

Catécholamines

Les catécholamines : dopamine (DA), noradrénaline (NA) et adrénaline (A), appartiennent à une classe de neurotransmetteurs ou neuromodulateurs synthétisés et sécrétés dans le système nerveux central, la médullosurrénale et les terminaisons nerveuses sympathiques. Elles sont synthétisées à partir d'un acide aminé, la phénylalanine.

Après synthèse, les catécholamines sont stockées au niveau de granules denses sous forme de complexes contenant de l'ATP et des protéines (surtout la chromogranine A). La sécrétion dans l'espace synaptique (ou le sang pour la médullosurrénale) a lieu par un mécanisme d'exocytose lors du passage de l'influx nerveux.

Dans les conditions physiologiques normales, seule la médullosurrénale possède l'équipement enzymatique complet permettant la transformation de la NA en A.

Le métabolisme des catécholamines fait intervenir deux enzymes importantes : la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), responsable d'une méthylation sur un groupement alcool, et la monoamine-oxydase (MAO), responsable de la désamination de la molécule. Physiologiquement, l'action de ces enzymes peut être alternative ou successive selon les tissus, et la prédominance d'une voie métabolique se fait selon la répartition intracellulaire des enzymes et leur disponibilité vis-à-vis du

substrat. La COMT est abondamment présente dans les tissus périphériques et les vaisseaux sanguins, tandis que la MAO, qui est intramitochondriale, est présente dans les neurones, le foie et le rein.

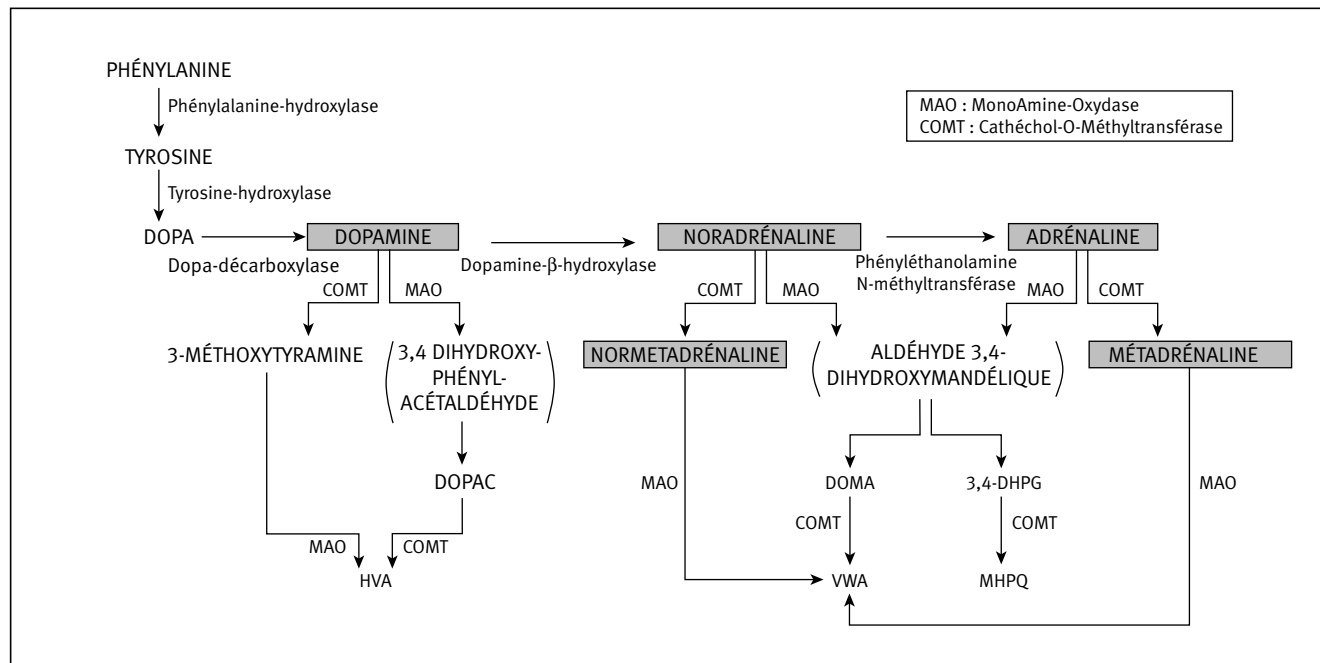
Le métabolisme de la noradrénaline et de l'adrénaline conduit ainsi à la production essentiellement des métanéphrines (ou méthoxy-amines : normétadrénaline et métadrénaline) et surtout du VMA, le plus abondant des métabolites. De son côté, le catabolisme de la dopamine, par le jeu des mêmes enzymes, conduit à la 3-méthoxydopamine (ou 3-méthoxytyramine) et surtout au métabolite terminal, l'homovanillate (HVA) ou acide homovanillique (figure 4).

Seules la NA et l'A sont des amines pressives et les effets conjugués de l'A et de la NA sur les récepteurs β situés au niveau cardiaque (augmentation de la fréquence et de l'amplitude des contractions) et sur les récepteurs α situés au niveau vasculaire (vasoconstriction) constituent l'une des principales composantes des mécanismes régulateurs de la pression artérielle.

La DA, bien qu'intermédiaire de synthèse de la NA et de l'A dans certains tissus, joue un autre rôle tout particulier au niveau de certaines terminaisons nerveuses du système nerveux central où elle constitue le neurotransmetteur principal :

- dans le système nigrostrié d'une part, où la rupture de l'équilibre dopamine-acétylcholine entraîne un hypofonctionnement dopaminergique responsable de la maladie de Parkinson ;

Figure 4. Biosynthèse et catabolisme des catécholamines



- dans la région tubéro-infundibulaire de l'hypothalamus d'autre part, où le système dopaminergique semble moduler l'action des hormones hypothalamiques et hypophysaires.

L'exploration biologique de la DA pour son activité au niveau du système nerveux central n'est pas réalisable par les simples dosages de la dopamine sanguine ou urinaire ; en revanche, tout traitement à base de dopamine ou de L-dopa aura des répercussions sur les taux sanguins ou urinaires de dopamine et de son métabolite, l'acide homovanillique. En fait, le dosage de la DA dans les urines (conjointement aux dosages de VMA et d'HVA) chez l'enfant est utile comme marqueur biologique du neuroblastome.

Le dosage de l'adrénaline et de la noradrénaline peut être effectué dans le sang circulant et sur un échantillon urinaire des 24 heures ; il est utile au diagnostic biologique positif du phéochromocytome dans un contexte d'hypertension ou de découverte d'un incidentale.

Le dosage spectrophotométrique global des catécholamines urinaires (technique de Von Euler) a disparu au profit des dosages des catécholamines libres urinaires par chromatographie liquide haute performance avec détection électrochimique (CLHP-DE). Les valeurs usuelles habituellement rencontrées chez les sujets normotendus adultes (> 15 ans) sont :

- adrénaline : < 0,1 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$ (< 18,3 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$) ;
- noradrénaline : < 0,5 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$ (< 84,6 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$) ;
- dopamine : < 3 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$ (< 459,6 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$).

Les catécholamines libres éliminées dans l'urine n'ont subi aucun métabolisme, elles sont facilement oxydables et dégradables. Les urines doivent être recueillies en milieu acide afin de garantir au mieux leur préservation. Une acidification des urines à pH 2 juste après le recueil de 24 heures (et une congélation éventuelle) permet la préservation de ces amines.

Le phéochromocytome est une tumeur, généralement bénigne, des cellules chromaffines, produisant des catécholamines en excès. Sa prévalence est de 1/1 000 parmi les hypertendus. Spontanément mortel, mais chirurgicalement curable dans la plupart des cas, il est situé dans plus de 80 % des cas au niveau des médullosurrénales mais il peut exister des développements multiples ou ectopiques (paragangliomes). Bien que les manifestations cliniques puissent être très nombreuses, le diagnostic peut être évoqué sur certains éléments caractéristiques : triade sueurs, céphalées, palpitations cardiaques (parfois absentes), hypotension orthostatique, HTA rebelle aux traitements, accès paroxystiques spontanés ou postmédicamenteux (antidépresseurs tricycliques, anesthésie). Des signes de néoplasie endocrinienne multiple (cancer médullaire de la thyroïde ou,

surtout, une notion familiale de phéochromocytome) peuvent révéler un phéochromocytome.

Le diagnostic biologique positif du phéochromocytome est une étape obligatoire et indispensable précédant les investigations de l'imagerie médicale (scanner et/ou scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine [MIBG]), destinées au diagnostic de localisation.

L'excrétion urinaire des catécholamines à l'état physiologique montre les proportions suivantes : environ 85 % de VMA (métabolite le plus abondant), puis 10 à 15 % de métanéphrines et quelques pour cent de catécholamines libres. Utilisés isolément pour le diagnostic de phéochromocytome, ces paramètres ont des sensibilités et spécificités diagnostiques très variables. Ainsi, le VMA peut être normal chez 30 % de patients atteints de phéochromocytome. Les catécholamines libres présentent également une sensibilité diagnostique plus faible que les métanéphrines.

C'est en associant les divers paramètres entre eux, et notamment le dosage simultané des catécholamines libres et des métanéphrines, que l'on obtient la plus grande valeur prédictive positive. Les métanéphrines seules présentent 93 à 98 % de spécificité diagnostique. Les catécholamines libres urinaires sont ainsi, avec les métanéphrines, bien plus que le VMA, les éléments indispensables au diagnostic du phéochromocytome. De plus, leur dosage peut être intéressant sur un recueil urinaire des 3 heures suivant une crise hypertensive paroxystique, leur élimination étant très fortement accrue car non diluée par une diurèse des 24 heures. Certains auteurs préconisent également le recueil urinaire sur 3 diurèses consécutives et les dosages itératifs séparés des catécholamines et de leurs métabolites pour ne pas négliger une excrétion paroxystique.

Chez l'enfant, le dosage de la dopamine urinaire, du VMA et de l'HVA est indispensable au diagnostic de neuroblastome. Cette tumeur (90 % des cas surviennent avant l'âge de 5 ans) est la plus fréquente des cancers solides du jeune enfant (1/10 000). Dérivée du tissu nerveux sympathique, cette tumeur possède les enzymes pour la synthèse et le métabolisme des catécholamines. La symptomatologie clinique n'est pas spécifique (masse abdominale, manifestations respiratoires, fièvre, amaigrissement, etc.). L'utilisation de ces 3 paramètres dosés simultanément permettrait de diagnostiquer la quasi-totalité des neuroblastomes (5 % seulement sont non sécrétants) car l'équipement enzymatique tumoral étant différent d'une tumeur à l'autre, le profil sécrétoire peut être variable. Les résultats sont rapportés au taux de créatinine excrétée sur des urines de 24 heures ou sur une miction isolée (premières urines de la nuit si possible). Les taux de dopamine rapportés au taux de créatinine sont dépendants de l'âge :

- avant 1 an : < 2 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine (< 2,7 mg/g de créatinine) ;
- de 1 à 3 ans : < 1,5 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine (< 2,03 mg/g de créatinine) ;
- de 4 à 5 ans : < 0,95 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine (< 1,28 mg/g de créatinine) ;
- de 6 à 10 ans : < 0,8 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine (< 1,08 mg/g de créatinine) ;
- de 11 à 15 ans : < 0,65 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine (< 0,88 mg/g de créatinine).

Le dosage sanguin des catécholamines ne représente qu'un instantané (la demi-vie de la NA et de l'A n'est que de quelques minutes) et ne peut être considéré comme un examen de première intention pour le diagnostic du phéochromocytome. Néanmoins, en structure médicalisée, on peut mettre en évidence dans les minutes suivant une crise paroxystique typique des taux sanguins circulants très élevés de NA et/ou de A. De moins en moins utilisés au cours de prélèvements étagés (veines rénales, surrénales droite ou gauche, etc.) pour la localisation du phéochromocytome en raison des progrès de l'imagerie médicale, les dosages sanguins restent parfois utilisés au cours du test de freination à la clonidine. Les dosages sanguins, mais aussi urinaires, montrent des taux généralement effondrés en l'absence de phéochromocytome. En effet, la clonidine, qui est un α_2 -agoniste à effet central, n'a aucun effet sur l'excrétion paroxystique ou continue du phéochromocytome. En revanche, le test se révèle positif (freination de l'excrétion sanguine et urinaire) chez de nombreux sujets atteints d'hypertension essentielle où les taux de catécholamines plasmatiques ou de leurs métabolites sont parfois supérieurs à ceux des sujets normotendus.

Ce test finalement se révèle être de sensibilité et de spécificité médiocres.

Enfin, les phéochromocytomes peuvent en plus des catécholamines synthétiser certains peptides (VIP, neuropeptide Y, somatostatine). Les valeurs usuelles des catécholamines plasmatiques sont les suivantes :

- adrénaline : < 1 nmol/l (< 183,2 ng/l) ;
- noradrénaline : < 4 nmol/l (< 676,8 ng/l) ;
- dopamine : < 1 nmol/l (< 153,2 ng/l).

Le dosage des métanéphrines circulantes sanguines a été rendu possible depuis quelques années par l'introduction des techniques de CLHP-DE. Encore peu répandu, ce dosage présenterait l'avantage d'éviter un recueil urinaire parfois pénible pour certains patients. Par ailleurs, compte tenu de la demi-vie des métanéphrines qui est de plusieurs heures (alors que les catécholamines plasmatiques disparaissent rapidement, au bout de quelques minutes), il permettrait de mettre en évidence une hypersécrétion de catécholamines dans les phéochromocytomes à sécrétion intermittente. Utile au dépistage d'un phéochromocytome, le dosage plasmatique des métanéphrines est de plus en plus prescrit sur de simples considérations de praticabilité des prélèvements.

 *Acide homovanillique, Acide vanilmandélique, Chromogranine A, Dopamine, Métanéphrines, 3-méthoxytyramine*

 Candito M, Billaud E, Chauffert M, Cottet-Emard JM, Desmoulin D, Garnier JP, et al.
Diagnostic biochimique du phéochromocytome et du neuroblastome.
Ann Biol Clin 2002 ; 60/1 : 15-36.

Olichon D.
Phéochromocytome et neuroblastome.
In : Monge M.
Cancérologie et biologie. Marqueurs tumoraux organe par organe.
Issy-Les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS, 2006 ; pp. 205-219.