

UE7 Gynécologie endocrinologie

Emmanuelle Vidal-Petiot MCU-PH

Cours du vendredi 9 décembre 2016 (14h30-15h30)

Ronéotypeur : Kitterie Le Tinier

Ronéolecteur : Guillemette Lafeuillade

Cours n°24 :

Sémiologie de la médullo-surrénale.

les questions éventuelles tourneront surtout autour

- des actions principales des catécholamines (sur les différents récepteurs)

-des signes d'un phéochromocytome

- du schéma de transmission de l'information du système sympathique et parasympathique (relai dans les ganglions etc)

-des couches de la surrénales et leur synthèses d'hormone

-des techniques de diagnostiques

La prof souhaite relire la ronéo.

Plan du cours

- I) **Anatomie et histologie des surrénales**

- II) **rappel sur le système nerveux végétatif**

- III) **les catécholamines : biosynthèse et fonction**
 - 1) biosynthèse, structure et pharmacologie
 - 2) action

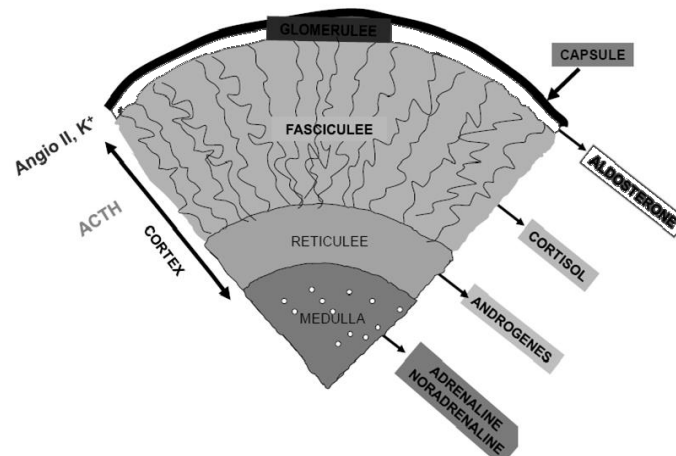
- IV) **pathologie : le phéochromocytome.**
 - 1) Description
 - 2) Quand les rechercher
 - 3) Comment les rechercher

I) Anatomie et histologie des surrénales

La glande surrénale se situe au pôle supérieur des 2 reins : elle est constituée d'une partie périphérique (ou corticale) et d'une partie centrale (ou médullaire).

La cortico-surrénale est organisée en 3 zones : la zone glomérulée (produit l'aldostérone), la zone fasciculée (produit le cortisol) et la zone réticulée (produit les androgènes).

La médullo-surrénale est organisée en une seule zone qui produit les catécholamines (l'adrénaline et la noradrénaline).



Les cellules de la médullo-surrénale sont les cellules chromaffines (ce nom vient du fait qu'historiquement, les colorations se faisaient au sel de chrome. Les médullo-surrénales contiennent des vésicules qui stockent des catécholamines, celles-ci précipitent au contact du sel et deviennent brunes. Chromaffine signifie donc qu'il y a des vésicules qui contiennent des catécholamines).

Sur le plan embryologique, ces cellules dérivent de la crête neurale.

I) Rappel sur le système nerveux végétatif

A bien connaître

Le système nerveux (SN) est constitué du système nerveux somatique (volontaire) et du système nerveux autonome (végétatif).

Le SN végétatif régule les fonctions automatiques de l'organisme, ces fonctions sont vitales, on ne peut pas s'en préoccuper en permanence (pression artérielle, température, taux de sucre dans le sang).

Il est composé de 2 parties : le SN autonome sympathique (ou ortho-sympathique) qui est le système de la stimulation, plutôt accélérateur (système d'alerte : « flight or fight », éveil immédiat) et le système nerveux autonome parasympathique qui est plutôt un système de frein (activité de sommeil, ralentissement du cœur...).

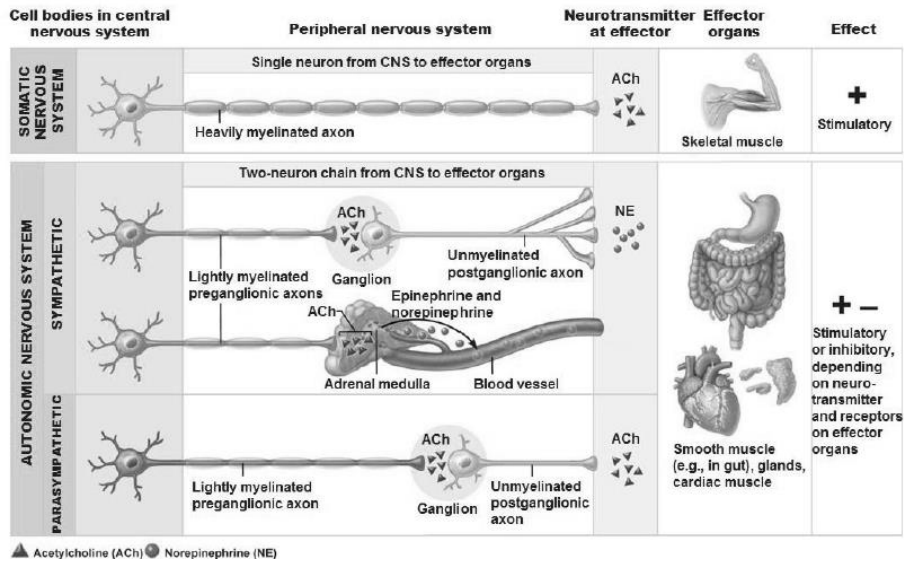
Il est important de connaître les neurotransmetteurs impliqués dans chaque système :

Dans le SN sympathique un neurone pré-ganglionnaire prend naissance dans le système nerveux central (moelle épinière) puis fait relai avec le neurone post ganglionnaire dans un ganglion sympathique, le neurotransmetteur utilisé est l'acétylcholine.

Le neurone post ganglionnaire va ensuite jusqu'à un organe cible (qui peut être un de tous les organes du corps), le neurotransmetteur utilisé est la noradrénaline.

(Dans le SN parasympathique, le transfert de l'information fonctionne de la même manière mais les neurotransmetteurs utilisés sont tous les deux l'acétylcholine.)

La médullo-surrénale est l'équivalent d'un neurone post ganglionnaire pour le transfert de l'information : le neurone pré ganglionnaire fait directement synapse avec les cellules chromaffines de la glande (pas de ganglion). Le neurotransmetteur utilisé est aussi l'acétylcholine. La médullo-surrénale est donc le strict équivalent d'un neurone sympathique post ganglionnaire, mis à part le fait que c'est un système hormonal (libère noradrénaline dans le sang) et non neuronal.



II) Les catécholamines : biosynthèse et fonction

//attention : il ne pas confondre la corticosurrénale et la médullosurrénale//

La corticosurrénale fabrique des hormones stéroïdes (c'est-à-dire issues du cholestérol), en fonction de la zone, la glande va produire l'aldostérol, le cortisol ou la testostérone.

La médullo-surrénale fabrique les catécholamines.

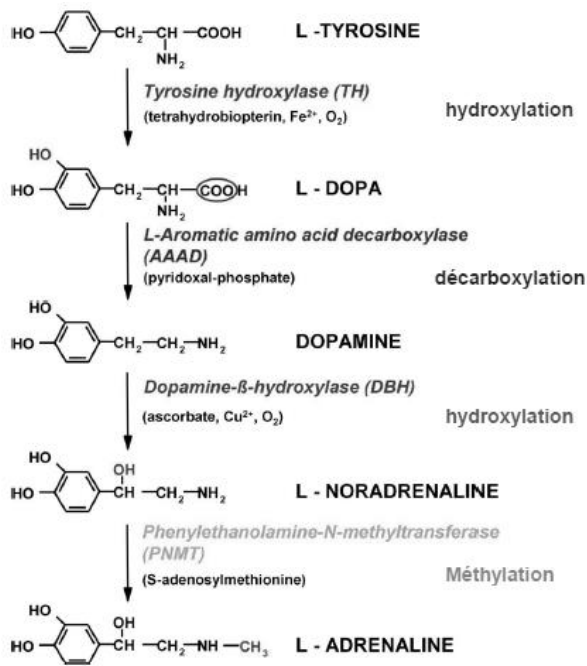
Mis à part leur proximité anatomique, les deux glandes n'ont rien à voir l'une avec l'autre. Elles ont une origine embryonnaire différente, des rôles différents... Jamais une maladie de la corticosurrénale n'interviendra sur la médullo-surrénale (et inversement), jamais on ne pourra trouver de catécholamines dans la corticosurrénale (et inversement).

1) Biosynthèse, structure et pharmacologie

a) biosynthèse

Il faut connaître la biosynthèse des catécholamines.

la prof ne posera pas de question dessus mais suspecte d'autres de pouvoir le faire



La tyrosine est hydroxylée par la tyrosine hydroxylase en DOPA.

La DOPA est ensuite décarboxylée par la AAAD (aromatic amino acid decarboxylase) en dopamine (1ère catécholamine à apparaître, hormone active).

La dopamine est hydroxylée en noradrénaline par la DBH.

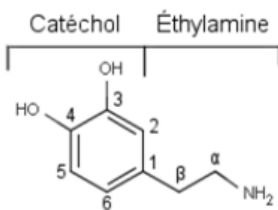
Puis, la noradrénaline peut être méthylée en adrénaline, uniquement si la PNMT est présente.

Si les mêmes enzymes métabolisent la tyrosine au lieu de la DOPA, cela aboutit à la formation de tyramine et d'octopamine.

La différence de fond entre un neurone sympathique et la médullo-surrénale est que celle-ci possède la PNMT, contrairement aux neurones. La médullosurrénale produit et libère donc de la noradrénaline et de l'adrénaline, alors que les neurones ne produisent et libèrent que de la noradrénaline.

Ces étapes se produisent donc dans la médullo-surrénale et dans les espaces synaptiques (dans le cas de neurones sympathiques).

b) structure



Les catécholamines sont appelées ainsi grâce à leur structure chimique : elles sont constituées d'un groupement catéchol (noyau benzénique avec 2 groupements hydroxyles) et d'un radical éthylamine.

Les 3 catécholamines sont la dopamine, la noradrénaline (=norépinephrine) et l'adrénaline (=épinephrine).

La différence entre l'adrénaline et la noradrénaline vient du fait que l'amine de l'adrénaline porte un groupement méthyle, contrairement à l'amine de la noradrénaline (NOR de « N ohne radikal » qui signifie « pas de radical méthyle »).



//attention : il ne faut pas confondre les différents types d'hormones : il faut bien faire la différence entre les hormones stéroïdes (produites à partir du cholestérol), les hormones peptidiques et les catécholamines//

c) pharmacologie

La noradrénaline et l'adrénaline ont une demi-vie courte, elles sont métabolisées par l'enzyme COMT et ne sont donc pas dosables. Pour faire des dosages, on utilise plutôt leurs métabolites, à savoir la métanéphrine et la normétanéphrine qui ont une demi-vie beaucoup plus longue.

Les catécholamines agissent sur des récepteurs spécifiques : les récepteurs adrénergiques, qui sont des RCPG.

Il y a plusieurs types de récepteur : les récepteurs α (α_1 , α_2) et les récepteurs β (β_1 , β_2 , β_3) qui sont des récepteurs membranaires (à ne pas confondre avec les récepteurs aux hormones stéroïdes qui sont intracellulaires puisque ces hormones sont lipophiles).

Les catécholamines agissent sur l'ensemble des organes du corps. Sur les vaisseaux, elles entraînent une vasoconstriction, sur le cœur une accélération, sur l'œil une mydriase (le muscle se contracte et la pupille se dilate), elles modifient la circulation rénale, l'activité des poumons et de la vessie.

c) action

Ce tableau, décrit les différents effets des catécholamines sur les organes en fonction du type de récepteur stimulé. Bien qu'il paraisse difficile, il est important car il permet de comprendre les différentes maladies et les traitements.

(on peut oublier le récepteur β_3 , il fait partie du domaine de la recherche)

Hormone	Adrénaline faible dose			++	+++
	Adrénaline forte dose	+++	+++	++	+++
	Noradrénaline	+++	+++	++	
Récepteurs	α_1	α_2	β_1	β_2	
Effets des catécholamines par organe	Vaisseaux	contraction		Relaxation	
	Coeur	Inotrope +		Inotrope + Chronotrope +	
	Pression artérielle	↑↑	↓	↑	↓
	Intestin (péristaltisme)	↓↓ (iléus)			
	Pancréas (sécrétion d'insuline)		↓		↑
	Foie (glycogénolyse-NGG)	↑			↑
	Glandes sudoripares	sécrétion			
	Tissu adipeux (lipolyse)		↓		↑
	Poumon (muscles lisses bronchiques)				relaxation
	Œil	contraction (mydriase)			relaxation (myosis)
	Vessie (trigone, col vésical (muscle lisse))	↑↑			
	Rein (sécrétion de rénine)			↑	

Dans les vaisseaux, lors d'une stimulation alpha on observe une contraction et lors d'une stimulation beta, une relaxation.

Pour le cœur, lors d'une stimulation alpha 1 on observe un effet inotrope positif (augmentation de la puissance de contraction), lors d'une stimulation beta 1, un effet inotrope positif et chronotrope positif (accélération de la fréquence cardiaque).

Globalement, la stimulation des récepteurs alpha 1 augmente fortement la pression artérielle, (cela domine quand il y a une synthèse catécholamine) et celle des récepteurs alpha 2 permet une action centrale qui diminue l'action du système sympathique et fait donc baisser la pression artérielle.

Tous les récepteurs adrénergiques, lorsqu'ils sont stimulés, ont tendance à diminuer le péristaltisme intestinal. Dans le foie, ils augmentent la glycogénolyse et la néoglucogenèse : ils sont hyperglycémiantes (ce sont des hormones de stress, toutes les hormones de stress, comme l'hormone de croissance, le cortisol, les catécholamines, de manière générale, sont hyperglycémiantes. Il faut du « carburant » pour affronter ces situations).

Les récepteurs alpha 1 activent la sudation, les récepteurs beta 2 favorisent la relaxation des poumons. Cela peut poser problème lors de l'utilisation de bêta-bloquants : chez quelqu'un qui a des problèmes de poumons, il ne faut pas inactiver les récepteurs beta 2 qui permettent leur relaxation.

Les récepteurs alpha 1 augmentent la contraction de la vessie. Il peut y avoir une rétention d'urine si les récepteurs sont suractivés (le col vésical est tellement fermé que l'urine ne sort plus).

L'adrénaline à faible dose agit principalement sur les récepteurs beta, à forte dose, elle rejoint l'action de la noradrénaline.

La pression artérielle est égale au débit cardiaque multiplié par les résistances périphériques. Globalement, lorsqu'il y a une libération importante de catécholamines, il y a une vasoconstriction, une augmentation de la fréquence et de la force de contraction cardiaque, donc la pression artérielle monte. Cela explique les pics de tension qu'il peut y avoir lorsque l'on a peur (« effet blouse blanche » des patients à l'hôpital).

Points importants du tableau à bien connaître :

La médullosurrénale libère en moyenne environ 20% de noradrénaline et 80% d'adrénaline.

Leur durée de vie dans le sang est de 2 à 4 minutes.

La noradrénaline entraîne une vasoconstriction diffuse, une augmentation de la FC, une diminution de la motilité digestive et une mydriase.

L'adrénaline a un effet plus marqué sur la FC (accélère plus le cœur), mais moins marqué sur la vasoconstriction (car elle agit principalement sur les récepteurs beta). Elle a un effet métabolique (hyperglycémiant) nettement plus marqué que la noradrénaline.

Au total, il y a une forme de redondance avec le système sympathique. Le système sympathique, libère aussi de la noradrénaline. Cela explique le fait que lorsque l'on enlève les deux surrénales, il n'y a pas de manifestations de l'absence des médullosurrénales (les effets sont uniquement dus à l'absence des corticosurrénales). Il y a une compensation par le système sympathique.

IV) Pathologie : le phéochromocytome.

1) description

Il n'y a pas beaucoup de chose à retenir sur les pathologies, il existe deux maladies qui sont très proches : le phéochromocytome (PHEO) et le paragangliome (PGL).

Le PHEO est une tumeur développée à partir de cellules chromaffines de la médullosurrénale et le paragangliome est une tumeur développée à partir de cellules chromaffines d'un ganglion sympathique. Les paragangliomes sont situés dans la région latéro-aortique car c'est la zone où se trouvent les ganglions paravertébraux.

Il y a des PGL sécrétants : les PGL sympathiques (sécrètent des catécholamines) et des PGL non sécrétants : les PGL parasympathiques. (Ce n'est pas l'objet du cours mais ce sont des tumeurs développées à partir du système parasympathique. Ils ne sécrètent pas de catécholamines et n'ont pas de conséquences si ce n'est la gêne qu'ils peuvent occasionner localement. Ils sont situés au niveau de la tête et du cou car il y a une innervation importante à ces endroits. Ce sont des PGL non fonctionnels).

Les PHEO sont souvent hétérogènes, les tumeurs sont remplies de nécrose car elles sont mal vascularisées. Elles sont d'origine neuro-ectodermique car la médullo-surrénale a pour origine le neur ectoderme. Elles fabriquent des catécholamines.

Le PHEO est une tumeur rare comme en témoigne ces quelques chiffres :

0,1% des patients hypertendus ont un PHEO.

4% des incidentalomes surrenaliens (découverte par hasard lors d'un scanner d'un nodule dans la surrenale). Cela peut venir de la médullosurrénale et donc être un PHEO (dans 4% des cas) ou venir de la corticosurrénale.

10% des PHEO sont malins. Le problème est que les services d'anapathologie sont incapables de différencier les PHEO bénins des malins. Leur identification se fait donc à posteriori, s'il y a l'apparition de métastases (cela peut arriver 15 ans après l'ablation du PHEO).

15% sont bilatéraux.

40% sont familiaux, c'est un point important, il existe des prédispositions génétiques à développer un PHEO. Les gènes qui favorisent les PHEO sont RET, NF1, VHL et SDHB,C,D (gènes de mitochondrie)

(ces gènes sont importants mais ne seront pas demandés à l'examen. Les chiffres ne sont pas à savoir)

2) les signes évoquant un phéochromocytome.

Plusieurs signes doivent nous amener à rechercher un PHEO.

Une HTA présentant une résistance aux traitements, une HTA labile (qui varie beaucoup, la sécrétion des PHEO se fait de manière très variable, il y a des pics de sécrétions), une HTA maligne (forme très sévère d'HTA).

Quelqu'un de jeune (<50ans), mince (IMC<25) présentant une HTA et un diabète (les catécholamines sont hyperglycémiantes, cela fait monter le sucre, ce qui peut entraîner le diabète),

Une personne victime d'incidentalomes surrénalien.

Une personne présentant une « triade de Menard ». C'est la forme typique des signes qui apparaissent lorsqu'on a un PHEO : céphalées, sueurs, palpitation. (à bien connaître)

Une histoire familiale, une personne ayant un parent présentant un PHEO de forme génétique.

Connaitre parfaitement les signes du tableau ci-dessous

Signes	Fréquence
HTA	50-60%
HTA paroxystique	30%
Hypotension orthostatique	10-50%
Hyperglycémie	40%
Céphalées	60-90%
Sueurs	55-75%
Palpitations	50-70%
Paleur	40-45%
Perte de poids	20-40%

HTA paroxystique : patient présentant une HTA de temps en temps

Hypotension orthostatique, signe type : lorsqu'on se lève, la PA chute. Quand il y a un PHEO, il peut y avoir une modification de la circulation rénale avec une perte de sel et d'eau, une tendance à la déshydratation extra cellulaire. Une personne déshydratée présente une baisse de la volémie, cela entraîne un défaut de compensation et donc une hypotension quand on se lève.

Les céphalées viennent des pics de tensions.

La pâleur vient de la vasoconstriction au niveau du visage (si quelqu'un fait un malaise et devient tout rouge, ce n'est pas un PHEO).

Perte de poids car le PHEO augmente le métabolisme.

anecdote : quelques découvertes non spécifiques des PHEO : une femme enceinte avait son bébé qui appuyait sur une tumeur, ce qui lui déclenchait une triade de Ménard : céphalées, sueurs et palpitations.

Une femme utilisait des électrodes, pour développer ses abdos sans effort, qui appuyaient sur son PHEO, cela entraînait les signes d'un PHEO)

3) comment diagnostiquer un phéochromocytome ?

Le diagnostic peut se faire de deux manières :

-à l'aide d'un dosage : on ne peut pas doser les catécholamines car elles sont métabolisées rapidement en métanéphrines et noramétanéphrine. (elles sont ensuite sulfatées pour être éliminées dans les urines).

Il faut donc doser les métanéphrines et les normétanéphrines urinaires (c'est-à-dire sulfatées) des 24h (cela intègre les différents pics de sécrétion qu'il y a pu avoir durant les 24h) rapportés à la créatininurie (pour vérifier qu'il y a bien un recueil des 24h)

-à l'aide d'une imagerie fonctionnelle : scintigraphie avec un traceur spécifique, la MIBG. La MIBG marque les PHEO, elle ne se fixe que sur les cellules chromaffines.

(Diapo44 non traité)

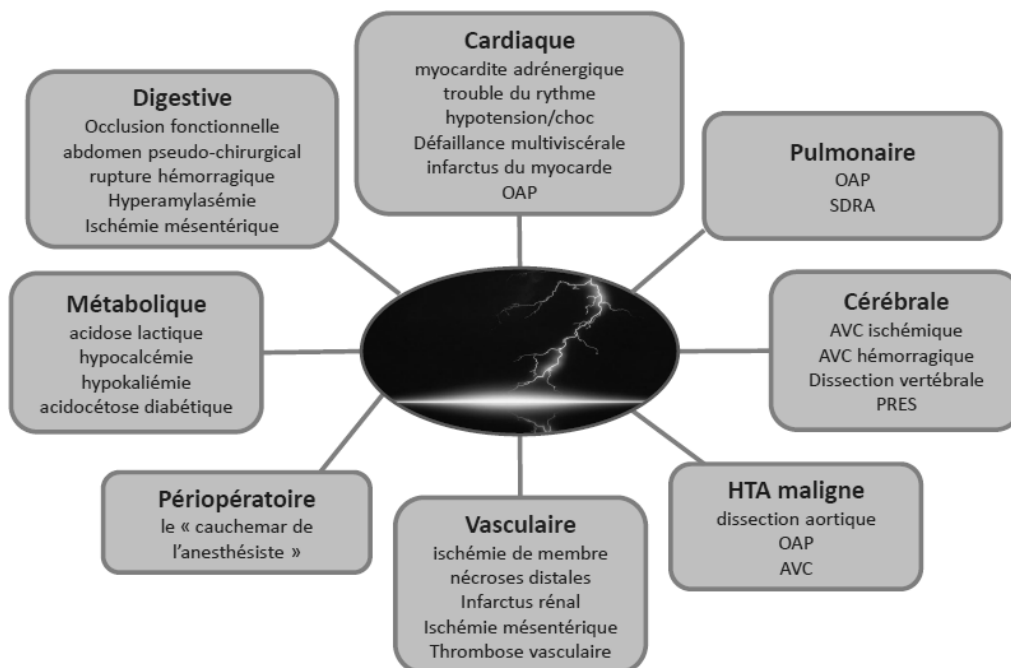
4) danger des phéochromocytomes

Les PHEO doivent toujours être retirés car ils peuvent entraîner le décès du patient. Il peut y avoir une décharge très importante et rapide de catécholamines par le PHEO, appelé «orage adrénérique» (beaucoup de PHEO sont découverts lors d'autopsie de personnes dont la mort n'était pas justifiée)

Le PHEO est alors appelé « the great mimic » car il peut occasionner des symptômes très différents, étant donné qu'il y a des récepteurs adrénériques dans tous les organes du corps.

(il faut savoir y penser car, c'est le seul moyen de sauver le patient)

Il peut y avoir toutes les présentations possibles.



Quelques exemples :

Forme digestive : Les catécholamines ralentissent le péristaltisme intestinal. Un patient avait un PHEO malin (avec des métastases), son intestin était complètement dilaté et en occlusion fonctionnelle (il n'y avait plus aucun péristaltisme abdominale). Du fait de ce contexte métastatique, on ne pouvait plus rien contrôler, ce patient a fini par se suicider.

Forme peropératoire : lors d'opération chirurgicales. On ignore qu'un patient a un PHEO, l'anesthésie remue la masse surrénalienne, elle peut déclencher un pic de sécrétion de catécholamine. La tension chute très brutalement, la mortalité lors de ces situations est très élevée.

Forme cardiaque : un patient a été mis sous traitement (incompatible avec le PHEO, dont on ignorait la présence) et sa pression artérielle est devenue linéaire (à cause d'un orage adrénérique), on l'a ensuite mis sous circulation extra corporelle. Après sa sortie d'hôpital, il refait un orage adrénérique qui entraîne l'arrêt total de son cœur. Il est donc décédé. (sidération du cœur qui s'arrête de battre tout d'un coup).

La cardiomyopathie de takotsubo n'a pas été traitée.