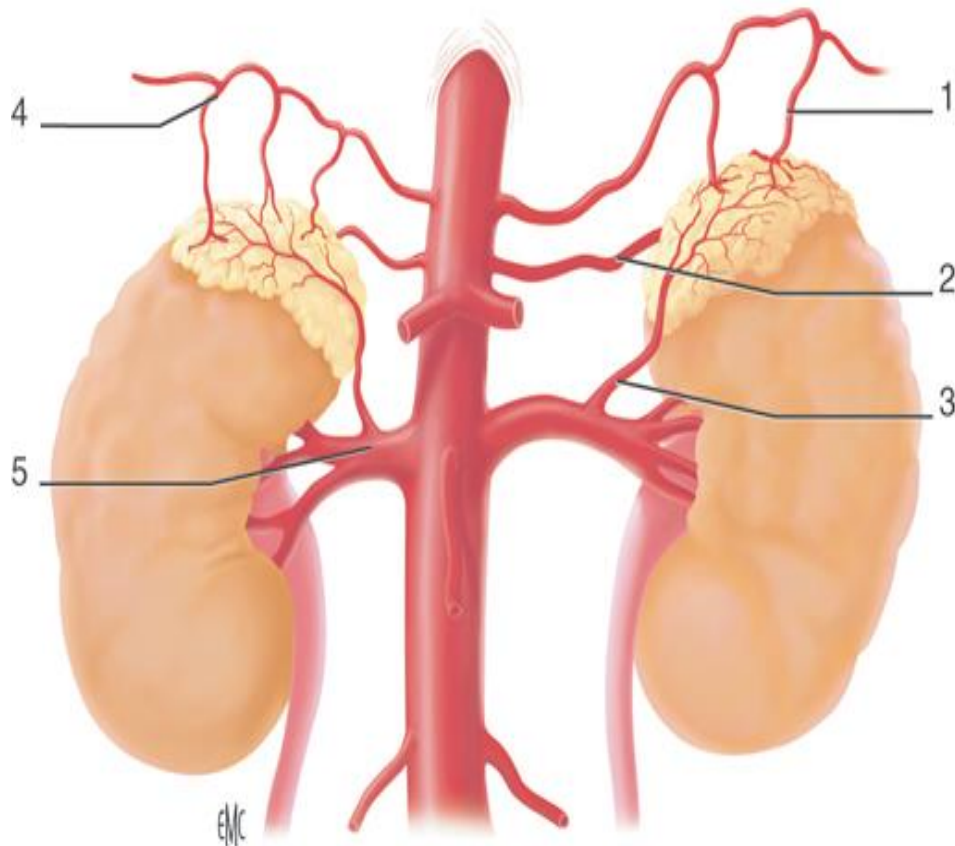


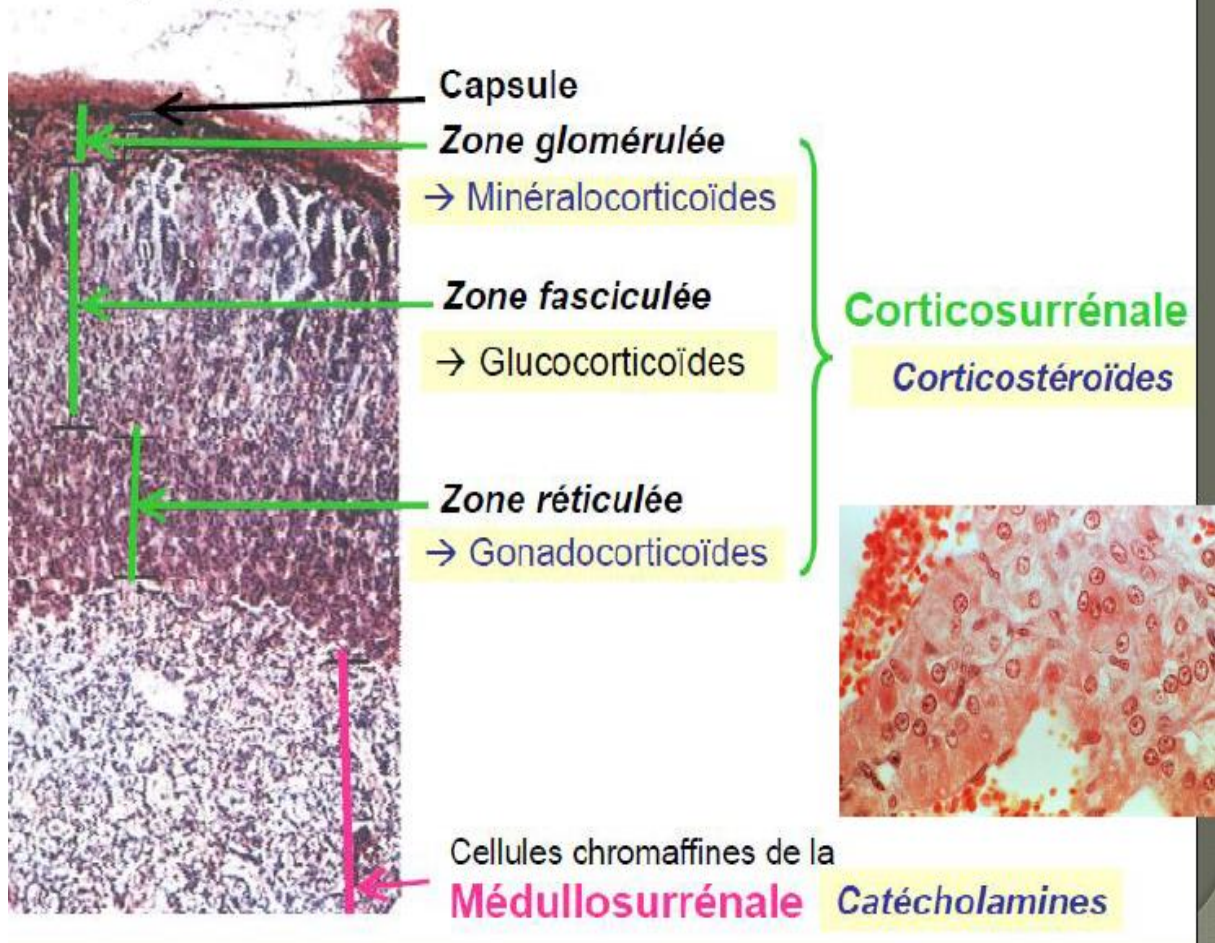
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE HADJ LAKHDAR DE BATNA  
FACULTE DE MEDECINE  
2019\_/2020

# EXPLORATION BIOCHIMIQUE DE LA MEDULLO SURRENALE

DR BOUKROUS



Chaque type de cellules sécrète des hormones distinctes :



## PLAN DU COURS

- I. INTRODUCTION
- II. MÉTABOLISME DES CATÉCHOLAMINES
- III. RÉGULATION DE LA SYNTHÈSE
- IV. EFFETS PHYSIOLOGIQUES
- V. EXPLRATION 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 médullosurrénale (MS).

Les cellules du cortex surrénalien synthétisent et sécrètent les minéraux corticoïdes (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 catécholamines sont des substances possédant une fonction **amine** et 2 fonctions **phénol**.
- Les CA sont : l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine.
- La médullosurrénale sécrète principalement de l'**adrénaline**.
- Au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques, on trouve uniquement de la noradrénaline.

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

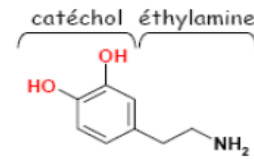
l'[adrénaline](#), une hormone de stress mais aussi neurotransmetteur présent en petites quantités dans le cerveau;

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

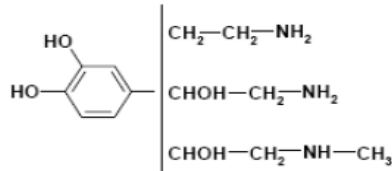
### ■ Structure

- 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

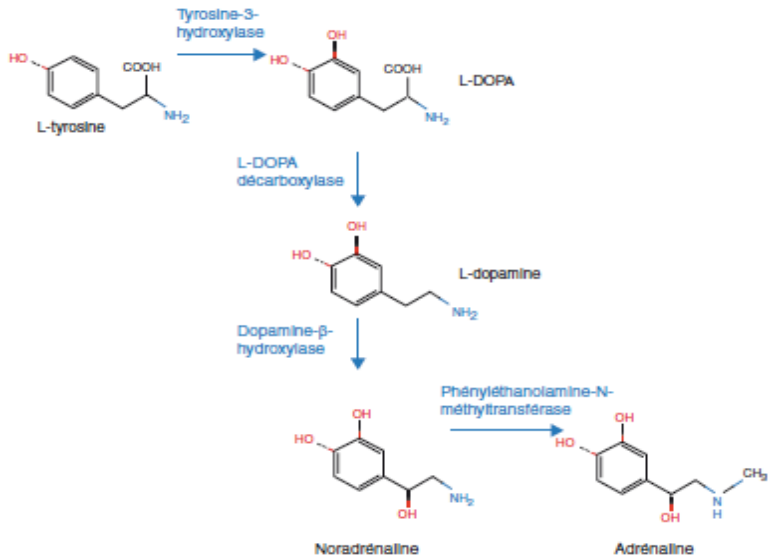
## II/ METABOLISME DES CATECHOLAMINE :

### A/BIOSYNTHESE DES CATECHOLAMINES :

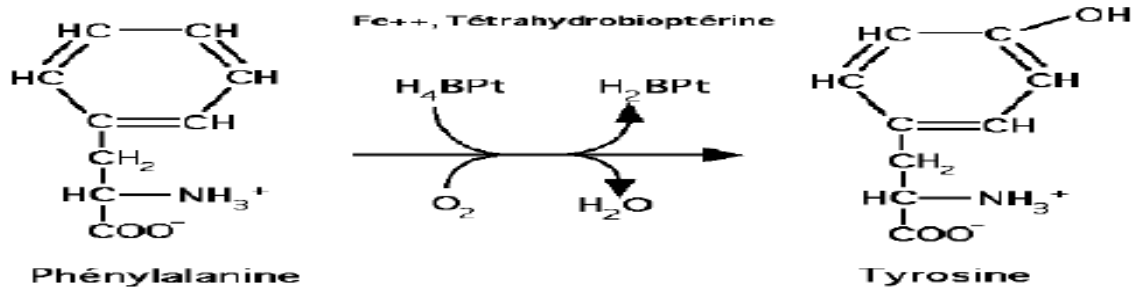
La tyrosine est le précurseur normal de la synthèse des catécholamines. Elle provient essentiellement de l'alimentation mais aussi de l'hydroxylation de la phénylalanine.

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%).

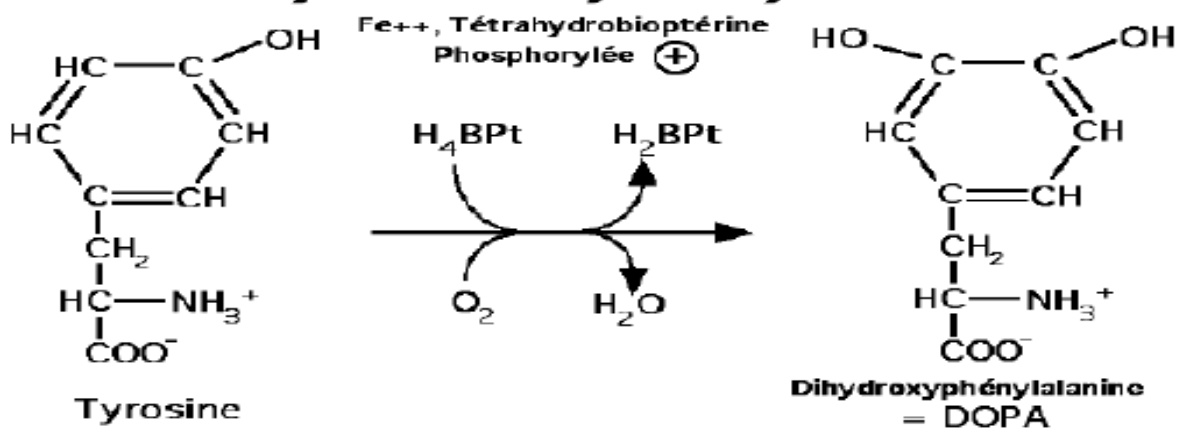


### Phénylalanine hydroxylase



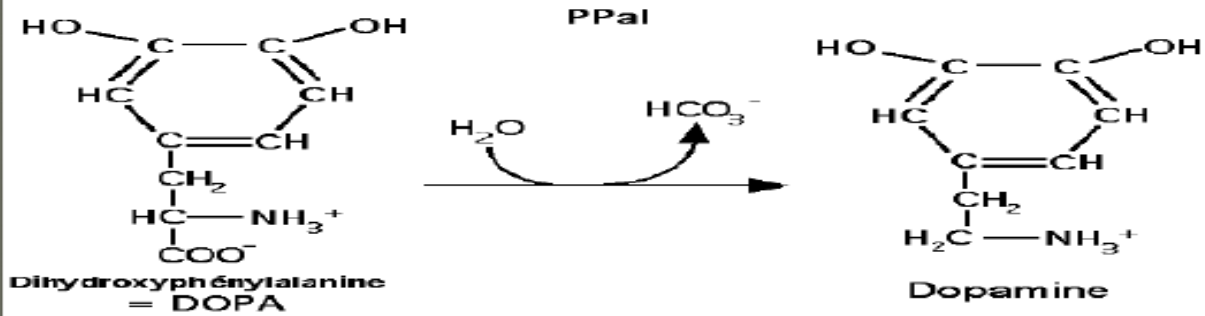
- Le déficit en phénylalanine hydroxylase est responsable de la phénylcétonurie ou PCU.

### Tyrosine hydroxylase



-Étape régulée : étape limitante de la synthèse des catécholamines

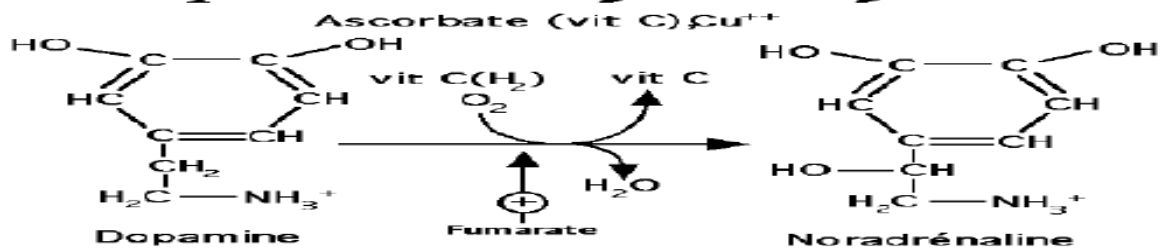
## DOPA décarboxylase



- La DOPA décarboxylase est une décarboxylase à phosphate de pyridoxal (vit B6).

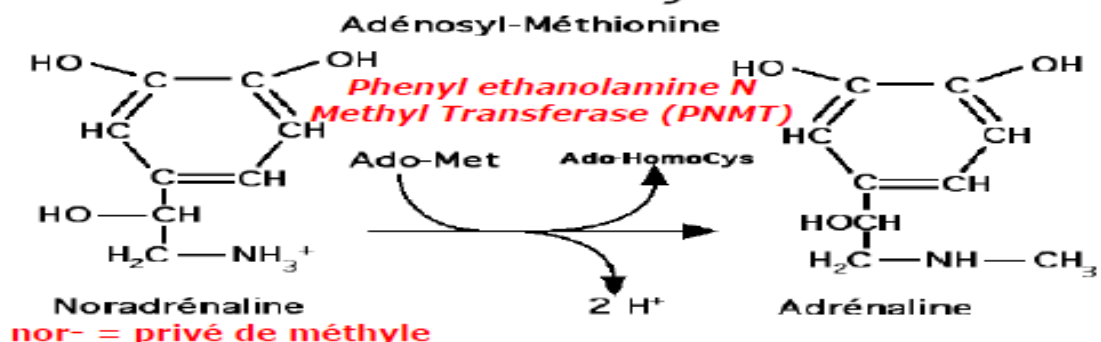
- La dopamine est un neurotransmetteur pour les neurones dopaminergiques.

## Dopamine hydroxylase



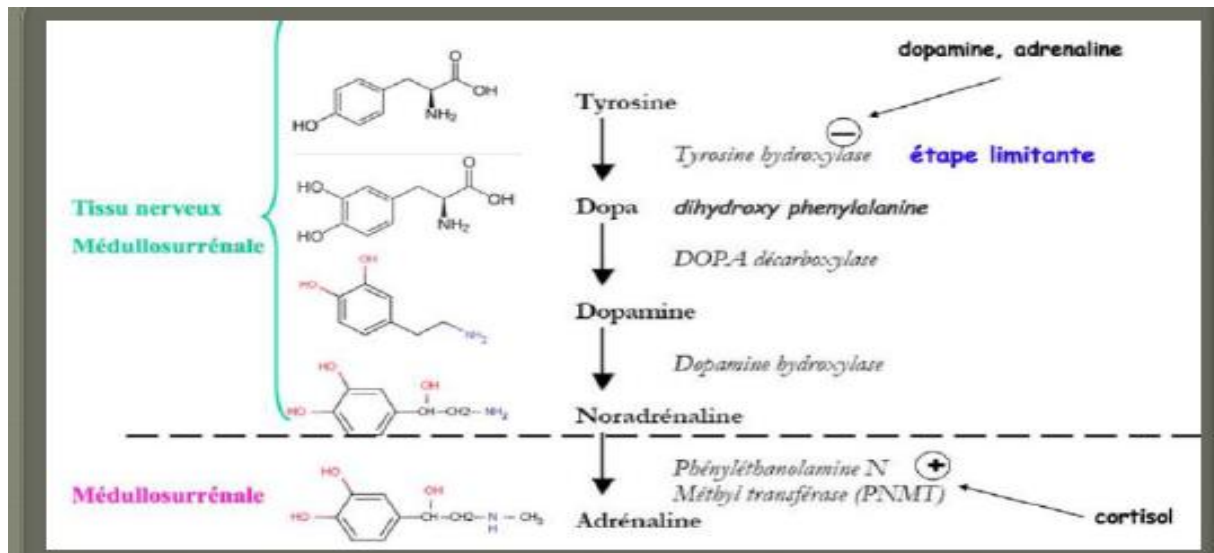
- La dopamine β-hydroxylase est une autre mono-oxygénase qui catalyse l'oxydation du carbone β de la chaîne latérale des CA  
 - Le produit est la noradrénaline neurotransmetteur des neurones noradrénergiques du SNC et des neurones post-ganglionnaires du système orthosympathique.

## Noradrénaline N-méthyl transférase



La noradrénaline N-méthyl transférase (**PNMT**) catalyse le transfert du radical méthyle de la S-adénosyl-méthionine, coenzyme transporteur de radicaux méthyles, sur la fonction amine primaire de la noradrénaline.

La PNMT n'étant exprimée que dans la médullosurrénale, l'adrénaline est une hormone spécifiquement médullosurrénalienne (Étape spécifique).



## 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 catécholamines est représenté par l'action de deux enzymes :

### 1. Monoamine-oxydase (MAO):

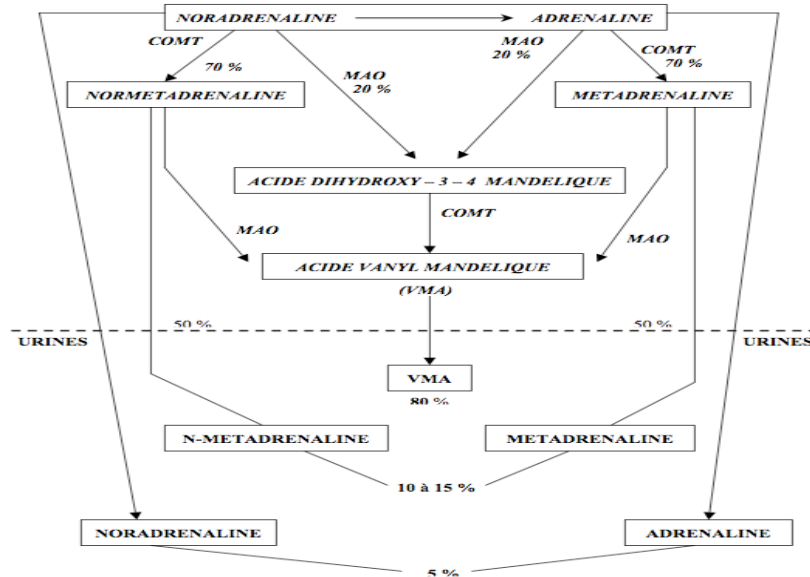
- action : désamination oxydative de la chaîne latérale des catécholamines avec formation d'une fonction aldéhyde
- localisation : toutes les cellules, y compris les neurones catécholaminergiques
- fonction : dégradation de la NA dans les terminaisons nerveuses Catéchol

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

- action : greffe un CH<sub>3</sub>- 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.

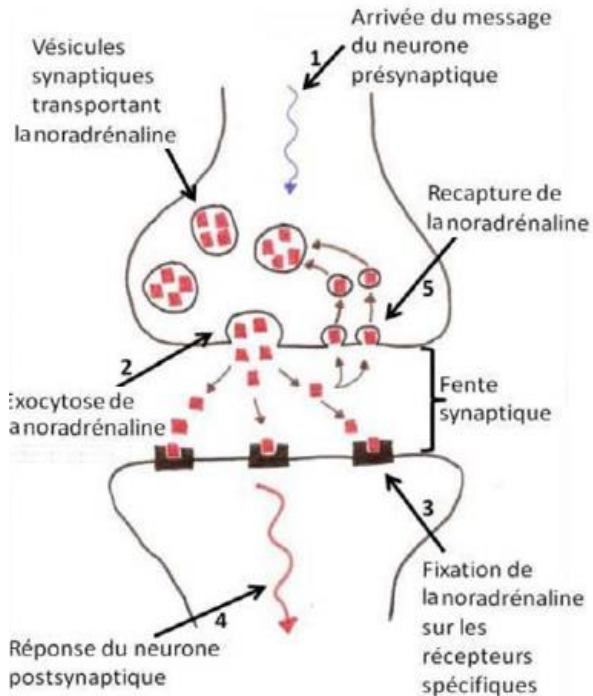
De petite quantité d'adrénaline et de noradrénaline sont excrétées telles quelle dans l'urine.

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

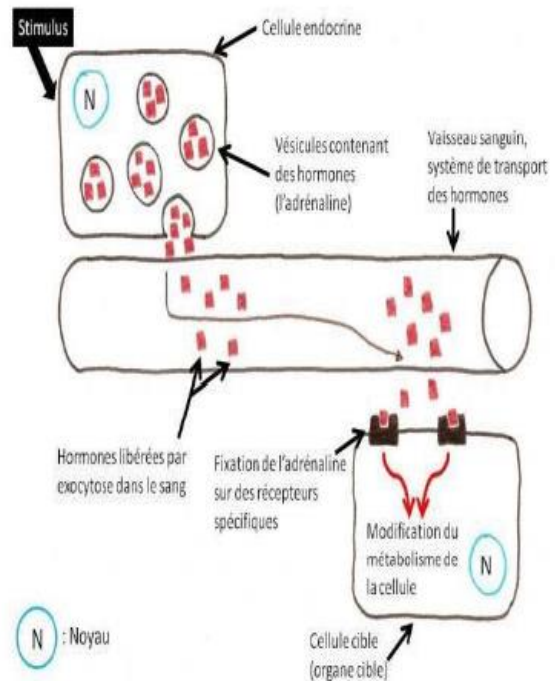


## Libération des catécholamines

### Fonctionnement synaptique



### Communication hormonale



### III/ REGULATION DE LA SECRETION ET DE LA SYNTHÈSE :

#### 1 .sanguin:

Stimulation par les hormones thyroïdiennes,  
Corticosurréaliennes 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 adrénergiques :

- ❖ Récepteurs  $\alpha$  : lient principalement la noradrénaline.

<b>Les récepteurs :</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence de récepteurs adrénergiques au niveau des organes cibles.</li> <li>- Spécificité des récepteurs ; d'organes et d'hormones.</li> </ul>		
Type de récepteur	Localisation	Effet
<b>Bêta 1</b>	- Cœur ; tissu adipeux	- Augmente la force + fréquence cardiaques - lipolyse
<b>Bêta 2</b>	- 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
<b>Alpha 1</b>	- vaisseaux sanguins desservant les muqueuses ; la peau ; reins ; viscères à l'exception du cœur	- Vasoconstriction des vaisseaux sanguins et contraction des sphincters des viscères
<b>Alpha 2</b>	- Membranes des terminaisons axonales adrénergiques	- Inhibition de libération de noradrénaline par les terminaisons adrénergiques

- ❖ Récepteurs  $\beta$  : lient principalement l'adrénaline.

### A/Action des catécholamines sur les différents organes

#### 1. Cœur et vaisseaux :

- Augmentation du retour veineux (par  $\uparrow$  tonus veineux).
- Augmentation des résistances vasculaires périphériques ; mais en réalité :

\* vasodilatation dans les territoires actifs : musculaires.

\* vasoconstriction dans les territoires inactifs : cutanés ; splanchniques.

→ Conséquences des 4 effets : l'augmentation du débit cardiaque et PSA

→ Augmentation de la consommation myocardique d'O<sub>2</sub>.

## **2 .Muscles lisses des différents organes :**

- Intestin : diminution de motilité ; contraction des sphincters

- Utérus : B<sub>2</sub> →relaxation ; Alpha→contraction

- Bronches : dilatation surtout B<sub>2</sub>+++

**3 .OEil** : mydriase ; ↓tonus oculaire (B<sub>2</sub>)

**4 .Vessie** ; urètre : relâchement de paroi vésicale ; contraction du sphincter vésical et urétral.

## **5 . Muscles striés :**

- Augmentation du tonus ; retarde leur fatigabilité.

## **6 .Les glandes :**

- Inhibition de sécrétion gastrique ; nasale ; salivaire ; pancréatique ; à l'exception de la sécrétion sudorale++++

## **7 .SNC :**

↑ réaction d'éveil et de vigilance : discutée

## **B/ACTIONS METABOLIQUES :**

**1 . Glucides** : ↑glycémie

**2 . Lipides** : lipolyse.

**3 .-Electrolytes** : hyperkaliémie.

**4 . Régulation thermique :**

- Thermogenèse =Accroissement du métabolisme→↑calorigénèse

- Vasoconstriction cutanée→↓déperdition thermique

## **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

### VI/ PATHOLOGIE :

	Phéochromocytome	Neuroblastome
<b>Fréquence</b>	rare(0,5% des HTA)	1 /10000 naissances
<b>Malin/bénin</b>	90% bénins	malin
<b>Localisation</b>	90% médullosurrénales 10% autres	1/3 médullosurrénales 1/3 voies Σ abdominales 1/3 thorax, cou
<b>Age de survenue</b>	adulte de 20-50 ans	lère enfance

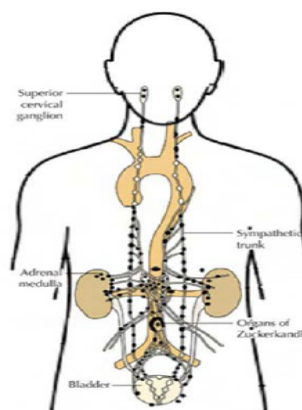
<b>Clinique</b>	<b>hypertension artérielle :</b> -70% permanente -30% intermittente (« crises »)	<b>peu spécifique</b>
<b>Physiopathologie</b>	<b>sécrétion de catécholamines actives , métabolisées préférentiellement par la COMT( en partie en intra-tumoral)</b>	<b>absence de PNMT, d'où production surtout de dopamine et d'HVM</b>

### 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 crâne 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.

## NEUROBLASTOMES

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, HVA, 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 .