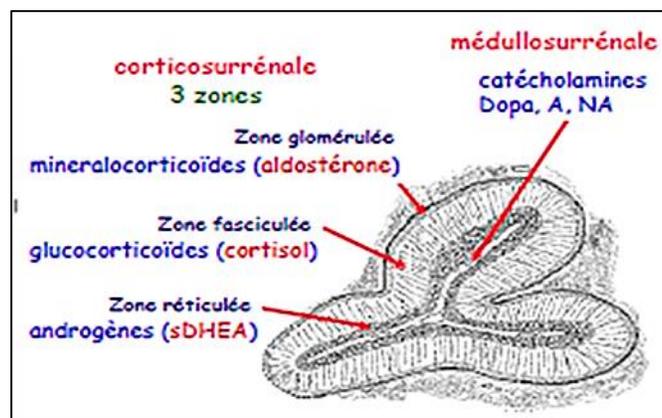
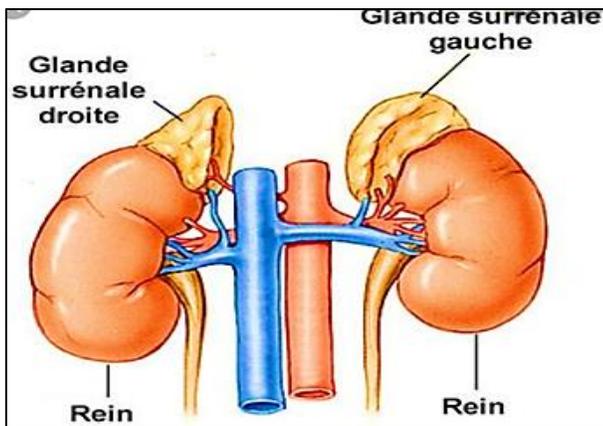


Exploration de la médullosurrénale

I- Définition

La médullosurrénale (MS) est la partie centrale de la surrénale. Elle appartient au système sympathique (considérée comme un ganglion sympathique avec une évolution endocrinienne) : elle est composée de cellules chromaffines **cellules neuroendocrines** arrangées en amas, riches en vésicules sécrétrices à corps dense contenant les hormones appelées : **catécholamines** (Adrénaline 80%, Noradrénaline 16% et Dopamine 4%), qui sont libérées en réponse à des stimulations nerveuses



II-Métabolisme des catécholamines

Les catécholamines sont des substances possédant une fonction amine et 2 fonctions phénol.

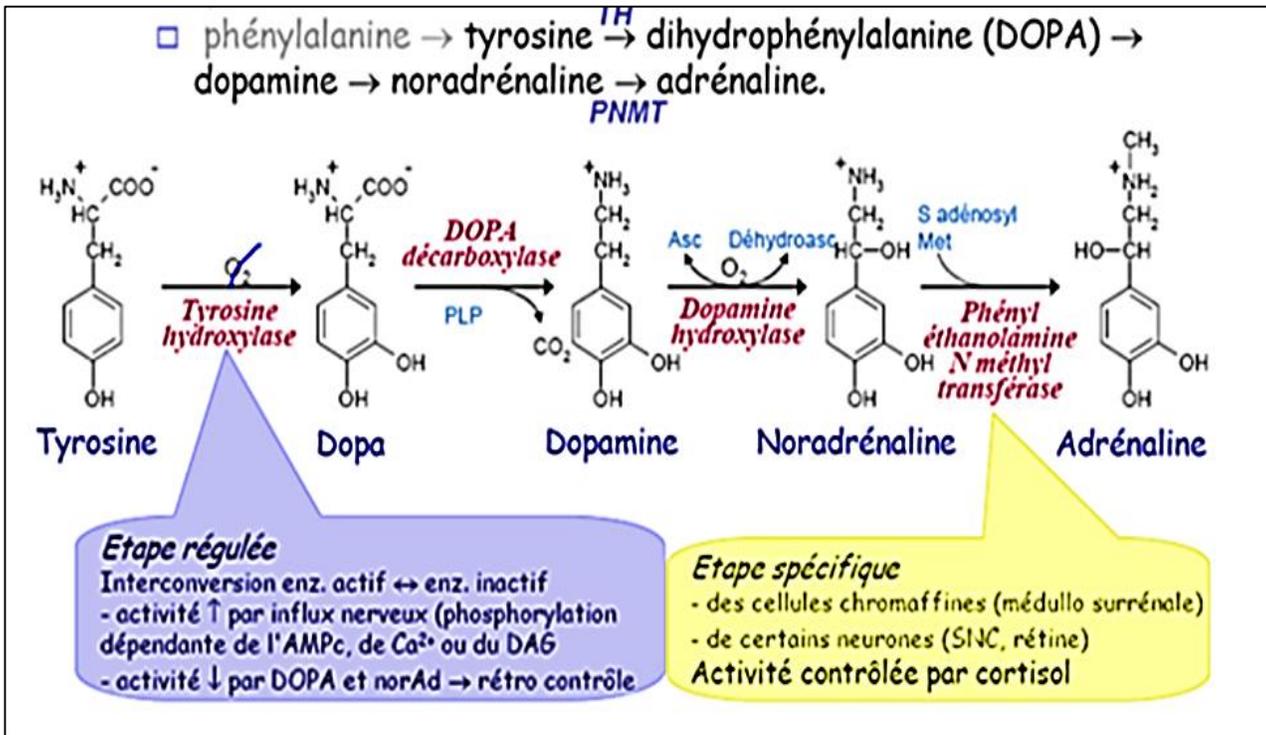
Les CA sont : l'adrénaline (épinephrine), la noradrénaline (norépinephrine) et la dopamine.

- La médullosurrénale sécrète principalement de l'adrénaline.
- Au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques, on trouve uniquement de la noradrénaline

1-Biosynthèse des catécholamines

Les catécholamines sont des dérivés 3, 4-dihydroxy phényléthylamine, constituées d'un noyau catéchol et de l'éthylamine. Possèdent une fonction amine et 2 fonctions hydroxyles

Les voies métaboliques conduisant à la synthèse des catécholamines partent de deux acides aminés essentiels : la Phénylalanine et la Tyrosine. La tyrosine est le produit de la phénylalanine hydroxylase



2. Stockage et sécrétion

Le stockage des catécholamines est assuré par des vésicules spécifiques contenues dans les neurones et les cellules chromaffines de la médullosurrénale. Dans cette dernière, 80 % des catécholamines stockées par les granules chromaffines sont représentées par l'adrénaline.

A l'inverse, 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 pré ganglionnaires acétyl-cholinergiques → bouffées sécrétoires déclenchées par :

Travail physique, l'émotion (stress), le froid, la douleur, l'hypoxie, l'hypotension artérielle

3. Les catécholamines circulantes

Les concentrations plasmatiques des CA sont variables et dépendent de l'état physiologique de l'individu.

- Une partie des CA est liée aux protéines. Une autre partie est libre.
- La NA est 5 à 10 fois plus élevée que l'adrénaline dans le sang.

- La NA provient des terminaisons sympathiques.
- Il existe une adrénalinémie physiologique basale de 2-3 mg/j, dont l'origine est due à l'activité de la médullosurrénale.

4- Catabolismes des Catécholamines

Les CA libérées de la médullosurrénale :

- Ont une $\frac{1}{2}$ vie : 2 mn
- Leur catabolisme se fait essentiellement au niveau du foie
- Subissent une élimination urinaire s/forme de métabolites

Deux enzymes principales : la COMT et MAO réalisent le métabolisme des catécholamines

- **La COMT (catéchol-O-méthyl transférase)** : transforme les catécholamines en métoxyamines : Normétadrénaline (NMN) et Métadrénaline (MN)

Elle agit avant ou après la MAO pour aboutir aux composés urinaires inactifs.

Le produit final (aldéhyde) peut être excrété sous forme oxydée acide (vanil mandélate VMA) ou sous forme réduite alcool (3-méthoxy, 4-hydroxyphényl éthylène glycol MHPG)

- **La MAO (mono-aminoxydase)** désamine les catécholamines et métoxyamines en VMA (acide vanilmandélique)

C'est une Enzyme (flavoprotéine à FAD) de la membrane externe des mitochondries, liée à une chaîne respiratoire (cytochrome, peroxydase). Présente dans de nombreux tissus (foie) **

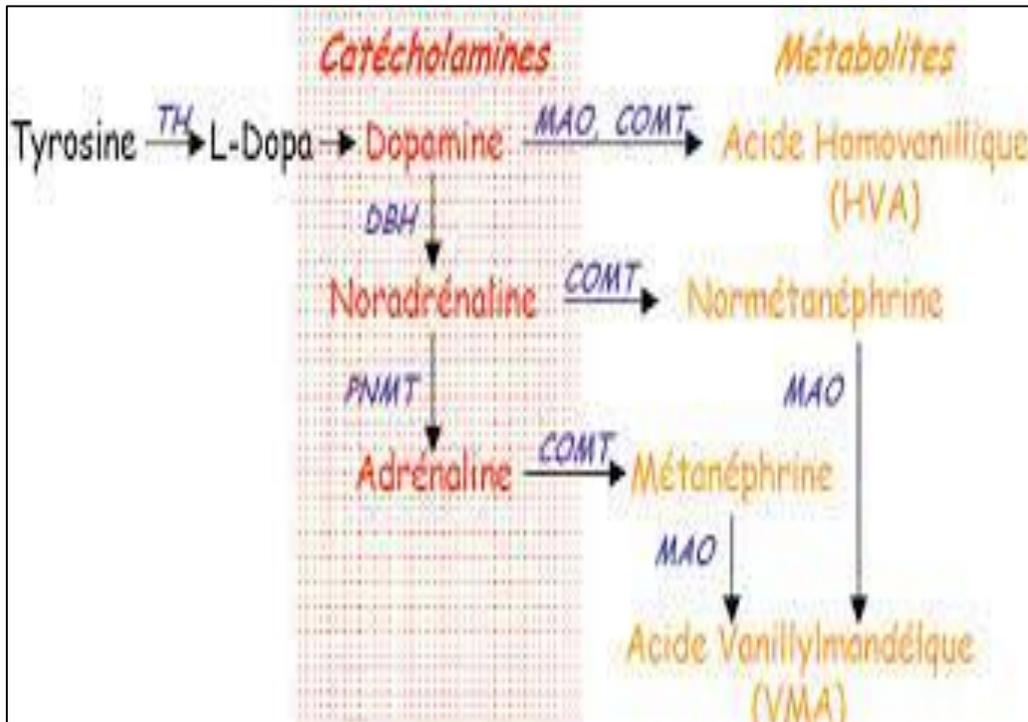
Les inhibiteurs des MAO sont employés comme antidépresseurs

VMA : principal métabolite urinaire, témoigne de la sécrétion de catécholamines suivie des métanéphrines

NMN : témoigne de la libération de la NA par les neurones	} Dérivés méthoxylés
MN : témoigne de la libération d'AD par la médullosurrénale	

HVA : métabolite acide de la dopamine

MHPG : principal métabolite de la NA dans le SN sympathique



5- Régulation de la synthèse des CA : On décrit trois types de régulation : hormonale, nerveuse et locale.

Locale : rétrocontrôle négatif par les produits de synthèse : NA - DA

Hormonale : le cortisol à des concentrations élevées active la synthèse de l'adrénaline

Nerveuse : via les nerfs splanchniques suite à une hypoglycémie, exercice, stress...=> activation de Tyrosine hydroxylase.

6- Mode d'action :

Les réponses des organes à la NA et à l'adrénaline sont transmises par l'interaction avec des récepteurs adrénergiques liés à la protéine G. Sur la base de critères pharmacologiques, on les subdivise en 2 types alpha et bêta, eux-mêmes subdivisés en α_1 et α_2 , et en β_1 et β_2

Sur le système cardiovasculaire :

↑ Le débit cardiaque par : ↑ de la FC (chronotrope + inotrope+), ↑ du retour veineux (par ↑ du tonus veineux).

↑ La TA par : l'↑ du débit cardiaque et des résistances périphériques

-Sur le muscle lisse viscéral :

- . Intestin : ↓ de la motilité intestinale, ↑ contraction des sphincters.
- . Utérus : contraction ou relaxation, selon la prédominance α ou β_2
- . Bronches : dilatation (Effet β_2)
- . Œil : Mydriase par contraction des muscles dilatateurs de la pupille (Effet α), ↓ de la tension oculaire.

-Actions métaboliques : Hormone de réponse au stress, l'adrénaline augmente le taux de l'AMPc dans les cellules-cibles (via les récepteurs β), ce qui entraîne les effets suivants :

- . Sur le métabolisme des glucides : ↑ la glycémie par : Glycogénolyse musculaire plus qu'hépatique (adrénaline), et effet inhibiteur de la sécrétion d'insuline (effets α)
- . Sur le métabolisme des lipides : l'adrénaline active la lipolyse et donc ↑ le taux des AGL dans le sang.
- . Sur le métabolisme des électrolytes : l'adrénaline donne une hyperkaliémie de type α .
- . **Régulation thermique** : ↑ du métabolisme (calorigénèse accrue), et vasoconstriction cutanée (↓ la déperdition calorifique).

L'adrénaline est un sympathomimétique qui accélère le cœur, dilate les bronches : augmente le débit d'oxygène pour la chaîne respiratoire mitochondriale →→→→ Elle aide l'organisme à gérer l'urgence

7- Exploration biochimique de la médullosurrénale

Les deux indications majeures de l'exploration biochimique du métabolisme des catécholamines sont :

Le dépistage et la surveillance des tumeurs neuroendocriniennes (phéochromocytome et neuroblastome).

a. Prélèvement :

Sang :

- Le choix du moment du prélèvement sanguin présente des difficultés liées aux variations nyctémérales, à l'influence de l'état nutritionnel, de l'activité physique et des conditions émotionnelles.
- 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.

- Un arrêt préalable des médicaments à visée adrénergique est souhaitable (2 – 3 jrs avant)

-Le sang veineux est prélevé et recueilli sur un tube hépariné après un repos allongé strict de **20 minutes**, acheminé le plus rapidement possible au laboratoire.

Urines

Les urines (acidifiées par 10 ml d'une solution d'HCl 6N) doivent être recueillies pendant 24 heures, 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.

b-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

Trois groupes de composés peuvent être dosés dans les urines de 24 h :

- Les catécholamines : noradrénaline, adrénaline et dopamine
- Les métoxyamines : normétadrénaline (NMN) et métadrénaline (MN)
- L'acide vanilmandélique (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 métoxyamines (dérivés métoxylés NMN et MN) a une fiabilité voisine de 100%

c. Méthodes de dosage :

La chromatographie liquide haute performance couplée à la détection électrochimique (HPLC-ED) est la méthode la plus performante et la plus spécifique

Autres méthodes :

- Spectrophotométrie, dosage radio-enzymatique

Valeurs usuelles dans le plasma

Catécholamines	Valeurs usuelles
Noradrénaline(NA	1,10-1,60 nmol/l
Adrénaline (A)	0,15-0,40 nmol/l
Dopamine (DA)	0,05-0,30 nmol/l

Valeurs usuelles dans les urines

Noradrénaline (NA)	20-380 nmol/24h
Adrénaline (A)	10-160 nmol/24h
Dopamine (DA)	660-2000 nmol/24h
Normétadrénaline	<2100 nmol/24h
Métadrénaline	<1100 nmol/24h
Acide vanilmandélique	<29 nmol/24h
Acide homovanillique	<49 nmol/24h

8- Pathologies

a. Le phéochromocytome

Tumeurs développées à partir des cellules chromaffines et capables de sécréter les catécholamines

90% de ces tumeurs sont bénignes, 10% sont malignes (phéochromoblastome)

Clinique :

- HTA (permanente ou paroxystique)
- La présence de la triade : céphalées, sueurs, tachycardie chez un hypertendu oriente le diagnostic

L'incidence est d'environ 0,1% des patients hypertendus

- signes atypiques : l'anxiété, une labilité émotionnelle, des accès de douleurs thoraciques ou abdominales....

Le diagnostic biologique : Repose sur :

- le dosage des **métanéphrines** puis **des catécholamines** dans les urines de 24 h acidifiée, de même que le **dosage plasmatique**.

- 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

- **Test de freinage à la CLONIDINE**

Principe : antihypertenseur à action centrale qui réduit la libération de noradrénaline à partir des terminaisons sympathiques.

Protocole : 1 mg/kg de poids corporel per os. Ce test, réalisé après une nuit de jeûne, en position couchée.

Résultat : Positif (diminution de la TA) si HTA non tumorale

Négatif (pas de diminution de la TA) si HTA d'origine tumorale

b. Le neuroblastome :

Ce sont des tumeurs embryonnaires se développent à partir de cellules issues de la crête neurale donnant normalement naissance aux ganglions sympathiques et à la médullosurrénale. Ce sont des tumeurs malignes de l'enfant, apparaissant entre **3 mois et 5 ans**. Le pronostic est sombre en l'absence de dépistage précoce Ils peuvent siéger à tous les niveaux de l'organisme.

La symptomatologie clinique est liée à la localisation de la tumeur.

*localisation abdominale : anorexie, vomissements, augmentation du volume abdominal et douleurs

*Les tumeurs thoraciques sont découvertes fortuitement lors de radiographie thoracique.

Les signes évocateurs sont liés aux complications d'une localisation métastatique de la tumeur : difficulté de la marche, syndrome de cushing lié à la sécrétion d'ACTH-like

La biologie : C'est la DA qui augmente souvent massivement. Dans la plupart des cas le dosage de VMA, HVA, et Dopamine 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