

Phéochromocytomes et paragangliomes: quand le pré-analytique fait le diagnostic Pheochromocytomas and paragangliomas: when the pre-analytical phase makes the diagnosis

BENGHEZEL HICHEM, SADELAOUD MOURAD

Laboratoire d'Analyses Médicales Dr Sadelaoud Batna Algérie

Email : hichem.benghezel@gmail.com

Reçu le 14 décembre 2025 / Accepté le 02 février 2026 / Publié le 28 février 2026

Résumé

Contexte :

Les phéochromocytomes et paragangliomes (PPGL) sont des tumeurs neuroendocriniennes rares dont le diagnostic biologique repose principalement sur les métanéphrines plasmatiques libres et des biomarqueurs complémentaires. Malgré les progrès analytiques majeurs, la littérature montre que la majorité des erreurs diagnostiques résulte d'un pré-analytique inadéquat, et non des limites des méthodes de dosage. Les conditions de prélèvement, dont la posture, le repos, le stress, l'alimentation, les médicaments interférents et la stabilité des échantillons, influencent directement la validité des résultats, de manière dépendante de la méthode utilisée.

Objectif : Présenter une revue intégrée de la littérature mettant en évidence le rôle central du pré-analytique dans le diagnostic biologique des PPGL, en l'analysant comme un déterminant majeur de la performance réelle des biomarqueurs, indépendamment de la technique analytique employée.

Résultats : Les métanéphrines plasmatiques libres constituent la pierre angulaire du diagnostic, mais leur interprétation est conditionnée par un décubitus strict ≥ 20 –30 minutes, un contrôle du stress et des interférences médicamenteuses. La 3-méthoxytyramine améliore la détection des formes dopaminergiques et génétiques, notamment associées aux mutations SDHB, sous réserve d'un pré-analytique adapté. Les méthodes chromatographiques et immunoanalytiques présentent des exigences pré-analytiques spécifiques qui, si elles ne sont pas respectées, génèrent des faux positifs ou des faux négatifs. Les données disponibles indiquent que 60 à 90 % des anomalies biologiques observées sont imputables à des conditions pré-analytiques non conformes.

Conclusion : Dans le diagnostic biologique des PPGL, le pré-analytique constitue la clé de voûte du raisonnement diagnostique. Il ne s'agit pas d'une étape uniforme, mais d'un ensemble d'exigences adaptées aux biomarqueurs et aux méthodes utilisées. Une maîtrise rigoureuse du pré-analytique permet de réduire significativement les erreurs diagnostiques et d'optimiser l'intégration des données biologiques, génétiques et d'imagerie.

Mots-clés : Phéochromocytome ; Paragangliome ; Métanéphrines ; Pré-analytique ;

Abstract

Background:

Pheochromocytomas and paragangliomas (PPGL) are rare neuroendocrine tumors whose biochemical diagnosis relies primarily on plasma free metanephrines and complementary biomarkers. Despite major analytical advances, accumulating evidence indicates that most diagnostic errors arise from inadequate preanalytical conditions, rather than from analytical limitations. Sampling posture, rest, stress, diet, interfering medications, and sample stability critically influence test validity in a method-dependent manner.

Objective: To provide an integrated review of the literature highlighting the central role of the preanalytical phase as a key determinant of the real-world diagnostic performance of PPGL biomarkers.

Results: Plasma free metanephrines represent the cornerstone of PPGL diagnosis, provided that strict supine rest ≥ 20 –30 minutes and appropriate control of stress and drug interferences are ensured. The addition of 3-methoxytyramine improves the detection of dopaminergic and genetically determined forms, particularly SDHB-related tumors, when specific preanalytical requirements are met. Chromatographic and immunoassay-based methods impose distinct preanalytical constraints, and failure to comply with these conditions leads to false-positive or false-negative results. Overall, 60–90 % of abnormal biochemical findings reported in clinical practice are attributable to preanalytical non-compliance.

Conclusion: In PPGL diagnosis, the preanalytical phase represents the cornerstone of the diagnostic process. It is not a uniform procedure but a set of method- and biomarker-specific requirements that must be rigorously applied to ensure reliable interpretation and optimal integration with genetic and imaging data.

Keywords: Pheochromocytoma; Paraganglioma; Metanephrines; Preanalytical phase;

Introduction

Les phéochromocytomes et paragangliomes (PPGL) constituent un groupe rare de tumeurs neuroendocrines issues des cellules chromaffines de la médullosurrénale ou des ganglions sympathiques et parasympathiques extra-surréaliens. Bien que leur incidence soit faible, estimée entre 2 et 8 cas par million d'habitants et par an, leur diagnostic biologique représente un enjeu majeur en raison du risque de complications cardiovasculaires, de formes métastatiques, et du caractère héréditaire fréquent (1).

Les PPGL sont paradoxalement beaucoup plus suspectés qu'ils ne sont réellement présents. Hypertension artérielle résistante, crises adrénérergiques, incidentalomes surrenaliens, cardiomyopathies de stress ou antécédents familiaux motivent chaque année un nombre considérable de dosages de métanéphrines. Pourtant, 80 à 95 % des élévations des métanéphrines observées ne correspondent pas à un réel PPGL.(2-3)

Ce paradoxe diagnostique ne s'explique ni par un manque de performance des méthodes analytiques modernes, ni par une mauvaise sélection des biomarqueurs. Il est désormais clairement établi que la majorité des faux positifs sont liés à des conditions pré-analytiques inadéquates.

L'étude multicentrique européenne de Pommer R et al., portant sur plus de 3000 patients, a démontré que la posture, le temps de repos, le stress, le froid ou la douleur pouvaient multiplier par trois à cinq le taux de résultats faussement positifs, indépendamment de la technologie utilisée, y compris lorsque tous les centres recouraient à la LC-MS/MS (2).

Ces faux positifs ont des conséquences cliniques, psychologiques et économiques majeures : imageries répétées, examens fonctionnels lourds, anxiété du patient, sur-médicalisation et parfois même gestes invasifs injustifiés (3).

Dans ce contexte, la question centrale n'est plus quel biomarqueur doser ? ou quelle méthode utiliser ? Mais bien : Dans quelles conditions pré-analytiques faut-il réaliser ces dosages pour un diagnostic vrai ?

1-Physiopathologie des PPGL : fondements biologiques d'un diagnostic pré-analytique-dépendant

La supériorité diagnostique des métanéphrines repose sur des mécanismes physiopathologiques précis. Les cellules chromaffines synthétisent les catécholamines à partir de la tyrosine, selon une cascade enzymatique impliquant la tyrosine hydroxylase, la dopamine- β -hydroxylase et la phényléthanolamine-N-méthyltransférase, Cette dernière est fortement exprimée dans la médullosurrénale, expliquant le phénotype adrénérergique des phéochromocytomes, tandis que les paragangliomes extra-surrenaliens sont majoritairement noradrénérergiques ou dopaminérergiques (1).

Contrairement aux catécholamines, dont la sécrétion est pulsatile et fortement dépendante de l'activation sympathique aiguë, les métanéphrines résultent d'une méthylation intracellulaire continue par la catéchol-O-méthyltransférase. Dans les tissus tumoraux, la désorganisation du stockage vésiculaire entraîne une fuite cytoplasmique permanente, responsable d'une production basale élevée de métanéphrines, indépendamment des crises paroxystiques (4).

Cette production continue confère aux métanéphrines plasmatiques libres une sensibilité diagnostique exceptionnelle. Toutefois, elle n'annule pas leur dépendance physiologique au tonus sympathique basal, en particulier pour la normétanéphrine. La posture debout, le stress, la douleur ou le froid augmentent l'activité sympathique périphérique et élèvent la normétanéphrine même en l'absence de tumeur, ce qui explique pourquoi ce biomarqueur est à la fois le plus sensible pour le diagnostic et le plus sensible aux conditions pré-analytiques (2).

Les profils biochimiques sont également modulés par la génétique. Les mutations SDHB sont associées à une production préférentielle de dopamine et à une élévation de la 3-méthoxytyramine, souvent en l'absence d'augmentation franche des métanéphrines classiques, rendant indispensable l'intégration de ce biomarqueur. Ainsi la physiopathologie même des PPGL explique pourquoi le pré-analytique est un déterminant biologique fondamental du diagnostic. Les métanéphrines ne deviennent des marqueurs fiables que si l'environnement neurovégétatif du patient est contrôlé au moment du prélèvement (5-7).

2-Sélection et hiérarchisation des biomarqueurs

Le choix des biomarqueurs dans le diagnostic biologique des PPGL ne peut être dissocié des conditions pré-analytiques. Si les recommandations internationales convergent vers l'utilisation des métanéphrines plasmatiques libres comme test de première intention, cette recommandation n'a de sens que si les contraintes pré-analytiques spécifiques à ces analytes sont strictement respectées (1, 8)

2-1 Métanéphrines plasmatiques libres

Les métanéphrines plasmatiques libres (métanéphrine et normétanéphrine) constituent le socle du diagnostic biologique des PPGL en raison de leur production continue au sein des cellules tumorales. Cette caractéristique physiopathologique explique leur excellente sensibilité diagnostique, supérieure à 95 %. Toutefois, cette sensibilité s'accompagne d'une vulnérabilité marquée aux variations du tonus sympathique basal (1).

La normétanéphrine est particulièrement sensible aux facteurs pré-analytiques, La posture orthostatique, l'anxiété, la douleur, le froid ou l'effort physique induisent une stimulation noradrénergique périphérique responsable d'élévations significatives de la normétanéphrine, pouvant mimer un profil pathologique (4).

L'étude multicentrique de Pommer et al. a montré que le simple passage d'un prélèvement assis à un prélèvement en décubitus strict pendant au moins 20 à 30 minutes réduisait de plus de 70 % les faux positifs liés à la normétanéphrine (2).

Ainsi, la valeur diagnostique des métanéphrines plasmatiques ne réside pas uniquement dans le biomarqueur lui-même, mais dans l'association indissociable entre le marqueur et son contexte pré-analytique. En l'absence de décubitus prolongé, de contrôle du stress et de conditions environnementales stables, même une méthode analytique de référence comme la LC-MS/MS perd une partie significative de sa spécificité clinique (3,9). En effet, Dans la pratique clinique, des laboratoires recommandent un repos en décubitus de 20–30 min avant prélèvement, avec des intervalles de référence (97,5^e percentile) ou par exemple, la normétanéphrine plasmatique chez l'adulte varie de ~0,47 à ~1.047 nmol/L selon l'âge, et la métanéphrine plasmatique libre a une limite supérieure de ~0,26 à 0,358 nmol/L (10).

2-2 Métanéphrines urinaires

Les métanéphrines urinaires sur 24 heures constituent une alternative et restent utilisées dans certains contextes cliniques ou lorsque le prélèvement plasmatique optimisé n'est pas réalisable. Leur interprétation repose toutefois sur une pré-analytique différente, marquée par la qualité de la collecte urinaire

Les erreurs de collecte (oubli de mictions, durée incorrecte, absence de conservation au froid ou acidification inadéquate) représentent la principale source de résultats erronés pour les métanéphrines urinaires. Plusieurs études ont montré que plus de 50% des collectes de 24 heures présentent au moins une non-conformité susceptible d'altérer l'interprétation biologique. Sans oublier les interférences alimentaires et médicamenteuses, qui persistent tout au long de la période de collecte et rendent le contrôle pré-analytique complexe (5).

Ces limites expliquent pourquoi les métanéphrines urinaires doivent considérées comme un examen nécessitant une éducation rigoureuse du patient et une vérification systématique de la qualité de la collecte, notamment par le contrôle de la créatinurie (11).

2-3 méthoxytyramine

L'intégration de la 3-méthoxytyramine (3-MT) a profondément modifié l'approche biologique des PPGL, en particulier pour les paragangliomes associés aux mutations SDHB. Ce biomarqueur reflète la production tumorale de dopamine et permet d'identifier des tumeurs souvent peu sécrétantes en métanéphrines classiques, mais associées à un potentiel métastatique élevé (6, 12).

Sur le plan pré-analytique, la 3-MT présente des contraintes spécifiques. Elle est sensible aux apports alimentaires riches en amines biogènes, aux traitements dopaminergiques et aux délais de traitement des échantillons. Une mauvaise maîtrise de ces paramètres peut conduire à une sous-estimation ou à une surestimation de ce biomarqueur, compromettant l'identification des formes génétiques à haut risque (6, 13).

Sur le plan pratique, il est recommandé d'éviter avant le prélèvement les aliments riches en catécholamines ou en amines biogènes (bananes, noix, chocolat, agrumes, café, thé), car ils peuvent augmenter significativement les concentrations de 3-méthoxytyramine sans rapport avec une sécrétion tumorale. Une étude contrôlée chez des adultes sains a montré que la consommation d'un régime riche en noix et fruits riches

en catécholamines entraînait des hausses significatives (jusqu'à 3-fois) des niveaux plasmatiques et urinaires de 3-MT (14).

Ainsi l'ajout de ce biomarqueur augmente la performance diagnostique uniquement si son pré-analytique est maîtrisé.

2-4-Chromogranine A

La chromogranine A (CgA) occupe une place particulière dans l'arsenal biologique des PPGL. Bien qu'elle ne soit ni spécifique ni recommandée en première intention, elle peut apporter une information complémentaire dans les formes non sécrétantes ou dans le cadre d'un diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs neuroendocrines (15).

Cependant, la CgA est sensible aux interférences pré-analytiques. Les inhibiteurs de la pompe à protons, l'insuffisance rénale, le stress aigu et l'absence de jeûne peuvent entraîner des élévations marquées, parfois supérieures à celles observées dans les tumeurs neuroendocrines authentiques. Son interprétation nécessite donc une connaissance précise du contexte clinique et thérapeutique, sans quoi elle devient une source supplémentaire de faux positifs (16, 17).

D'autres biomarqueurs, tels que le l'aldostérone, la rénine, le cortisol sanguin et urinaire et l'ACTH, peuvent être utiles dans des situations ciblées, notamment pour le diagnostic différentiel. Là encore, leur pertinence dépend étroitement du respect de conditions pré-analytiques strictes, par exemple l'ACTH, dont la stabilité est limitée et exige un traitement immédiat des échantillons, et l'aldostérone et la rénine par la correction de la kaliémie, l'arrêt du régime sans sel et les thérapeutiques (18).

3-La performance des méthodes conditionnée par le pré-analytique

Les données de la littérature convergent vers un constat fondamental : la performance diagnostique observée en pratique dépend davantage du respect du pré-analytique que des caractéristiques analytiques intrinsèques de la méthode. Cette réalité explique pourquoi des résultats discordants persistent entre laboratoires pourtant équipés de technologies similaires (3, 8).

La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) est considérée comme le gold standard pour le dosage des métanéphrines plasmatiques libres et de la 3-méthoxytyramine, en raison de sa spécificité et son pouvoir résolutif (1).

Toutefois, cette supériorité analytique ne protège pas contre les erreurs liées au prélèvement. Les études multicentriques ont montré que même en LC-MS/MS, un prélèvement réalisé en position assise ou sans repos préalable conduit à une augmentation artificielle de la normétanéphrine et à une perte significative de spécificité clinique. Ainsi, la LC-MS/MS apparaît comme une méthode hautement performante mais exigeante, sur le plan pré-analytique (2).

Les méthodes chromatographiques avec détection électrochimique (HPLC-ECD), historiquement utilisées pour les catécholamines et parfois pour les métanéphrines, illustrent de manière encore plus marquée la dépendance au pré-analytique. La détection électrochimique est particulièrement sensible à l'oxydation, à l'hémolyse et aux délais entre prélèvement et analyse. Une manipulation inadéquate ou un retard de centrifugation peut entraîner des variations importantes des concentrations mesurées, indépendamment de l'état pathologique du patient. Dans ce contexte, la pré-analytique devient le principal déterminant du résultat final (19).

La chromatographie liquide avec détection fluorimétrique (HPLC-FLD) repose sur des étapes de dérivatisation chimique, ce qui introduit des contraintes pré-analytiques spécifiques. La qualité du jeûne, la présence d'amines biogènes alimentaires et la stabilité des dérivés influencent directement la fluorescence mesurée. Des apports alimentaires insuffisamment contrôlés ou une variabilité dans la préparation des échantillons peuvent générer des signaux non spécifiques, rendant l'interprétation délicate. Là encore, la méthode devient cliniquement peu fiable si le pré-analytique n'est pas adapté à ses exigences (20).

Ainsi, Chaque technologie impose ses propres contraintes, et l'ignorance de ces spécificités conduit à une discordance entre la performance analytique théorique et la performance clinique réelle observée.

À ce stade, il devient évident que les conditions pré-analytiques doivent être adaptées à la physiopathologie des PPGL et aux caractéristiques de chaque méthode. Les études comparatives montrent que la standardisation du pré-analytique permet de réduire drastiquement les résultats faussement positifs, parfois plus efficacement que l'introduction de nouvelles technologies analytiques (3, 4).

Ce qui explique pourquoi les recommandations internationales insistent désormais autant sur les conditions de prélèvement que sur le choix du test lui-même. Le décubitus prolongé, le contrôle du stress, l'éducation du patient, la gestion des interférences médicamenteuses et la traçabilité des conditions de prélèvement constituent des éléments indissociables de la démarche diagnostique (1).

Cette compréhension intégrée conduit naturellement à l'étape suivante : comment interpréter les résultats biologiques en tenant compte du pré-analytique, et comment éviter les pièges diagnostiques les plus fréquents. Afin de synthétiser les performances diagnostiques des principaux biomarqueurs utilisés dans le diagnostic des PPGL et de mettre en évidence leurs contraintes pré-analytiques spécifiques, un tableau comparatif (tableau 1) est proposé ci-dessous. Il illustre que la performance clinique réelle dépend autant du biomarqueur que du respect rigoureux de ses conditions pré-analytiques.

Tableau1 : Performances diagnostiques et contraintes pré-analytiques des principaux biomarqueurs des PPGL

Biomarqueur	Sensibilité diagnostique	Spécificité diagnostique	Valeur clinique principale	Principaux facteurs pré-analytiques	Références
Métanéphrines plasmatiques libres (NMN + MN)	95–99 %	85–90 % (chute à <70 % si prélèvement assis)	Test de première intention	Décubitus ≥20–30 min, stress, posture, froid, douleur, médicaments	2,4
Métanéphrines urinaires (24 h)	90–95 %	75–85 %	Alternative si plasma non faisable	Erreurs de collecte, alimentation, acidification	5,11
3-méthoxytyramine	60–75 % (global)	>95 % pour formes SDHB	Détection formes dopaminergiques et métastatiques	Alimentation, L-Dopa, délais	6,13,14
Chromogranine A	50–70 %	<60 %	Aide diagnostique secondaire	IPP, insuffisance rénale, jeûne, stress	15,16
Catécholamines plasmatiques	60–80 %	60–75 %	Ancien test, peu recommandé	Stress aigu, ponction difficile	8
VMA urinaire	<60 %	Modérée	Obsolète	Collecte 24 h, alimentation	1
CgA + métanéphrines combinées	Jusqu'à 98 %	Faible	Améliore sensibilité mais diminue spécificité	Cumul des interférences	15

4- Interprétation biologique et erreurs diagnostiques

L'interprétation des résultats biologiques dans les PPGL constitue l'étape la plus critique dans le diagnostic, car elle conditionne directement la suite du parcours du patient : répétition des dosages, recours à l'imagerie, orientation génétique, voire indication chirurgicale. Or, les données de la littérature montrent que la majorité des erreurs sont secondaires à une méconnaissance du contexte pré-analytique, plutôt qu'à une mauvaise compréhension des seuils analytiques (1, 3).

4-1-Amplitude des élévations et signification clinique

L'amplitude de l'élévation des métanéphrines doit toujours être interprétée à la lumière du pré-analytique. Des concentrations supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale sont fortement suggestives d'un PPGL authentique, indépendamment des conditions de prélèvement, et justifient une exploration morphologique sans délai. À l'inverse, les élévations modestes, comprises entre une et deux fois la limite supérieure, représentent la situation la plus fréquente et la plus piègeuse (1).

Dans cette zone dite « grise », les études montrent que plus de 80 % des résultats correspondent à des faux positifs, liés principalement à une activation sympathique non contrôlée au moment du prélèvement. Dans ce

contexte, répéter l'examen dans des conditions pré-analytiques strictes devient une nécessité diagnostique. L'interprétation isolée d'un résultat ce type de résultat, sans analyse critique du contexte de prélèvement, expose à une cascade d'examens inutiles et potentiellement délétères (2).

4-2 Faux positifs

Les faux positifs représentent la principale source d'erreur dans le diagnostic biologique des PPGL. Leur mécanisme repose sur une augmentation physiologique de la normétanéphrine liée à l'activation du système nerveux sympathique, phénomène amplifié par la posture orthostatique, l'anxiété, la douleur, le froid ou l'effort physique récent. Ces situations sont fréquentes dans la pratique quotidienne, notamment chez des patients hypertendus, anxieux ou hospitalisés (4).

Les traitements médicamenteux constituent une autre source majeure de faux positifs. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, les antidépresseurs tricycliques, la L-Dopa ou certains sympathomimétiques peuvent modifier les concentrations de métanéphrines ou de leurs précurseurs, rendant l'interprétation biologique incertaine si ces informations ne sont pas intégrées (8).

Dans ces situations, le rôle du laboratoire dépasse la simple production d'un résultat chiffré. Il consiste à qualifier la fiabilité biologique du résultat en fonction des conditions pré-analytiques documentées, et à recommander, un reprélèvement optimisé plutôt qu'une exploration complémentaire immédiate.

4-3 Faux négatifs

Les faux négatifs sont moins fréquents, mais leur impact est plus grave. Ils concernent principalement les paragangliomes non sécrétants, les tumeurs de la tête et du cou, et certaines formes génétiques associées aux mutations SDHB, caractérisées par un phénotype dopaminergique (6).

Dans ces situations, des métanéphrines plasmatiques normales ne permettent pas d'exclure formellement un PPGL. L'interprétation doit alors intégrer la clinique, l'imagerie et le contexte génétique, ainsi que la mesure de biomarqueurs complémentaires tels que la 3-méthoxytyramine. Là encore, le pré-analytique joue un rôle déterminant : une mauvaise gestion des délais, de la température ou des interférences alimentaires peut masquer une élévation modérée mais significative de la 3-méthoxytyramine, retardant le diagnostic de formes agressives (21).

4-4 Répétition des dosages

La répétition d'un dosage de métanéphrines n'est pas un aveu d'échec mais un outil stratégique lorsque le pré-analytique initial est imparfait ou incertain. Les études montrent que la répétition d'un prélèvement en décubitus strict, dans un environnement calme et contrôlé, permet de reclasser correctement la majorité des résultats borderline, évitant ainsi des explorations inutiles. Cette démarche suppose une collaboration étroite entre cliniciens et biologistes, ainsi qu'une traçabilité rigoureuse des conditions de prélèvement (2).

5-Algorithmes diagnostiques et pipeline biologique

La complexité du diagnostic des PPGL a conduit à l'élaboration d'algorithmes décisionnels de plus en plus structurés, intégrant successivement la clinique, la biologie, l'imagerie et la génétique. Toutefois, l'analyse critique de ces algorithmes montre que leur performance dépend avant tout de la qualité des données biologiques initiales, elles-mêmes conditionnées par le pré-analytique. En pratique, un algorithme n'est fiable que si son point d'entrée biologique repose sur un prélèvement correctement standardisé (Figure 1).

Les recommandations internationales convergent vers une stratégie en première intention fondée sur le dosage des métanéphrines plasmatiques libres, idéalement complétées par la 3-méthoxytyramine selon le contexte clinique et génétique. Cette étape initiale conditionne l'ensemble de la suite du parcours diagnostique. Lorsque les conditions pré-analytiques sont optimales, une élévation franche des métanéphrines oriente directement vers une exploration morphologique et fonctionnelle ciblée. À l'inverse, un résultat borderline obtenu dans un contexte pré-analytique imparfait impose une réévaluation avant toute décision ultérieure.

Lorsque le résultat biologique est considéré comme fiable, l'algorithme se déploie vers l'imagerie morphologique, généralement par IRM ou tomodensitométrie, puis vers l'imagerie fonctionnelle adaptée au

phénotype biochimique et génétique. Là encore, la qualité du pré-analytique initial influence indirectement la pertinence de ces explorations. Une biologie faussement positive expose à des examens inutiles, tandis qu'une biologie faussement rassurante peut retarder l'identification de formes agressives (21, 22).

Dans ce contexte, l'intégration de la 3-méthoxytyramine dans le pipeline biologique joue un rôle clé pour orienter l'imagerie fonctionnelle vers des techniques plus sensibles aux formes dopaminergiques ou métastatiques, telles que la TEP-FDG ou la TEP-DOTATATE. Cette stratégie n'est efficace que si le pré-analytique propre à ce biomarqueur est maîtrisé (23).

La place croissante de la génétique dans le diagnostic des PPGL renforce encore l'importance du pré-analytique. La décision de proposer un test génétique repose en grande partie sur le profil biochimique, le type de biomarqueurs élevés et leur amplitude. Or, une anomalie biologique liée à un pré-analytique inadéquat peut conduire à une indication génétique injustifiée, avec ses implications psychologiques et familiales.

À l'inverse, une biologie faussement négative peut retarder l'identification d'une mutation germinale, en particulier dans les formes SDHB, où le risque métastatique impose un suivi spécifique. Les recommandations actuelles soulignent la nécessité d'une biologie interprétable et reproductible avant toute décision génétique (12).

Face à ces enjeux, la formalisation d'un pipeline diagnostique standardisé, les démarches inspirées de la norme ISO 15189 insistent sur la traçabilité des conditions de prélèvement, la gestion des non-conformités pré-analytiques et la documentation systématique des facteurs susceptibles d'influencer les résultats.

Les laboratoires ayant mis en place de tels protocoles rapportent une diminution significative des reprises d'examens, des résultats discordants et des explorations inutiles, soulignant l'impact organisationnel et clinique d'un pré-analytique maîtrisé (3).

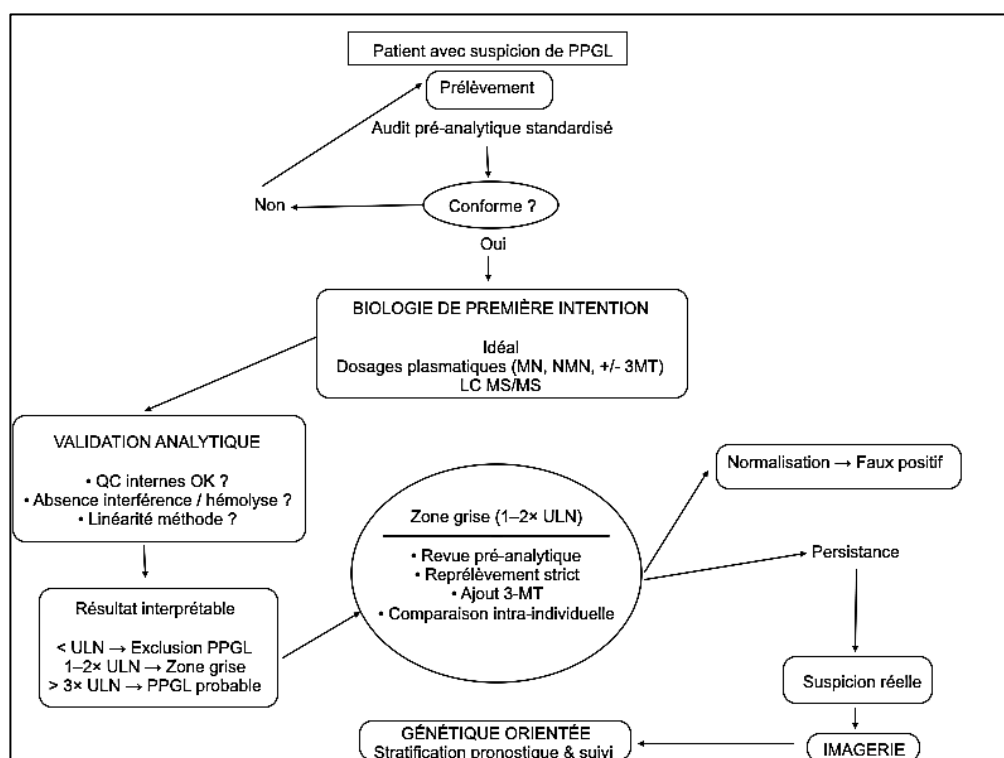


Figure 1 : Workflow diagnostique intégrant le pré-analytique, la biologie, l'imagerie et la génétique dans les PPGL

Conclusion

Le diagnostic biologique des phéochromocytomes et paragangliomes illustre de manière exemplaire les limites d'une approche purement analytique en biologie médicale. Malgré des avancées technologiques majeures, les données issues de la littérature convergent vers un constat : la fiabilité du diagnostic dépend

avant tout de la qualité du pré-analytique, La physiopathologie même des PPGL explique cette dépendance. Ainsi, un prélèvement biologiquement mal préparé peut mimer cette pathologie, tandis qu'un prélèvement contrôlé restaure la valeur discriminante des biomarqueurs. L'intégration du pré-analytique dans les algorithmes diagnostiques transforme profondément la démarche clinique. Le prélèvement biologique n'est plus un simple acte technique, mais le point d'entrée décisionnel du parcours diagnostique. Dans cette perspective, la standardisation des pratiques apparaît comme un levier essentiel pour améliorer la sécurité du diagnostic des PPGL (24).

En définitive, l'ensemble des données analysées dans cette revue converge vers une seule conclusion : dans le diagnostic biologique des PPGL, le pré-analytique n'est pas une étape préparatoire, il est le diagnostic lui-même.

Références

- 1) **Lenders JW**, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-1942. doi:10.1210/jc.2014-1498.
- 2) **Pommer R**, Prejbisz A, Beuschlein F, et al. Effect of supine versus seated sampling on diagnostic accuracy of plasma metanephrines: a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(9):e3689-e3698. doi:10.1210/clinem/dgac390
- 3) **Boot C**, Peitzsch M, Prejbisz A, et al. Preanalytical pitfalls and analytical advances in biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):847. doi:10.3390/diagnostics13040847
- 4) **Eisenhofer G**, Lattke P, Herberg M, et al. Impact of posture on plasma metanephrine measurements: implications for the biochemical testing of pheochromocytoma. *Hypertension*. 2018;71(1):e1-e10.
- 5) **Asturias-Castillo M**, García-Canas V, García-González M, et al. Common preanalytical errors in 24-hour urine collections and their impact on biochemical analyses. *Clin Chim Acta*. 2019;495:155-160. doi:10.1016/j.cca.2019.04.012
- 6) **Peitzsch M**, Pelzl L, Lehnert H, et al. Plasma 3-methoxytyramine for detecting metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancer*. 2013;119(18):3393-3402. doi:10.1002/cncr.28195
- 7) **Deutschbein T**, Unger N, Jaeger A, Broecker-Preuss M, Mann K, Petersenn S. Influence of various confounding variables and storage conditions on metanephrine and normetanephrine levels in plasma. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2010;73(2):153–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03761.x>
- 8) **Eisenhofer G**, Peitzsch M. Laboratory evaluation of catecholamine-producing tumors: analytical and physiological considerations. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):415-434. doi:10.1038/s41574-020-0344-1
- 9) **Grebe SK**, Singh RJ. LC-MS/MS in the clinical laboratory - where to from here? *Clin Biochem Rev*. 2011;32(1):5–31.
- 10) **Eisenhofer G**, Lattke P, Herberg M, Siegert G, Qin N, Därr R, et al. Reference intervals for plasma free metanephrines with an age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of pheochromocytoma. *Ann Clin Biochem* [Internet]. 2013;50(Pt 1):62–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1258/acb.2012.012066>
- 11) **Rubí B**, García-Moreno JM, et al. Analytical considerations and clinical interpretation of urinary metanephrines. *Clin Chim Acta*. 2018;486:54-64.
- 12) **Buffet A**, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of next-generation sequencing. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):e387-e399. doi:10.1016/S1470-2045(20)30160-3
- 13) **Rao D**, Peitzsch M, Prejbisz A, Hanus K, Fassnacht M, Beuschlein F, et al. Plasma methoxytyramine: clinical utility with metanephrines for diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2017;177(2):103–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-17-0077>.
- 14) **de Jong WHA**, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FAJ, de Vries EGE, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009;94(8):2841–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0303>
- 15) **Gut P**, Czarnywojtek A, Fischbach J, Bączyk M, Ziemińska K, Wrotkowska E, et al. Chromogranin A - unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci* [Internet]. 2016;12(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2016.57577>
- 16) **Saveanu A**, Sindic C, Taieb D. Chromogranin A and neuroendocrine tumors: pitfalls and clinical use. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2018;19(3):297–315. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-018-9457-0>
- 17) **d'Herbomez M**, Do Cao C, Vezzosi D, Borzon-Chasot F, Baudin E, groupe des tumeurs endocrines (GTE France). Chromogranin A assay in clinical practice. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2010;71(4):274–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2010.04.004>
- 18) **Nieman LK**, Biller BM, Findling JW. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;100(8):2807–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-1818>

- 19) Zuber SM, Kantorovich V. Clinical use of HPLC-electrochemical detection for catecholamine and metanephrine testing. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(2):333–47.
- 20) Dixit D, Taib M, Salim S. Advances in HPLC-fluorescence detection for catecholamine and metanephrine analysis. *J Chromatogr B [Internet]*. 2020;1155. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122318>
- 21) Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E. Imaging and risk stratification of pheochromocytoma and paraganglioma: State-of-the-art update. *Lancet Oncol [Internet]*. 2021;22(6):e240–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30750-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30750-1)
- 22) Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol [Internet]*. 2016;175(2):G1–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-16-0467>
- 23) **Zandee WT**, et al. EANM/SNMMI practice guideline for PET imaging of neuroendocrine tumors, including pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:2321–2343.
- 24) Lippi G, Banfi G, Church S, Cornes M, De Carli G, Grankvist K, et al. Preanalytical quality improvement. In pursuit of harmony, on behalf of European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working group for Preanalytical Phase (WG-PRE). *Clin Chem Lab Med [Internet]*. 2015;53(3):357–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2014-1051>.