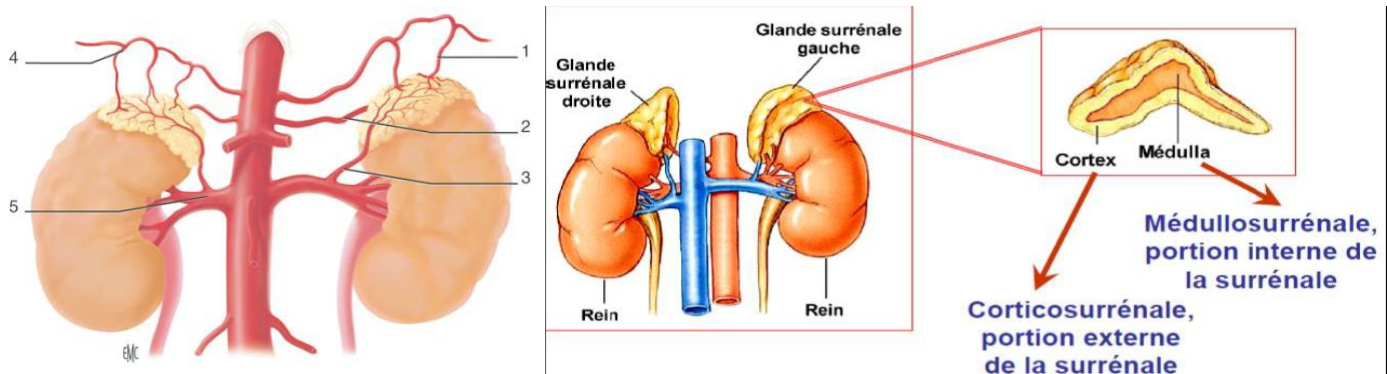




EXPLORATION BIOCHIMIQUE DE LA MEDULLO SURRENALE

DR BOUKROUS



PLAN DU COURS:

- I. INTRODUCTION
- II. METABOLISME DES
CATECHOLAMINES
- III. REGULATION DE LA SYNTHÈSE
- IV. EFFETS PHYSIOLOGIQUES
- V. EXPLORATION BIOCHIMIQUE
- VI. PATHOLOGIES

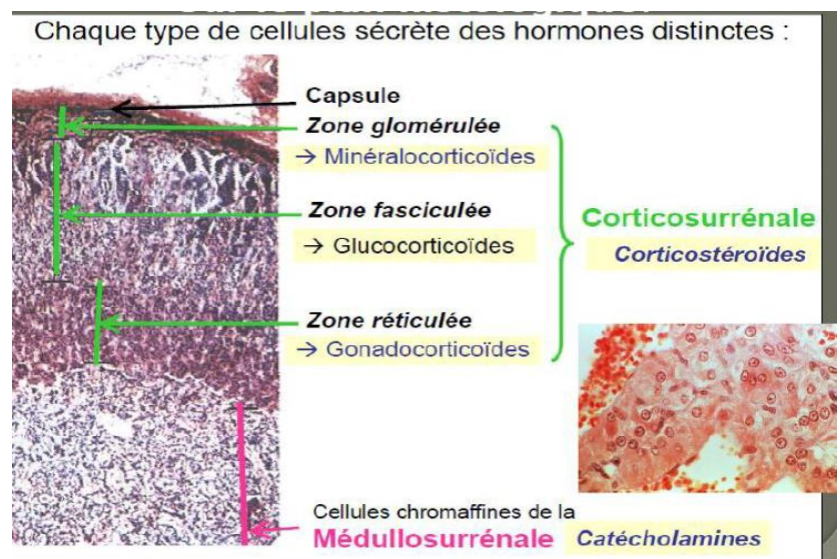
I/ INTRODUCTION:

Les glandes surrénales sont situées au dessus des reins, $\approx 3 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$, irriguées par les artères surrénales, et sont constituées de corticosurrénale (CS) et de médulosurrénale (MS).

Les cellules du cortex surrénalien synthétisent et sécrètent les minéralocorticoïdes (MC), les glucocorticoïdes (GC) et les androgènes surrénaliens (AS).

La MS est constituée de cellules chromaffines qui sécrètent les catécholamines (CA) noradrénaline (NA) et adrénaline (Ad) ainsi que des neuropeptides et des granines.

Les stimulations qui activent la MS activent aussi le système nerveux autonome (SNA) sympathique.



Les cellules chromaffines stockent les hormones dans des structures granulaires : les granules de sécrétion.

- La MS appartient au système sympathique.
- Elle est assimilée à un pseudo ganglion sympathique : les neurones post ganglionnaires se sont différenciés en cellules endocrines chromaffines.

Système sympathique Médullosurrénale

Moelle épinière

Neurone préganglionnaire

ACh (R nicotiniques)

Adrenaline (Noradrénaline) (hormone)

NA (neuromédiateur)

La médullosurrénale est constituée de **cellules chromaffines**, cellules caractérisées par la présence de vésicules à corps dense, qui stockent **les catécholamines** :

l'adrénaline (80%) , la noradrénaline (16%) , la dopamine (4%).

la noradrénaline, un neurotransmetteur impliqué dans le sommeil, l'éveil, l'attention, les comportements alimentaires, également une hormone de stress;

l'adrénaline, une hormone de stress mais aussi neurotransmetteur présent en petites quantités dans le cerveau;

la dopamine, un neurotransmetteur impliqué dans les processus de motivation, de récompense, d'addiction, de renforcement comportemental et de coordination des mouvements du corps

Catécholamines

structure

- **Structure**
 - Dérivés 3,4-dihydroxy phényléthylamine (noyau catéchol + chaîne éthylamine)
- **Au nombre de 3**
 - Dopamine
 - Noradrénaline
 - Adrénaline
- **Distribution tissulaire**

Glande médullosurrénale	Fibres postsynaptiques sympathiques	Cerveau
organe le plus riche en catécholamines	tissus à innervation sympathique (cœur, vx) peuvent, en outre, fixer les catécholamines circulantes	système extrapyramidal
Ad >> norAd	norAd uniquement	norAd, Dopamine >> Ad

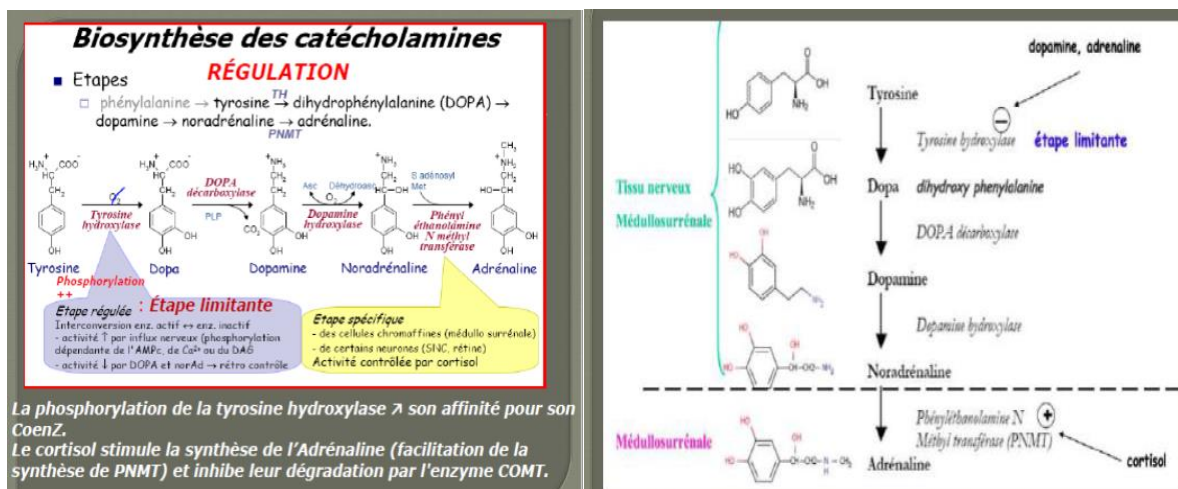
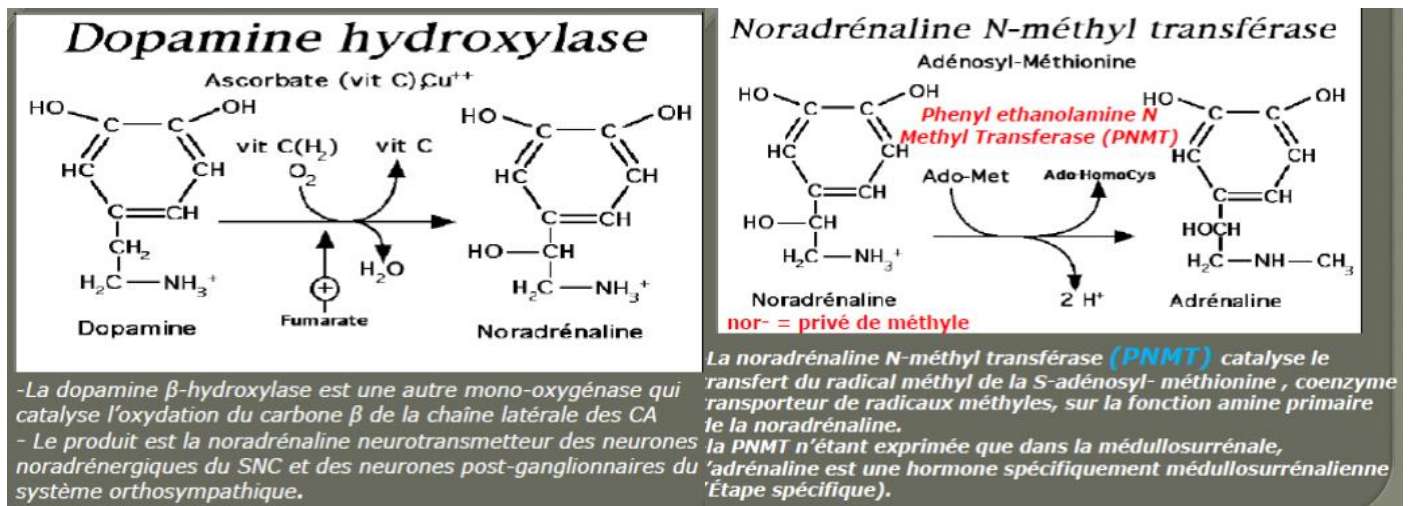
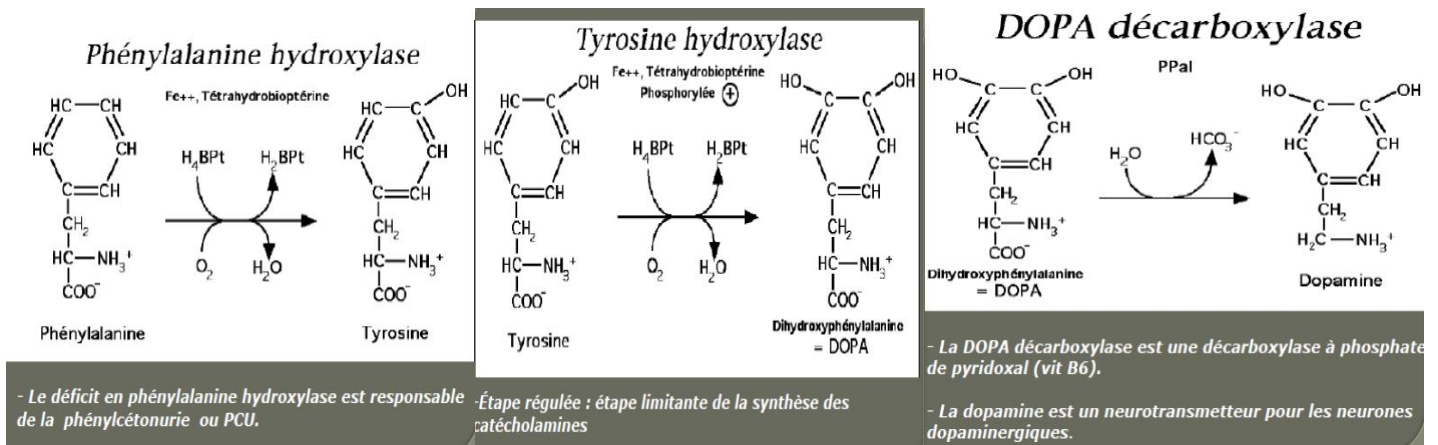
II/ METABOLISME DES CATECHOLAMINE:

♥ A/ BIOSYNTHESE DES CATECHOLAMINES:

La tyrosine est le précurseur normal de la synthèse des catécholamines. Elle provient essentiellement de l'alimentation mais aussi de l'hydroxylation de la phénylalanine.

Dans le système nerveux le produit final de synthèse est la dopamine ,la noradrénaline et l'adrénaline.

Dans la médullo surrénale le produit final de synthèse est la noradrénaline(20%) et l'adrénaline(80%)



♥ B/ CATABOLISME DES CATECHOLAMINES:

les catécholamines circulantes , libérées de la médullo surrénale ont une demi vie d'environ 2 mn.

Elles sont catabolisées dans le foie et excrétées dans l'urine sous forme de catabolites.

Le catabolisme des catécholamine est représenté par l'action de deux enzymes:

1 . Mono-amine-oxydase (MAO):

- action: désamination oxydative de la chaîne latérale des catécholamines avec formation d'une fonction aldéhyde

- localisation: toutes les cellules, y compris les neurones catécholaminergiques

- fonction: dégradation de la NA dans les terminaisons nerveuses Catéchol

2 . Catéchol-O-méthyl-transférase (COMT):

- action: greffe un CH₃- sur le OH du C₃ => fonction méthoxy-
- localisation: surtout reins et foie, essentiellement extraneuronale
- fonction: .dégrade surtout les catécho. circulantes (en bonne partie d'origine MS)

Elimination des catécholamines et leurs métabolites, après conjugaison partielle, par voie urinaire

Le VMA est d'un point de vue quantitatif; le principal métabolite urinaire des catécholamines commun à l'adrénaline et à la noradrénaline: il témoigne de la sécrétion des catécholamines.

L'excrétion des VMA est suivie par celle de la normétanéphrine et de la métanéphrine.

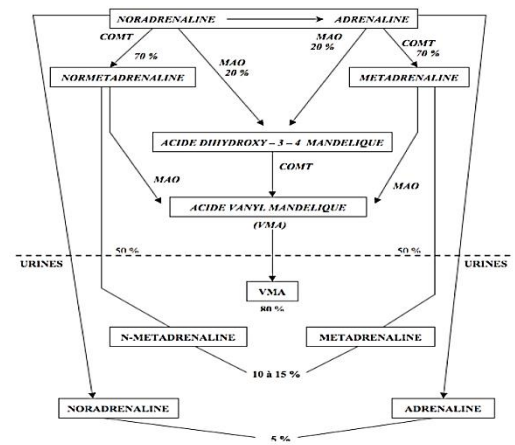
La normétanéphrine témoigne de la libération de la noradrénaline des neurones alors que la métanéphrine reflète la sécrétion de l'adrénaline par la médullo surrénale.

La méthoxy hydroxy-phénylglycol est le principal métabolite de la noradrénaline du système nerveux sympathique.

L'acide homovanilique provient de la dopamine.

De petite quantité d'adrénaline et de noradrénaline sont excrétées telles quelle dans l'urine.

On trouve également de petites quantités de catécholamines conjuguées au sulfate ou au gluconate.



III/ REGULATION DE LA SECRETION ET DE LA SYNTHESE:

♥ 1 .sanguin:

stimulation par les hormones thyroïdiennes,

corticosurrénaliennes et gonadiques

Hypoxie, hypercapnie et hypoglycémie

♥ 2 .Nerveuse:

stimulation de la sécrétion par voie nerveuse (nerfs splanchniques) suite à :

- Exercice musculaire
- froid
- Stress
- Hypotension ; peur

VI/ EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES CATECHOLAMINES:

Les catécholamines exercent leur action en se fixant à des sites récepteurs situés sur les membranes cellulaires des organes cibles.

Il existe deux types de récepteurs adrénergique:

❖ Récepteurs α :lient principalement la noradrénaline.

❖ Récepteurs β : lient principalement l'adrénaline.

Les récepteurs : - Présence de récepteurs adrénergiques au niveau des organes cibles. - Spécificité des récepteurs : d'organes et d'hormones.		
Type de récepteur	Localisation	Effet
Bêta 1	- Cœur ; tissu adipeux	- Augmente la force + fréquence cardiaques - lipolyse
Bêta 2	- Reins ; bronches ; foie ; vaisseaux sanguins du cœur et des muscles squelettiques et autres organes cibles du sympathique	- Sécrétion de rénine ; glycogénolyse - relâchement des muscles lisses dans les vaisseaux ; l'intestin ; bronches ; tractus urinaire et myomètre
Alpha 1	- vaisseaux sanguins desservant les muqueuses ; la peau ; reins ; viscères à l'exception du cœur	- Vasoconstriction des vaisseaux sanguins et contraction des sphincters des viscères
Alpha 2	- Membranes des terminaisons axonales adrénergiques	- Inhibition de libération de noradrénaline par les terminaisons adrénergiques

♥ B/ ACTIONS METABOLIQUES:

- 1 . Glucides : \uparrow glycémie Glycogénolyse musculaire > hépatique Inhibition d'insulino sécrétion
- 2 . Lipides : lipolyse.
- 3 .-Electrolytes : hyperkaliémie.
- 4 . Régulation thermique :
 - Thermogenèse =Accroissement du métabolisme \rightarrow \uparrow calorigénèse
 - Vasoconstriction cutanée \rightarrow \downarrow déperdition thermique

V/ EXPLORATION BIOCHIMIQUE DE LA MEDULLO SURRENALE:

♥ A/ EXPLORATION STATIQUE:

1/ conditions de prélèvement:

1 .Sang:

- Précautions:

- ✓patient à jeun, détendu et calme, au repos(au repos allongé strict de 20 mn)
- ✓ 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 .
- ✓ne pas arrêter les traitements antihypertenseurs jouant sur le métabolisme des catécho => éviter les rebonds
- ✓prélèvement sur tube hépariné contenant un antioxydant ou sur tube EDTA
- ✓acheminement à 4°C dans les 2h au laboratoire, ou centrifugé sur place ; plasma décanté et congelé à -20°C

- Paramètres dosés:

- NA, Ad, DA
- métanéphrines:

2 .Urines:

- Précautions alimentaires: éviter toute prise exagérée de thé, café pouvant augmenter la libération de catécholamines ou d'aliments contenant des catécholamines (bananes, chocolat , agrumes ...)
- prélèvement: Les urines sont acidifiées par 10 ml d'une solution HCL 6N) doivent être recueilli pendant 24H si possible 3 jours de suite
- les prélèvements doivent être acheminées le plus rapidement possible au labo ou il seront aliquotes et éventuellement conservées si le dosage est différé
- Les CA plasmatiques restent stable entre 3-5H après le prélèvement à +4° la congélation à -20°C permet de garder les CA plasmatique ou urinaire pdt 3 semaines
- - Paramètres dosés

substances: DA, NA, Ad

Met-Ad, Met-NA

VMA, HVA

Médicaments interférents dans les dosages

Augmentation

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

Diminution

- Clonidine
(antihypertenseur)

- Les deux indications majeures de l'exploration biochimique du métabolisme des catécholamines sont
 - le **dépistage** et la **surveillance** des tumeurs neuro-endocriniennes
 - Phéochromocytome et
 - Neuroblastome).
- Les métabolites les plus importants à doser sont l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine, les métanéphrines, HVA et VMA.

- 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 (fluorimétrie, spectrophotométries, dosage radio-enzymatique)

VALEURS DE REFERENCE DES CATECHOLAMINES ET DE LEURS PRINCIPAUX METABOLITES

Les 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

♥ B/ EXPLORATION DYNAMIQUE:

- ☐ Test d'inhibition à la clonidine: domaine spécialisé, peu utilisé
- ☐ Test de stimulation au glucagon: dangereux chez des patients déjà hypertendus

VI/ PATHOLOGIE:

	Phéochromocytome	Neuroblastome
Fréquence	rare(0,5% des HTA)	1 / 10000 naissances
Malin/bénin	90% bénins	malin
Localisation	90% médullosurrénales 10% autres	1/3 médullosurrénales 1/3 voies ± abdominales 1/3 thorax, cou
Age de survenue	adulte de 20-50 ans	1ère enfance
Clinique	hypertension artérielle : -70% permanente -30% intermittente(« crises	peu spécifique
Physiopathologie	sécrétion de catécholamines actives , métabolisées préférentiellement par la COMT(en partie en intra-tumoral)	absence de PNMT, d'où production surtout de dopamine et d'HMA

♥ PHEOCHROMOCYTOMES

- Les phéochromocytomes sont des tumeurs issues des cellules chromaffines (phéochromocytes) de la médullosurrénale (=phéochromocytomes) ou extra-surrénales (= paragangliomes), sécrétant des catécholamines.
- 90% de ces tumeurs sont bénignes,

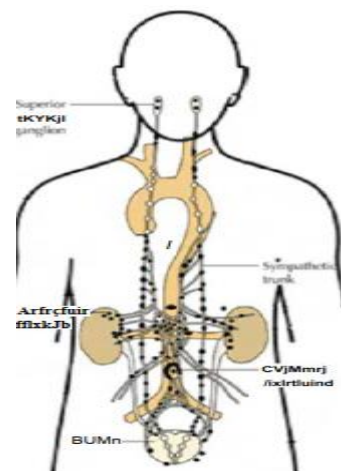
- 10% sont malignes (phéochromoblastomes).
- Environ 25-30% des cas sont Familiaux et/ou l'expression d'une Maladie Génétique
- Cliniquement, elles s'accompagnent fréquemment d'hypertension artérielle (permanente ou paroxystique).
- La présence de la triade: céphalées, sueurs, tachycardie chez un hypertendu oriente le diagnostic (diag biologique indispensable).
- L'incidence est d'environ 0,1% des patients hypertendus

• Localisation

- de la base du crane jusqu'à l'épididyme
- 2% sus-diaphragmatique
- 98% sous-diaphragmatique
- 90% localisation médullosurrénalienne
- 10% localisation extrasurrénalienne

• Diagnostic

- Peut être 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,
- alors qu'une élévation de NA avec AD normale indique plutôt une tumeur extra-surrénalienne.
- Dosage de la chromogranine A est d'un grand intérêt,



♥ 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 %.
- Dans les neuroblastomes:
 - c'est la DA qui augmente souvent massivement.
 - Dans la plupart des cas le dosage de VMA, H VA, et DA suffit pour confirmer un neuroblastome.
- 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.