

## LES CATECHOLAMINES ( BIOCHIMIE 2<sup>ème</sup> année médecine)

**I/ INTRODUCTION** : les glandes surrénales sont de petites glandes paires situées au-dessus des reins, elles sont constituées de la corticosurrénale et de la médullosurrénale. Les cellules du cortex surrénalien synthétisent et sécrètent les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes et androgènes surrénaliens.

La médullosurrénale sécrète les catécholamines (CA).

Les stimulations qui activent la médullosurrénale activent aussi le système nerveux sympathique. Une grande partie de l'apport sanguin à la médullosurrénale se fait par un système porte provenant du cortex surrénalien. Les cellules chromaffines sont exposées à des niveaux élevés de corticostéroïdes surrénaliens, surtout dans les situations stressantes.

Les stimuli de la médullosurrénale sont donc à la fois nerveux (froid, peur) et sanguin (hypoglycémie.....)

**II/ La médullosurrénale** : d'origine ectoblastique sont, à l'origine, des ganglions sympathiques qui ont migré au sommet de chaque rein, ce qui explique leur métabolisme catécholaminergique.

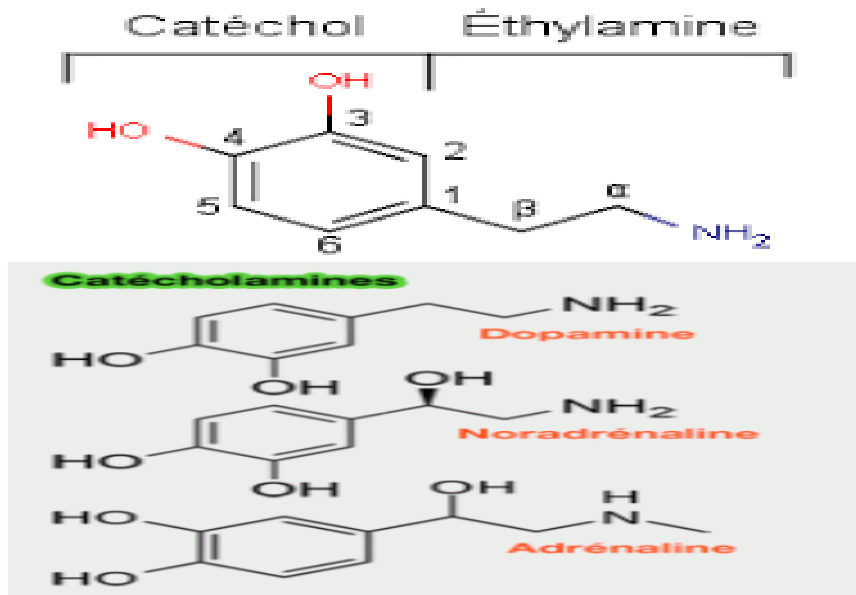
Histologie : la médullosurrénale est composée de cellules chromaffines arrangées en amas entourant les capillaires. Les vésicules sécrétrices contenant des CA sont concentrées dans la partie adjacente au capillaire ; le noyau, le réticulum endoplasmique et l'appareil de golgi sont localisés près des terminaisons nerveuses.

**III/ Les catécholamines (CA)** : sont des amines biogènes dérivées du noyau catéchol (phényl substitué par deux OH en ortho) ; elles comprennent la dopamine (DA), la noradrénaline (NA) et l'adrénaline (A, épinéphrine).

- L'adrénaline représente 80% des sécrétions de la médullosurrénale (hormone+++)

- Noradrénaline : 16% des sécrétions (neurotransmetteur)
- Dopamine : 4% précurseur et neurotransmetteur

**1/ STRUCTURE** : dérivent du 3,4 di-OH phényl éthylamine, constitués d'un noyau catéchol, possède une fonction amine et deux hydroxyles



**2/ BIOSYNTHESE** : à partir d'un précurseur commun : la L tyrosine acide aminé présent dans le sang, passe la barrière hémato-encéphalique et est capté par les neurones catécholaminergiques via le système de transport des AA neutres.

**Etape 1** : hydroxylation de la tyrosine en L Dopa par la tyrosine hydroxylase.

Etape limitante de synthèse, cette enzyme cytoplasmique est régulée par de nombreux facteurs dont le produit de synthèse terminal (NA, A).

**Etape 2** : une DOPA décarboxylase produit la dopamine, qui est ensuite oxydée en noradrénaline puis méthyliée en adrénaline.

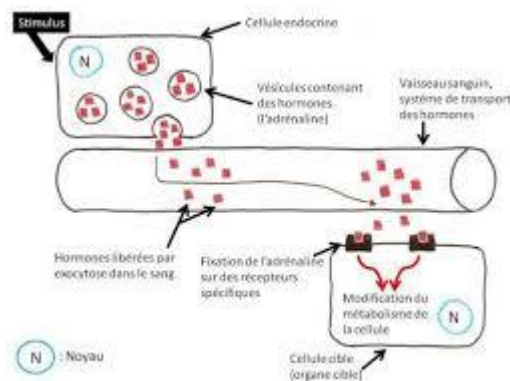


**3/ STOCKAGE** : assuré par des vésicules spécifiques contenues dans les neurones et les cellules chromaffines de la médullosurrénale.

\* Dans la médullosurrénale : 80% des catécholamines sont stockés dans les granules chromaffines \* 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 préganglionnaires acétylcholinergiques.

**4/ LIBERATION DES CATECHOLAMINES :**

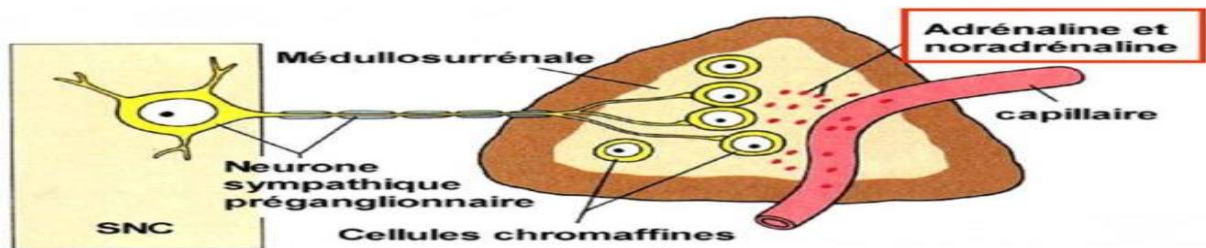


**5/ DISTRIBUTION TISSULAIRE** : la médullosurrénale est l'organe le plus riche en catécholamines, contient beaucoup plus d'adrénaline que noradrénaline.

Les fibres post-synaptiques sympathiques synthétisent la noradrénaline, mais pas l'adrénaline. Les tissus à innervation sympathique, comme le cœur et les vaisseaux, contiennent donc la noradrénaline.

Le cerveau riche en noradrénaline et dopamine, contient peu d'adrénaline.

**6/ CIRCULATION DES CATECHOLAMINES** : les concentrations des catécholamines plasmatiques est variable et dépendent de l'état physiologique de l'individu. Une partie est liée aux protéines, une autre partie est libre.



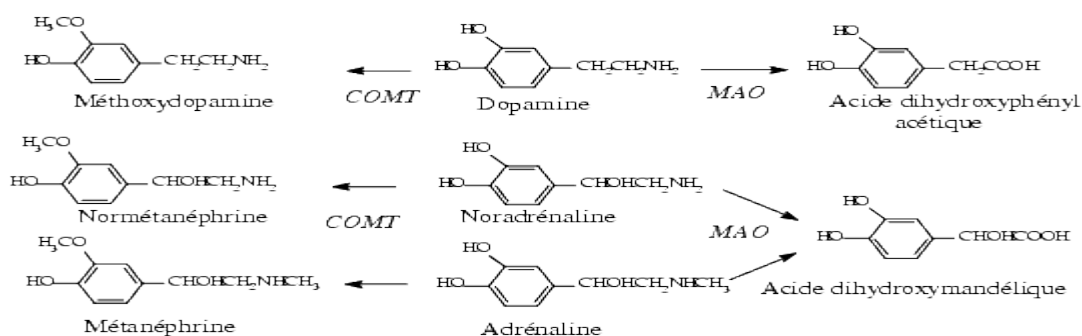
La noradrénaline est 5 à 10 fois plus élevée que l'adrénaline dans le sang. Présence physiologique basale d'adrénaline dans le sang de 2-3 mg/j, reflète l'activité de la surrénale. Demi vie plasmatique courte.

**7/ CATABOLISME DES CATECHOLAMINES** : la dégradation des catécholamines fait intervenir deux enzymes principales :

- la monoamine-oxydase (**MAO**), enzyme mitochondriale présente dans de nombreux tissus, responsable de la désamination oxydative de la noradrénaline et de l'adrénaline.

- La catéchol-O-méthyltransférase (**COMT**), présente dans de nombreux tissus (principalement le foie responsable de l'O-méthylation préférentielle en position 3 sur le noyau catéchol. Ainsi, la NA et l'A sont respectivement transformées en normétanéphrine (NMN) et métanéphrine (MN)

L'action successive des 2 enzymes (MAO et COMT) aboutit à un métabolite acide périphérique, l'acide vanylmandélique (VMA) et à un métabolite alcool, majoritaire dans le système nerveux central, le 3-méthoxy-4-hydroxyphényléthylèneglycol (MHPG). Le catabolisme de la dopamine produit un métabolite acide, l'acide homovanillique (HVA). L'inactivation finale a lieu grâce à une étape de conjugaison. La majorité des catécholamines (70 à 80 %) sont retrouvées dans l'urine ou le plasma sous forme conjuguée.



#### IV/ MODES D'ACTION DES CATECHOLAMINES :

même effets que la stimulation du système nerveux sympathique.

Les réponses des organes à la NA et A sont transmises par l'interaction des CA avec des récepteurs adrénergiques.

Sur la base des critères pharmacologiques, on les divise en 2 types  $\alpha$  et  $\beta$ , eux-mêmes subdivisés en  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  et  $\beta_3$ . Le système sympathique et médullosurrénale sont actifs en continu.

Les récepteurs  $\alpha_1$  sont couplés à une protéine Gq activatrice d'une enzyme, la phospholipase C (IP3, DAG). Le DAG est un activateur de la protéine kinase C. Les récepteurs  $\alpha_1$  sont présents sur tous les vaisseaux sanguins et sont prédominants que les  $\beta_1$

Les récepteurs  $\alpha_2$  : sont couplés à une protéine Gi. Activés, ils inhibent l'adénylate cyclase, diminuent la concentration intracellulaire d'AMP cyclique et donc l'activité de la protéine kinase A. Ils sont situés dans le système nerveux central, pancréas et tissu adipeux.

Les récepteurs  $\beta_1$  : leur action est médiée par une protéine Gs permettant la synthèse d'AMPc. Ces récepteurs sont localisés au niveau cardiaque et rénal.

Les récepteurs  $\beta_2$  médiée par une protéine Gs localisés au niveau des fibres musculaires lisses du poumon et utérus

#### V/EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES DIFFERENTS RECEPTEURS

Types de récepteurs	Effets intracellulaires	localisation	Effets
R- $\alpha_1$	Activation de la phospholipase C	VX sanguins, muqueuses, peau et viscères, cœur, utérus, plaquettes	Chronotrope+, inotrope+, vaso-constriction, contraction des viscères, agrégation
R- $\alpha_2$	Inhibition adényl-cyclase	Membranes des terminaisons axonales adrénergiques, pancréas, œil.....	Inhibition de libération d'insuline, prèsynaptique, libération de NA
R- $\beta_1$	Activation adényl-cyclase	Cœur, Tx adipeux	Chronotrope+, dromotrope + inotrope+, lipolyse
R- $\beta_2$	Activation adényl-cyclase	Bronches, VX sanguins, foie, reins, muscle squelettique	Relachement mx, broncho, vasodilatation, néogluco-génèse, .....

## **VI/ACTION METABOLIQUE et BIOCHIMIQUE :**

Hormone de stress, l'adrénaline augmente le taux de l'AMPc dans les cellules cibles : → sur le métabolisme des glucides : hyperglycémiant, agit en activant la néoglucogénèse, glycogénolyse

→ sur le métabolisme lipidique : augmentation de la lipolyse et inhibition de la lipogénèse.

L'effet global est essentiellement, le fait des récepteurs  $\beta$  est de stimuler la dégradation des substrats. Conséquences : hyperglycémie, hyperlipémie et hyperconsommation de l'O<sub>2</sub>.

## **VII/EFFETS SUR LA SECRETION HORMONALE :**

augmentation de la sécrétion de rénine (stimulation nerveuse ou par AD)

Les CA stimulent la synthèse des hormones thyroïdiennes.

## **VIII/EXPLORATION BIOCHIMIQUE DU METABOLISME DES CATECHOLAMINES :**

Les indications majeures de l'exploration des catécholamines :

dépistage et surveillance des tumeurs neuro-endocriniennes (phéochromocytome et neuroblastome)

Précautions du prélèvement : le dosage des métabolites peut se faire sur le sang ou sur le recueil des urines des 24 heures. Le prélèvement se fait en position couchée après un repos de 20 mn, loin de tout stress pour éviter toute variation.

Les métabolites à doser sont : AD, NA, DA, les métanéphrines, VMA et HVA.

**DOSAGE DES CATECHOLAMINES :** la technique de dosage la plus performante est la chromatographie liquide haute performance couplée à la détection électrochimique.

Le dosage de l'adrénaline et la noradrénaline détecte 80% des phéochromocytomes.

Le dosage des VMA n'en détecte que 60 % .

Seul le dosage des méthoxyamines (NMN, MN) sont fiables à 100% par chromatographie haute performance.

**1/ PHEOCHROMOCYTOME :** tumeur issue des cellules chromaffines de la médullosurrénale ou extra-surrénale (paraganglionnaire) sécrétant des CA.

Tumeur bénigne à 90% et maligne à 10 % , 25 à 30 % des cas sont familiaux.  
Clinique : hypertension paroxystique ou permanente avec céphalées, sueurs, tachycardie chez un hypertendu. Les formes familiales sont dépistées par des techniques de génétique.

**2/ NEUROBLASTOME** : tumeur embryonnaire qui se développe à partir des cellules de la crête neurale. Tumeur maligne du jeune enfant de 3 mois à 5 ans. Les tumeurs peuvent avoir plusieurs localisations au niveau de l'organisme, avec une localisation rétro-péritonéale retrouvée dans 75 % des cas.

Le diagnostic biologique repose sur le dosage de la dopamine qui augmente massivement ainsi que le dosage de VMA et HVA.

.