

IX. Hormones indépendantes de l'hypophyse. – Catécholamines – adrénaline et noradrénaline



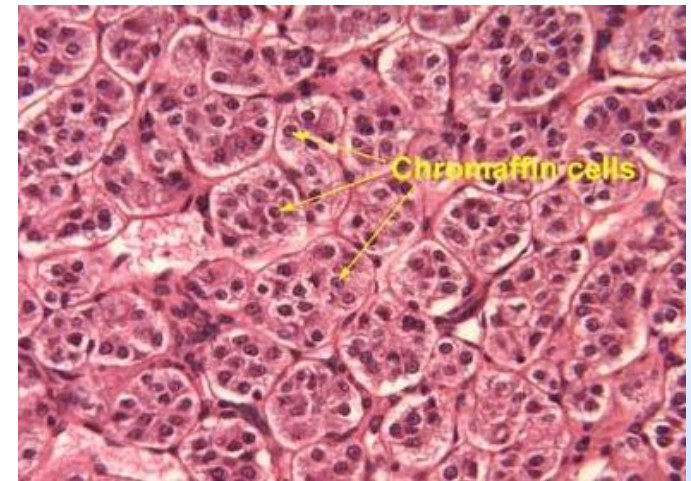
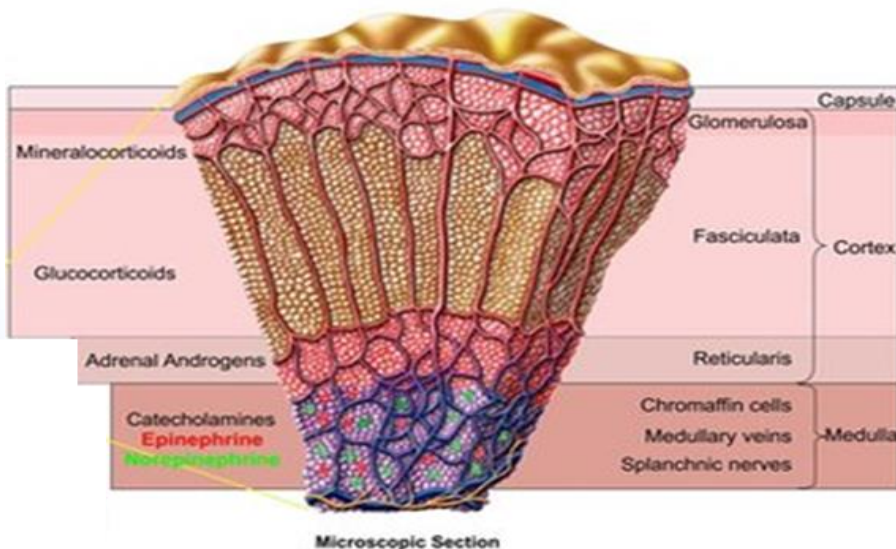
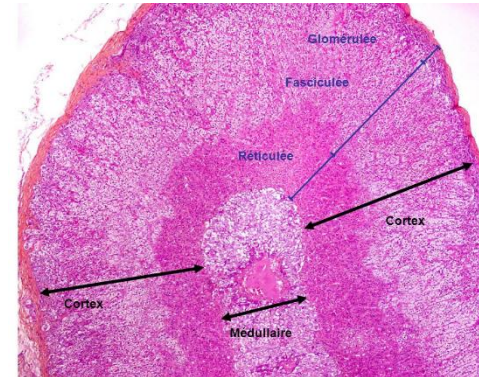
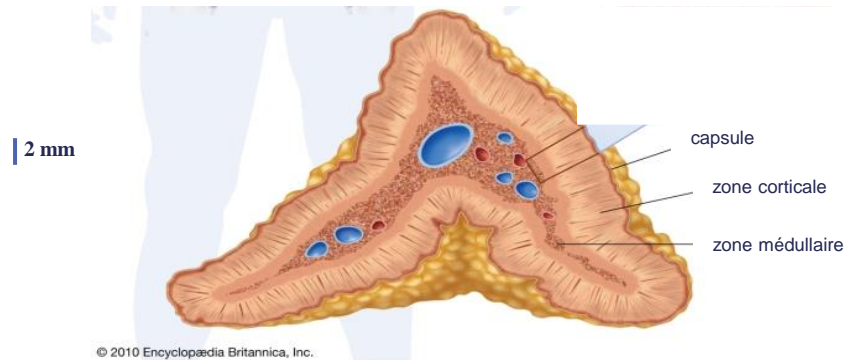
Objectifs

Les catécholamines sont sécrétées par la partie médullaire des glandes surrénales et bien que non essentielle à la vie, la médullosurrénale joue un rôle important notamment pour contrôler la pression artérielle et l'adaptation de notre organisme à un stress. Dans ce cours, nous allons décrire les catécholamines, leur structure, biosynthèse et leur catabolisme. Nous aborderons leurs modes d'action et les organes qui sont les cibles des catécholamines.

- IX-1. Médullosurrénale – rappel morphologique
- IX-2. Structure et biosynthèse des catécholamines
- IX-3. Catabolisme des catécholamines
- IX-4. Effets physiologiques des catécholamines
 - IX-4-a. Récepteurs adrénergiques
 - IX-4-b. Mécanismes intracellulaires d'action
 - IX-4-c. Organes effecteurs des catécholamines
 - IX-4-c-1. Effets sur les systèmes cardiovasculaire, respiratoire et gastro-intestinal
 - IX-4-c-2. Effets métaboliques des catécholamines
 - IX-4-c-3. Autres effets des catécholamines
- IX-5. Rôle des catécholamines et d'autres hormones dans le stress
 - IX-5-1. Les glandes qui réagissent au cours du stress
 - IX-5-2. Réponse hormonale au stress
- IX-6. Physiopathologie

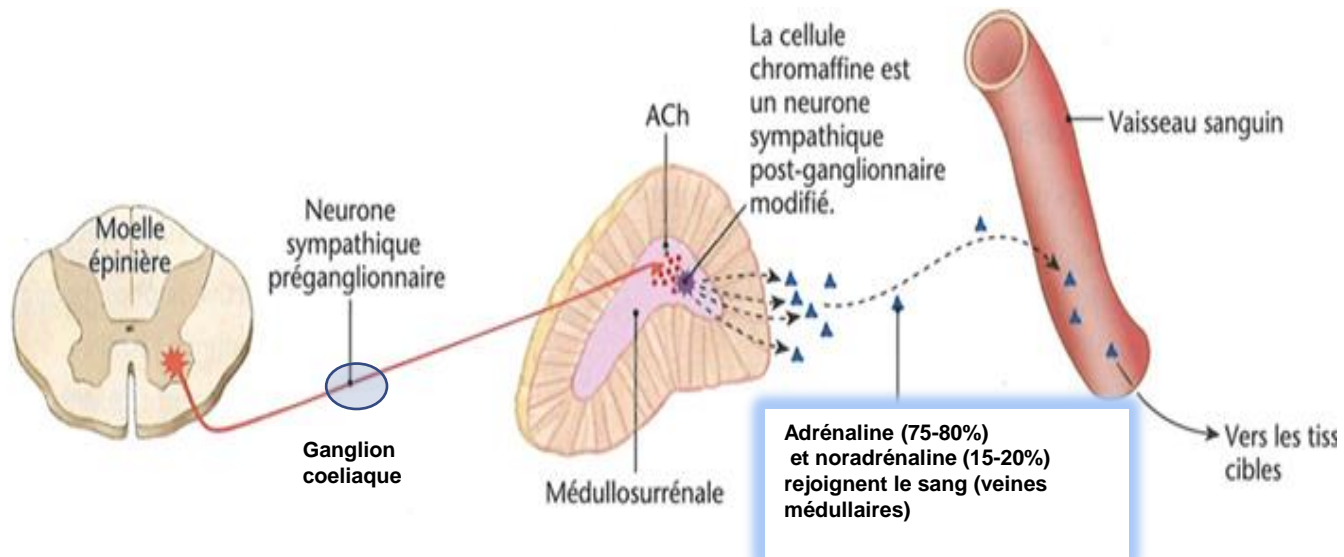
IX-1. Médullosurrénale – rappel morphologique

- Pas essentielle à la vie => destruction entraîne une baisse légère et transitoire de la PA
- Gros ganglion sympathique qui pèse 1 g (10% de la surrénale)



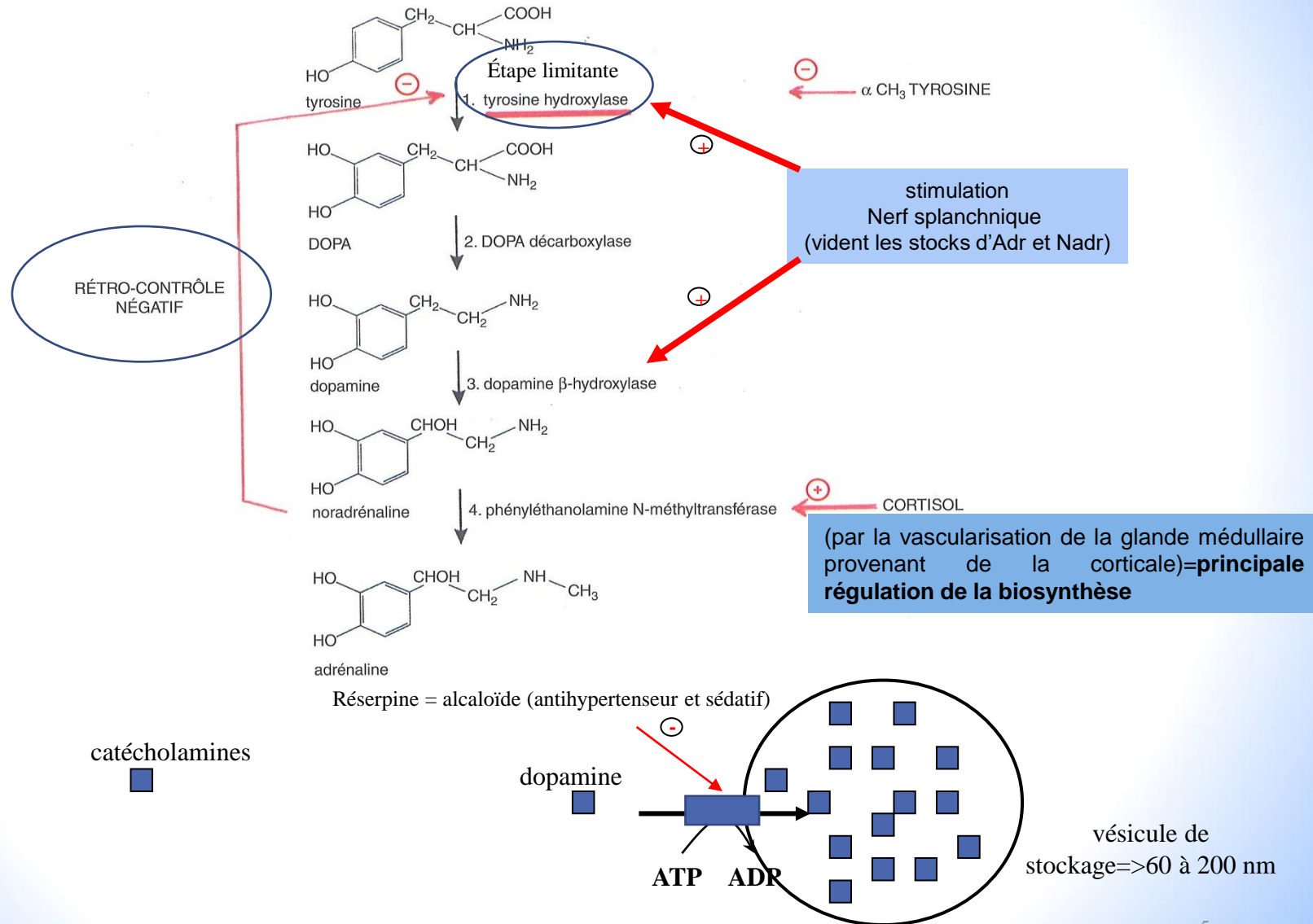
=>Granulations colorées en brun par les sels de chrome contenant Nadr et Adr

Analogie entre la médullosurrénale et les neurones sympathiques postganglionnaires



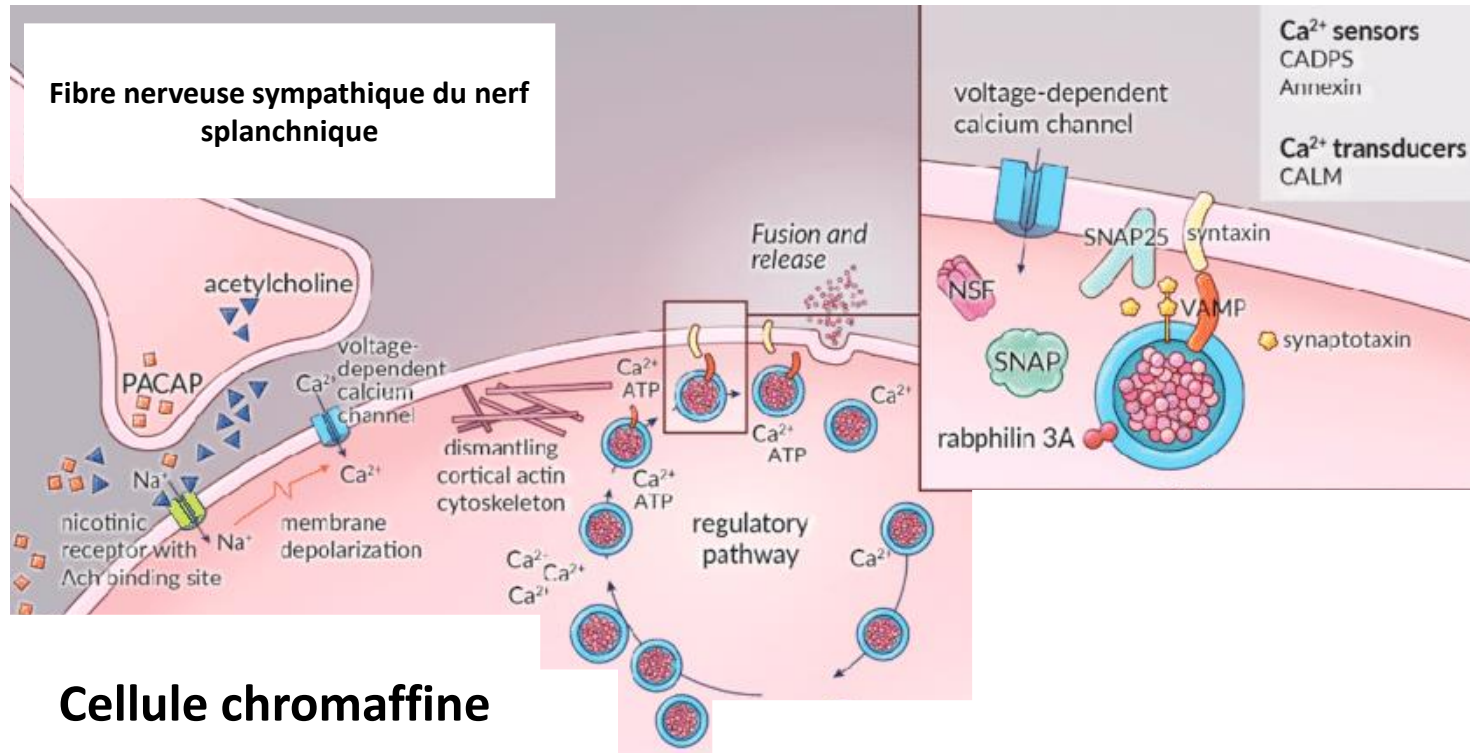
IX-2. Structure et biosynthèse des catécholamines

- dérivées de la tyrosine, noyau central catéchol et une chaîne latérale éthylamine
- stockage dans des granules cytoplasmiques



Libération des catécholamines.

-Indépendante de l'ACTH



Cellule chromaffine

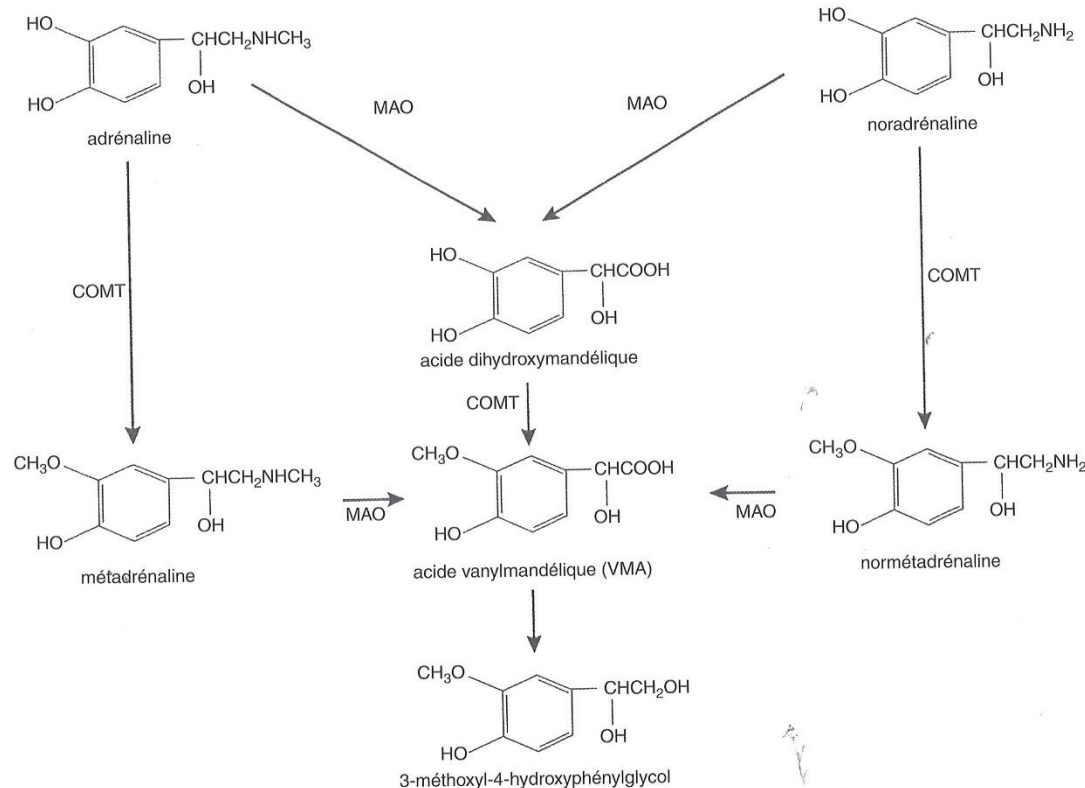
IX-3. Catabolisme des catécholamines

➤ Demi-vie plasmatique courte ≈ 1 min

➤ Deux enzymes :

-la **monoamine-oxydase (MAO)** => oxydation en de nombreux métabolites

-la **catéchol-O-méthyltransférase (COMT)** => Méthoxylation en de nombreux métabolites



➤ **Élimination urinaire**

-principalement sous forme de dérivés méthoxylés (50%)

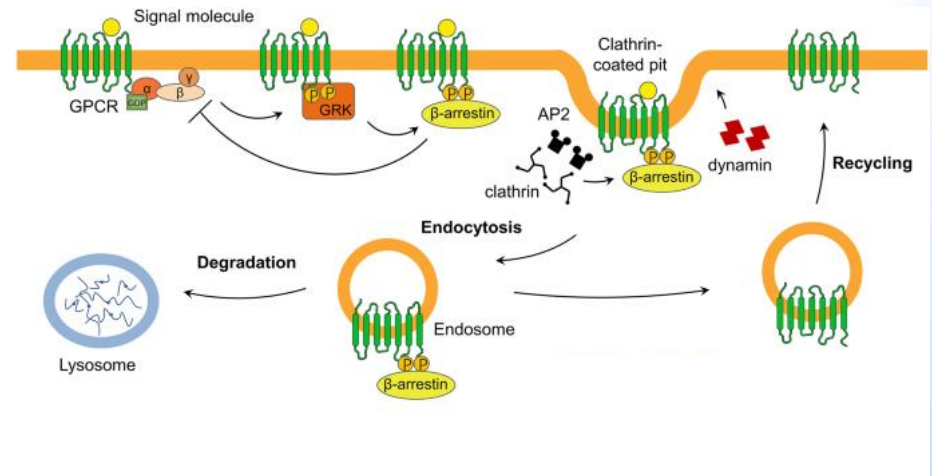
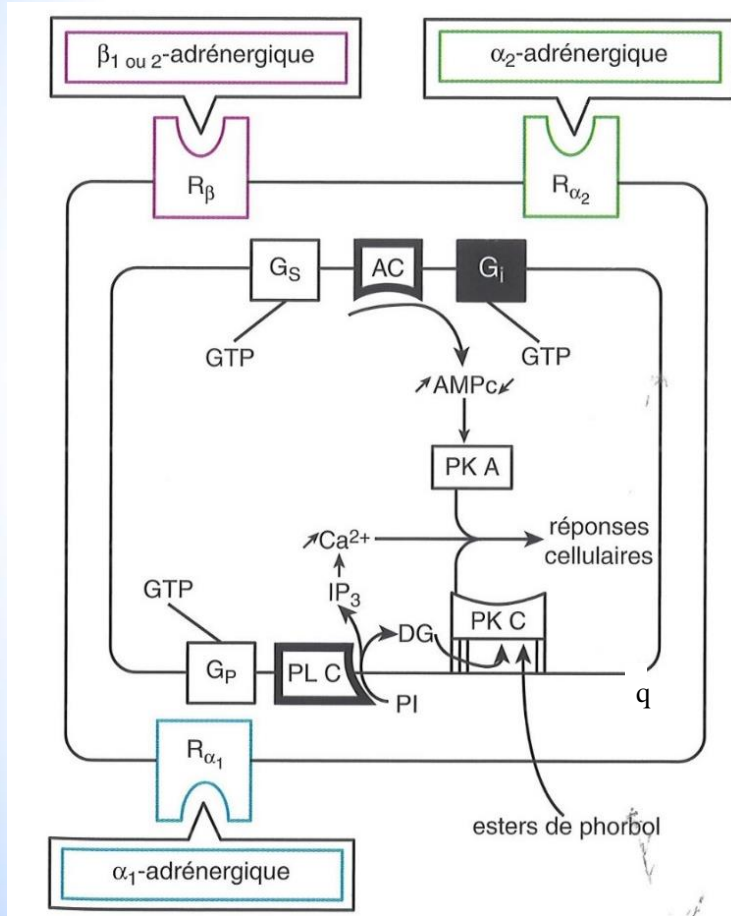
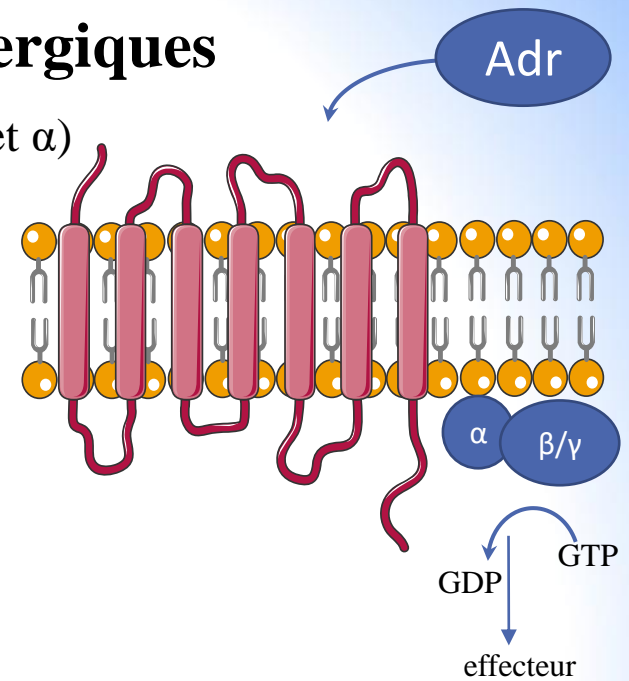
-40% acide vanylmandélique (VMA)

-5% sous forme libre

=> dosage VMA = reflet activité sympathique

IX-4-a. Récepteurs adrénergiques

- RCPG à 7 hélices hydrophobes transmembranaires (β et α)
- Association à des protéines G intracellulaires
- Désensibilisation (β -ARK)



➤ Agonistes:

- l'**adrénaline**, la **noradrénaline** (NA) et dopamine
- isoprotérénol** (ISO), dobutamine

- **α plus affins pour la NAdr que les récepteurs β ($\alpha > \beta_1 > \beta_2$)**
- **β à affinité équivalente pour NAd et Adr**

On distingue :

➤ 2 types de récepteurs α :

- **α_1** (prédomine), le muscle lisse=>une **stimulation**; (\uparrow glyco-génolyse hépatique)
- **α_2** les plaquettes (coagulation), le pancréas (\downarrow sécrétion d'insuline), le muscle lisse=> une **inhibition**

➤ 3 types de récepteurs β :

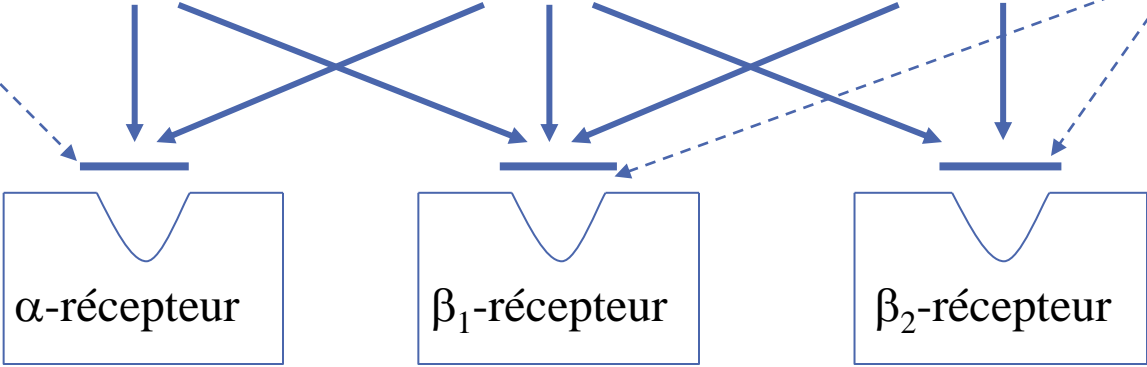
- **β_1** le **cœur** et le rein ayant pour effet une **stimulation**
- **β_2** le **muscle lisse vasculaire** et **bronchique**, le **tractus gastro-intestinal** => **relâchement** et les **tissus métaboliques** (par ex. le foie) =>**glyco-génolyse** (stimulation de la lipase hormonosensible)
- **$\beta_{1/2}$, β_3** les adipocytes=> la **lipolyse** (\uparrow AGL et glycérol), appareil cardiovasculaire (NO)

α -bloqueurs:
prazosine (α_1);
yohimbine (α_2)

Noradrénaline

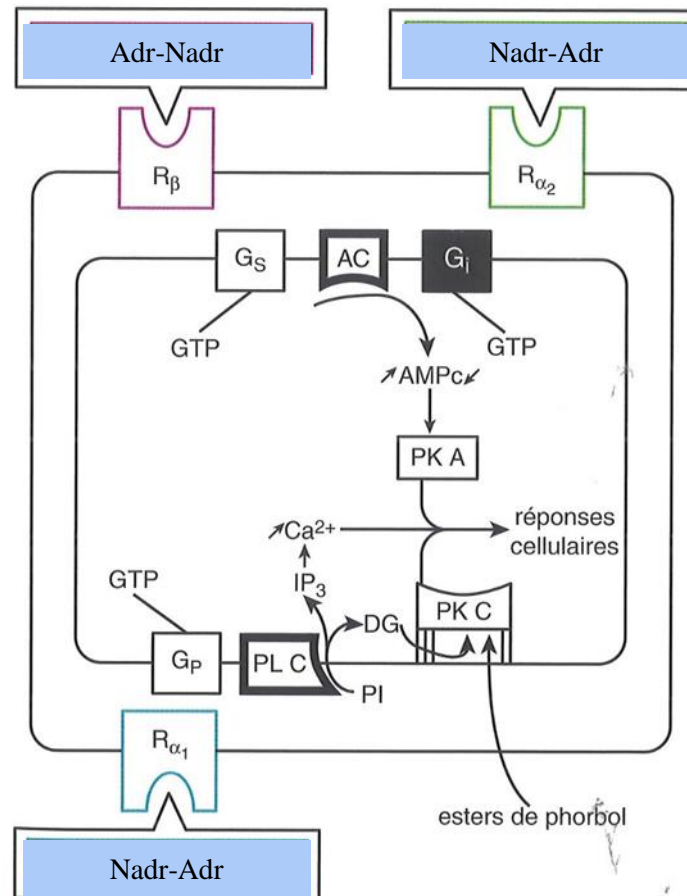
Adrénaline

β -bloqueurs:
propranolol (β_1 et β_2)
métoprolol (β_1)



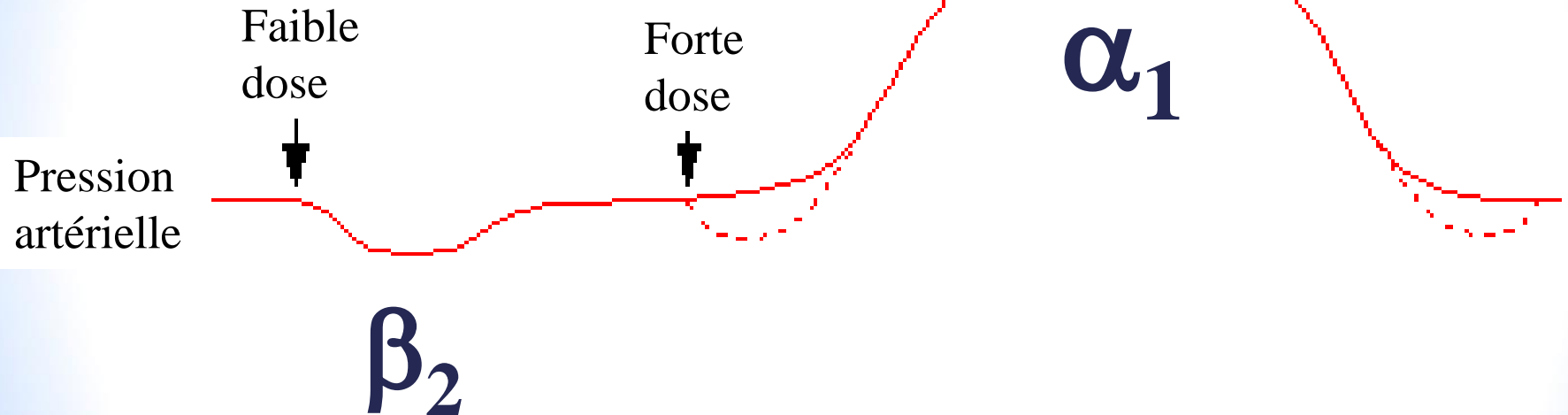
IX-4-b. Mécanismes intracellulaires d'action

- Les récepteurs α_1 => formation d'**IP₃**, **DAG** et augmentation de **[Ca²⁺]_i**.
- Les récepteurs α_2 => inhibition de l'adénylyl cyclase et **baisse de l'AMPC**.
- Les récepteurs β => activation de l'adénylyl cyclase et **production de l'AMPC**.



Effet de l'adrénaline sur la pression artérielle. Actions via différents récepteurs

Adrénaline



IX-4-c. Organes effecteurs des catécholamines

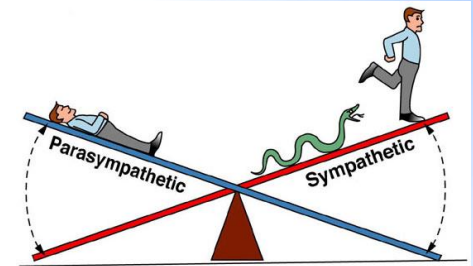
- **système nerveux sympathique :**

- **mobilisation des ressources** de l'organisme (surtout les ressources métaboliques)

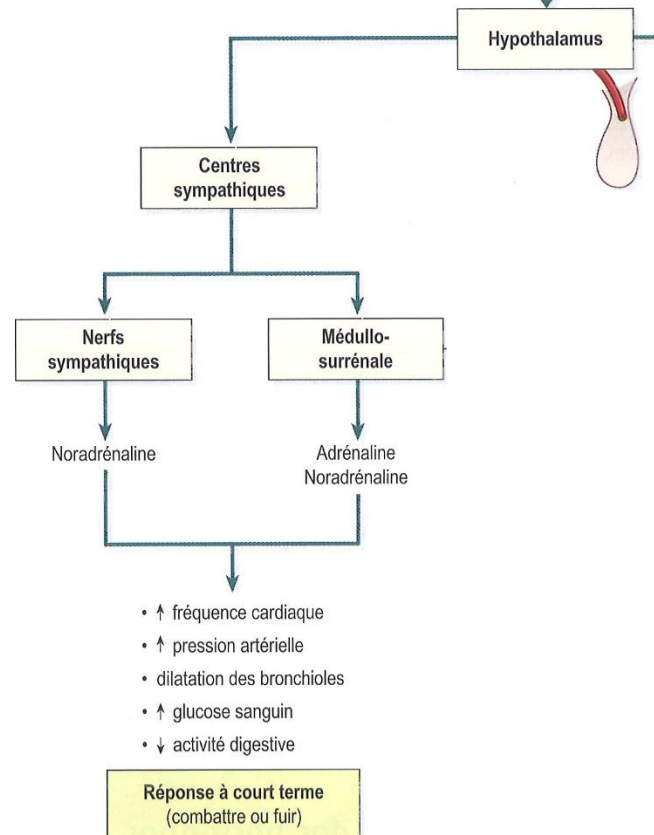
- réponse **généralisée** le plus souvent

- (ex : réponse au stress)

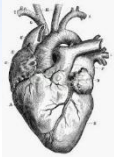
—————> **Amplification par la médullosurrénale**



nombreux stimuli: hémorragie, hypoglycémie, froid, exercice physique intense, stress physique ou psychique



IX-4-c. Organes effecteurs des catécholamines



➤ cœur: effets chronotropes, lusitropes, inotropes, dromotropes, bathmotropes positifs

➤ Vaisseaux: vasoconstriction ou vasodilatation (selon le territoire et récepteur)



➤ tractus gastro-intestinal: relaxation muscles lisses



➤ Bronchioles: bronchodilatation



➤ muscles squelettiques: glycogénolyse



➤ Foie et cellules adipeuses: glycogénolyse et lipolyse



➤ pancréas: inhibition de l'insulosécrétion

➤ Rein: sécrétion de rénine

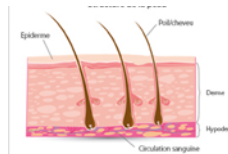


➤ Vessie: relaxation du detrusor et constriction sphincter

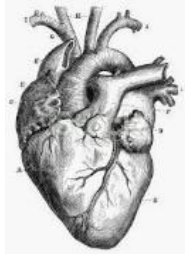
➤ Œil : mydriase



➤ Contraction des muscles érecteurs des poils



IX-4-c-1. Effets sur les systèmes cardiovasculaire, respiratoire et gastro-intestinal.



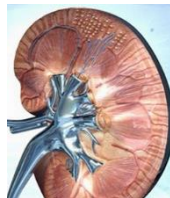
➤ Cœur:

force ↑ (inotrope)

fréquence ↑
(chronotrope)

vitesse de conduction ↑
(dromotrope)

Rein:
sécrétion de rénine

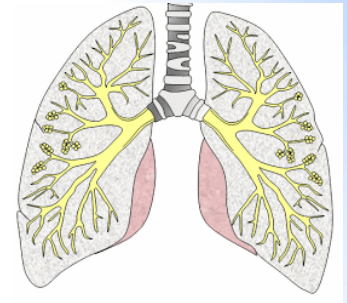


➤ Muscle lisse vasculaire:



contraction des
vaisseaux sanguins
cutanés et splanchniques

dilatation des
vaisseaux sanguins
musculaires



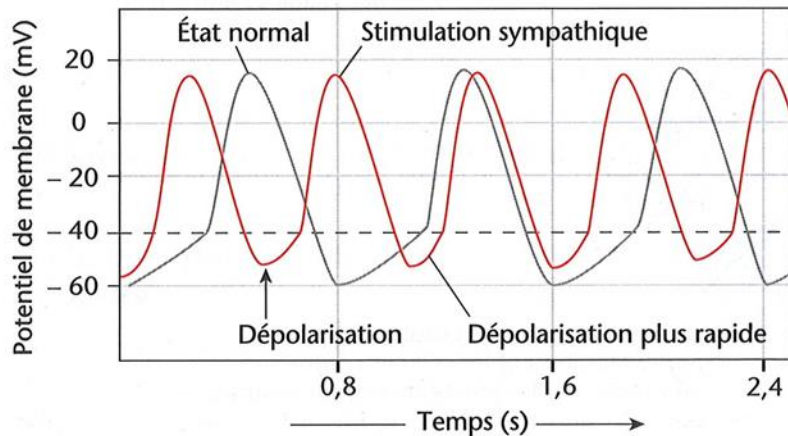
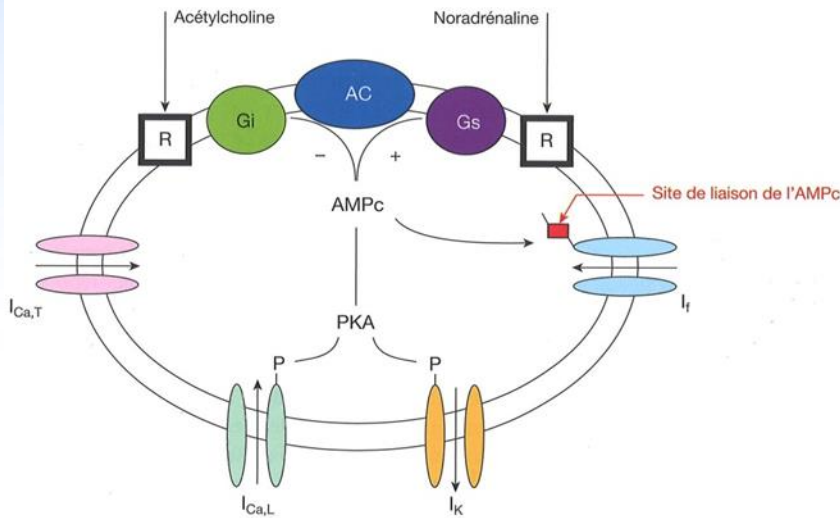
➤ Muscle lisse des voies respiratoires, du tractus gastro-intestinal:

relaxation

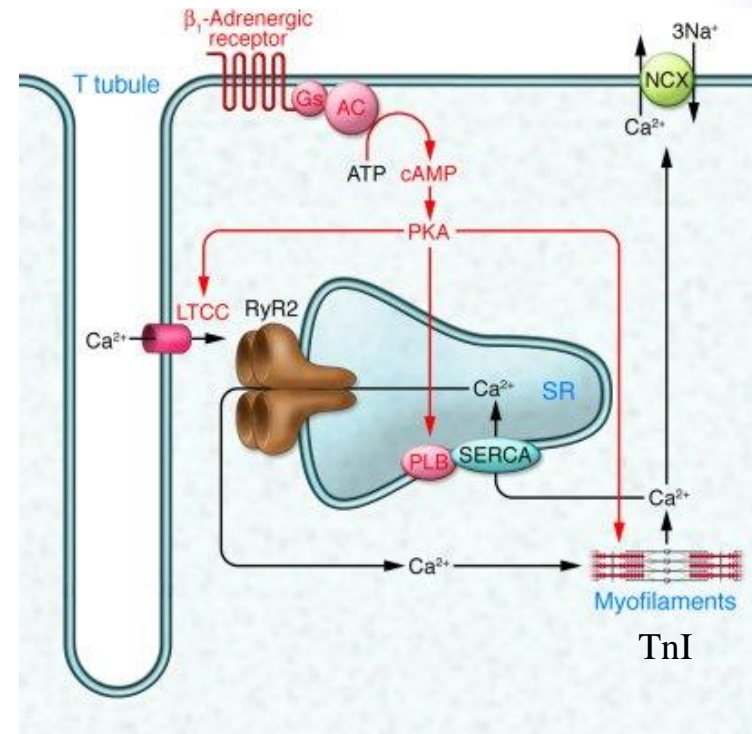


Action des catécholamines sur le cœur

Cellule du nœud sinusal



Cellule ventriculaire



Actions sur le muscle lisse

récepteurs α_1



production de seconds messagers: IP_3 et DAG



activation du récepteur à IP_3 du réticulum sarcoplasmique



libération du calcium du réticulum sarcoplasmique



contraction du muscle lisse

récepteurs β_2



production d'AMPc



activation de la PKA



phosphorylation de la kinase des chaînes légères de la myosine (MLCK)



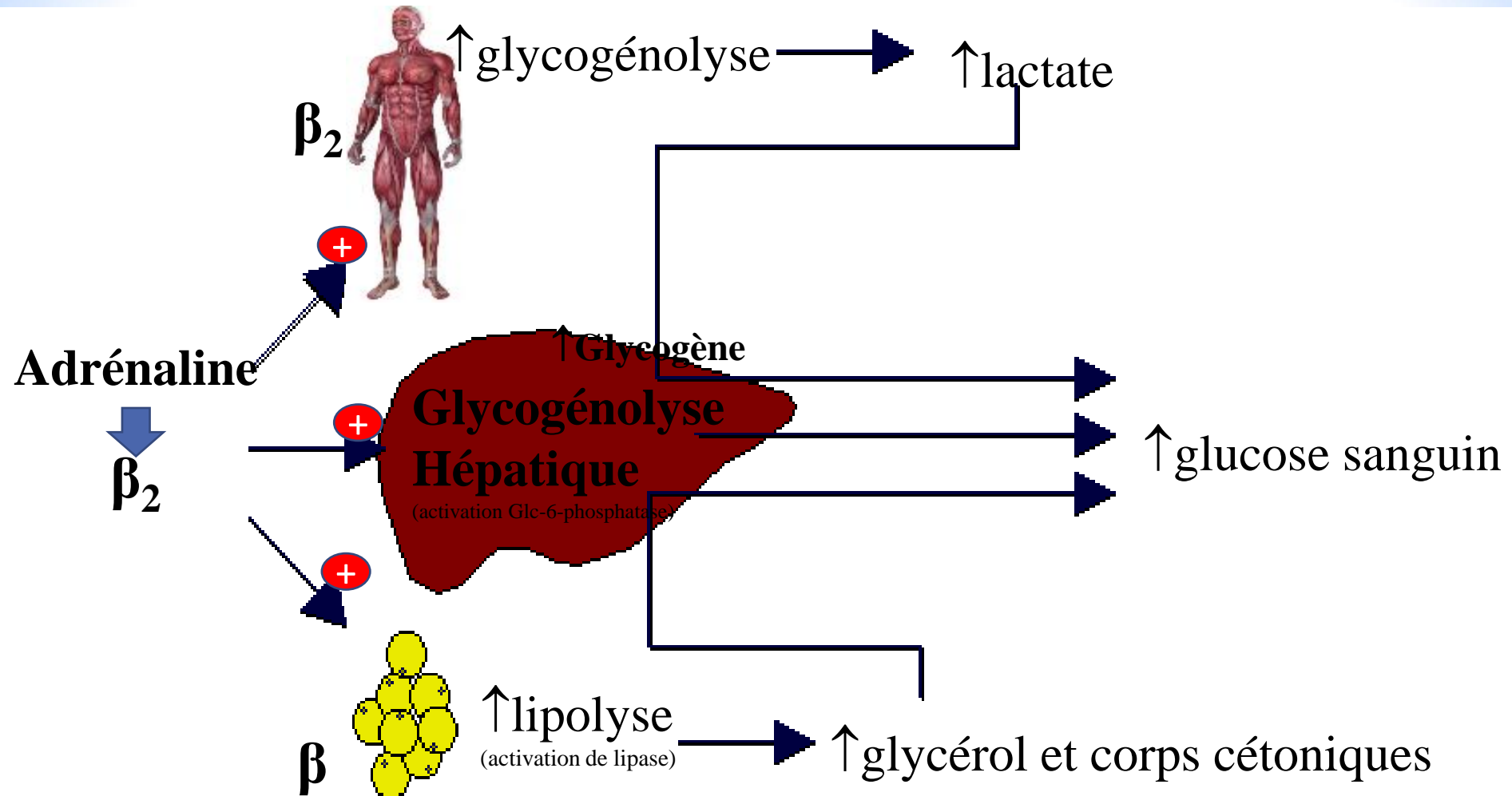
↓ de la sensibilité de la MLCK au complexe Ca^{2+} - calmoduline



relaxation du muscle lisse

IX-4-c-2. Effets métaboliques des catécholamines

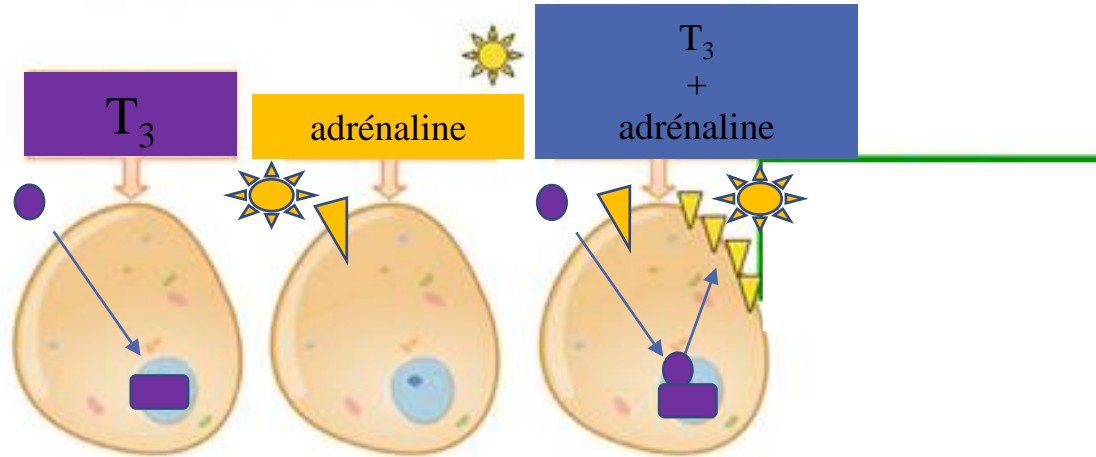
- Augmentation de la glycémie
 - stimulation de la glycogénolyse hépatique
 - stimulation de la glycogénolyse musculaire
 - stimulation de la lipolyse



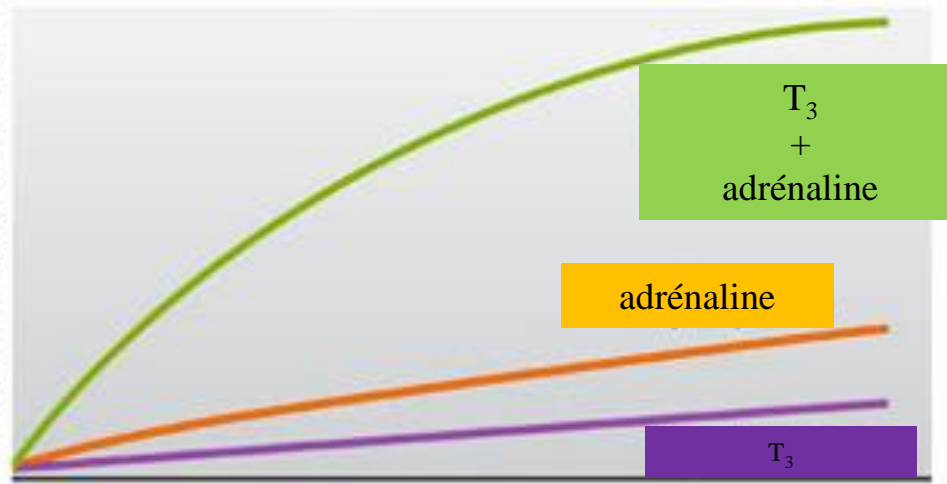
Action permissive des hormones thyroïdiennes

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Adipocytes



Quantité de lipides libérée

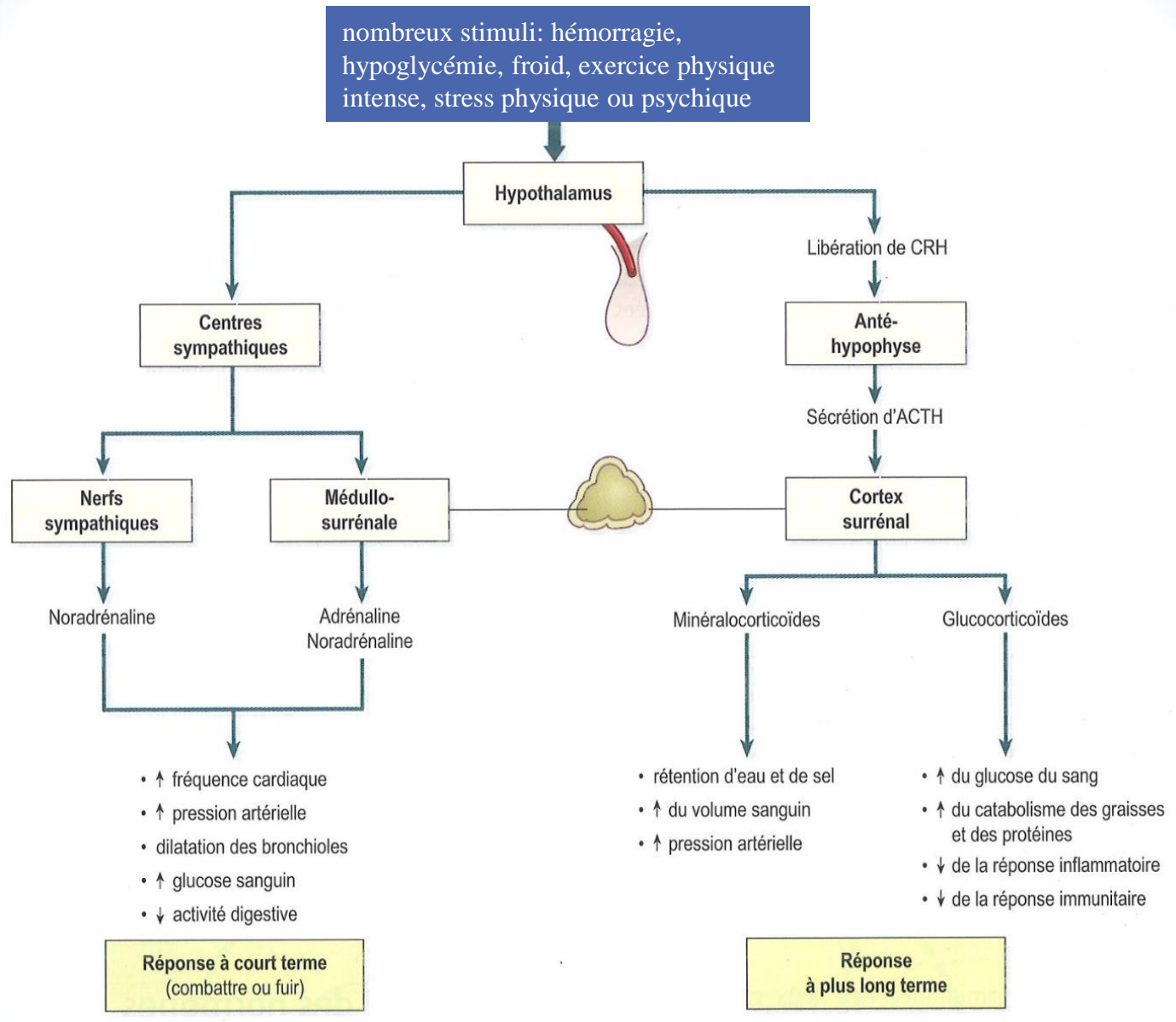


Temps

IX-4-c-3. Autres effets des catécholamines

- **Rein** - stimulation de la production de la **rénine** (β_1)
- **Sang** - stimulation de l'**agrégation plaquettaire** (α_2)
- **Pancréas** - \uparrow de la sécrétion du **glucagon** et \downarrow de la sécrétion de l'**insuline** (α_2)
- **Vessie**: relaxation du detrusor et constriction sphincter (β_2, α_1)
- **Œil** : mydriase (α_1)

IX-5-2. Réponse hormonale au stress



Réponse à court terme:

- ↑ glucose sanguin, mobilisation des réserves métaboliques
- ↑ activité cardiaque
- ↑ pression artérielle
- ↑ irrigation des muscles squelettiques
- ↑ ventilation, bronchodilatation
- ↓ irrigation des viscères, freinage du système digestif

Réaction immédiate d'alarme, *Fight or flight*



Réponse à long terme:

➤ Aldostérone

- rétention du Na^+ et de l'eau par le rein

↑ volémie

↑ pression artérielle

➤ Glucocorticoïdes

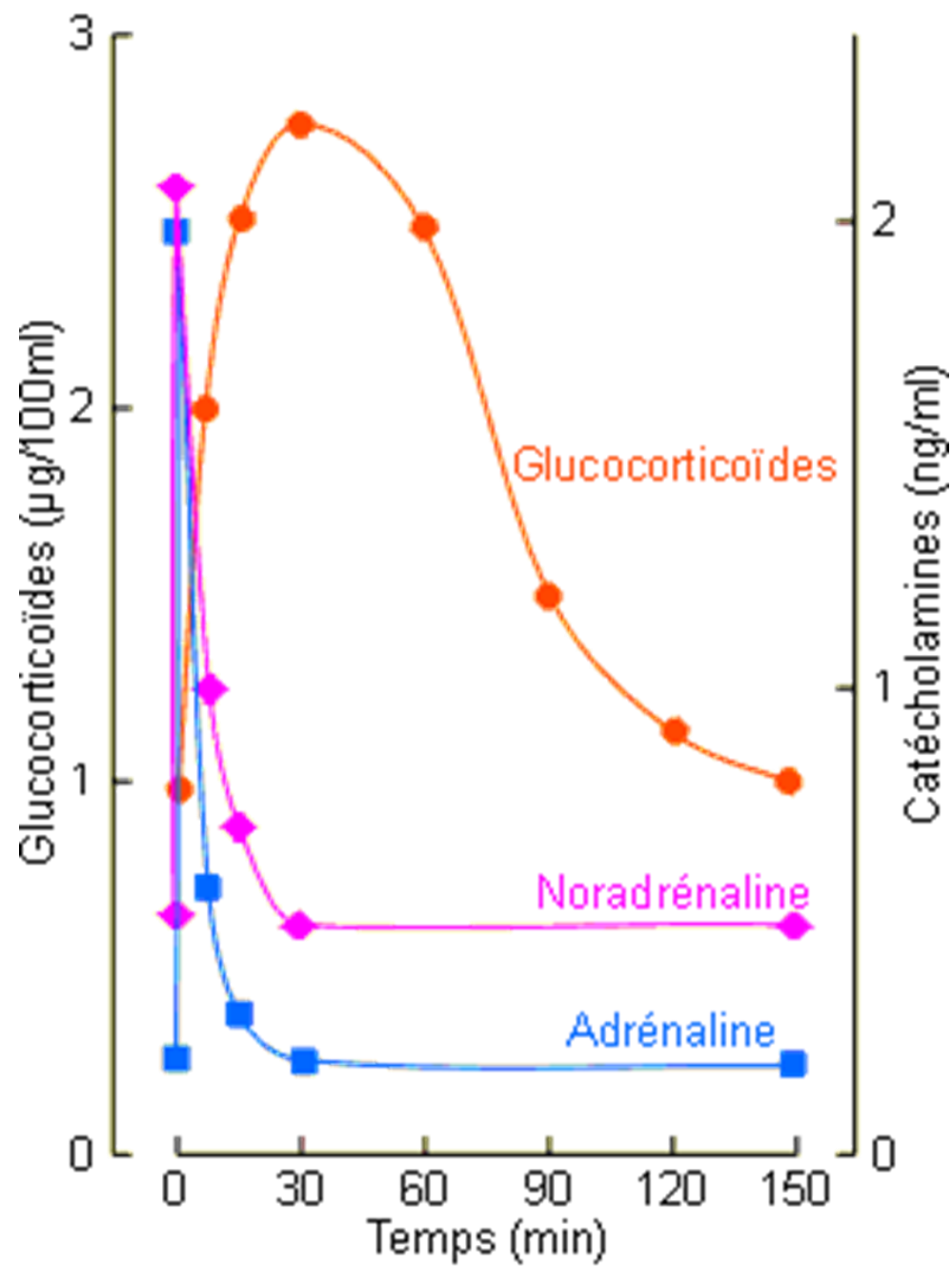
-catabolisme des protéines et des lipides

↑ glucose sanguin

↑ réactivité vasculaire

↓ réactivité inflammatoire

↓ réactivité immunitaire



IX-6. Physiopathologie

- Phéochromocytomes= tumeurs bénignes (jusqu'à 3kg)
- Hypersécrétion d'adrénaline
- Symptômes: poussées brutales d'hypertension artérielle
-retentissement viscéral et oculaire

-HTA permanente ou paroxystique (crises spectaculaires lors d'un effort, chgt de position, stress...),
tachycardie, hypotension orthostatique

-sueurs abondantes, pâleur

-douleurs au niveau des membres supérieurs et inférieurs, abdomen et céphalées (vasoconstriction)

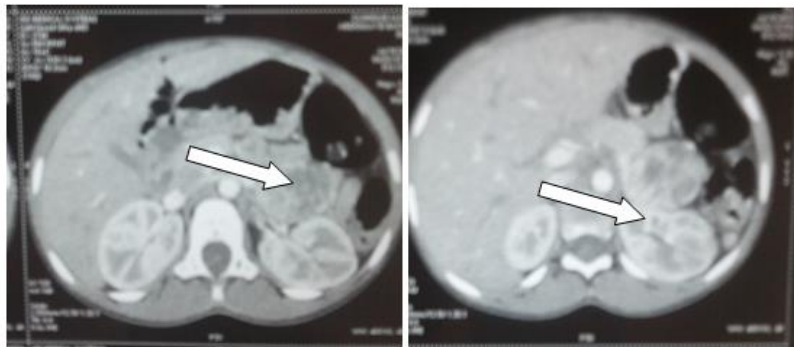
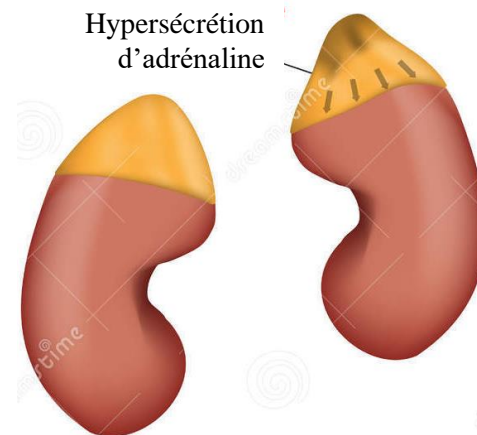


Figure 1: TDM abdominale avec injection mettant en évidence une masse surrénalienne gauche (flèche) : formation arrondie de 48 sur 36 mm bien limitée.



Ce qu'il faut retenir

- La médullosurrénale peut être associée à un gros ganglion sympathique spécialisé dans la sécrétion d'adrénaline (et de Nadr)
- Elle est sollicitée lors d'une activation du système sympathique c'est-à-dire lors d'un stress
- Elle contribue à augmenter le rythme cardiaque, la pression artérielle, la glycémie, mais à une action également sur les bronches, des effets oculaires (mydriase), sur les muscles érecteurs des poils
- La médullosurrénale sécrète des catécholamines synthétisées à partir de la tyrosine et stockées dans des granules dans les cellules chromaffines.
- Le principal régulateur de la synthèse d'adrénaline est le cortisol par action sur la méthyltransférase
- La demi-vie des catécholamines est courte, et le catabolisme conduit majoritairement à la formation de VMA (acide vanylmandélique) sous l'action de deux enzymes la monoamine-oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase et COMT
- Les catécholamines agissent via différents types de récepteurs couplés à des protéines G différentes (α ou β) qui conduisent à différentes voies de signalisation intracellulaires
- Les effets différentiels des catécholamines sont dus à l'expression de différents récepteurs par les tissus cibles
- Les pathologies les plus fréquentes sont les phéochromocytomes qui conduisent à une sécrétion excessives d'adrénaline