FACULTE DE MEDECINE D'ALGER

LES CATECHOLAMINES

Pr ARAB

2eme année médecine

2020/2021

PLAN

- Introduction

I- Les catécholamines

1-Structure

2-Biosynthèse

3-Stockage, sécrétion et recaptage

4-Régulation

5- Mode d'action

6-Effets physiologiques

7-Catabolisme

II Exploration biochimique

1-prélèvement :conditions préanalytiques

2- méthodes de dosage

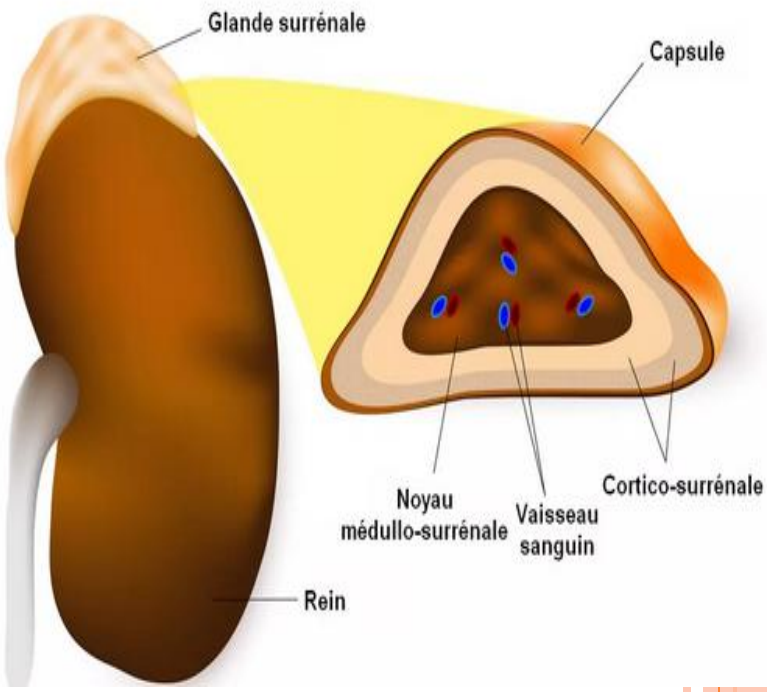
3-valeurs usuelles

4- physiopathologie

INTRODUCTION

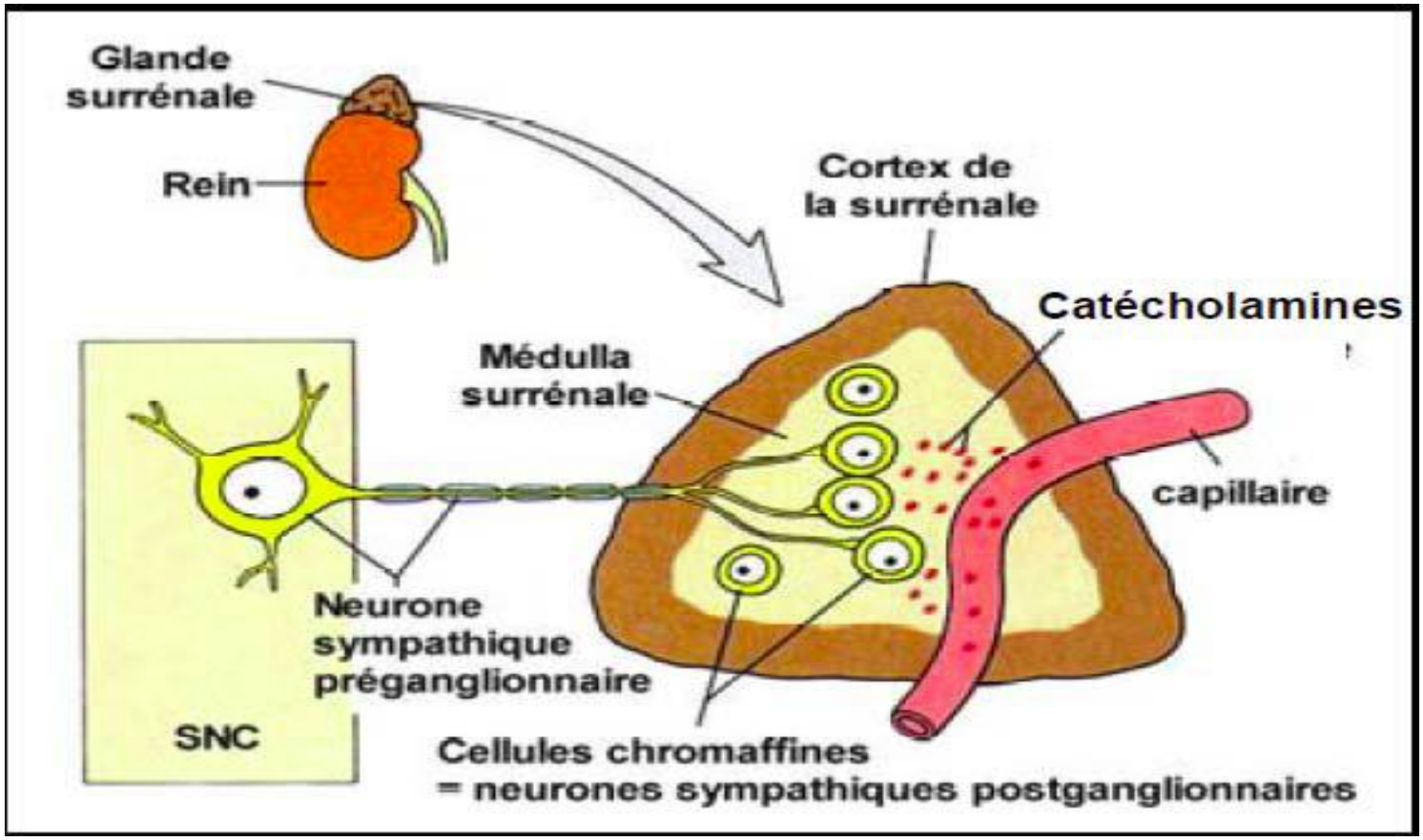
Les surrénales sont deux petites glandes endocrines qui chapeautent les reins, elles présentent deux parties distinctes :

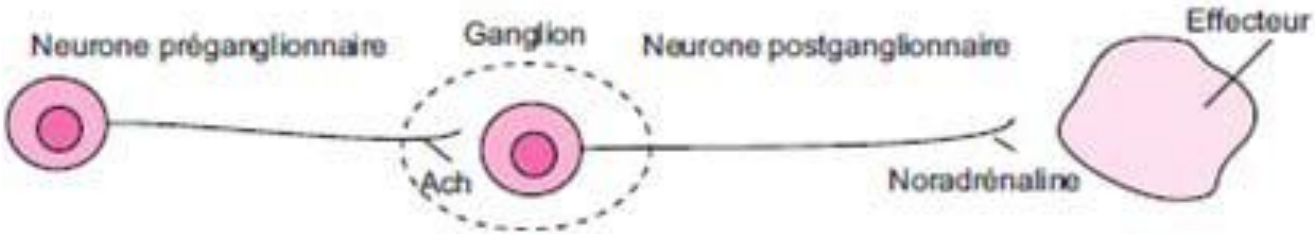
- Le cortex situé à la périphérie, a une importance vitale de par sa production en hormones stéroïdes.
- La médullosurrénale située au centre, fait partie intégrante du système nerveux sympathique, n'est pas essentielle à la vie. En effet ; elle est considérée comme **un ganglion sympathique avec une évolution endocrinienne ;**

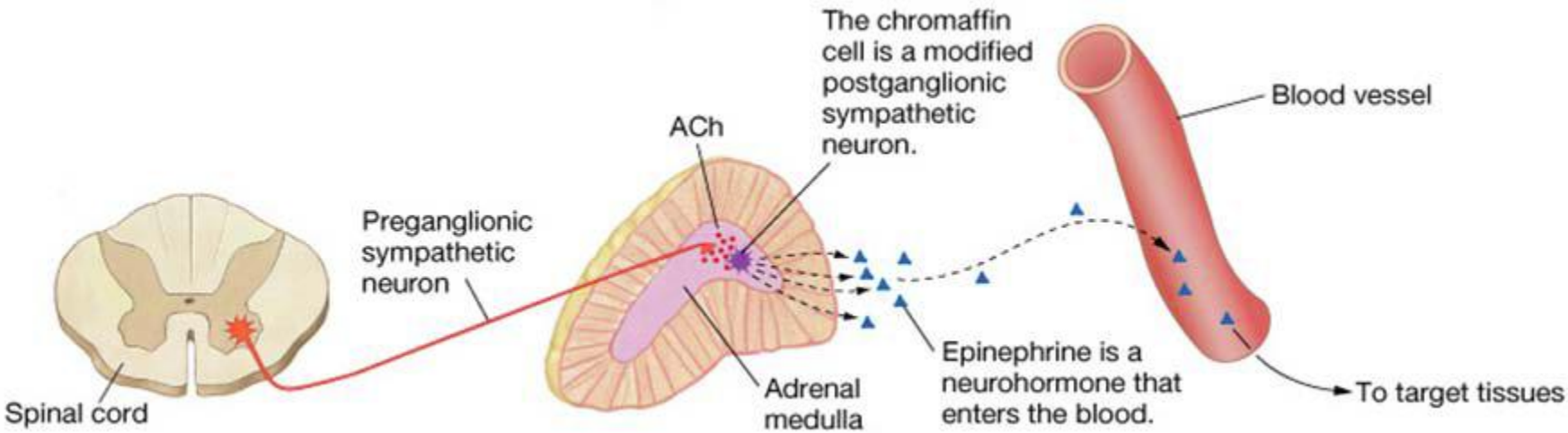


cette notion repose sur des bases :

* Histologiques : ses cellules sécrétrices =chromaffines (montrent une forte affinité pour **le Chrome**) sont regroupées en amas autour des capillaires.
* Embryologiques : elles dérivent de la crête neurale (comme les cellules post des ganglions sympathiques).
* Neuro -physiologiques : ses nerfs splanchniques ont une médiation cholinergique.


Glande surrénale
Rein
Cortex de la surrénale
Catécholamines
Médulla surrénale
capillaire
Neurone sympathique préganglionnaire
SNC
Cellules chromaffines
= neurones sympathiques postganglionnaires


Neurone préganglionnaire
Ganglion
Neurone postganglionnaire
Effecteur
Ach
Noradrénaline

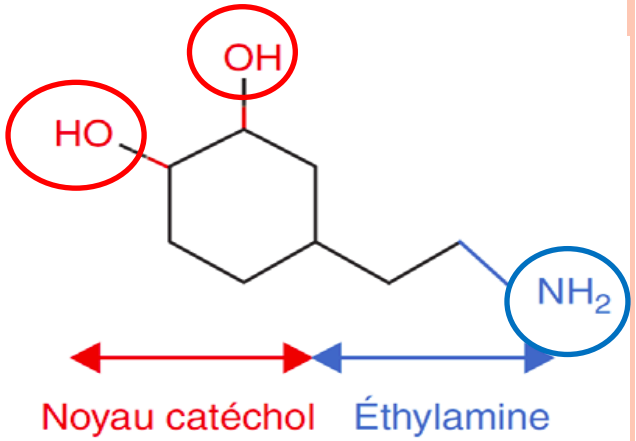

The chromaffin cell is a modified postganglionic sympathetic neuron.
Blood vessel
ACh
Preganglionic sympathetic neuron
Spinal cord
Adrenal medulla
Epinephrine is a neurohormone that enters the blood.
To target tissues

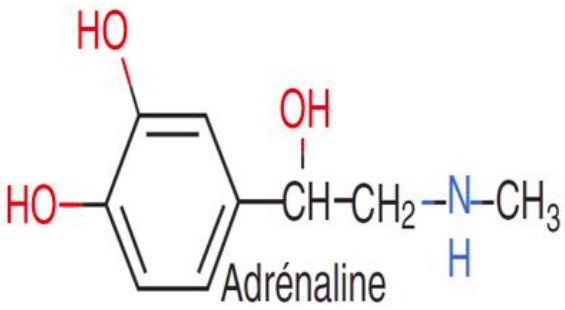
Catecholamines (CA)

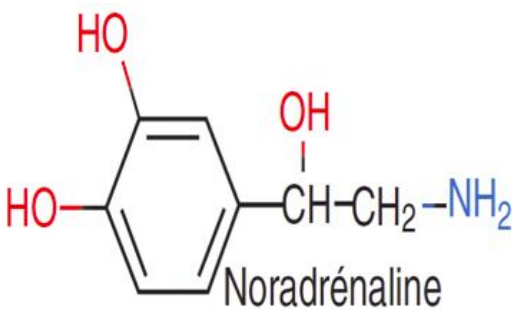
- La médullo-surrénale libère 03 catécholamines :
- la dopamine(DA) ,
- la noradrénaline (NA) ou norépinephrine sont des neuromédiateurs ,
- Adrénaline (A) ou épinephrine majoritairement secrétée par la médullosurrénale est l'hormone de stress.

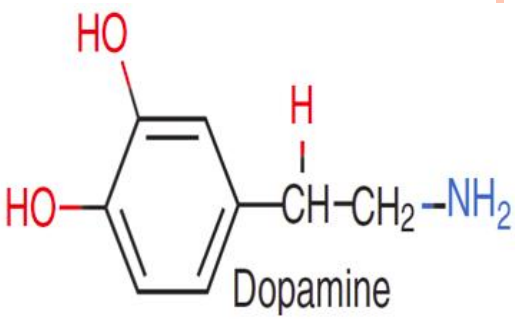
Structure catecholamines

- Sont des dérivés 3, 4-dihydroxy phényléthylamine
- Constituées d'un noyau catéchol et de l'éthylamine.
- Possèdent une fonction **amine** et 2 fonctions **hydroxyles.**



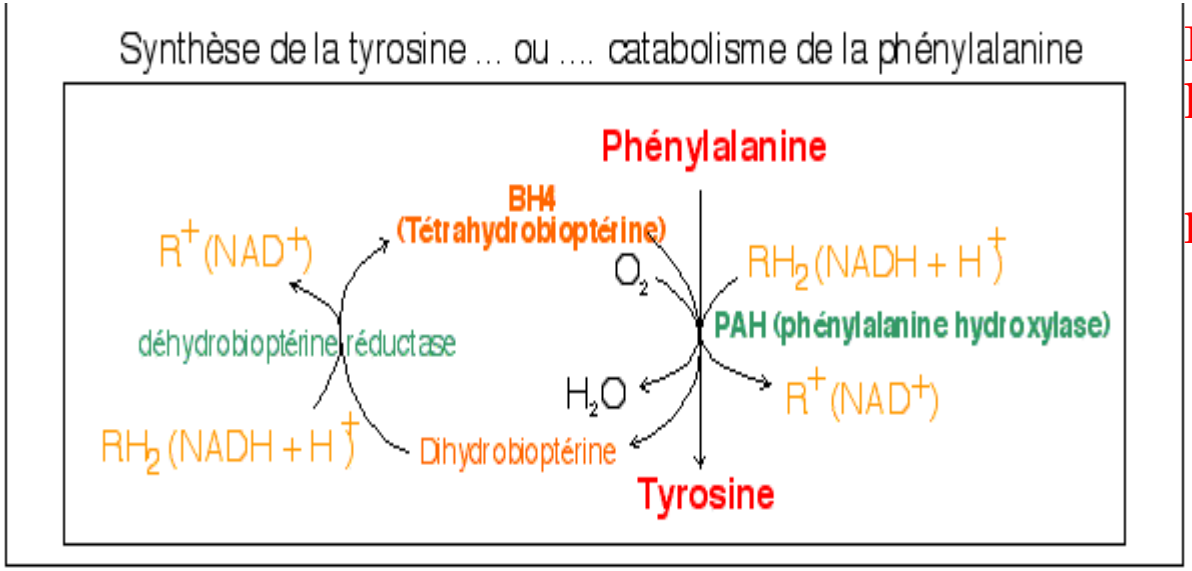






Biosythèse des catecholamines

- La biosynthèse se fait à partir de la Acide aminé aromatique L-tyrosine issue de l'alimentation ou du métabolisme hépatique de la phenylalanine



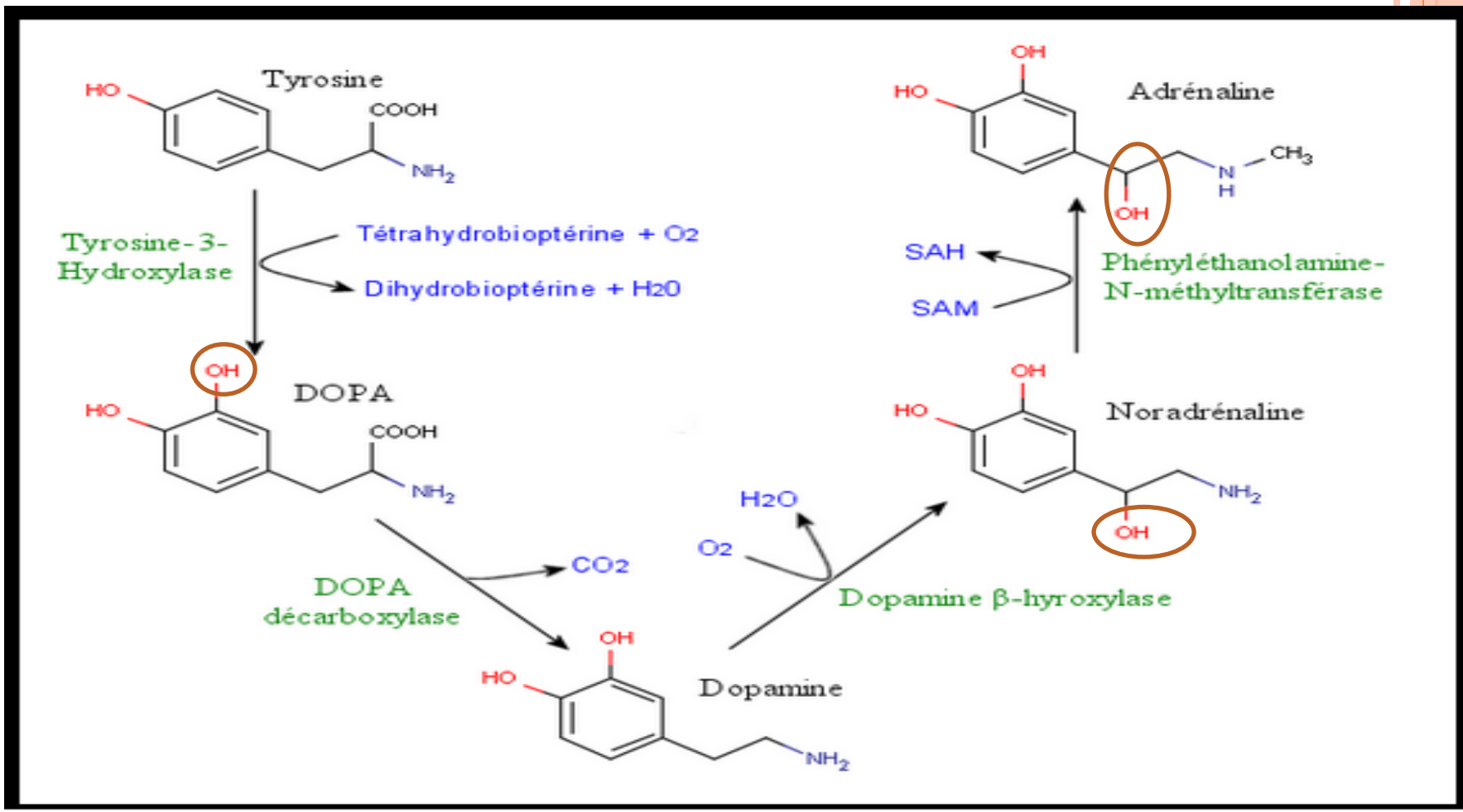
d'après Lehninger, 1994

Déficit en phenylalanine hydroxylase → PCU

phenylcétonurie

Biosynthèse des catecholamines

- Les différentes étapes de synthèse des catécholamines fait intervenir 4 enzymes successivement :
- La tyrosine hydroxylase
- La DOPA décarboxylase(DDC)
- La dopamine B-hydroxylase (DBH)
- La phényléthanolamine –N-méthyl transférase (PNMT) présente uniquement dans la surrénale.



SAM: S Adenosyl methionine SAH: S adenosyl homocysteine

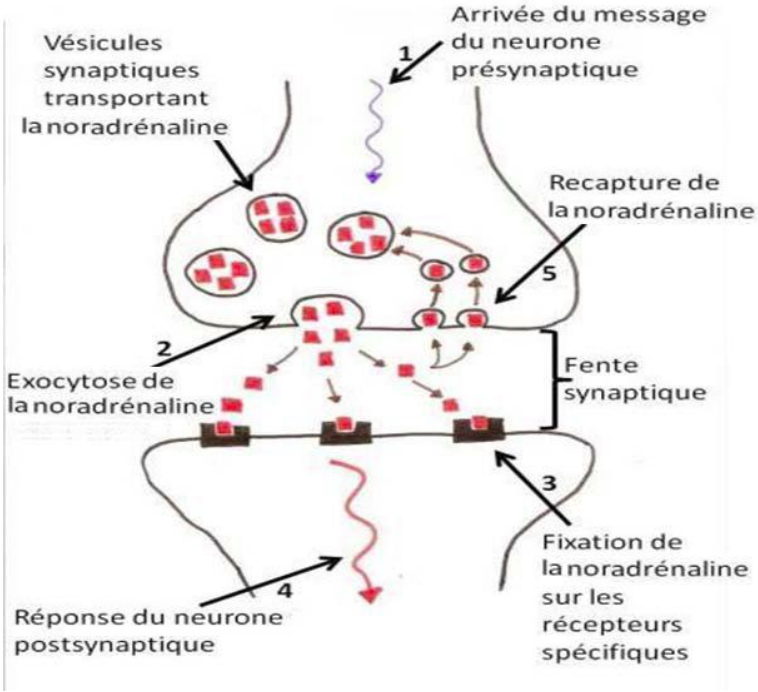
Stockage ,sécrétion et recapture

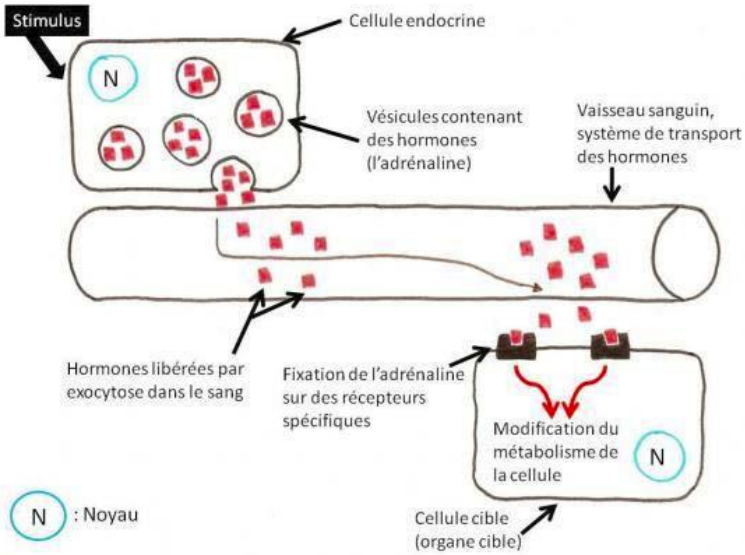
- Les catécholamines ainsi les molécules ATP et calcium sont stockées dans les granules des cellules chromaffines de la médullo-surrénale et dans les vésicules sécrétoires des terminaisons sympathiques.
- Dans la **médullosurrénale, 80 % d**es catécholamines stockées par les granules chromaffines sont représentées par **l'adrénaline**.
- Dans les vésicules synaptiques des neurones noradrénergiques périphériques et centraux stockent **principalement la noradrénaline** qui est le neuromédiateur.
- La libération dans les deux cas s'effectue par exocytose sous l'effet de l'influx nerveux émanant des neurones **préganglionnaire acétylcholinergiques.**

Stockage ,sécrétion et recaptage

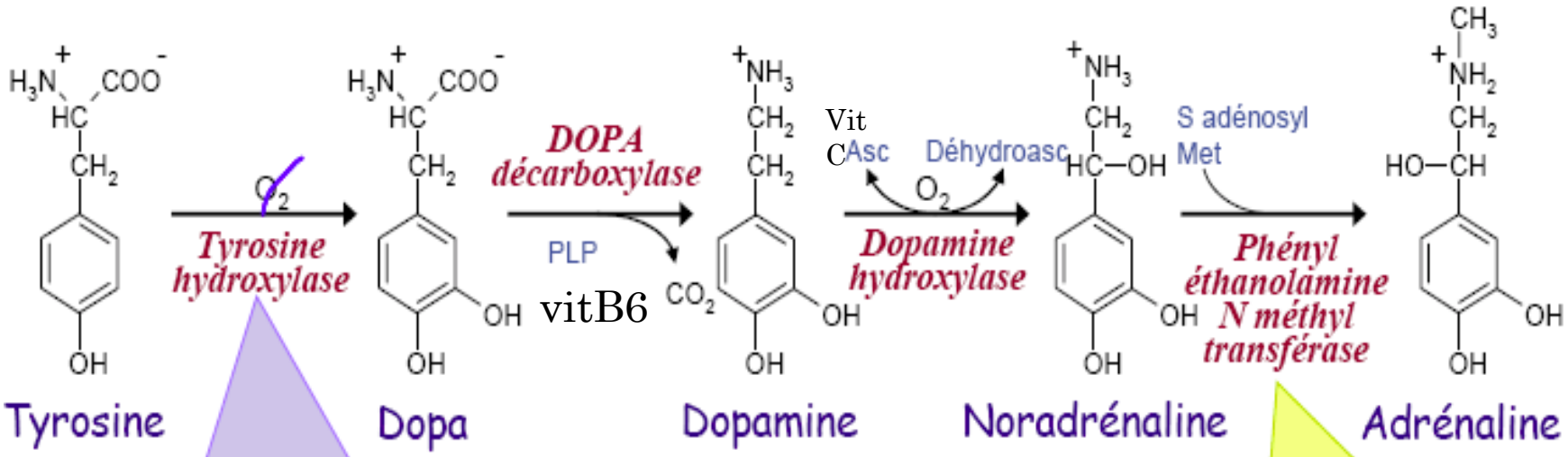
Fonctionnement synaptique

Communication hormonale





Régulation de la synthèse



Etape régulée

Interconversion enz. actif ↔ enz. inactif

- activité ↑ par influx nerveux (phosphorylation dépendante de l'AMPc, de Ca^{2+} ou du DAG
- activité ↓ par DOPA et norAd → rétro contrôle

Etape spécifique

- des cellules chromaffines (médullo surrénale)
- de certains neurones (SNC, rétine)

Activité contrôlée par cortisol

Régulation

- Elle est surtout nerveuse et dépend du SN sympathique.
- Il existe une sécrétion de base faible ; dite paralytique ; de dénervation.
- Elle peut être augmentée par différents stimuli ; qui peuvent être d'origine :

* Réflexe : hypotension artérielle au niveau de la crosse de l'aorte et le sinus carotidien(barorécepteurs) ; hypoxie ; hypercapnie (chémorécepteurs) du glomus carotidien.
* Centrale : hypoglycémie ; hypothermie.
* Intercentrale : douleur ; émotion ; stress

Régulation

Auto régulation par rétrocontrôle soit par :

* Action directe de l'hormone sur les centres régulateurs;
* Action réflexe par ses effets hypertensifs ;
* Action directe sur les récepteurs sino- carotidiens ;
* Le rétrocontrôle de l'Adrénaline et noradrénaline sur la tyrosine hydroxylase.

Rôle des hormones dans la synthèse des catécholamines :

* ACTH : stimule la tyrosine hydroxylase et dopamine bêta hydroxylase.
* Cortisol : stimule la phényl éthanolamine N méthyl transférase et dopamine bêta hydroxylase.

Catecholamines circulantes

- Une partie des catecholamines est liée aux protéines et l'autre partie est sous forme libre
- La NA est 5 à 10 fois plus élevée que l'adrénaline dans le sang. La NA d'origine sympathique
- Il existe une adrénalinémie physiologique basale de 2-3mg/j dont l'origine est due à l'activité de la médullosurrénale.

La demi-vie plasmatique est très courte de l'ordre de quelques secondes

Modes d'action des catecholamines : récepteurs adrénergiques

- Les catécholamines se lient à des récepteurs membranaires spécifiques couplés à la protéine G
- Sur la base de critères pharmacologiques, il existe deux classes de récepteurs :

➢ **Les récepteurs α : α1 et α2**

adrénaline beaucoup plus active que la noradrénaline

- Constriction ou contraction musculaire
- Vasoconstriction
- Contraction de l'utérus
- Mydriase : dilatation de la pupille

➢ **Les récepteurs β :β1 et β2**

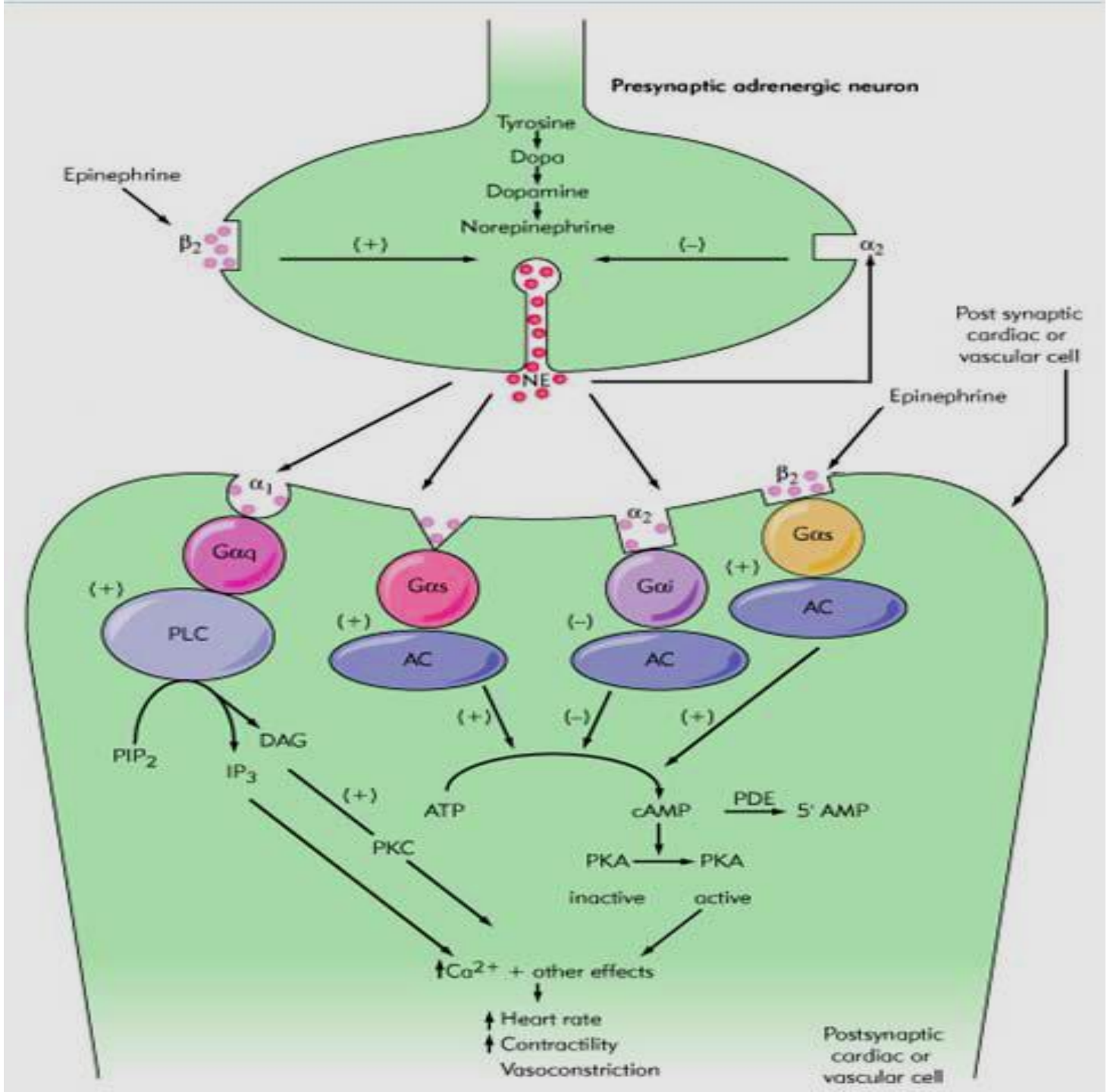
L'adrénaline est plus active que la noradrénaline

On a plutôt des effets de dilatation et relaxation :Bronchodilatation

Vasodilatation

Récepteur **β** 3 découverte récente

Récepteurs dopaminergiques : D1,2,3,4


Presynaptic adrenergic neuron
Tyrosine
Dopa
Dopamine
Norepinephrine
Epinephrine
β2
(+)
(–)
α2
NE
Post synaptic cardiac or vascular cell
Epinephrine
α1
Gαq
(+)
PLC
PIP2
DAG
IP3
(+)
PKC
α2
Gαs
(+)
AC
Gαi
(–)
AC
β2
Gαs
(+)
AC
(+)
(–)
(+)
ATP
cAMP
PDE
5' AMP
PKA
PKA
inactive
active
↑Ca2+ + other effects
↑ Heart rate
↑ Contractility
Vasoconstriction
Postsynaptic cardiac or vascular cell

Mode d'action des catecholamines: récepteurs adrénergiques

Type de récepteur	Effet intracellulaire	Localisation	Effet
Alpha1	Activation de la phospholipase C	-Vaisseaux sanguins desservant les muqueuses ; la peau ; reins ; viscères	-Chronotrope + et Inotrope + (Augmente la fréquence et la force cardiaques) - Vasoconstriction - contraction des viscères - Mydriase
Alpha 2	Inhibition de l'adényl cyclase	-Membranes des terminaisons axonales adrénergiques	-Inhibition de libération de l'insuline
Bêta 1	Activation de l'adényl cyclase	- Coeur ; tissu adipeux -	-Chronotrope + et Inotrope + - Lipolyse
Bêta 2	Activation de l'adényl cyclase	-Reins ; bronches ; foie ; vaisseaux sanguins du cœur et des muscles squelettiques et autres organes cibles du sympathique	-Sécrétion de rénine ; -Glycogénolyse , néoglycogénése -Vasodilation bronchodilatation); -Relâchement des muscles lisses; l'intestin tractus urinaire et myomètre

Chronotrope = fréquence cardiaque; chronotrope+ = accélération de la fréquence cardiaque, Inotrope = puissance de contraction; inotrope+ = augmentation de la contractilité

Effets physiologiques des catecholamines

- Métabolisme glucidique: glycémie ↑

- activation de la glycogénolyse, activation de la gluconéogenèse (action antagoniste de celle de l'insuline) et inhibition de la glycogénogénèse.

– Inhibe la sécrétion d'insuline, mais augmente la sécrétion de glucagon (adrénaline).

- Métabolisme lipidique:

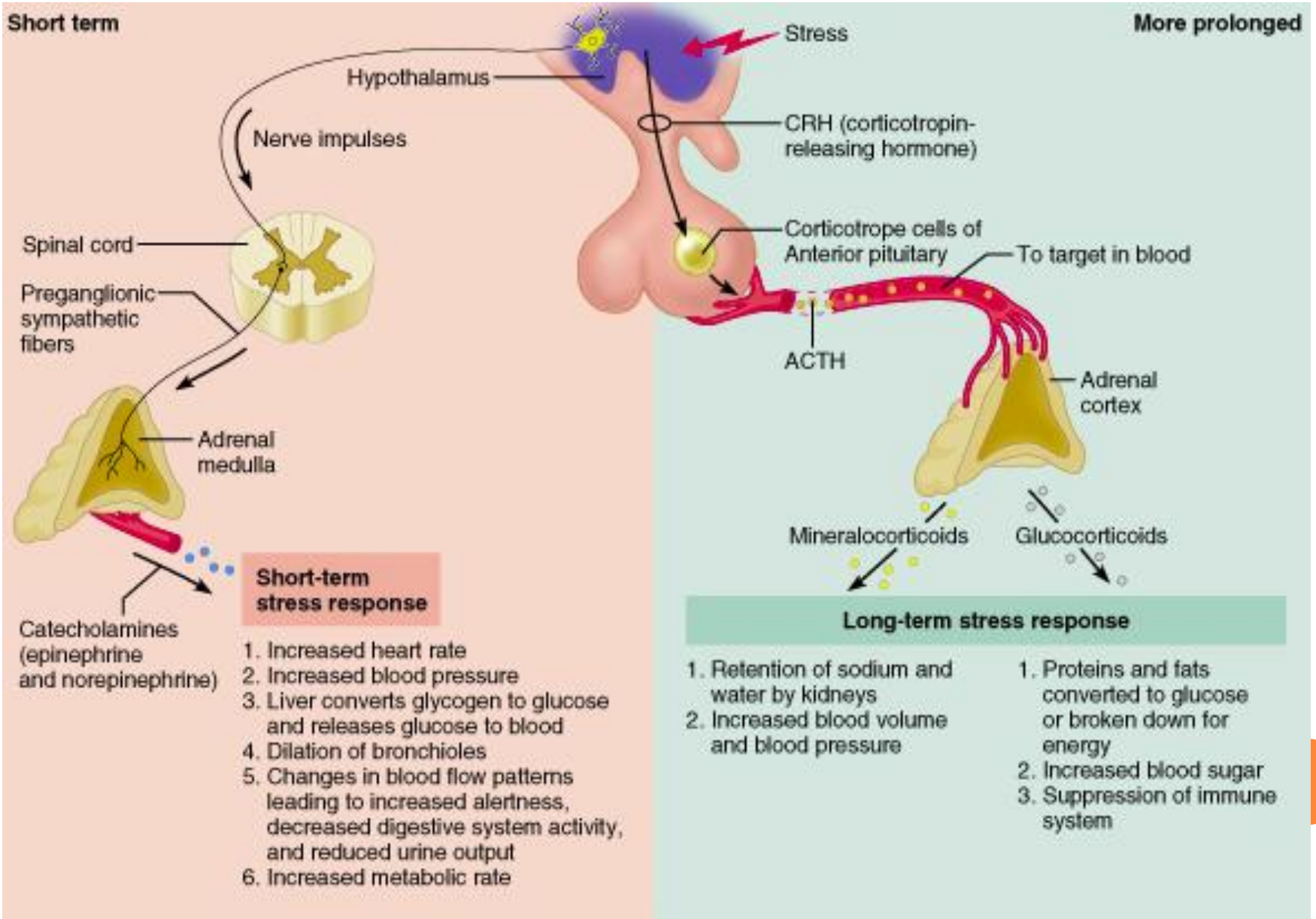
- Augmentation de la lipolyse (lipase hormono-sensible) et inhibition de la lipogenèse

Effets physiologiques des catecholamines

Sur la sécrétion hormonale:

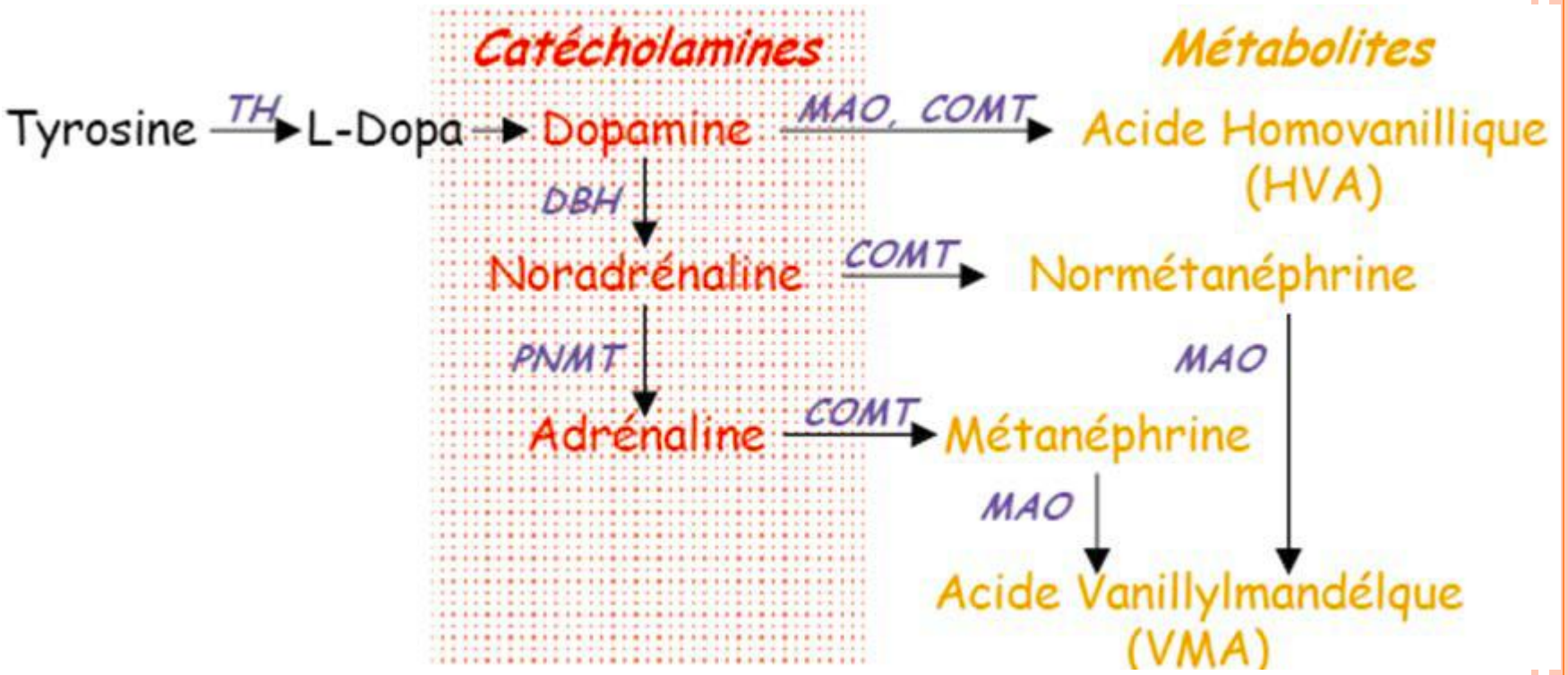
- L'appareil juxta glomérulaire a une innervation sympathique abondante et soit l'adrénaline, soit la stimulation nerveuse rénale **augmente la sécrétion de rénine.**
- La stimulation des nerfs splanchniques **diminue la sécrétion d'insuline (effet α) et augmente de façon simultanée la sécrétion de glucagon (effet β).**
- Les CA stimulent la synthèse et la libération des **hormones thyroïdiennes.**

Réponse au stress



Catabolisme des catecholamines

- La dégradation a lieu au niveau du foie, du rein et de la médullo-surrénale et fait principalement intervenir deux enzymes : La Monoaminooxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase(COMT)



Catabolisme des catecholamines

MAO : est une enzyme à FAD

- Membrane externe des mitochondries

Il existe deux formes :

- **MAO-A** digestive oxyde les amines au cours de la digestion, pour éviter l'action pharmacologique d'amines contenues dans les aliments
- **MAO-B** cérébrale oxyde les amines biologiques de notre métabolisme.

Élimination des catecholamines

- Chez l'homme 93% des métanéphrines et 25 à 40% de normétanéphrines circulantes proviennent de la médullo-surrénale.
- Les catécholamines et les métanéphrines sont essentiellement éliminées dans les urines sous forme sulfo et glucuronoconjuguées.

Exploration biochimique

- L'exploration biochimique des catécholamines est indiquée dans deux tumeurs distinctes:

- Pheochromocytome
- Neuroblastome

Tumeurs neuroendorines

- Dans le diagnostic mais aussi la surveillance

Exploration biochimique

- Dosage de l'adrénaline
- Dosage de la noradrénaline
- Dosage de la dopamine
- Dosage des métabolites :

  dérivés méthoxylés (métanéphrines)

  HVA ET VMA

Prélèvement: conditions préanalytiques

- **Sang (plasma)= catécholamines**
  - Variations nycthémérales importantes des catécholamines,
  - Impact de l'état nutritionnel, de l'activité physique et des conditions émotionnelles = respecter des conditions de prélèvement strictes.
  - Un régime alimentaire excluant chocolat, bananes, agrumes et comprenant une consommation modérée de thé et de café dans les 48 heures précédant le prélèvement s'impose et Stop médicaments
  - Prélèvement se fait en position couchée après un Repos strict de 20 minutes

Prélevement : conditions préanalytiques

- **Urines**

Doivent être recueillies pendant 24 heures dans un bocal acidifiées par 10 ml d'une solution d'HCl 6N

- Si possible 3 jours de suite.
- Les prélèvements doivent être acheminés le plus rapidement possible au laboratoire où ils seront conditionnés et éventuellement congelés si le dosage doit être différé ou transféré.

Stabilité

– Les catécholamines plasmatiques restent stables entre 3 et 5 heures après le prélèvement recueilli sur **héparine** à + 4°C.

– La congélation à - 20°C permet de garder les catécholamines stables dans le plasma ou dans l'urine pendant au moins 3 semaines

Médicaments interférents (catécholamines et metabolites)

- **Augmentation**

- Anti-parkinsoniens : lévodopa : prolopa
- Anti-hypertenseurs : nifédipine (adalat®), bêta-bloquants, methyldopa
- Anti depresseurs : tricycliques, inhibiteurs recapture de la sérotonine– IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase)
- Anti-psychotiques : phénothiazines, chlopromazine
- Autres : – sympathicomimétiques, théophylline

- **Diminution**

- Clonidine (antihypertenseur)

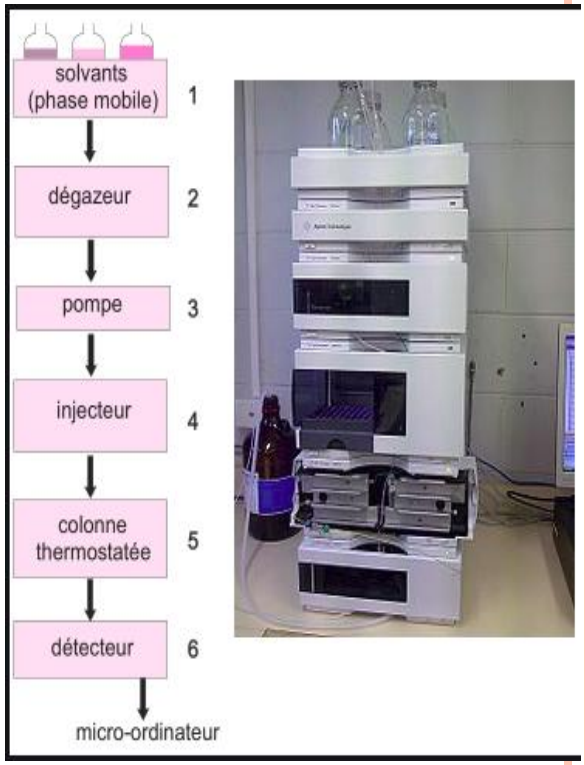
Méthodes de dosage

- Fluorimétrie: manque de sensibilité et spécificité
- Radioenzymatique: spécifique et sensible mais longue et utilisation de radioéléments)
- La **chromatographie liquide haute performance couplée à la détection électrochimique (HPLC-ED) est** la méthode la plus performante et la plus spécifique.

Elle doit être préférée à toutes les autres méthodes

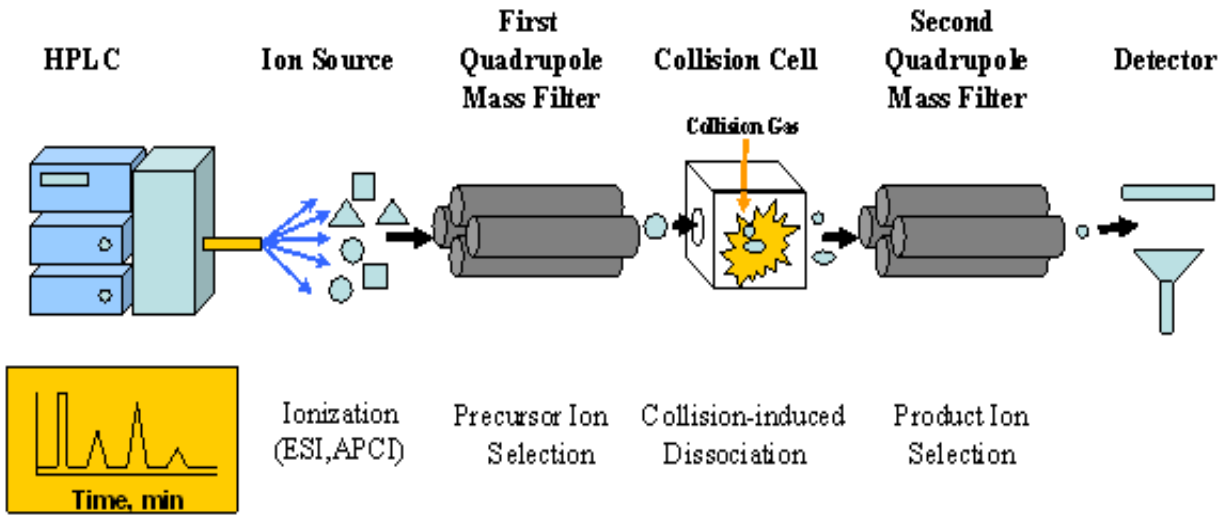
durée ++++

- LCMS/MS



Méthodes de dosage

- LCMS/MS:



Gain de temps

Préparation de l'échantillon

- 8 h 4 h

Analyse

- 70 min/échantillon 8 min/échantillon

- Dans le sang: les Métanéphrines et les Catécholamines
- Dans les urines des 24h:

Catécholamines

Méthoxyamines

L'acide vanilylmandélique (VMA)

- Le dosage des catécholamines (NA et AD) détecte 80% des phéochromocytomes. La DA est augmentée de façon inconstante.
- Le dosage de VMA n'en détecte que 60%
- Seul le dosage des méthoxyamines (NMN et MN) a une fiabilité voisine de 100%.

Ces données ne sont valables que pour les dosages par CLHP-DE

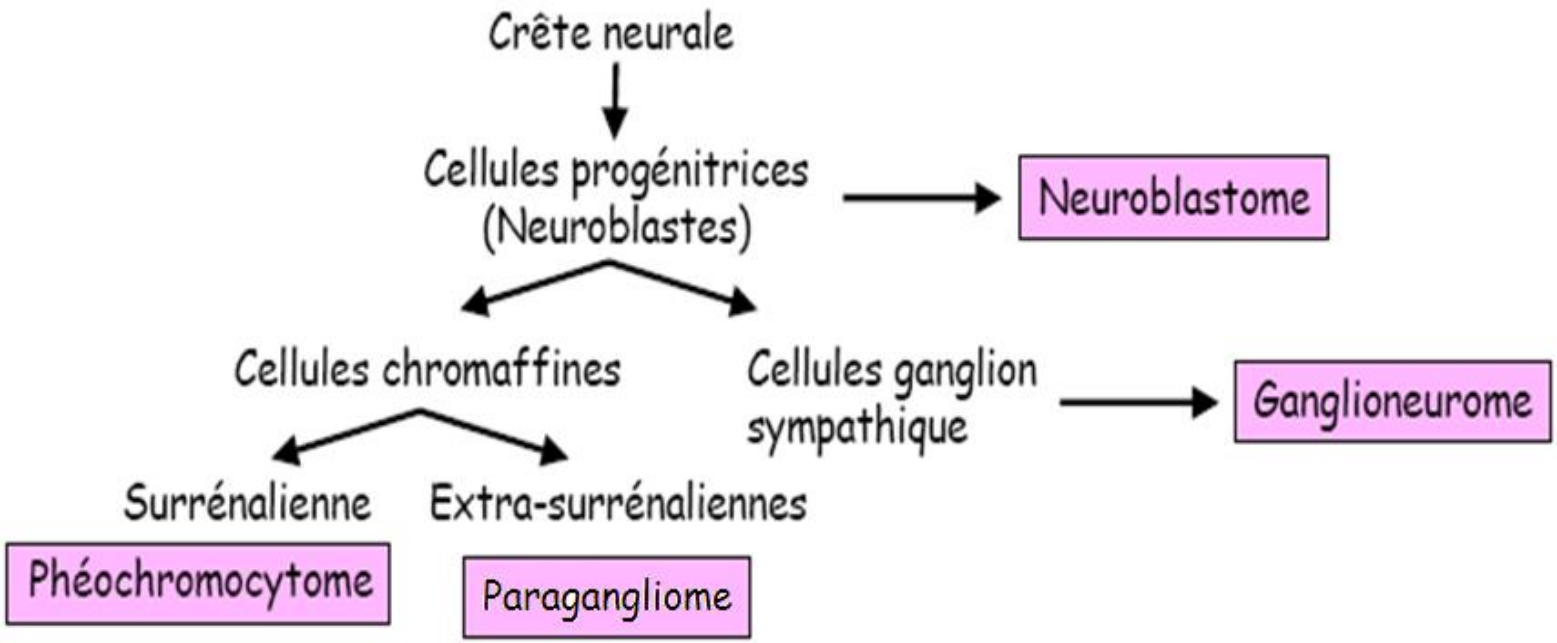
Valeurs usuelles

Paramètres	Sang		Urines	
	Pg/ml	nmol/l	µg/24h	nmol/24h
Noradrénaline (NA)	245 ± 51	1,5 ± 0,3	153 ± 23	1,5 ± 0,3
Adrénaline (A)	41 ± 6	0,22 ± 0,04	22±6	120 ± 33
Dopamine (DA)	<50	<0,33	1197 ± 179	7840 ± 1180
Normétadrénaline (NMN)			209 ± 15	1140 ± 82
Métadrénaline (MN)			135 ± 32	685 ± 162
Acide vanilmandélique (AVM)			2,1 ± 0,27	10206 ± 1364
Acide homovanilique (HVA)			2,2 ± 0,30	12100 ± 1650

PHYSIOPATHOLOGIES

Essentiellement excès de sécrétion de catécholamines

- Tumeur : phéochromocytome, neuroblastome



- Stress

PHEOCHROMOCYTOME

- Les phéochromocytomes sont des tumeurs issues des cellules chromaffines (phéochromocytes) de la médullosurrénale (= phéochromocytomes) ou extra-surrénales (= paragangliomes),
- 90% de ces tumeurs sont bénignes,
- 10% sont malignes (phéochromoblastomes).
- 25-30% des cas sont Familiaux et/ou l'expression d'une maladie génétique:NEM2,VHL,NF1,paragangliome héréditaire
- Clinique:

- hypertension artérielle (permanente ou paroxystique).
- La présence de la triade: céphalées, sueurs, tachycardie chez un hypertendu oriente le diagnostic (diag biologique indispensable).
- L'incidence est d'environ 0,1% des patients hypertendus

Pheochromocytome

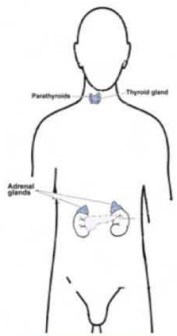
- Sécrétions autonomes mais discontinues
- dans l'ordre de fréquence: noradrénaline, adrénaline, dopamine

Diagnostic:

- suspecté à partir d'une élévation supérieure à 4 nmol/l de noradrénaline et 2 nmol/l d'adrénaline.
- Un taux élevé d'AD plasmatique associé à un taux normal de NA est en faveur d'un phéochromocytome surrénalien peu étendu,
- une élévation de NA avec AD normale indique plutôt une tumeur extra-surrénalienne.
- une élévation modérée des métanéphrines, la chromogranine A sérique est dosée
- Dosage de la chromogranine A est d'un grand intérêt.

Chromogranine A

- La médullosurrénale synthétise et sécrète aussi un grand nombre de neuropeptides retrouvés dans les granules (appellés granines = famille de glycoprotéines acides).
- la chromogranine A (ChgA) co-libérée avec les catécholamines n'est pas sensible aux interférences médicamenteuses constatées pour les métanéphrines, il a une **excellente valeur prédictive négative.**
- Intérêt clinique de la ChgA: un marqueur général des tumeurs neuroendocrines;



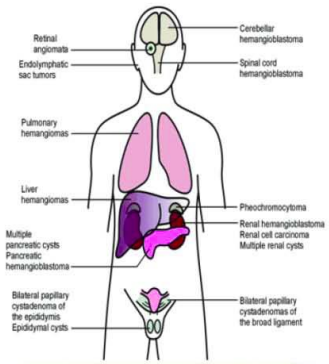
MEN2

RET

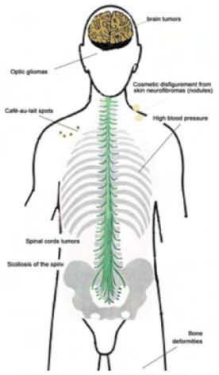
1993

VHL

1993



Maladie de VHL



NF1

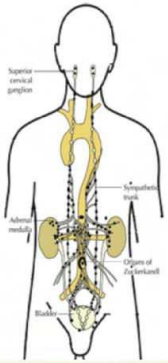
NF1

1990

SDHAF2 **PGL TC familial**
TMEM127 **PH familial**
2009-2010

SDHB
SDHC
SDHD

2000-2001



PHEO/PGL

NEUROBLASTOME

- Ce sont des tumeurs embryonnaires qui se développent à partir de cellules issues de la crête neurale.
- • Les neuroblastomes peuvent siéger à tous les niveaux de l'organisme.
- La localisation rétropéritonéale est largement prédominante (75%),
- la localisation médiastinale postérieure représente 20 % des cas (surtout au 1/3 supérieur).

Les autres localisations (pelviennes, cervicales, au niveau des ganglions sympathiques intra-craniens) sont plus rares.

• Ce sont des tumeurs malignes du jeune enfant, apparaissant entre 3 mois et 5 ans.

Le pronostic est sombre en l'absence de dépistage précoce:

Si le traitement est institué avant 1 an, la survie à 3 ans est de 75%,

Si le diagnostic intervient tardivement. après 2 ans, elle tombe à 15 %.

NEUROBLASTOME

- la DA qui augmente souvent massivement.
- Diagnostic : VMA, HVA, et DA suffit
- Il est important d'obtenir un prélèvement sur les urines des 24 heures, tout en sachant que ce type de recueil est difficile à réaliser vu l'âge des malades (inférieur à 2 ans).
- Pour pallier ce problème, les résultats peuvent être exprimés par comparaison à la créatininurie .

Merci de votre attention