métastatiques. Il est possible qu'un ou deux des autres patients soient également décédés, bien que cela soit difficile à prouver (absence de données).

Concernant la répartition géographique, 7 patients sont suivis au CHUV, 6 aux HUG, 7 à la Broye, 2 à Neuchâtel, 1 à Fribourg, 12 à Bâle, 10 à Berne, 1 à Lucerne, 20 à St-Gall et 7 à Zürich.

Pour les 73 patients, le nombre moyen de dosages répétés en méthanéphrines plasmatiques est de 6.6 (DS 3.3 ; minimum 2 ; maximum 14).

Pour 20 patients (18 MEN2, 1 VHL et 1 SDH-B), des dosages répétés en méthanéphrines urinaires sont disponibles avec une moyenne de 5.5 dosages (DS 1.5 ; minimum 3 ; maximum 8).

Les graphiques obtenus du profil d'évolution des méthanéphrines plasmatiques en valeurs absolues et en valeurs normalisées aux limites supérieures de référence se trouvent respectivement en annexes 2 et 3.

Les graphiques obtenus du profil d'évolution des méthanéphrines urinaires en valeurs absolues et en valeurs normalisées aux limites supérieures de référence se trouvent respectivement en annexes 4 et 5.

Tableau 1 : population étudiée et informations cliniques principales

Catégorie génétique	Nbre	Sexe		Âge <sup>(1)</sup> moyen [ans] (DS)	1 <sup>ère</sup> Opération <sup>(2)</sup> PHEO/PGL [ans] (DS)	Imagerie <sup>(3)</sup> avant l'opération [mois] (DS)	Taille <sup>(4)</sup> tumorale [cm] (DS)
		F	M				
MEN2	36	16	20	42.4 (15.8)	34.4 (10.7)	2.7 (1.8)	4.1 (1.9)
VHL	19	11	8	34.4 (16.6)	23.4 ( 9.6)	2.8 (2.2)	3.0 (2.0)
SDH	15	8	7	32.0 (17.6)	26.6 (11.5)	2 (1.0)	4.9 (2.4)
NF1	2	1	1	45.8 (11.6)	41.3 (15.3)	3 (0.0)	7.3 (3.2)
Carney	1	1	0	66.6 ( 0.0)	37 ( 0.0)	5 (0.0)	4.3 (0.0)
<b>Total</b>	<b>73</b>	<b>37</b>	<b>36</b>	<b>38.6 (16.9)</b>	<b>30.4 (11.6)</b>	<b>2.7 (1.7)</b>	<b>4.1 (2.2)</b>

<sup>(1)</sup> au 15.11.2015

<sup>(2)</sup> âge moyen lors de la première opération d'un PHEO ou PGL

<sup>(3)</sup> CT, IRM, scintigraphie-MIBG ou PET/CT

<sup>(4)</sup> diamètre tumoral maximal moyen

### 3.1.2). Interventions chirurgicales et radio-thérapeutiques

La moitié (51 %), soit 37 des 73 patients sont connus pour avoir été opérés d'un PHEO et/ou PGL. Il s'agit de 47 % des patients MEN2 (17/36), 53 % des patients VHL (10/19), 47 % des patients SDH (7/15), les 2 patients NF1 (2/2) et le patient avec triade de Carney (1/1).

L'âge moyen de la première opération pour PHEO et/ou PGL est de 30.4 ans (DS 11.6 ans), toutes catégories génétiques confondues. Les patients VHL sont opérés plus jeunes avec une moyenne d'âge de 23.4 ans (DS 9.6 ans), suivi des patients SDH avec une moyenne de 26.6 ans (DS 11.5 ans), des patients MEN2 avec une moyenne de 34.4 ans (DS 10.7 ans) et des patients NF1 opérés en moyenne à 41.3 ans (DS 15.3 ans). Le patient avec triade de Carney a été opéré à 37 ans.

Un peu plus du tiers (41 %), soit 15 de ces 37 patients, ont été opérés une deuxième fois pour un PHEO et/ou PGL. La deuxième opération est survenue sur un intervalle très variable individuellement, entre 2 mois et 30 ans, avec une moyenne de 8.7 ans après la première opération.

2 patients SDH ont été opérés une troisième fois et 2 patients SDH, dont l'un des précédents, ont bénéficié de plusieurs séances de radiothérapies.

Sur les 37 patients opérés, on distingue 19 surrénalectomies (12 MEN2, 4 VHL, 2 NF1, 1 triade de Carney) bilatérales (9/19) ou unilatérales (10/19), 9 adrénalectomies (5 MEN2, 3 VHL, 1 SDH) bilatérales (3/9) ou unilatérales (6/9) et 9 opérations pour des PGL (7 SDH, 1 VHL, 1 triade de Carney).

Pour certains patients, aucun détail opératoire n'a pu être trouvé.

Les autres interventions chirurgicales ou radio-thérapeutiques que celles pour un PHEO et/ou PGL n'ont pas été relevées (p.ex. carcinome médullaire thyroïdien chez les patients MEN2).

La chirurgie par laparoscopie est le traitement de référence du PHEO et du PGL. Celle-ci doit toujours se faire de façon élective et après prémédication (généralement  $\alpha$ -bloquant), pour éviter des complications peropératoires liées aux décharges catécholaminergiques [1, 2].

Les études retrouvent un âge moyen de présentation de PHEO et/ou PGL de respectivement 30 ans chez les patients VHL, 32.4 ans pour les MEN2, 34 ans pour les SDH-B (31.2 ans pour SDH-D) et 40 ans pour les NF1 [8], ce qui confirme globalement la tendance opératoire observée précédemment.

### 3.1.3). Techniques radiologiques de détection

Pour près de deux tiers (70 %) des patients opérés (26/37), des informations sur les techniques radiologiques de détection de PHEO et/ou PGL ont été trouvées. 13 patients ont été investigués par CT (MEN2 principalement), 8 par IRM et 5 par les deux techniques (CT + IRM). De plus, 11 de ces patients ont bénéficié d'une scintigraphie au MIBG et parfois d'un FDG-PET/CT.

Les cas les plus complexes, à savoir patients SDH avec PGL multiples métastatiques, ou avec triade de Carney, ont bénéficié des trois techniques (CT + IRM + scintigraphie).

Le délai moyen entre intervention chirurgicale et mise en évidence de PHEO et/ou PGL par imagerie est de 2.7 mois (DS 1.7 mois ; minimum 3 semaines ; maximum 4 ans, valeur outlier non prise en compte).

Pour plusieurs patients, aucune information radiologique n'a pu être trouvée en raison d'opérations trop anciennes (p.ex. opération en 1983).

Le CT et l'IRM sont les deux techniques radiologiques possible pour localiser une tumeur, après un résultat biologique positif confirmé. L'IRM est recommandée pour les sujets avec un PGL métastatique. Une imagerie fonctionnelle par scintigraphie au MIBG (captage préférentiel par les tissus adrénergiques) fait habituellement partie du bilan initial des PHEO de grande taille ou bilatéraux et des PGL fonctionnels, à la recherche de métastases. En cas de tumeur métastatique connue, le FDG-PET/CT est l'examen de choix. Les patients avec prédispositions génétiques au PHEO et/ou PGL (particulièrement SDH) peuvent parfois bénéficier d'une imagerie périodique, à la recherche de tumeurs [1, 2, 11].

### 3.1.4). Tailles tumorales

Pour trois quarts (73 %) des patients opérés (27/37), des informations sur la taille tumorale des PHEO et/ou PGL ont pu être obtenues. Bien que pour 17 d'entre eux, des données pluridimensionnelles (2D ou 3D) ont été trouvées, seule la taille du diamètre tumoral maximal a été retenue, par souci de comparaison.

En cas de PHEO bilatéral, le diamètre maximal des deux tumeurs a été inclus. Deux patients SDH atteints de PGL multiples métastatiques n'ont pas été inclus, pour cause d'incertitude de diamètre tumoral maximal.

Sur l'ensemble de ces patients, le diamètre tumoral maximal moyen est de 4.1 cm (DS 2.2 cm ; minimum 1.2 cm ; maximum 9.5 cm).

Les patients VHL semblent présenter le diamètre tumoral maximal moyen le plus petit avec 3.0 cm (DS 2.0 cm), suivi des patients MEN2 avec 4.1 cm (DS 1.9 cm), puis le patient avec triade de Carney à 4.3 cm, les patients SDH avec 4.9 cm (DS 2.4 cm) et enfin le diamètre tumoral maximal moyen le plus grand pour les patients NF1 avec 7.3 cm (DS 3.2 cm).

Pour certains patients, aucune information n'a pu être obtenue, notamment pour cause d'opération de longue date.

Plusieurs études ont démontré une corrélation significative entre la concentration des métanéphrines (plasma et urine) et la taille tumorale [30, 32, 33]. Un possible monitoring de l'activité tumorale chez les patients présentant un PHEO et/ou PGL malin a également été démontré (temps de doublement) [33]. Les tumeurs malignes représentent environ 10 à 15 % des PHEO et PGL mais 40 à 70 % des tumeurs chez les patients SDH-B [1, 8]. Une relation claire entre la taille tumorale et les concentrations des métanéphrines n'est cependant pas observée dans ce travail.

Le profil biologique des métanéphrines pourrait également dans certains cas fournir une information sur la possible localisation tumorale [32]. Cette observation concerne cependant exclusivement les formes sporadiques [32] et n'est par ailleurs pas constatée dans ce travail. En effet, une distinction entre PHEO et PGL sur la base des profils biologiques des métanéphrines des patients VHL et SDH n'est pas observée.

### 3.1.5). Anamnèses familiales et génétiques

Les informations trouvées concernant l'anamnèse familiale et l'ordre d'atteinte des patients sélectionnés montrent qu'une très grande majorité d'entre eux ont des parents ou grands-parents préalablement atteints d'un PHEO et/ou PGL.

Néanmoins, quelques patients semblent avoir été identifiés comme étant vraisemblablement le cas index de leur famille, bien que cela reste très difficile à prouver.

La plupart des patients non-opérés pour un PHEO et/ou PGL relèvent d'un suivi familial global.

Certains liens de parenté ont été découverts. À titre d'exemple, le patient P3 est le père du patient P2 et le frère du patient P5, tous les trois ayant des liens de parenté avec les patients P1 et P2. Ainsi, plusieurs membres de plusieurs familles figurent dans la liste des 73 patients sélectionnés.

Quelques informations génétiques ont également pu être obtenues. Ainsi, la mutation du proto-oncogène RET chez les patients MEN2 la plus fréquemment observée concerne le codon 634 de l'exon 11. Les autres mutations observées concernent le codon 618 de l'exon 10, le codon 649 de l'exon 11 et le codon 790 de l'exon 13. Peu d'informations génétiques précises ont été obtenues chez les autres catégories de patients (VHL, SDH, NF1, triade de Carney).

Les informations à ce sujet sont par ailleurs particulièrement complexes et difficiles à obtenir, notamment en raison de lacunes de données et de l'importante dispersion géographiques des patients étudiés sur l'ensemble du territoire suisse.

Des études récentes suggèrent une approche personnalisée de suivi en considérant la mutation spécifique sur le gène muté (p.ex. codon 634 de l'exon 11 du proto-oncogène RET) et le lien entre l'âge d'apparition des tumeurs. Le monitoring des métanéphrines devrait donc prendre en considération la mutation spécifique des patients prédisposés dans l'âge et la cinétique de survenue d'un PHEO et/ou PGL [39].

### 3.2). Monitoring des métanéphrines par catégories génétiques de patients

L'ensemble des profils d'évolution des métanéphrines plasmatiques et urinaires se trouve respectivement en annexes 2-3 et 4-5. Pour chaque catégorie génétique de patients, quelques cas ont été choisis pour illustrer les diverses situations rencontrées.

#### 3.2.1). Patients avec néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (MEN2)

Les figures 2 et 3 représentent l'évolution du profil des métanéphrines plasmatiques du patient 12. Il s'agit d'une femme de 31.3 ans, opérée d'un PHEO à 22.2 ans (2006) et réopérée 5 ans plus tard à 27.2 ans (2011). En observant la figure 3, on s'aperçoit que la MN libre semble être le paramètre le plus adéquat à monitorer pour le suivi du patient. En effet, la MN libre présente l'intervalle de concentration le plus étendu entre les deux opérations, avec une évolution constante précoce et graduelle dans le temps. Les MN libres et totales sont les seuls paramètres à être au-dessus des limites supérieures de référence lors de la deuxième opération. Les figures 4 et 5 représentent l'évolution du profil des métanéphrines urinaires de ce même patient. Bien que moins de dosages aient été faits, la MN semble également être le paramètre urinaire le plus adéquat à monitorer.

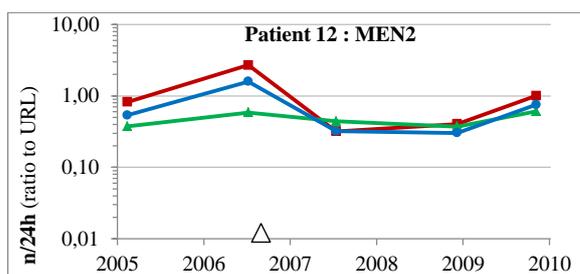
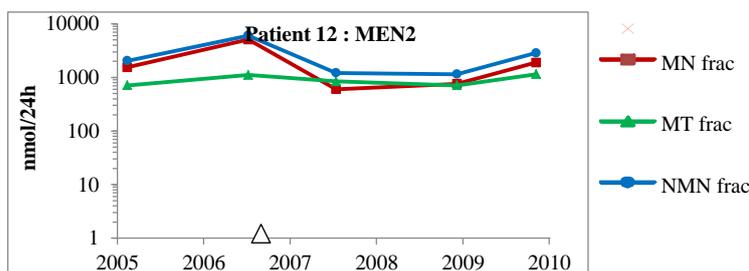
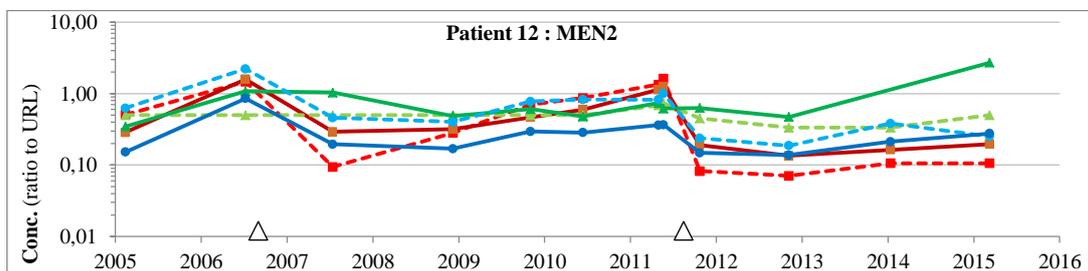
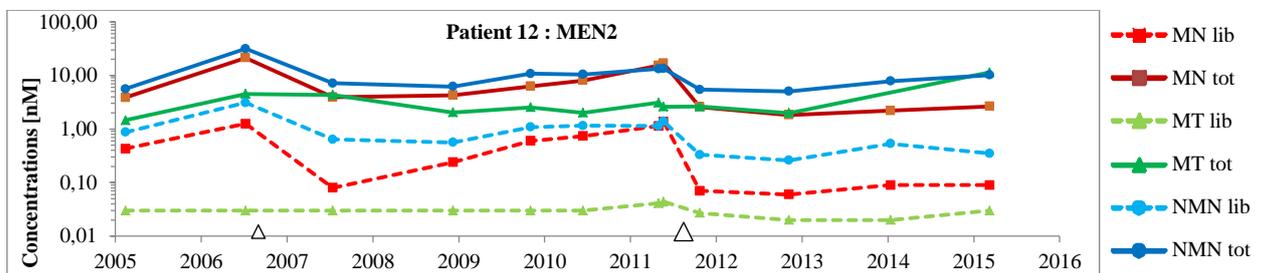


Figure 5 : métanéphrines urinaires en valeurs normalisées, P12

Les figures 6 et 7 représentent l'évolution du profil des métanéphrines plasmatiques du patient 18. Il s'agit d'une femme de 66.0 ans, opérée d'un PHEO bilatéral à 57.4 ans (2007) par surrenalectomie (SREC). Par analogie au patient P12, on constate que ce sont les MN libres et totales qui présentent le profil d'évolution le plus intéressant à monitorer. Par ailleurs, on remarque que les MT et NMN libres et totales ne présentent qu'une faible différence de concentrations après l'opération par SREC.

Les figures 8 et 9 représentent l'évolution du profil des métanéphrines urinaires de ce même patient sur une plus longue période d'années. La MN montre une nette diminution de concentration post-opératoire, alors que la MT et NMN semblent n'avoir aucun intérêt de suivi, en restant inchangées dans le temps.

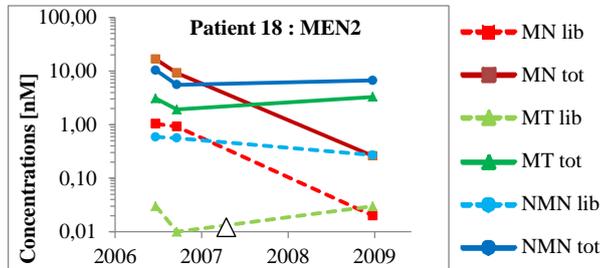


Figure 6 : métanéphrines plasmatiques en valeurs absolues, P18

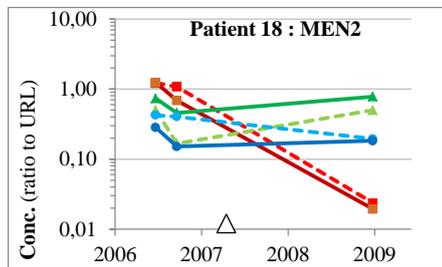


Figure 7 : métanéphrines plasmatiques en valeurs normalisées, P18

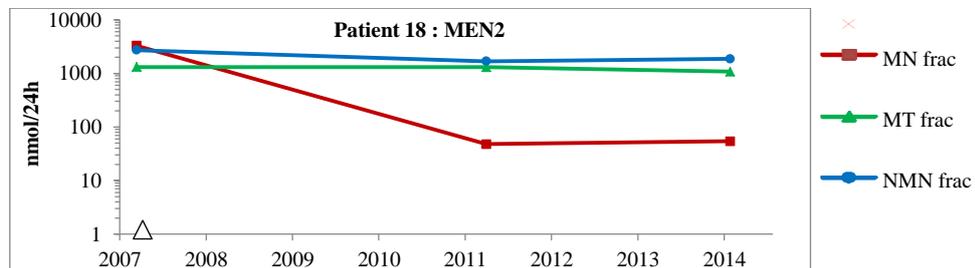


Figure 8 : métanéphrines urinaires en valeurs absolues, P18

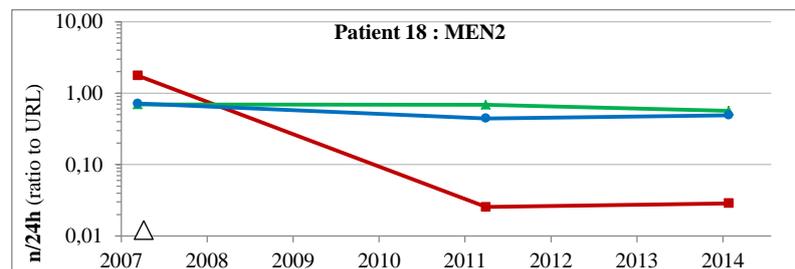


Figure 9 : métanéphrines urinaires en valeurs normalisées, P18

Les figures 10 et 11 représentent l'évolution du profil des métanéphrines plasmatiques du patient 20. Il s'agit d'un homme de 46.5 ans, opéré d'un PHEO droite à 34 ans (2003) puis d'un PHEO gauche à 42.3 ans (2011), les deux fois par SREC.

Les MN libres et totales montrent une chute drastique des concentrations post-opératoires après la deuxième SREC, alors que les MT et NMN restent relativement inchangées. Une fois de plus, la MN libre semble être le paramètre de choix à monitorer chez ce patient. À noter les taux plasmatiques post-opératoires en MN libres extrêmement bas et stables, étant donné l'ablation des deux glandes surrénales chez ce patient.

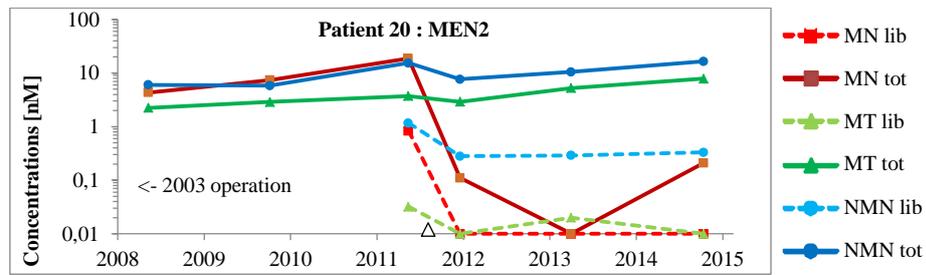


Figure 10 : métanéphrines plasmatiques en valeurs absolues, P20

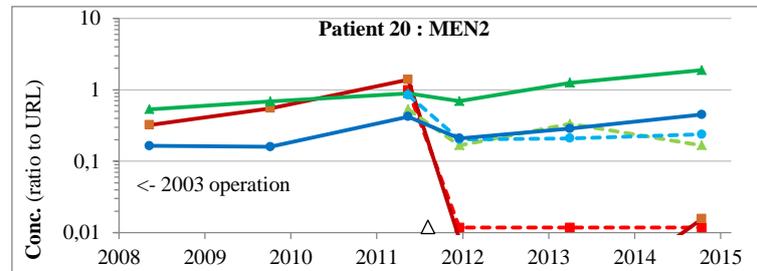


Figure 11 : métanéphrines plasmatiques en valeurs normalisées, P20

Les figures 12 et 13 représentent l'évolution du profil des métanéphrines plasmatiques du patient 22. Il s'agit d'un homme de 28.8 ans, opéré d'un PHEO gauche à 20.9 ans. Un nouveau PHEO a été mis en évidence chez ce patient par imagerie fin 2015 à 28.6 ans. Une nouvelle opération devait être prévue fin 2015 à début 2016.

Ce patient est le premier enfant d'une fratrie de quatre dont trois sont atteints, tout comme la mère, de la mutation du codon 634 de l'exon 11 du proto-oncogène RET, qui est la mutation la plus fréquemment observée chez les patients MEN2 (92.8 %) [39].

Ce patient présente donc une récurrence de PHEO et, une fois encore, la MN libre semble être le marqueur de choix pour un suivi chez le patient. En effet, la MN libre est le seul marqueur à présenter une augmentation constante, graduelle et précocement depuis 2009. La MN totale présente également un profil de suivi intéressant mais ce dernier semble être moins précoce (2010) et surtout moins régulier (fluctuations vers le bas en 2011 et 2012).

Les MT et NMN libres et totales présentent des profils de suivi moins intéressants. La MT totale, bien que dosée, tout comme les MN, au-dessus des limites supérieures de référence en 2015, présente un profil d'évolution moins flagrant et surtout moins précoce (2011).

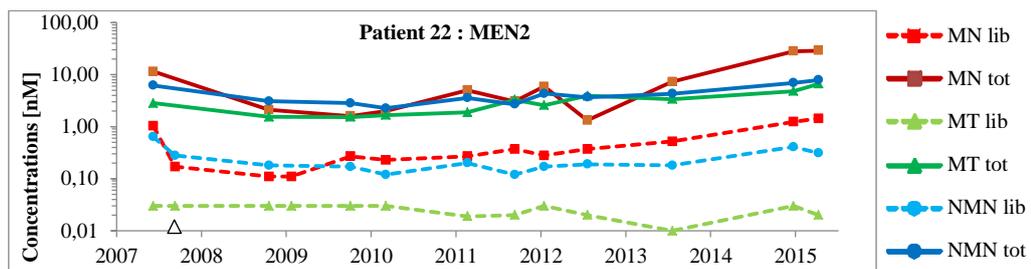


Figure 12 : métanéphrines plasmatiques en valeurs absolues, P22

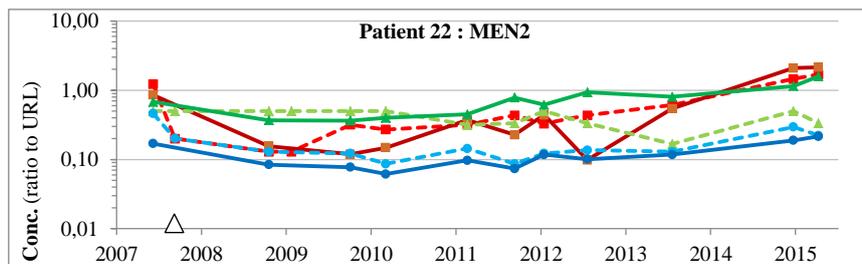


Figure 13 : métanéphrines plasmatiques en valeurs normalisées, P22

Les figures 14 et 15 représentent l'évolution du profil des mélanéphrines plasmatiques du patient 24. Il s'agit d'une femme de 50.2 ans, opérée par adrénalectomie d'un PHEO gauche à 43.6 ans (2009) et réopérée sept mois plus tard par SREC à 44.3 ans.

Cette patiente présente une autre mutation (codon 618, exon 10 du proto-oncogène RET) que celle du patient P22. Cette différence de mutation pourrait peut-être expliquer la différence d'âge d'atteinte par PHEO entre ces deux patients (43.6 ans versus 20.9 ans pour le P22) [39].

Par analogie aux patients précédents, ce sont toujours les MN, et plus particulièrement la MN libre, qui présentent les profils de suivi les plus intéressants et par conséquent le(s) paramètre(s) de choix à monitorer.

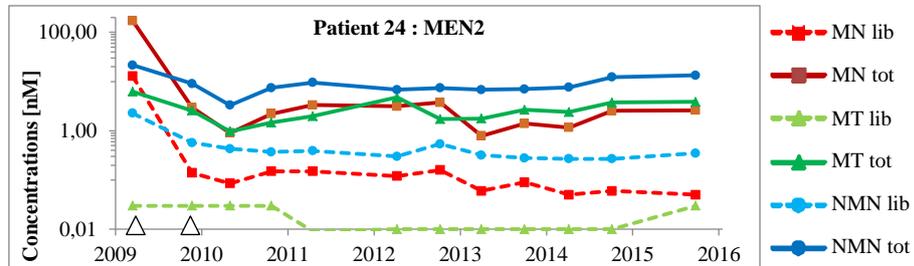


Figure 14 : mélanéphrines plasmatiques en valeurs absolues, P24

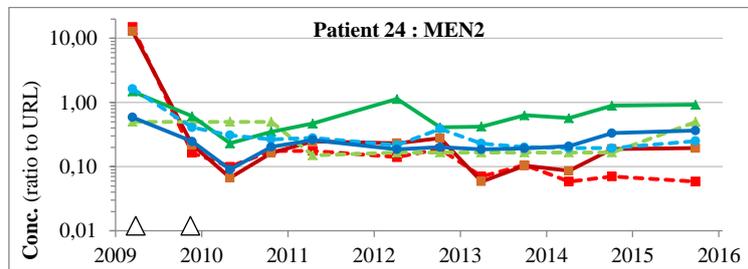


Figure 15 : mélanéphrines plasmatiques en valeurs normalisées, P24

Les figures 16 et 17 représentent l'évolution du profil des mélanéphrines plasmatiques du patient 30, une femme de 30.2 ans. Ce patient illustre le cas d'un sujet non opéré d'un PHEO et suivi de longue date dans le cadre familial (mutation au niveau de l'exon 10 du proto-oncogène RET, codon non précisé).

Les figures 18 et 19 représentent l'évolution du profil des mélanéphrines urinaires disponibles.

Ce patient présente des paramètres biologiques annuels en dessous des valeurs supérieures de référence depuis plus de dix ans, sans signe biologique faisant suspecter un éventuel PHEO pour l'instant. A noter notamment, la MN libre globalement stable de 2003 à 2015.

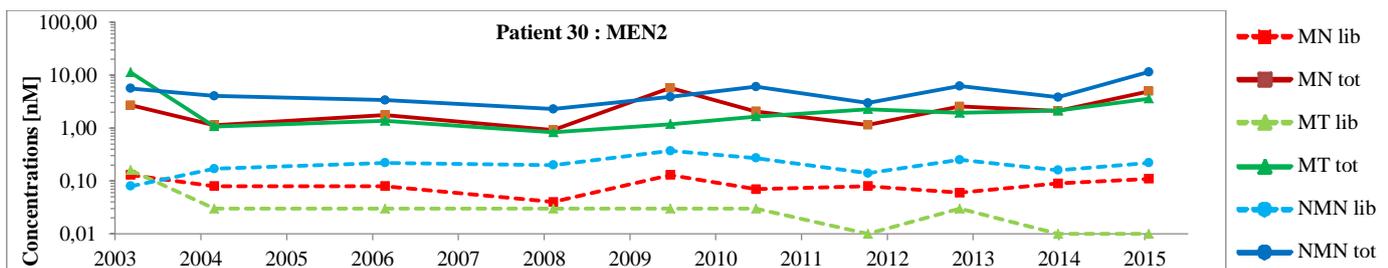


Figure 16 : mélanéphrines plasmatiques en valeurs absolues, P30

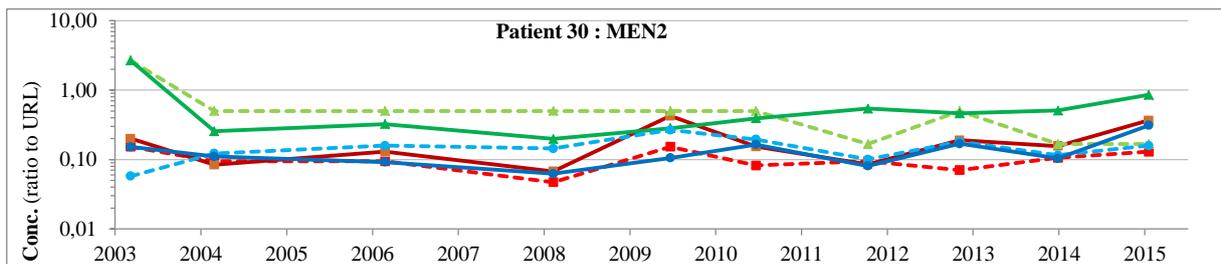


Figure 17 : mélanéphrines plasmatiques en valeurs normalisées, P30

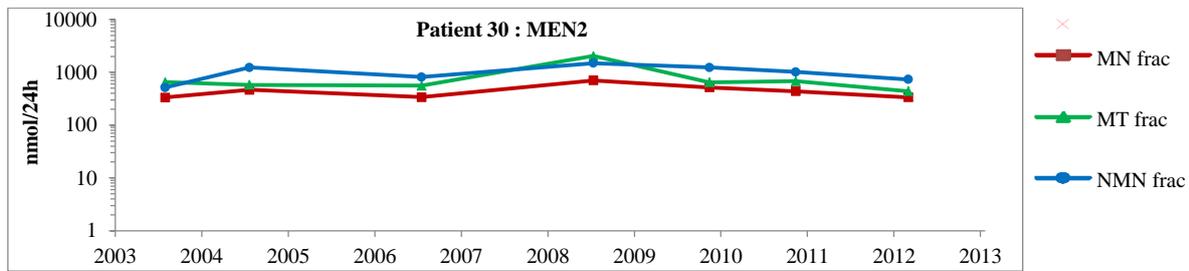


Figure 18 : métanéphrines urinaires en valeurs absolues, P30

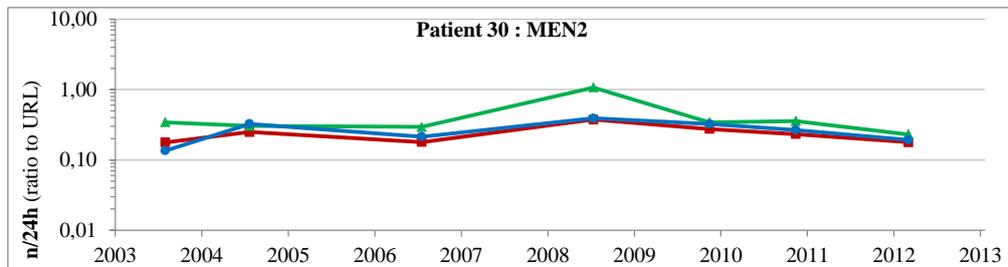


Figure 19 : métanéphrines urinaires en valeurs normalisées, P30

Les quelques cas présentés ci-dessus, démontrent que la MN libre plasmatique semble être le paramètre de choix à monitorer pour la survenue ou récurrence d'un PHEO chez les patients MEN2.

Cette constatation peut se vérifier en observant l'ensemble des profils d'évolution des métanéphrines plasmatiques chez les patients MEN2 opérés ou connus pour un PHEO (annexes 2 et 3).

Il n'existe pas suffisamment de données et profils en métanéphrines urinaires pour confirmer l'intérêt de la MN fractionnée, bien que cette dernière puisse être une alternative intéressante aux dosages plasmatiques.

Concernant l'intervalle temporel de suivi biologique, les annexes 2 et 3 nous montrent que pour la plupart des patients, le dosage des métanéphrines plasmatiques se fait de façon annuelle. Quelques individus ont un suivi plus rapproché, deux fois par an, ou lors de situations péri-opératoires de PHEO.

Les études montrent qu'environ 50 % des patients MEN2 développent un PHEO, très rarement un PGL [1, 2]. L'âge moyen de présentation tumoral se situe entre 30 et 40 ans mais peut varier de 15 à 70 ans [8].

Les PHEO peuvent être d'emblée bilatéraux et on estime qu'environ 50 % des patients MEN2 présentant un PHEO unilatéral développeront une tumeur controlatérale sur une période de 8 à 10 ans [8], d'où l'intérêt d'un suivi régulier.

Eisenhofer et al. [30, 31] ont démontré que les PHEO des patients MEN2 présentent un profil biologique avec sécrétion augmentée en MN. Les profils d'évolution des métanéphrines obtenus dans le cadre de ce travail semblent confirmer le choix de la MN libre plasmatique comme biomarqueur le plus adéquat pour un suivi chez les patients MEN2. Un monitoring rationnel de ce paramètre pourrait à lui seul permettre d'identifier un PHEO ou une récurrence de façon plus précoce.

Toutefois, il semblerait que le type de mutation spécifique du proto-oncogène RET devrait être pris en considération à l'avenir pour affiner ce monitoring (âge et cinétique de survenue tumorale) [39].

### 3.2.2). Patients avec maladie de von Hippel-Lindau (VHL)

Les figures 20 et 21 représentent l'évolution du profil des méthanéphrines plasmatiques du patient 36. Il s'agit d'une femme de 19.1 ans, opérée récemment d'un PHEO à 18.7 ans (2015).

Les NMN libres et totales semblent être les marqueurs les plus intéressants à monitorer chez ce patient avec des concentrations en élévation constante et graduelle depuis 2012, franchissant les limites supérieures de référence en 2015 (voir figure 21). Les deux derniers dosages ont été mesurés respectivement un jour avant et un jour après l'opération. On remarque l'intervalle de concentrations particulièrement marqué de la NMN libre en pré- et post-opératoire (figure 20). La NMN libre paraît ainsi être le paramètre de choix à monitorer.

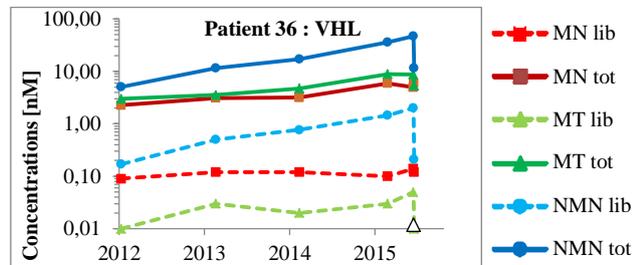


Figure 20 : méthanéphrines plasmatiques en valeurs absolues, P36

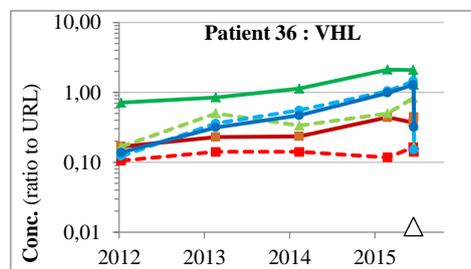


Figure 21 : méthanéphrines plasmatiques en valeurs normalisées, P36

Les figures 22 et 23 représentent l'évolution du profil des méthanéphrines plasmatiques du patient 46. Il s'agit d'un homme de 73.9 ans, pour lequel un PHEO malin avec plusieurs métastases osseuses ont été mis en évidence par imagerie vers l'âge de 69 ans (2011), sans opération prévue.

Les NMN libres et totales semblent aussi être les marqueurs de choix à monitorer chez ce patient avec des concentrations en élévation constante et graduelle depuis 2011, au-dessus des limites supérieures de référence.

La MT totale présente un profil similaire mais de façon moins marquée, alors que les MN libres et totales restent de façon constante dans les normes.

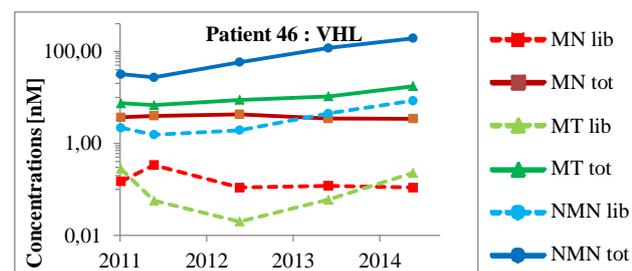


Figure 22 : méthanéphrines plasmatiques en valeurs absolues, P46

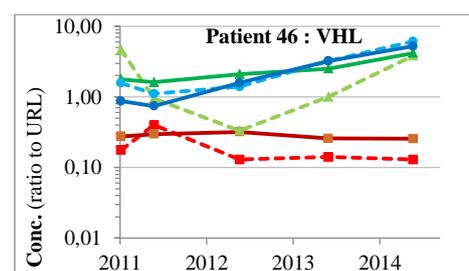


Figure 23 : méthanéphrines plasmatiques en valeurs normalisées, P46

Les figures 24 et 25 représentent l'évolution du profil des métanéphrines plasmatiques du patient 50, une femme de 20.4 ans. Ce patient illustre le cas d'un sujet non opéré d'un PHEO et suivi de longue date dans le cadre familial (père atteint). Il s'agit du seul patient VHL pour lequel un suivi par dosages répétés en métanéphrines urinaires est disponible, représenté sur les figures 26 et 27.

Ce patient présente des paramètres biologiques annuels stables et en dessous des valeurs supérieures de référence depuis plusieurs années, sans signe biologique faisant suspecter un éventuel PHEO pour l'instant.

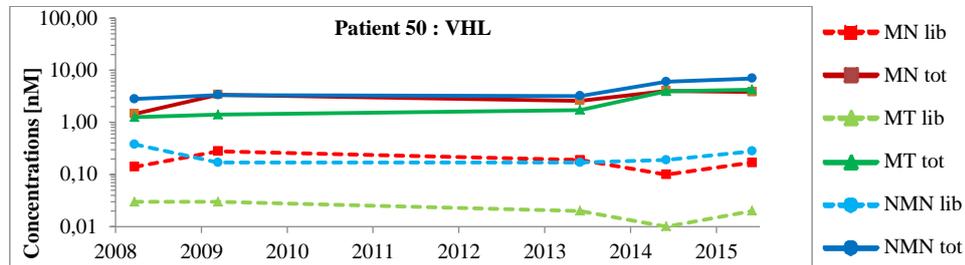


Figure 24 : métanéphrines plasmatiques en valeurs absolues, P50

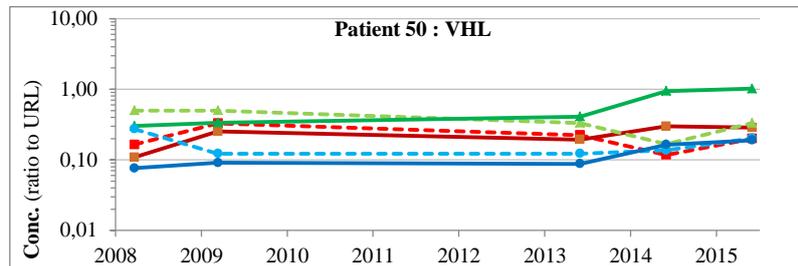


Figure 25 : métanéphrines plasmatiques en valeurs normalisées, P50

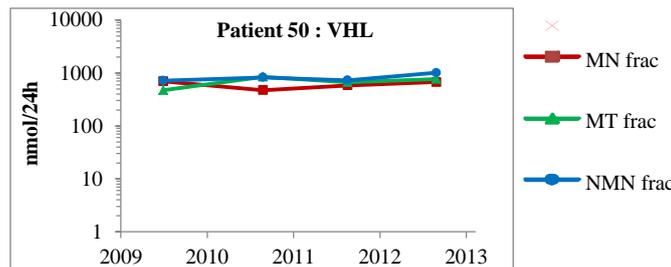


Figure 26 : métanéphrines urinaires en valeurs absolues, P50

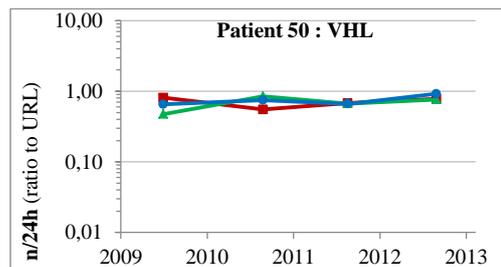


Figure 27 : métanéphrines urinaires en valeurs normalisées, P50

Les figures 28 et 29 représentent l'évolution du profil des métanéphrines plasmatiques du patient 53. Il s'agit d'un homme de 33.0 ans, opéré d'un PHEO bilatéral à 27.0 ans (2009) par SREC partielle à gauche et complète à droite. Ce patient a été réopéré à 30.7 ans (2013) d'un PGL.

Par analogie aux patients P36 et P46, la NMN semble être le marqueur de choix au monitoring biologique du patient. La NMN libre présente en particulier l'intervalle de concentrations normalisées le plus marqué. Les taux post-opératoires très bas en MN libres et totales peuvent s'expliquer par l'opération par SREC bilatérale.

Concernant la survenue d'un PGL, opéré en 2013 chez ce patient, les seuls marqueurs pouvant en révéler sa survenue semblent être les MT libres et totales, avec une élévation entre 2012 et 2013. Etant donné qu'il s'agit du seul patient VHL connu pour un PGL, cette observation n'est pas possible à comparer.

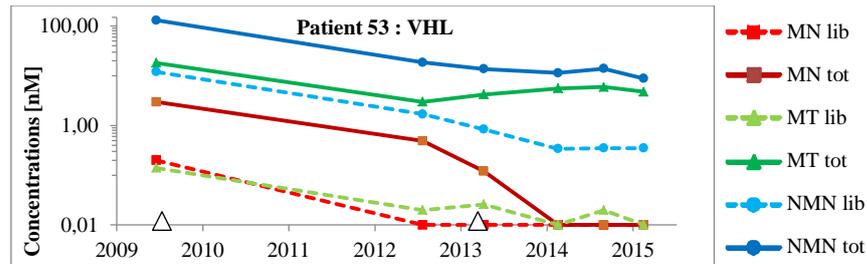


Figure 28 : métanéphrines plasmatiques en valeurs absolues, P53

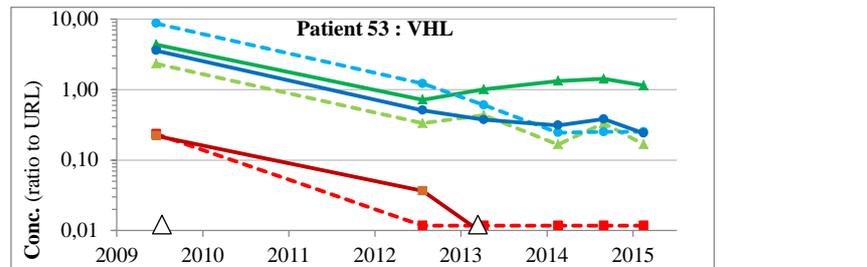


Figure 29 : métanéphrines plasmatiques en valeurs normalisées, P53

Les quelques cas présentés ci-dessus, démontrent que la NMN plasmatique, plus particulièrement sous sa forme libre, semble être le paramètre de choix à monitorer pour la survenue ou récurrence d'un PHEO chez les patients VHL.

Cette constatation peut se vérifier en observant l'ensemble des profils d'évolution des métanéphrines plasmatiques chez les patients VHL opérés ou connus pour un PHEO (annexes 2 et 3).

Un seul patient VHL (P53) est connu pour un PGL. La MT paraît être le paramètre le plus adéquat à monitorer dans ce cas, bien que cela ne puisse pas être vérifié.

Concernant les métanéphrines urinaires, il n'existe pas suffisamment de données pour en tirer une conclusion.

Les annexes 2 et 3 nous montrent également que la plupart des patients ont un suivi biologique par dosage des métanéphrines plasmatiques de façon annuelle. Quelques individus ont un suivi plus rapproché, deux fois par an, ou lors de situations péri-opératoires de PHEO (ou PGL).

Il a été démontré que les PHEO ou PGL des patients VHL présentent un profil biologique à prédominance augmentée en NMN [30, 31].

Les profils d'évolution des métanéphrines obtenus dans le cadre de ce travail semblent confirmer le choix de la NMN libre plasmatique comme biomarqueur idéal en vue d'un suivi chez ces patients.

Il est estimé qu'environ 10 à 20 % des patients VHL développent un PHEO et/ou PGL [2, 8, 12]. Ceux-ci surviennent par ailleurs en moyenne à un âge plus jeune que pour les autres catégories génétiques de patient [8, 12], d'où l'intérêt d'un suivi biologique précoce chez ces patients.

Un monitoring rationnel de la NMN libre plasmatique chez les sujets VHL pourrait ainsi permettre d'identifier une tumeur de façon plus précoce.

### 3.2.3). Patients avec syndromes des paragangliomes héréditaires (SDH)

Les figures 30 et 31 représentent l'évolution du profil des métanéphrines plasmatiques du seul sujet SDH-D, le patient 54. Il s'agit d'un homme de 35.3 ans, opéré à 20 ans (2001) pour des PGL multifocaux avec métastases multiples. Ce patient a été réopéré à 27 ans (2008) et a bénéficié par la suite de radiothérapies dès 28 ans (losanges noirs).

Il est difficile de s'exprimer sur la base des mesures disponibles, étant donné l'absence de dosages en métanéphrines avant les opérations. La figure 31 montre des MT libres et totales au-dessus des limites supérieures de référence, la forme totale de façon constante et la forme libre de façon très fluctuante.

Les MN et NMN libres et totales se situent en dessous des limites supérieures de référence.

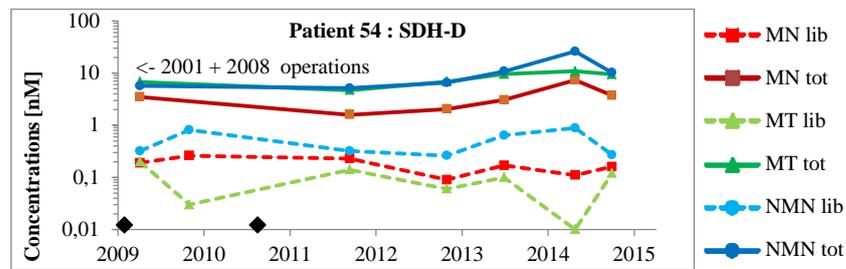


Figure 30 : métanéphrines plasmatiques en valeurs absolues, P54

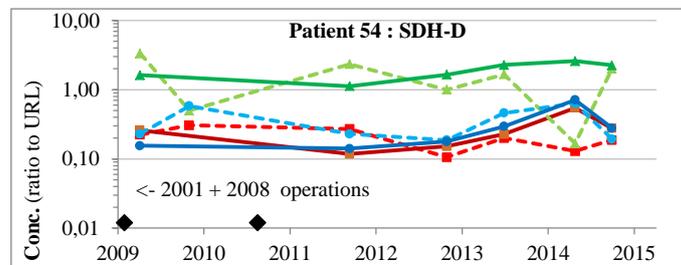


Figure 31 : métanéphrines plasmatiques en valeurs normalisées, P54

Les figures 32 et 33 représentent l'évolution du profil des métanéphrines plasmatiques du patient 58. Il s'agit d'une femme de 27.5 ans, opérée à 20.9 ans (2009) d'un PGL abdominal particulièrement grand (7.5 cm de diamètre maximal). Ce patient illustre le cas d'une probable récurrence tumorale, avec des taux en MT et NMN en constante progression.

Sur la figure 33, on remarque les taux normalisés particulièrement élevés en MT libres et totales avant l'opération et des valeurs au-dessus des limites supérieures de référence depuis 2013 pour la forme totale. De plus, la MT totale semble présenter une augmentation graduelle et précoce depuis 2009 déjà, faisant d'elle le paramètre probablement le plus adéquat à monitorer chez ce patient.

Les NMN libres et totales présentent également un profil de suivi intéressant mais de façon moins précoce (2010-11). Les MN libres et totales présentent un profil normalisé globalement stable, dans les normes de référence et ceci même avant l'opération.

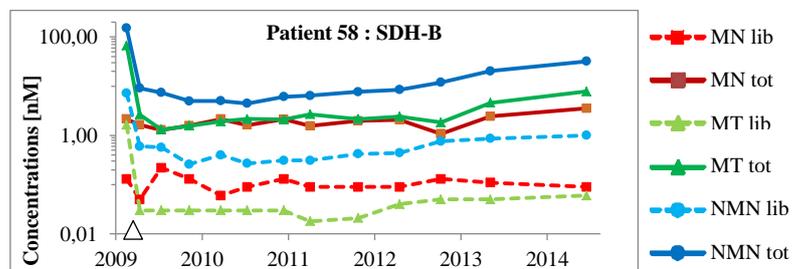


Figure 32 : métanéphrines plasmatiques en valeurs absolues, P58

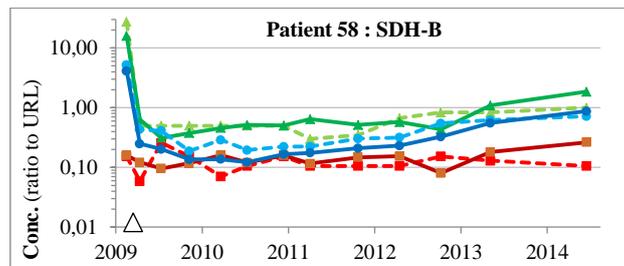


Figure 33 : métanéphrines plasmatiques en valeurs normalisées, P58

Les figures 34 et 35 représentent l'évolution du profil des métanéphrines plasmatiques du patient 62. Il s'agit d'une femme décédée de multiples PGL métastatiques à l'âge de 59.1 ans (Juin 2015), opérée à 48.4 ans (2004) d'un PGL abdominal et réopérée à 57.0 ans (2013) d'un PGL cervical.

Ce patient présente en 2015 des concentrations en MT et NMN extrêmement élevées, respectivement à 603, 663 ; et 136, 133 fois les valeurs supérieures de référence pour la MT libre, totale ; et la NMN libre, totale.

Les MT, en particulier la forme libre, présentent l'intervalle de concentrations normalisées le plus important et paraissent ainsi faire figure de paramètre de choix à monitorer chez ce patient.

Les NMN libres et totales présentent également un profil de suivi intéressant mais de façon moins marquée. Les MN libres et totales, avec un profil globalement stable et dans les normes de référence, ne semblent pas avoir d'intérêt dans le suivi biologique de ce patient.

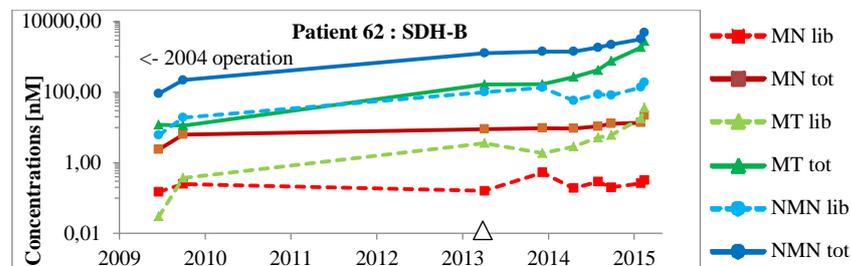


Figure 34 : métanéphrines plasmatiques en valeurs absolues, P62

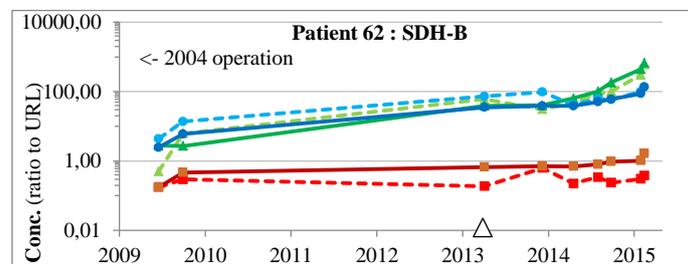


Figure 35 : métanéphrines plasmatiques en valeurs normalisées, P62

Les figures 36 et 37 représentent l'évolution du profil des métanéphrines plasmatiques du patient 64. Il s'agit d'une femme de 43.2 ans, connue depuis 2004 pour un PGL malin pluri-métastatiques et opérée à plusieurs reprises, à 31.6 ans (2004), 34.3 ans (2006) et 40.5 ans (2013). Ce patient a également bénéficié de plusieurs séances de radiothérapies et radiofréquence (losanges noirs).

La NMN libre semble être le paramètre le plus adéquat à monitorer chez ce patient. Il s'agit du seul paramètre à présenter une diminution de concentration après les trois opérations, notamment après la deuxième (fin 2006).

La MT libre présente un profil de suivi intéressant entre les deux dernières opérations, avec un intervalle de concentrations normalisées particulièrement important (figure 37).

Par analogie aux patients SDH précédents, la MN semble n'avoir que peu d'intérêt dans le suivi de ce patient.

Le patient 64 est le seul de la catégorie SDH pour lequel un suivi par dosages répétés en métanéphrines urinaires est disponible, représenté sur les figures 38 et 39. Bien que les profils urinaires des trois paramètres soient superposables, la NMN fractionnée semble être le paramètre urinaire le plus intéressant pour un suivi chez ce patient.

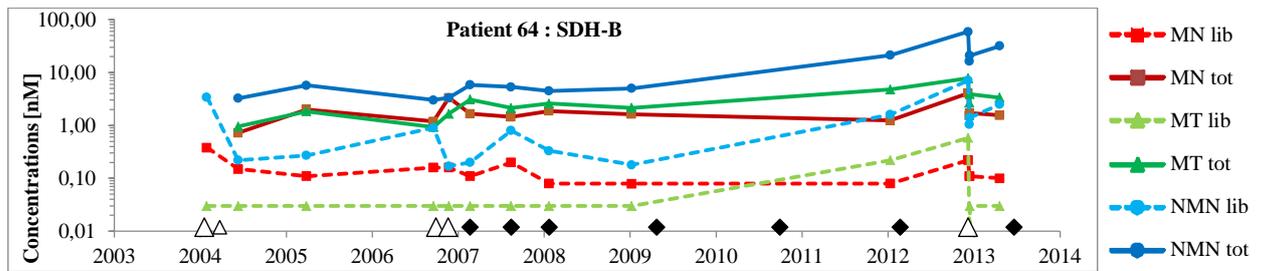


Figure 36 : métanéphrines plasmatiques en valeurs absolues, P64

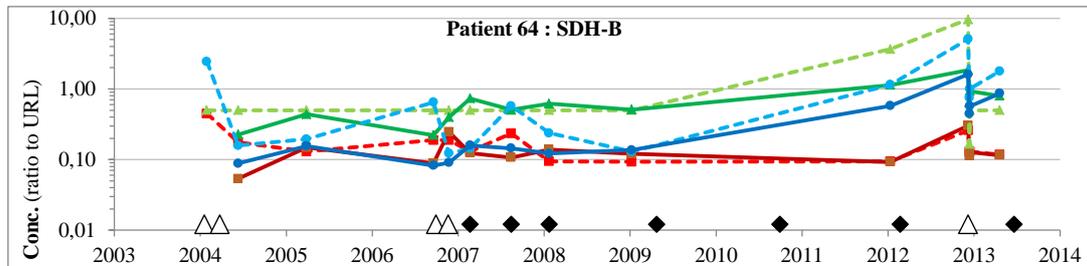


Figure 37 : métanéphrines plasmatiques en valeurs normalisées, P64

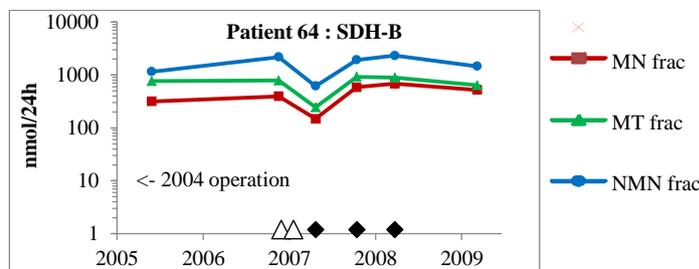


Figure 38 : métanéphrines urinaires en valeurs absolues, P64

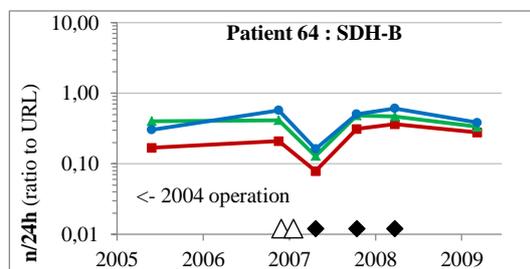


Figure 39 : métanéphrines urinaires en valeurs normalisées, P64

Les figures 40 et 41 représentent l'évolution du profil des métanéphrines plasmatiques du patient 66, un adolescent de 14.5 ans. Ce patient illustre le cas d'un sujet non opéré d'un PGL (ou PHEO) et suivi de longue date dans le cadre familial (père opéré d'un PGL aortique à 31.9 ans ; son frère n'est par contre pas atteint).

Ce patient présente des paramètres biologiques annuels en dessous des valeurs supérieures de référence depuis ces six ans, sans signe biologique faisant concrètement suspecter un éventuel PGL pour l'instant.

Un suivi attentif de l'évolution des MT et NMN libres et totales sera effectué chaque année chez ce patient.

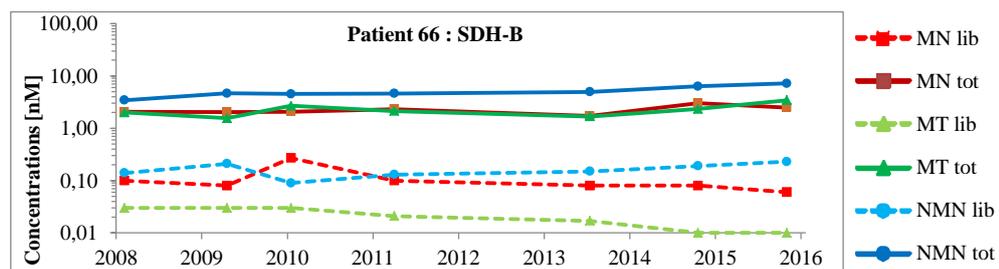


Figure 40 : métanéphrines plasmatiques en valeurs absolues, P66

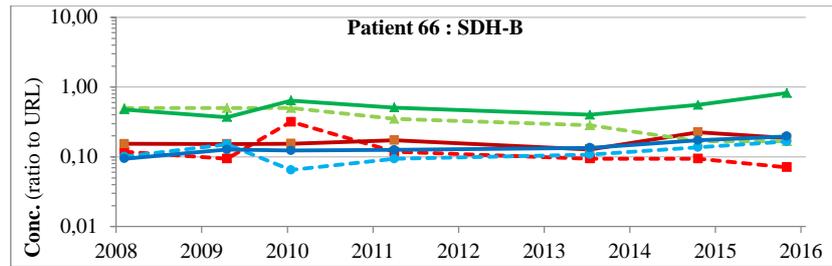


Figure 41 : métanéphrines plasmatiques en valeurs normalisées, P66

Les quelques cas présentés ci-dessus, nous montrent que la combinaison des MT et NMN libres et totales plasmatiques semble être le meilleur moyen de monitorer les patients SDH pour à la survenue ou récurrence d'un PGL.

Cette constatation peut se vérifier en observant l'ensemble des profils d'évolution des métanéphrines plasmatiques chez les patients SDH opérés ou connus pour un PGL (annexes 2 et 3).

Concernant les métanéphrines urinaires, il n'existe pas suffisamment de données pour en tirer une conclusion.

Les annexes 2 et 3 nous montrent également que la plupart des patients ont un suivi biologique par dosage des métanéphrines plasmatiques de façon annuelle. Quelques individus ont un suivi plus rapproché, deux fois par an, ou lors de situations péri-opératoires de PGL.

Comme pour les patients VHL, il a été démontré que les PGL ou PHEO des patients SDH présentent un profil biologique à prédominance augmentée en NMN [31]. Par ailleurs, une sécrétion additionnelle ou solitaire importante en MT serait caractéristique d'environ 70 % des tumeurs de patients SDH-B et SDH-D. La MT représente ainsi le meilleur biomarqueur pour distinguer les patients SDH des patients VHL [31]. La MT sert également de marqueur de malignité, justement très fréquente chez les patients SDH-B.

Les profils d'évolution des métanéphrines obtenus dans le cadre de ce travail semblent confirmer l'intérêt de combiner NMN et MT plasmatiques (particulièrement sous formes libres) comme biomarqueurs adéquats en vue d'un monitoring rationnel chez les patients SDH.

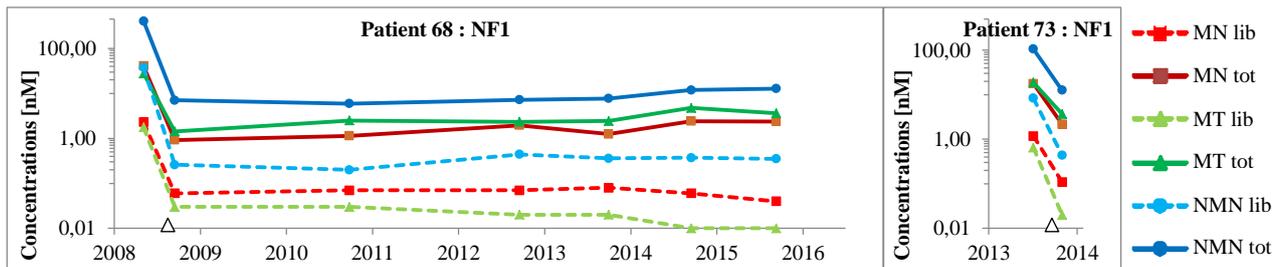
Ce suivi biologique devrait cependant dans certains cas être complété par un suivi radiologique périodique en raison de certains PGL non sécrétant « silencieux » biologiquement [1, 2, 11].

### 3.2.4). Patients avec neurofibromatose de type 1 (NF1)

Les figures 42 et 43 représentent l'évolution du profil des métanéphrines plasmatiques du patient 68. Il s'agit d'une femme de 37.6 ans, connue pour une neurofibromatose de type 1, opérée à 30.5 ans (2008) d'un PHEO à droite particulièrement grand, avec un diamètre tumoral maximum de 9.5 cm.

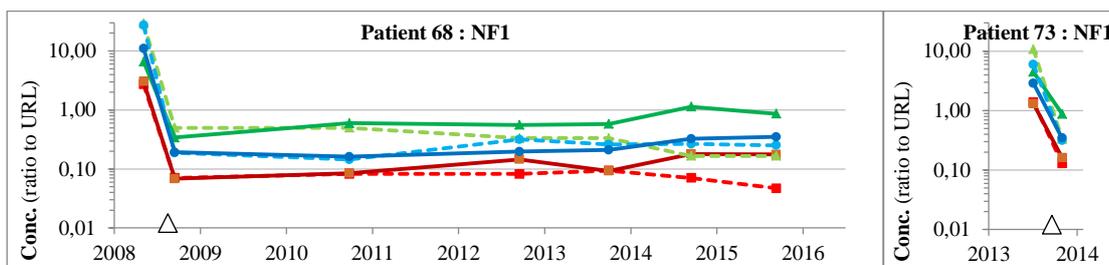
Les figures 42 et 43 montrent un suivi des taux biologiques stables et en dessous des limites supérieures de référence depuis l'opération.

Il est intéressant de relever les taux en NMET libres et MT libres particulièrement élevés avant l'opération, avec respectivement 27.2 fois et 29.5 fois la valeur des limites supérieures de référence de ces marqueurs (voir figure 43). Cette même observation est constatée avec le patient P73, opéré à 52.1 ans (2013) d'un PHEO à droite et pour lequel les taux avant opération en NMET libres et MT libres sont le plus particulièrement élevés (voir figure 45).



Figures 42 et 44 : métanéphrines plasmatiques en valeurs absolues, P68 et P73

Figure 44



Figures 43 et 45 : métanéphrines plasmatiques en valeurs normalisées, P68 et P73

Figure 45

Il n'est pas possible de tirer une conclusion sur la base seule de ces deux patients NF1 opérés d'un PHEO, notamment en raison de l'absence de valeurs biologiques sur plusieurs années avant l'opération.

Néanmoins, leur profil d'évolution en métanéphrines plasmatiques nous montre que l'ensemble des concentrations en métanéphrines diminue de façon importante après l'opération, avec une évolution relativement symétrique des trois paramètres (MN, NMN, MT).

La survenue d'un PHEO ou PGL chez les patients NF1 est beaucoup moins fréquente (environ 1-2 %) que pour les autres catégories génétiques précédentes [1, 8, 12]. Par ailleurs, l'âge moyen de présentation tumorale chez ces patients se fait plus tardivement, autour de 40 ans en moyenne [8].

Ce constat implique une absence de suivi biologique régulier systématique chez les patients NF1 [1]. Ce qui explique probablement la raison pour laquelle seuls deux sujets NF1 figurent parmi les 73 patients sélectionnés.

Eisenhofer et al. [31] ont démontré que les tumeurs des patients NF1 présentent un profil biologique similaire aux patients MEN2, avec une augmentation distincte en MN (contrairement aux patients VHL et SDH).

La MN libre plasmatique devrait ainsi faire office de biomarqueur de choix pour un monitoring rationnel chez les patients NF1, bien que cela ne puisse être confirmé par ce travail.

### 3.2.5). Patient avec triade de Carney

Les figures 46 et 47 représentent l'évolution du profil des métanéphrines plasmatiques du seul sujet connu pour une triade de Carney, le patient 35. Il s'agit d'une femme de 66.6 ans, opérée à 37 ans (1986) d'un PHEO à droite par SREC et également à 51.7 ans (2000) de deux PGL (para-trachéal gauche et para-hilaire rénal gauche).

La figure 46 montre un suivi des taux biologiques globalement stables, en dehors de la MN libre plus labile. La figure 47 démontre un suivi de l'ensemble des valeurs biologiques en dessous des limites supérieures de référence.

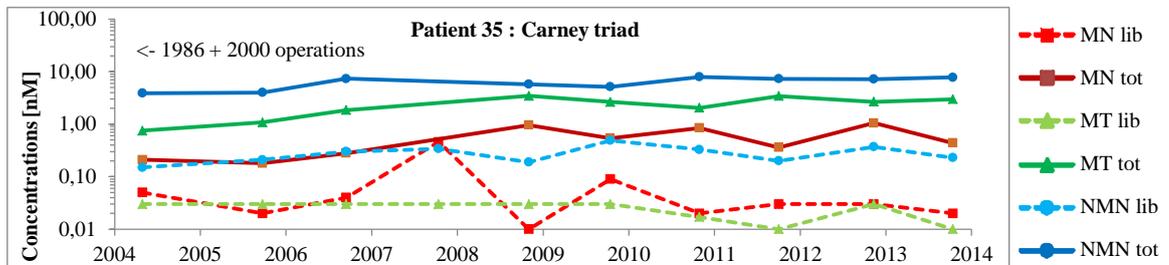


Figure 46 : métanéphrines plasmatiques en valeurs absolues, P35

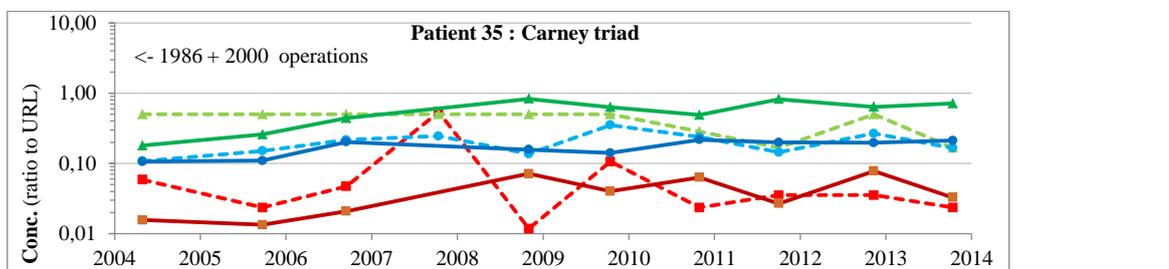


Figure 47 : métanéphrines plasmatiques en valeurs normalisées, P35

Il n'est pas possible de tirer une conclusion sur la base d'un seul patient avec triade de Carney, notamment en raison de l'absence de valeurs biologiques sur plusieurs années avant les opérations.

Néanmoins, ce patient présente l'intérêt de disposer d'un profil de suivi annuel en métanéphrines plasmatiques sur dix années après ses opérations.

Il n'existe actuellement pas de recommandations particulières connues concernant le suivi des métanéphrines chez les patients avec triade de Carney [1, 40].

### 3.3). Limitations de l'étude

Ce travail se base sur un nombre limité de 73 patients, d'âges variables et répartis dans cinq catégories génétiques différentes. Certains d'entre eux n'ont par ailleurs qu'une fenêtre de suivi biologique restreinte. Cela implique une interprétation et éventuelle analyse statistique des résultats limitées.

La répartition géographique des patients sur l'ensemble du territoire suisse limite considérablement l'accès aux informations cliniques et dossiers médicaux de certains patients (notamment en Suisse alémanique). Certaines informations individuelles importantes ne sont ainsi probablement pas connues. Par ailleurs, cela implique indéniablement des différences régionales de prise en charge des patients (notamment radiologiques, chirurgicales et intervalle de suivi clinique).

Les valeurs en métanéphrines mesurées peuvent être influencées par divers facteurs, précédemment expliqués au chapitre 1.3.2). « Interférences pré-analytiques et variations de concentrations » (médication, mode de vie, nourriture, méthode de prélèvement des échantillons biologiques, âge, sexe, ethnie, adrénaléctomie etc.).

À évoquer également les limitations analytiques, notamment répétabilité, fidélité intermédiaire et reproductibilité (opérateur dépendant, matériel dépendant, année dépendant – 2003 versus 2015).

Enfin, un nombre important de mesures biologiques ayant été ajouté manuellement à la base de données, un risque d'erreur de retranscription n'est pas impossible (bien que méticuleusement contrôlé).

## **4). CONCLUSION**

Ce travail a permis de créer une base de données avec un collectif de 73 patients prédisposés génétiquement au PHEO et/ou PGL, répartis sur l'ensemble du territoire suisse. Les patients identifiés sont répartis dans cinq catégories génétiques distinctes : 36 patients MEN2, 19 VHL, 15 SDH, 2 NF1 et 1 avec triade de Carney.

L'âge médian est de 36.9 ans (moyenne 38.6 ans ; DS 16.9 ans ; minimum 10.4 ans ; maximum 73.9 ans). La répartition par sexe est symétrique, avec 37 femmes et 36 hommes.

Les données cliniques récoltées montrent que 51 % des patients ont été opérés pour un PHEO et/ou PGL. Plus du tiers (41 %) des patients opérés ont été réopérés pour une récurrence tumorale, en moyenne 8.7 ans après la première opération. Cet intervalle est cependant très variable individuellement (minimum 2 mois ; maximum 30 ans).

L'âge moyen lors de la première opération pour un PHEO et/ou PGL est de 30.4 ans (DS 11.6 ans). Les patients VHL sont opérés plus jeunes, à un âge moyen de 23.4 ans (DS 9.6 ans), suivi des patients SDH à 26.6 ans (DS 11.5 ans), des patients MEN2 à 34.4 ans (DS 10.7 ans), le patient avec triade de Carney à 37 ans et les patients NF1 à 41.3 ans (DS 15.3 ans). Le délai entre l'opération et la mise en évidence tumorale par radiologie est en moyenne de 2.7 mois (DS 1.7 mois).

Le diamètre tumoral maximal moyen est de 4.1 cm (DS 2.2 cm). Les patients VHL présentent des PHEO et/ou PGL plus petits, avec un diamètre tumoral maximal moyen de 3.0 cm (DS 2.0 cm), suivi des patients MEN2 avec 4.1 cm (DS 1.9 cm), du patient avec triade de Carney à 4.3 cm, des patients SDH à 4.9 cm (DS 2.4 cm) et des patients NF1 à 7.3 cm (DS 3.2 cm).

Une relation claire entre la taille tumorale et les concentrations des métanéphrines n'est pas observée dans ce travail.

L'âge de survenue tumorale des patients MEN2 semble pouvoir varier selon le type de mutation spécifique.

Les valeurs biologiques ont été complétées afin de créer un profil d'évolution des métanéphrines plasmatiques le plus exhaustif possible pour chaque patient et également un profil des métanéphrines urinaires pour 20 d'entre eux. Le suivi biologique maximum observé est ainsi de 13 ans (2003 à 2015).

Les graphiques obtenus montrent que la MN libre plasmatique pour les patients MEN2, la NMN libre plasmatique pour les patients VHL et la combinaison de la NMN libre avec la MT libre plasmatiques pour les patients SDH semblent être les biomarqueurs respectifs de choix pour le suivi biologique de ces patients. Ce constat confirme les résultats de Eisenhofer et al. [30, 31]. Il n'est par contre pas possible de tirer une conclusion pour les sujets NF1 et avec triade de Carney, par manque de valeurs biologiques suffisantes.

Les profils d'évolution des métanéphrines urinaires ne sont pas assez nombreux pour en tirer une information objective. Ils offrent néanmoins un aperçu de suivi pour 20 patients. L'intérêt des métanéphrines urinaires paraît toutefois limité ; plusieurs études ayant démontré la supériorité analytique des métanéphrines libres plasmatiques (comparé aux autres tests) dans le suivi des patients à haut risque de développer une tumeur ou récurrence, en particulier les patients avec prédisposition génétique [16-22].

Ce travail comprend certaines limitations. L'analyse des résultats est statistiquement limitée, en raison du nombre restreint de 73 patients, d'âges variables et répartis dans cinq catégories génétiques différentes. Par ailleurs, la fenêtre de suivi biologique de certains d'entre eux est limitée. De plus, certaines informations individuelles importantes ne sont probablement pas connues, la répartition géographique des patients sur l'ensemble de la Suisse limitant considérablement l'accès aux données cliniques. Plusieurs facteurs pré-analytiques peuvent interférer avec le dosage des métanéphrines (médication, style de vie, état de santé, nourriture, méthode de prélèvement des échantillons sanguins, etc.). La fidélité analytique peut être variable (opérateur, matériel, année-dépendants). Enfin, un nombre important de mesures biologiques ayant été introduites manuellement, un risque d'erreur de retranscription n'est pas impossible.

En conclusion, les résultats de ce travail ont permis d'étudier et mieux comprendre ces catégories particulières de patients prédisposés au PHEO et/ou PGL en Suisse, avec un suivi des métanéphrines sur plusieurs années.

Le laboratoire des catécholamines du CHUV pourra se baser sur ces résultats pour élaborer un monitoring rationnel des métanéphrines libres plasmatiques, en se focalisant sur la MN chez les patients MEN2, la NMN chez les patients VHL et la combinaison de la NMN avec la MT pour les sujets SDH.

Il semble que le type de mutation génétique spécifique de chaque patient devrait être pris en considération à l'avenir pour ajuster ce monitoring, en lien avec l'âge et la cinétique de survenue tumorale [39].

## 5). RÉFÉRENCES

- [1] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915-42.
- [2] Loosli N, Köhler BB, Pechère-Bertschi A, Karenovics W, Triponez F. Pheochromocytoma and paraganglioma: basics for the general practitioner. *Rev Med Suisse.* 2014;10:1650-55.
- [3] Fliedner SM, Lehnert H, Pacak K. Metastatic paraganglioma. *Semin Oncol.* 2010;37:627-37.
- [4] Eisenhofer G, Pacak K, Maher ER, Young WF, de Krijger RR. Pheochromocytoma. *Clin Chem.* 2013;59:466-72.
- [5] Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366:665-75.
- [6] Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:637-44.
- [7] Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, Suh I, Hwang J, Shen WT, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg.* 2009;209:727-32.
- [8] Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, Benn DE, Robinson BG, Sippel RS, et al. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *Oncologist.* 2008;13:779-93.
- [9] Neumann HP, Vortmeyer A, Schmidt D, Werner M, Erlic Z, Cascon A, et al. Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2007;357:1311-5.
- [10] Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:101-11.
- [11] Trepp R, Kühn F, Stettler C. Phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels. *Forum Med Suisse.* 2012;12:66-71.
- [12] Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. Phéochromocytomes et paragangliomes : aspects récents. *Médecine Sciences Publications/Lavoisier - Actualités néphrologiques 2011* (www.medecine.lavoisier.fr).
- [13] Rouaix-Emery N, Tierny-Fontalirand C, Cardot-Bauters C, Carnaille B, Wemeau JL, d'Herbomez M. Biological diagnosis of pheochromocytoma in 2014. *Ann Biol Clin.* 2014;72:7-13.
- [14] Eisenhofer G, Huysmans F, Pacak K, Walther MM, Sweep FC, Lenders JW. Plasma metanephrines in renal failure. *Kidney Int.* 2005;67:668-77.
- [15] de Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FA, de Vries EG, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2841-9.
- [16] Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemsen JJ, Friberg P, Jacobs MC, et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 1995;123:101-9.
- [17] Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, Mezey E, Huynh TT, Hiremagalur B, et al. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2175-85.
- [18] Eisenhofer G, Walther M, Keiser HR, Lenders JW, Friberg P, Pacak K. Plasma metanephrines: a novel and cost-effective test for pheochromocytoma. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33:1157-69.
- [19] Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA.* 2002;287:1427-34.
- [20] Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:553-8.
- [21] de Jong WH, Graham KS, van der Molen JC, Links TP, Morris MR, Ross HA, et al. Plasma free metanephrine measurement using automated online solid-phase extraction HPLC tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2007;53:1684-93.
- [22] Meyer P. How to screen for pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. *Rev Med Suisse.* 2009;5:15-18.
- [23] Goguen J. Les défis du diagnostic du phéochromocytome. *Conférences Scientifiques d'Endocrinologie.* Fév 2004, Vol 4, Num 2 (www.endocrinologieconferences.ca).

- [24] Sohn SY, Park HD, Lee SY, Kim JH, Jung BC, Kim HJ, et al. Different diagnostic cut-off values of urinary fractionated metanephrines according to sex for the diagnosis of pheochromocytoma in Korean subjects. *Endocr J*. 2012;59:831-8.
- [25] Weise M, Merke DP, Pacak K, Walther MM, Eisenhofer G. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1955-60.
- [26] Tanaka Y, Isobe K, Ma E, Imai T, Kikumori T, Matsuda T, et al. Plasma free metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma: diagnostic accuracy and strategies for Japanese patients. *Endocr J*. 2014;61:667-73.
- [27] Osinga TE, van den Eijnden MH, Kema IP, Kerstens MN, Dullaart RP, de Jong WH, et al. Unilateral and bilateral adrenalectomy for pheochromocytoma requires adjustment of urinary and plasma metanephrine reference ranges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1076-83.
- [28] Pamporaki C, Bursztyn M, Reimann M, Ziemssen T, Bornstein SR, Sweep FC, et al. Seasonal variation in plasma free normetanephrine concentrations: implications for biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:349-57.
- [29] Lenders JW, Willemsen JJ, Eisenhofer G, Ross HA, Pacak K, Timmers HJ, et al. Is supine rest necessary before blood sampling for plasma metanephrines? *Clin Chem*. 2007;53:352-4.
- [30] Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med*. 1999;340:1872-9.
- [31] Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clin Chem*. 2011;57:411-20.
- [32] Eisenhofer G, Lenders JW, Goldstein DS, Mannelli M, Csako G, Walther MM, et al. Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. *Clin Chem*. 2005;51:735-44.
- [33] Amar L, Peyrard S, Rossignol P, Zinzindohoue F, Gimenez-Roqueplo AP, Plouin PF. Changes in urinary total metanephrine excretion in recurrent and malignant pheochromocytomas and secreting paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1073:383-91.
- [34] Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Januszewicz A, Prejbisz A, Timmers H, et al. Long-term postoperative follow-up in patients with apparently benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res*. 2012;44:385-9.
- [35] Buclin T, Herzig L. Prescribing monitoring in clinical practice: from enlightened empiricism to rational strategies. *Rev Med Suisse*. 2013;9:1037-41.
- [36] Bell KJ, Glasziou PP, Hayen A, Irwig L. Criteria for monitoring tests were described: validity, responsiveness, detectability of long-term change, and practicality. *J Clin Epidemiol*. 2014;67:152-9.
- [37] Glasziou P, Irwig L, Mant D. Monitoring in chronic disease a rational approach. *BMJ*. 2005;330:644-8.
- [38] Grouzmann E, Tschopp O, Triponez F, Matter M, Bilz S, Brändle M, et al. Catecholamine metabolism in paraganglioma and pheochromocytoma: similar tumors in different sites? *PLoS One*. 2015;10:e0125426.
- [39] Siqueira DR, Ceolin L, Ferreira CV, Romitti M, Maia SC, Maciel LM, et al. Role of RET genetic variants in MEN2-associated pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:821-8.
- [40] Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med*. 2009;266:43-52.