

## Les défis du diagnostic du phéochromocytome

JEANNETTE GOGUEN, M.D., MED, FRCPC

Un phéochromocytome est une tumeur des cellules chromaffines du système nerveux sympathique. En raison de sa tendance à produire et à sécréter des catécholamines, cette tumeur est généralement accompagnée d'hypertension et d'autres symptômes liés à un taux excessif de catécholamines. Bien que les phéochromocytomes soient très rares, l'absence de diagnostic et de traitement appropriés peut entraîner une issue tragique, étant donné la possibilité d'événements cardiovasculaires mortels. De plus, dans 10 à 13 % des cas, les phéochromocytomes sont malins. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous nous concentrerons sur les défis que pose le diagnostic précis du phéochromocytome. Nous examinerons plusieurs études récentes portant sur son diagnostic et suggérerons une approche pour minimiser le risque d'établir un diagnostic incorrect (en essayant de réduire les diagnostics faussement positifs et faussement négatifs).

Le phéochromocytome est facile à diagnostiquer lorsqu'un patient présente des épisodes de la triade classique céphalées-palpitations-sueurs, est atteint d'hypertension et présente des concentrations élevées de catécholamines urinaires (figure 1) et de leurs sous-produits métaboliques, les métanéphrines (figure 2). Cependant, le diagnostic est plus difficile lorsque le tableau clinique n'est pas classique et que les tests urinaires sont positifs. Comment peut-on faire la différence entre des résultats vraiment positifs et faussement positifs ? La mesure de l'acide vanilmandélique (VMA) urinaire et des métanéphrines totales au moyen de la spectrophotométrie existe depuis plusieurs décennies et la chromatographie liquide à haute performance (CLHP) est maintenant disponible. L'utilité de la CLHP est qu'elle sépare les sous-fractions de catécholamines ou de métanéphrines (p. ex. la métanéphrine et la normétanéphrine) et est utilisée pour tester les métanéphrines urinaires fractionnées, les catécholamines plasmatiques, les catécholamines urinaires et les métanéphrines plasmatiques libres (métabolites O-méthylés des catécholamines). Le dosage des métanéphrines plasmatiques libres est techniquement difficile, étant donné que les concentrations plasmatiques sont trois fois moins élevées que les concentrations urinaires. Plusieurs études récentes ont évalué l'utilité des anciens et des nouveaux tests chez un grand nombre de patients et ont également examiné les approches à adopter pour faire face au problème des résultats faussement positifs obtenus lorsque l'on teste un sujet présentant une faible probabilité de maladie avant le test, en particulier lorsque la spécificité du test n'est pas très élevée.

Il existe également des examens d'imagerie, comprenant la tomographie par ordinateur, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la scintigraphie à la  $^{131}\text{I}$ -métaiodobenzylguanidine ( $^{131}\text{I}$ -MIBG) et la tomographie par émission de positrons (TEP), qui sont traditionnellement utilisés pour localiser une tumeur dont l'existence est supposée sur la base des examens biochimiques anormaux. On peut également utiliser les examens d'imagerie pour leur valeur diagnostique.

### Le défi

Lorsque l'on tente d'identifier une tumeur rare mais dangereuse et qui présente de nombreux tableaux cliniques atypiques, la nécessité d'une haute sensibilité (pour identifier tous les cas) doit être conciliée avec la nécessité d'une haute spécificité (pour réduire le nombre de résultats faussement positifs).

### L'idéal

Vous suivez un patient chez qui vous avez identifié un risque de phéochromocytome (tableau 1). Vous savez que cette tumeur peut sécréter différentes concentrations de norépinéphrine, d'épinéphrine et de métabolites (les métanéphrines : la normétanéphrine et la métanéphrine) et que l'incidence des incidentalomes surrenaliens est relativement élevée (chez les sujets âgés > 50 ans, la prévalence est de 3 à 7 %). Vous voulez donc confirmer le diagnostic si possible avec des examens biochimiques, avant d'effectuer des examens d'imagerie. Quels tests devez-vous prescrire ?

Vous faites une recherche dans la littérature médicale et vous identifiez une étude qui a été effectuée chez des patients ayant des caractéristiques similaires à celles de votre patient. En plus du test étudié, un test de référence était effectué universellement pour identifier tous les sujets atteints de la maladie. Le test en lui-même est sûr, facilement réalisable et peu coûteux et il a une sensibilité



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**

*A teaching hospital affiliated with the University of Toronto*



UNIVERSITY  
OF TORONTO

### Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

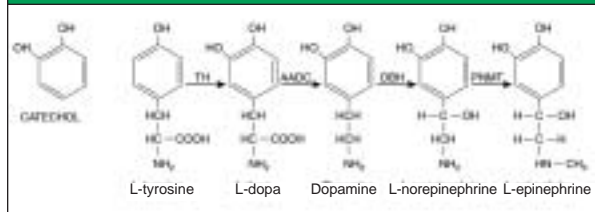
LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)  
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE*  
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD  
ALICE CHENG, MD  
PHILIP CONNELLY, PhD  
CHRISTINE DERZKO, MD  
JEANNETTE GOGUEN, MD  
AMIR HANNA, MD  
SOPHIE JAMAL, MD  
DAVID JENKINS, MD, PhD  
ROBERT JOSSE, MD  
TIM MURRAY, MD  
DOMINIC NG, PhD, MD  
ROBERT PATTEN, MD  
LETICIA RAO, PhD  
WILLIAM SINGER, MD  
ROBERT VOLPE, MD  
VLAD VUKSAN, PhD  
QINGHUA WANG, MD, PhD  
TOM WOLEVER, MD, PhD  
MINNA WOO, MD, PhD  
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's  
6121-61, rue Queen  
Toronto (Ontario) M5C 2T2  
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael's, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

**Figure 1 : Synthèse des catécholamines**



Copyright 2003 Elsevier Science (É.-U). Tous droits réservés.

et une spécificité élevées. Les résultats ont été confirmés dans au moins une autre étude. Les rapports de vraisemblance ont été calculés (tableau 2). Le rapport de vraisemblance positif – RV(+) – est le rapport du taux des résultats vraiment positifs divisé par le taux des résultats faussement positifs [RV (-) = sensibilité/(1-spécificité)].

Vous effectuez le test chez votre patient, en vous assurant tout d'abord que tous les médicaments pouvant potentiellement causer une interférence peuvent être interrompus. Le test est positif. Connaissant la probabilité avant le test (tableau 1), on peut maintenant utiliser le rapport de vraisemblance pour calculer la probabilité après le test. Elle est élevée, vous pouvez donc procéder à l'examen d'imagerie pour localiser la tumeur et établir un traitement définitif.

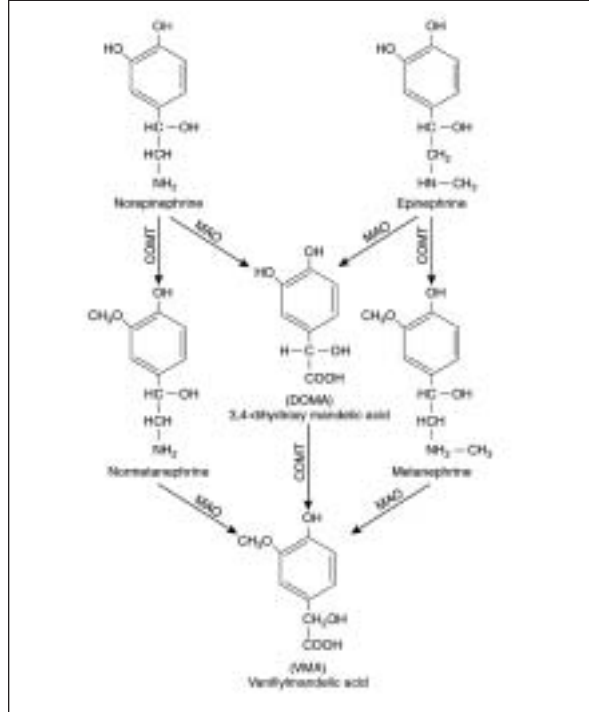
### La réalité

#### Une revue de la littérature médicale

Au cours des deux dernières années, plusieurs articles (avec des échantillons de grande taille), éditoriaux et revues ont été publiés, décrivant comment diagnostiquer le phéochromocytome de façon optimale. Étant donné qu'un test parfait ayant une sensibilité et une spécificité de 100 % n'existe pas, des controverses importantes subsistent sur la question de savoir si l'on doit maximiser la *sensibilité* ou la *spécificité*. Plus précisément, il y a eu de nombreux débats concernant l'utilisation des métanéphrines plasmatiques pour *tous* les patients chez qui l'on soupçonne un phéochromocytome (recommandé par Eisenhofer aux National Institutes of Health [(NIH)], qui favoriserait la *sensibilité*, par rapport à l'utilisation des catécholamines et des métanéphrines urinaires de 24 heures chez les patients présentant une faible probabilité de phéochromocytome avant le test (recommandé par Young à la clinique Mayo), qui favoriserait la *spécificité*. Plusieurs articles ont été récemment publiés par ces deux groupes qui ont examiné un grand nombre de sujets sélectionnés sur la base de la suspicion clinique d'un phéochromocytome. Ces articles visaient à déterminer quel est le meilleur test ou l'association de tests pour le diagnostic du phéochromocytome. Malheureusement, au Canada, seul le test urinaire est actuellement disponible. Cependant, il est utile d'examiner ces études récentes, car elles fournissent des informations précieuses sur le test urinaire également.

Lenders et coll.<sup>1</sup> ont examiné les résultats chez 1003 patients évalués dans 4 centres sur une période de 7 ans. La présence d'un phéochromocytome a été confirmée chez 214 sujets (76 cas héréditaires et 138 cas sporadiques). Elle a été exclue chez 644 sujets et le diagnostic n'est pas encore établi chez 145. Par conséquent, 25 % des sujets sélectionnés, chez qui la présence ou l'absence de maladie a été confirmée, étaient atteints d'un phéochromocytome. La concentration de métanéphrines plasmatiques libres a été comparée à la concentration de métanéphrines urinaires totales, la concentration de catécholamines urinaires, la concentration de catécholamines plasmatiques et la concentration de métanéphrines urinaires

**Figure 2 : Métabolisme des catécholamines**



Copyright 2003 Elsevier Science (É.-U). Tous droits réservés.

fractionnées. Les résultats ont révélé que la sensibilité et la spécificité étaient les plus élevées pour les métanéphrines plasmatiques libres (97 % et 96 %, respectivement, dans les cas héréditaires comparativement à une sensibilité de 100 % et à une spécificité de 80 % dans les cas sporadiques). L'utilisation d'une association de tests n'a pas amélioré la qualité du diagnostic par rapport à la mesure des métanéphrines plasmatiques libres uniquement. Ce groupe recommande d'utiliser le test le plus sensible disponible sur le marché (métanéphrines plasmatiques libres), puis de sélectionner les patients ayant obtenu des résultats positifs limites, et de les diviser selon que les résultats sont vraiment ou faussement positifs.

Le principal problème en ce qui concerne l'étude de Lenders est que la proportion de patients sélectionnée parce que leur maladie était héréditaire était plus élevée que celle prévalant dans la plupart des contextes cliniques. Comme nous l'avons indiqué ci-dessus, comparativement aux cas sporadiques, chez les patients sélectionnés parce que leur maladie était héréditaire, la concentration de métanéphrines plasmatiques libres avait une spécificité beaucoup plus élevée. Bien que les auteurs aient séparé les données relatives aux deux populations (cas héréditaires vs cas sporadiques) pour rapporter la sensibilité et la spécificité des tests, ils ont combiné les deux groupes pour les courbes des caractéristiques des sujets. Avec cette approche, l'évaluation de la concentration de métanéphrines plasmatiques libres a donné de meilleurs résultats que ceux auxquels on s'attendrait dans un cabinet de consultation où le nombre de cas familiaux est moins élevé. En outre, la proportion de patients qui étaient en fait atteints de la maladie était très élevée, indiquant que la population était déjà hautement sélectionnée et était probablement très différente de celle dans la plupart des centres. Tous les dosages des métanéphrines plasmatiques libres ont été effectués par un laboratoire (NIH). On craint qu'il ne soit pas pratique d'obtenir ce test, car la réalisation de ce dosage est extrêmement

Tableau 1 : Tableaux cliniques du phéochromocytome et prévalence de la maladie (« probabilité avant le test »)	
Tableau clinique	Prévalence estimée d'un phéochromocytome chez les patients présentant ce tableau clinique
Hypertension sévère pharmacorésistante ou paroxystique <sup>9</sup>	0,5-1 %
Masse surrénale accidentelle (asymptomatique) <sup>10</sup> – les caractéristiques de la tumeur mise en évidence à l'examen d'imagerie peuvent ajouter un supplément d'information	4 %
Syndromes familiaux <sup>11</sup> – Adénomatose pluriendocrinienne type 2A + B – Syndrome von Hippel-Lindau – Neurofibromatose type 1 – Mutations des gènes de la succinate-déshydrogénase (SDHB et SDHD)	Adénomatose pluriendocrinienne 2 : 50 % vonHL : 25 % NF-1 : 1 %
Antécédents personnels de phéochromocytome <sup>12</sup>	10 % (8 % à 5 ans, 20 % à 10 ans après la chirurgie)

technique<sup>2</sup>. Le dosage des méthanéphrines plasmatiques libres n'est pas encore disponible au Canada.

Ultérieurement, Sawka et coll.<sup>3</sup> ont publié une étude rétrospective utilisant un échantillon de taille plus limitée, qui était composé de 349 patients consécutifs externes subissant un test de dépistage du phéochromocytome. Parmi ceux-ci, 33 étaient atteints d'un phéochromocytome et 25 % des 33 souffraient d'un syndrome familial. Dans l'ensemble, 8,6 % des sujets étaient atteints d'un phéochromocytome, bien qu'il soit possible que chez certains la maladie n'ait pas été dépistée, étant donné que les patients n'ont pas été soumis à une observation pendant 2 ans pour que l'on soit certain de l'absence de maladie (contrairement à l'étude de Lenders<sup>1</sup>). Les résultats du dosage des méthanéphrines plasmatiques libres (97 % de sensibilité et 85 % de spécificité) de Sawka étaient très similaires aux résultats de Lenders et coll.<sup>1</sup>. Cette étude confirme donc la sensibilité élevée du dosage des méthanéphrines plasmatiques libres dans un laboratoire indépendant et dans un autre groupe de patients. En outre, Sawka a pu obtenir une sensibilité de 90 % et une spécificité de 98 % avec le test urinaire en combinant la concentration de méthanéphrines urinaires totales et la

concentration de catécholamines urinaires (épinéphrine et norépinéphrine)<sup>3</sup>. Pour que le test urinaire soit considéré comme positif, seulement une de ces trois composantes devait être élevée. Normalement, le fait de combiner les tests et d'exiger qu'une seule composante soit positive pour que l'ensemble du test soit positif signifie que la sensibilité du test sera plus élevée que celle des tests individuels, mais que sa spécificité sera réduite. Dans notre cas, les auteurs ont obtenu une spécificité élevée en augmentant le point limite à deux fois le 95<sup>e</sup> percentile (les autres laboratoires utilisent le 95<sup>e</sup> percentile). Cette méthode a également réduit la sensibilité globale. Sawka et coll. ont avancé que chez les patients à haut risque, le dosage des méthanéphrines plasmatiques devait être effectué. Cependant, chez les patients à faible risque, on devait tout d'abord combiner les tests urinaires, car ils ont une spécificité plus élevée, ce qui réduit le nombre de résultats faussement positifs.

Pour résoudre le problème de la petite taille de l'échantillon dans l'article de Sawka, Kudva et coll.<sup>4</sup> (du même groupe à la clinique Mayo) ont publié ultérieurement un aperçu de tous les patients, en ajoutant des données historiques selon un plan cas-témoins. La présence d'un phéochromocytome a été confirmée histologiquement chez 147 patients, dont 75 % souffraient d'hypertension soutenue, 78 % présentaient des symptômes paroxystiques et 3 % étaient normotendus et asymptomatiques. Ces patients ont été comparés à 881 sujets chez qui il avait été démontré ultérieurement qu'ils ne souffraient pas de phéochromocytomes et avaient été évalués en 1995. Les résultats définitifs ont mené aux mêmes conclusions que celles de l'article antérieur et dans la discussion, Kudva a appuyé l'utilisation des tests urinaires et non de la concentration des méthanéphrines plasmatiques libres chez les patients à faible risque.

Eisenhofer et coll.<sup>5</sup> ont étudié une approche pour résoudre le problème des résultats faussement positifs produits par le test pour la détermination de la méthanéphrine plasmatique libre très sensible, mais moins spécifique. Ils ont constaté que les critères suivants permettaient de prédire la présence d'un phéochromocytome chez les patients dont les résultats du test étaient intermédiaires : un rapport accru entre la méthanéphrine et l'épinéphrine ou entre la norméthanéphrine et la norépinéphrine, ou l'utilisation du test d'inhibition à la clonidine pour vérifier si l'on peut inhiber la norméthanéphrine.

Dans cette étude, chez 16 des 48 patients atteints d'un phéochromocytome, la concentration de norépinéphrine était réduite (= faux négatif), mais chez seulement 2 des 48 patients

Tableau 2 : Caractéristiques des tests biochimiques et d'imagerie :					
Test	Sensibilité	Spécificité	RV (+)	RV (-)	Inconvénients
Méthanéphrines plasmatiques libres <sup>1,3</sup>	97 % 100 %	85 % 80 %	6,3 5,0	0,04 <sup>3</sup> 0 <sup>1</sup>	Résultats applicables aux tumeurs sporadiques (même mieux pour les tumeurs familiales)
Catécholamines + méthanéphrines	90 %	98 %	58,9	0,10	Point limite utilisé : 2 fois le urinaires <sup>3</sup> 95 <sup>e</sup> percentile
Méthanéphrines fractionnées urinaires <sup>4</sup>	100 %	45 %	1,8	0	
Tomodensitométrie <sup>7</sup>	95 %	≈70 %	3	0,07	Pour les tumeurs surrénales > 1 cm
IRM <sup>7</sup>	≈100%	≈70 %	3	0,05	Pour les tumeurs surrénales > 1 cm
	≈70 % pour l'apparence « d'ampoule électrique » : hyperintense sur l'image pondérée en T2 <sup>6</sup>	?	2,3		
<sup>131</sup> I-MIBG <sup>7</sup>	80 %	95 %-100 %	16	0,2	
<sup>123</sup> I-MIBG <sup>7</sup>	90 %	95 %-100 %	18	0,1	

RV = Rapport de vraisemblance

la concentration de normétanéphrine était réduite (= faux négatif). Par conséquent, le test de freinage à la clonidine (que Eisenhofer a suggéré comme solution au problème des résultats faussement positifs) est associé à une incidence élevée de résultats faussement négatifs lorsqu'il est réalisé selon la méthode habituelle. La substitution de la normétanéphrine à la noradrénaline dans le test de freinage à la clonidine est une méthode raisonnablement sensible. Ces résultats doivent être confirmés dans un groupe séparé de patients.

On peut également utiliser des études d'imagerie médicale pour diagnostiquer un phéochromocytome. Idéalement, le diagnostic est établi biochimiquement et l'imagerie médicale est utilisée pour localiser la tumeur. Les préoccupations suscitées par l'utilisation de l'imagerie médicale dans l'approche diagnostique sont les suivantes :

- Toute lésion surrénale observée pourrait être un incidentalome (adénome corticosurrénal non-sécrétant).
- L'imagerie médicale est coûteuse et nécessite souvent l'exposition à des rayonnements.
- La tomodensitométrie et l'IRM sont généralement des examens sensibles, mais non spécifiques.
- La lésion peut être extrasurrénale et non détectée par l'imagerie médicale.

Cependant, étant donné qu'aucun test biochimique capable de résoudre le problème des résultats faussement positifs potentiels n'est actuellement disponible, l'autre option est d'utiliser des études d'imagerie médicale. Les modalités d'imagerie médicale actuellement facilement disponibles sont la tomodensitométrie, l'IRM et la scintigraphie à l'<sup>131</sup>I-MIBG. Le tableau 2 indique la sensibilité et la spécificité associées à chaque test. Les caractéristiques des tumeurs mises en évidence par l'imagerie médicale peuvent être très utiles. Les lésions hépatiques suspectes sont typiquement hétérogènes du foie, iso-denses et peuvent être hémorragiques ou avoir des composantes kystiques. Elles sont généralement vasculaires et sont donc mises en évidence par la tomodensitométrie. À l'IRM, la tumeur a une apparence très dense « d'ampoule électrique » à l'imagerie pondérée en T2 (sensibilité d'environ 70 % pour cet examen)<sup>6</sup>. Par opposition, un adénome corticosurrénal apparaîtra homogène et rond avec un contour lisse et une faible densité (< 10 unités Hounsfield) à la tomodensitométrie sans injection d'un agent de contraste. La densité n'augmente que très peu avec l'injection d'un agent de contraste réduit.

Les revues de Manger<sup>7</sup> et Ilias<sup>13</sup> examinent la scintigraphie à l'<sup>123</sup>I-MIBG et l'utilisation de la TEP avec la 6-[<sup>18</sup>F]fluorodopamine. Ces deux derniers agents sont beaucoup plus sensibles que la scintigraphie à l'<sup>131</sup>I-MIBG traditionnelle qui, bien qu'étant hautement spécifique, a une faible sensibilité. Il est important de savoir que certains médicaments peuvent interférer avec la scintigraphie à la MIBG<sup>7</sup>.

### Problèmes identifiés

**Probabilité avant le test :** La probabilité avant le test (la prévalence du phéochromocytome chez les patients présentant un tableau clinique donné) est souvent inconnue et l'on ne peut donc que l'estimer (tableau 1). Par conséquent, même si nous connaissons les caractéristiques du test, la probabilité après le test de souffrir de la maladie ne peut être qu'estimée. De plus, étant donné

que les tableaux cliniques du phéochromocytome sont nombreux, il est impossible de connaître la probabilité avant le test pour chaque tableau clinique. D'autres études sont nécessaires pour améliorer notre capacité à établir la probabilité.

**Comment établir le point limite ?** Il peut être difficile de trouver le juste équilibre entre la sensibilité et la spécificité. Étant donné le caractère nouveau du diagnostic du phéochromocytome (et la possibilité de conséquences néfastes s'il n'est pas détecté), les médecins feront probablement des tests de dépistage chez les patients ayant une faible probabilité de souffrir de cette maladie avant le test. Ce phénomène entraîne un grand nombre de résultats faussement positifs. On peut modifier les paramètres de la spécificité et de la sensibilité en augmentant ou en réduisant le point limite du test (la valeur établie pour différencier un résultat normal d'un résultat anormal). La modification du point limite entraînera toujours l'amélioration d'un paramètre aux dépens de l'autre, par exemple si l'on choisit une spécificité plus élevée, la sensibilité sera réduite. Malgré les craintes émises par le groupe de Young à la clinique Mayo, une sensibilité élevée demeure l'objectif principal d'un test de dépistage, en particulier pour une maladie dont l'histoire naturelle est associée à un taux élevé de mortalité, telle que le phéochromocytome. Si le test est négatif, on peut exclure effectivement la maladie (voir les inconvénients indiqués dans le point ci-après). Si le test est fortement positif, le rapport de vraisemblance sera élevé pour ce point limite et on peut dire que la personne est atteinte d'un phéochromocytome. Le groupe de Young<sup>3,4</sup> a augmenté le point limite à deux fois le 95<sup>e</sup> percentile (limite supérieure de la normale) pour les catécholamines et les métanéphrines urinaires, augmentant ainsi la spécificité et réduisant la sensibilité. Dans l'intervalle, le groupe d'Eisenhofer a accepté le taux élevé de résultats faussement positifs des métanéphrines plasmatiques libres et a effectué d'autres tests<sup>5</sup>.

**Variation des résultats des tests biochimiques avec le temps (« la cible qui bouge ») :** Contrairement à la plupart des autres maladies où la variable testée demeure constante, la sécrétion des catécholamines et de leurs produits par un phéochromocytome peut être intermittente, entraînant des résultats faussement négatifs si le patient est étudié lorsqu'il est asymptomatique. Si les tests sont négatifs et que l'indice de suspicion est élevé, le test doit être répété lorsque les symptômes sont présents. Il n'est pas justifié d'effectuer un test à l'histamine ou un test au glucagon, étant donné que ces tests étaient négatifs chez 542 des 542 patients chez qui l'on avait soupçonné que les tests au départ étaient faussement négatifs à la clinique Mayo<sup>4</sup>.

Si les tests sont positifs et que l'on décide de répéter le test pour exclure un résultat faussement positif, un test négatif ultérieurement peut porter à confusion, étant donné que la sécrétion de catécholamines peut être épisodique. Les tests subséquents peuvent ensuite être faussement négatifs, car la tumeur ne sécrétait pas de catécholamines à ce moment. Les résultats peuvent également porter à confusion, car si l'on ne répète les tests que chez les patients dont le résultat du test est positif, il y a de plus grandes chances que les valeurs soient moins élevées la fois suivante par le fait du hasard uniquement.

**Effet des médicaments et des maladies aiguës sévères** : On peut obtenir des résultats faussement positifs en raison de médicaments qui affectent le dosage. Également, de nombreuses affections aiguës sévères peuvent entraîner des concentrations de catécholamines faussement élevées (infarctus du myocarde, soins intensifs) chez les patients chez qui l'affection en question était à l'origine de la suspicion d'un phéochromocytome<sup>5</sup>.

**Absence de test diagnostique de référence** : Actuellement, l'unique façon de confirmer si un patient est atteint d'un phéochromocytome est d'effectuer un examen pathologique suite à l'exérèse. Dans les études, le phéochromocytome ne peut être exclu chez les patients considérés comme « normaux », à moins qu'ils aient été suivis pendant une longue période.

**Disponibilité des tests** : Certains tests récents ne sont pas encore disponibles au Canada (dosage des métanéphrines plasmatiques libres, scintigraphie à l'<sup>123</sup>I-MIBG).

**Comment interpréter les résultats des nombreux tests** : De nombreux tests biochimiques sont effectués selon les besoins individuels lorsque l'on évalue si un patient est atteint de phéochromocytome. Il est difficile de déterminer quels résultats privilégier si certains sont positifs et d'autres négatifs. Des résultats mixtes devraient-ils influencer notre suspicion que le patient est atteint d'un phéochromocytome ? Par exemple, le dosage des métanéphrines urinaires fractionnées permet de mesurer la métanéphrine et la normétanéphrine. Le test est considéré comme positif si l'un ou l'autre (ou les deux) est positif. La mesure des composants individuels augmentera la sensibilité et réduira la spécificité comparativement à un test qui ne mesure que la combinaison des deux composants. Cependant, Pauker<sup>8</sup> indique que si plusieurs composants sont mesurés et si les taux d'épinéphrine, de norépinéphrine et de métanéphrine sont tous élevés, il est beaucoup plus probable que le patient soit atteint d'un phéochromocytome que si seulement un des tests est élevé. Il suggère que l'on devrait calculer un nouveau rapport de vraisemblance qui est le produit de tous les rapports de vraisemblance des tests individuels.

L'approche de Pauker est fondée sur deux hypothèses qui ne sont pas nécessairement compatibles avec le diagnostic de phéochromocytome. Tout d'abord, il suppose que les différents tests sont indépendants les uns des autres, ce qui est peu probable, étant donné que certains tests portent sur les métabolites de composants testés. Deuxièmement, il suppose qu'il existe la même probabilité que chaque composant testé soit présent chez chaque patient. Ce n'est pas le cas, étant donné que les patients atteints de phéochromocytome produisent différents types de catécholamines et leurs métabolites (p. ex. certaines tumeurs ne produisent que la norépinéphrine, d'autres uniquement l'épinéphrine et certaines produisent les deux). Une façon de corriger les deux approches est d'utiliser un rapport de vraisemblance pour les tests de biochimie dans l'ensemble (Young) et de multiplier ce rapport de vraisemblance par celui du test d'imagerie médicale effectué, étant donné que les tests de biochimie et d'imagerie sont réellement des tests indépendants, chacun d'eux devant être positif chez les patients atteints d'un phéochromocytome.

### Une approche suggérée (lorsque la mesure des catécholamines plasmatiques libres n'est pas possible) :

1. Déterminer la probabilité d'un phéochromocytome avant le test sur la base des antécédents et de l'examen physique (tableau 1).

2. Mesurer les métanéphrines totales urinaires et les catécholamines urinaires de 24 heures, avec la mesure de la créatinine pour assurer que le test soit complet. Le dosage des catécholamines plasmatiques n'est pas facilement réalisable et les résultats ne sont pas supérieurs aux dosages des catécholamines urinaires. Le dosage des métanéphrines urinaires fractionnées avait une sensibilité très élevée, mais une faible spécificité (45 %) dans l'étude de Lenders<sup>1</sup>.

a. S'assurer que le patient ne prend pas de médicaments pouvant entraîner une interférence (y compris les médicaments en vente libre) et ne souffre pas d'une affection grave. De plus, les éléments suivants peuvent entraîner des résultats faussement positifs pour certains dosages : caféine et boissons décaféinées, nicotine, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, lévodopa, médicaments contenant des catécholamines, éthanol, retrait de la clonidine, phénoxybenzamine, acétaminophène, labétolol, sotolol, buspirone, inhibiteurs calciques, etc<sup>4</sup>.

b. Examiner les populations de patients utilisées dans les études où les composants des tests sont calculés et déterminer si elles sont similaires au patient que vous évaluez (les deux études importantes ci-dessus comptaient un pourcentage relativement élevé de patients atteints de syndromes héréditaires, ce qui augmente la spécificité des tests. En outre, dans l'étude de Lenders, en particulier, un pourcentage élevé de patients qui avaient subi un dépistage était en fait atteint d'un phéochromocytome).

c. Déterminez le point limite que votre laboratoire utilise et si vous désirez utiliser le point limite plus élevé (deux fois la limite supérieure de la normale) utilisé par le groupe de la clinique Mayo<sup>3,5</sup> pour améliorer la spécificité aux dépens de la sensibilité. Les rapports de vraisemblance peuvent être utilisés pour calculer la probabilité après le test d'être atteint d'un phéochromocytome (tableau 2).

3. Si les tests sont tous négatifs, répétez-les durant les symptômes et s'ils sont encore négatifs, la maladie est exclue. Si le test est fortement positif, le patient est probablement atteint d'un phéochromocytome, par conséquent, effectuez un examen d'imagerie pour localiser la tumeur.

4. On doit *souçonner* un test faussement positif dans les cas suivants :

- Seul un des tests de biochimie est anormal dans une série de tests
- Identification de substances contaminantes
- Élévation moyenne (< 2 fois supérieure à la limite supérieure de la normale)
- Le patient a une faible probabilité avant le test d'être atteint d'un phéochromocytome (p. ex. si la probabilité avant le test est de 1 % et la spécificité du test est de 85 %, il y aura 14 tests faussement positifs pour chaque test réellement positif).

- Le résultat n'est pas élevé lors de la répétition du test.
- Le résultat de l'examen d'imagerie n'est pas typique d'un phéochromocytome (p. ex. les unités de Hounsfield sont peu élevées à la tomodynamométrie sans agent de contraste, l'image d'IRM pondérée en T2 n'est pas hyperintense).

5. Que peut-on faire lorsque l'on soupçonne un test faussement positif ?

Si vous soupçonnez un test faussement positif, vous pouvez répéter le test, mais une valeur normale n'exclut pas nécessairement un phéochromocytome (voir n° 3 ci-dessus). Pour presque tous les patients, procédez aux tests d'imagerie pour le diagnostic ainsi que pour la localisation de la tumeur. L'inconvénient avec l'imagerie médicale est qu'un incidentalome (et non un phéochromocytome) peut être identifié. S'il existe encore un doute après le test biochimique et l'IRM ou la tomodynamométrie, une scintigraphie à l'<sup>131</sup>I-MIBG doit être effectuée. Elle sera utile si le résultat est positif. D'autres tests à l'aide d'échantillons de sang veineux et un examen de TEP (si disponible) peuvent être nécessaires pour identifier ces lésions lorsque la scintigraphie à l'<sup>131</sup>I-MIBG est négative. Le test de freinage des catécholamines plasmatiques à la clonidine n'est utile que si le dosage des catécholamines plasmatiques est réalisable et pour vérifier si elles ne sont pas réduites (cela confirme donc la présence d'un phéochromocytome).

### Résumé

Pour toutes les raisons décrites dans cet article, le diagnostic de phéochromocytome peut être difficile à établir dans le sous-groupe de patients qui ne sont pas clairement atteints de la maladie. Les tests biochimiques deviennent de plus en plus sophistiqués, mais jusqu'à ce que de nouvelles technologies soient largement disponibles, nous devons connaître les points forts et les points faibles des tests actuels et faire un compromis entre l'optimisation de la *sensibilité* et l'optimisation de la *spécificité*. Les patients qui se classent dans la catégorie de la « zone grise », dans laquelle l'on soupçonne des résultats faussement positifs, devront faire l'objet d'examen d'imagerie pour que l'on détermine s'ils sont atteints d'un phéochromocytome.

*Jeannette Goguen, M.D., MEd, FRCPC, est professeur adjoint, Université de Toronto, Division d'endocrinologie, St. Michael's Hospital.*

### Références

1. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287(11):1427-34.
2. Eisenhofer G. Editorial: biochemical diagnosis of pheochromocytoma – is it time to switch to plasma-free metanephrines? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):550-2.
3. 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(2):553-8.
4. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4533-9.

5. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2656-66.
6. Lucon AM, Pereira MA, Mendonca BB, Halpern A, Wajchenbeg BL, Arap S. Pheochromocytoma: study of 50 cases. *J Urol* 1997;157(4):1208-12.
7. Manger WM. Editorial: In search of pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4080-2.
8. Pauker SG, Kopelman RI. Interpreting hoofbeats: can Bayes help clear the haze? *N Engl J Med* 1992;327(14):1009-13.
9. Manger WM, Gifford Jr RW. *Clinical and experimental pheochromocytoma*. Cambridge, MA: Blackwell Science;1996.
10. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, 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(2):637-44.
11. Kaplan NM. *Kaplan's Clinical Hypertension*. 8th Edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002.
12. Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, Corvol P. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension* 1997;29(5):1133-9.
13. Ilias I, Pacak K. Clinical Problem Solving: Current Approaches and Recommended Algorithm for the Diagnostic Localization of Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 89:479-491.

## Réunions scientifiques à venir

14 mai 2004

### Banting and Best Diabetes Centre 15<sup>th</sup> Annual Scientific Day

Vaughan Estate, The Estates of Sunnybrook  
2075 Bayview Avenue, Toronto  
Renseignements : Tél. : 416-978-4656  
Fax : 416-978-4108  
Courriel : diabetes.bbdc@utoronto.ca

4 au 8 juin 2004

### 64<sup>th</sup> Scientific Sessions of the American Diabetes Association

Orlando, Floride  
Renseignements : American Diabetes Association  
Tél. : 703-549-1500, poste 2453  
Courriel : meetings@diabetes.org

16 au 19 juin 2004

### 86<sup>th</sup> Annual Meeting of the Endocrine Society

Nouvelle Orléans, Louisiane  
Renseignements : Tél. : 301-941-0200  
Fax : 301-941-0259  
Courriel : endostaff@endo-society.org

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

# Aventis Pharma

© 2004 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. <sup>MC</sup>*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est une marque de commerce de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.