

# CATECHOLAMINES ET DERIVES METHOXYLES

## DEFINITION ET SYNONYMES

Les catécholamines sont des neuromédiateurs synthétisés au niveau des cellules nerveuses et de la médullosurrénale ; elles comprennent : la dopamine (DA), la noradrénaline (NA) et l'adrénaline (A). Ce sont des amines biogènes dérivées du noyau catéchol.

Elles sont synthétisées à partir d'un acide aminé : la phénylalanine, et sont stockées dans des vésicules spécifiques au niveau des neurones et des cellules chromaffines de la médullosurrénale. L'adrénaline représente près de 80 % des catécholamines stockées dans ces cellules chromaffines ; les vésicules des synapses des neurones noradrénergiques périphériques et centraux stockant surtout de la NA.

Les neurones de type dopaminergique sont retrouvés principalement au niveau du système nerveux central.

Les catécholamines ont une durée de vie biologique très courte, de l'ordre de quelques minutes. Leur catabolisme fait intervenir 2 enzymes principales :

- la MonoAmineOxydase (MAO) ;
- la Catéchol-O-Méthyl Transférase (COMT).

L'action de ces 2 enzymes peut être alternative ou successive selon les tissus. Ainsi, le métabolisme de la NA et de l'A conduit à la production des méthoxyamines ou métanéphrines (normétanéphrine ou normétadrénaline) (NMN), **métanéphrine** (ou **métadrénaline**) (MN)) et de l'acide vanilmandélique (VMA). Le métabolisme de la DA conduit quant à lui, à la formation de la 3-méthoxytyramine (MT) et de son dérivé l'acide homovanillique (HVA).

Chez l'homme, 70-80 % des catécholamines et des méthoxyamines sont retrouvées sous forme conjuguée dans le plasma et dans l'urine.

En pratique courante, l'exploration du métabolisme des catécholamines repose sur les dosages :

- des catécholamines : DA, NA, A,
- des métanéphrines : NMN, MN et MT,
- des catabolites acides : HVA et VMA.

En règle générale, on considère que les catabolites, métanéphrines et catabolites acides, sont un meilleur reflet de la sécrétion des catécholamines que les catécholamines elles-mêmes et que leur excrétion urinaire sur 24 heures est moins fluctuante.

## BIOPATHOLOGIE

### ■ EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'ADRENALINE ET DE LA NORADRENALINE

#### ■ Sur le système cardiovasculaire

- Augmentation de la fréquence, de la vitesse de conduction et de la force de contraction du muscle cardiaque (effets *via* les récepteurs bêta-adrénergiques).
- Stimulation sympathique produisant une augmentation de la pression artérielle provenant d'une stimulation directe du cœur et d'une vasoconstriction (effets *via* les récepteurs alpha-adrénergiques).

#### ■ Sur les métabolismes

L'adrénaline et le système sympathique ont des effets métaboliques importants, entraînant une hyperglycémie, une hyperlactacidémie, une hyperlipidémie et une augmentation de la consommation d'oxygène.

#### ■ Sur les sécrétions hormonales

Augmentation de la sécrétion de rénine, de glucagon et diminution de la sécrétion d'insuline et des hormones thyroïdiennes.

### ■ EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE LA DOPAMINE

Au niveau de certaines terminaisons du système nerveux central.

Au niveau nigrostrié : régulation DA/acétylcholine (rôle notamment dans la maladie de Parkinson).

Au niveau de l'hypothalamus, par modulation de l'action des hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

### ■ INTERÊT EN PATHOLOGIE

Les deux indications principales de l'exploration du métabolisme des catécholamines sont le dépistage et la surveillance des tumeurs neuro-endocrines que sont les phéochromocytomes et les neuroblastomes.

Il est à noter qu'une troisième indication, dans le domaine de la psychiatrie, a également été évoquée.

## INDICATIONS DU DOSAGE

### ■ LES PHÉOCHROMOCYTOMES (PC)

Ce sont des tumeurs, le plus souvent bénignes, de l'adulte.

Au plan clinique, ils sont caractérisés par la triade classique : pâleur, sueurs, céphalées, associée à une hypertension artérielle (HTA) rebelle à tout traitement. Ces tumeurs se développent au niveau de la médullosurrénale, mais elles peuvent se développer dans un site où persiste un îlot de cellules chromaffines.

Elles surviennent vers 40 ans en moyenne et représentent environ 1 % des causes d'HTA ; les manifestations cliniques de la maladie sont liées à l'excrétion en excès de catécholamines. Les PC sont souvent héréditaires et peuvent être associés à d'autres tumeurs neuroendocrines telles que le cancer médullaire de la thyroïde et la néoplasie endocrinienne multiple (NEM).

Biochimiquement, les formes typiques de PC excrètent majoritairement de la NA et de l'A, en plus faible quantité. Leur diagnostic biologique repose donc sur l'étude de la NA, de l'A, mais surtout de leur métabolites (les catécholamines étant rapidement métabolisées).

En règle générale, on assiste à une augmentation de l'élimination des catécholamines, des métanéphrines et du VMA dans les urines ; et si la valeur du VMA peut rester dans les limites de la normalité, en revanche, le dosage des métanéphrines a une sensibilité et une spécificité proches de 100 % dans le diagnostic du PC.

Les dosages des catécholamines libres sanguines ou urinaires et surtout des métanéphrines urinaires sont donc indispensables au diagnostic de la maladie.

**NB** : il semble également que dans de rares cas de PC malins, on observe une augmentation de l'excrétion urinaire de DA.

Le traitement du PC repose sur l'exérèse chirurgicale de la tumeur après localisation par échographie, tomodensitométrie ou scintigraphie à la MIBG (méta-iodobenzylguanidine).

## ■ LES NEUROBLASTOMES (NB)

Ce sont des tumeurs malignes du jeune enfant qui apparaissent le plus souvent entre 3 mois et 5 ans et dont le pronostic reste sombre en l'absence de diagnostic précoce. Les NB peuvent être localisés à tous les niveaux de l'organisme avec une prédominance pour les localisations rétropéritonéales (75 %). La symptomatologie clinique n'est donc pas spécifique et dépend de la localisation de la tumeur et de ses métastases (douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, manifestations respiratoires, troubles neurologiques...).

Biochimiquement, les catécholamines prédominantes au niveau du tissu tumoral sont la DA et la NA ; il est donc logique d'observer des taux urinaires élevés de DA, d'HVA et de VMA (transformation de DA en NA catabolisée au niveau de la tumeur en VMA).

Les trois dosages biologiques indispensables au diagnostic de NB sont donc la DA, l'HVA et le VMA ; ces paramètres permettent le diagnostic de près de 95 % des NB.

**NB** : une excrétion prédominante d'HVA serait un facteur de mauvais pronostic.

Le traitement repose sur la chimiothérapie et l'exérèse chirurgicale de la tumeur.

## RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

### ■ PRELEVEMENT – CONSERVATION – TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

### ■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Pour les dosages sanguins : s'assurer que le patient est au repos strict dans les 20 minutes qui précèdent le prélèvement (à jeun, pas d'exercice physique, ni tabagisme).

Bon respect du régime alimentaire dans les 48 heures précédant le prélèvement avec éviction des aliments qui peuvent gêner le dosage : bananes, chocolat, tomates, agrumes, vanille, et consommation modérée de café et thé.

Interférence avec le traitement par L. DOPA (antiparkinsonien) sur le dosage de dopamine endogène.

## METHODES DE DOSAGE

### *Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) couplée à une détection électrochimique*

C'est aujourd'hui **LA** technique de référence, permettant le dosage différentiel de chacune des catécholamines ou de ses différents catabolites. C'est une technique sensible et spécifique.

### *Autres techniques (peu utilisées)*

- Fluorimétrie : manque de sensibilité et de spécificité.
- Radioenzymologie : spécifique et relativement sensible, mais la durée de réalisation est longue et nécessite la manipulation de radio-éléments.

## VALEURS DE REFERENCE

(chez l'adulte)

**Catécholamines** : le plus souvent déterminées sous leur forme libre

|               | URINAIRES (nmol/24 heures) | PLASMATIQUES (ng/l) |
|---------------|----------------------------|---------------------|
| Noradrénaline | 90 - 500                   | < 185               |
| Adrénaline    | < 120                      | < 675               |
| Dopamine      | 300 à 3000                 | < 190               |

### *Métanéphrines*

|                   | URINAIRES (nmol/24h) |
|-------------------|----------------------|
| Normétanéphrine   | 750 à 2000           |
| Métanéphrine      | 250 à 1200           |
| 3-Méthoxytyramine | 600 à 1300           |

**Métabolites acides**

|                                | URINAIRES (mmol/24h) |
|--------------------------------|----------------------|
| Acide Vanylmandélique (Adulte) | < 33                 |
| Acide Homovanillique (Adulte)  | < 41                 |

**VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES**
**■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES**

Le taux basal des catécholamines est très fluctuant et de nombreux facteurs peuvent influencer sur leur sécrétions : rythme circadien, position debout, activité physique, stress, état émotionnel, obésité, froid/chaleur... Chez les enfants, il a pu être noté des résultats légèrement supérieurs à la normale à cause du stress, notamment au moment du prélèvement.

De même, de nombreux aliments peuvent également modifier le taux de catécholamines : café, thé, tabac, alcool, bananes, chocolat, agrumes.

Il est important de bien connaître ces notions et d'en tenir compte lors de la validation du bilan d'exploration du métabolisme des catécholamines.

**■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES**

- Au cours de l'insuffisance rénale et de l'insuffisance cardiaque, on observe fréquemment une augmentation des valeurs plasmatiques des catécholamines et de leurs métabolites, mais une diminution des résultats urinaires.

- Dans les hypertensions artérielles, dans l'infarctus du myocarde, et autres situations de stress intense, on observe une élévation des catécholamines plasmatiques et urinaires. Dans ces cas, il est nécessaire de répéter les dosages à distance afin d'éliminer un phéochromocytome.

**POUR EN SAVOIR PLUS**

■ Candito M., Billaud E., Chauffert M. et *al.*, *Diagnostic biochimique du phéochromocytome et du neuroblastome*, AnnBiol Clin 2002, 60:15-36.

■ Garnier J.-P. Interprétation des catécholamines urinaires. Revue Francophone des Laboratoires 2009 ;411 :57-61.