

**APPORT DE LA BIOCHIMIE DANS
L'EXPLORATION DU NEUROBLASTOME**

**L. YARGUI , S. MOKHTARI, Z. EL MOKHEFI,
A. BERHOUNE**

**LABORATOIRE CENTRAL DE BIOCHIMIE
CHU MUSTAPHA ALGER**

INTRODUCTION

Les catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline) sont synthétisées par les cellules nerveuses des ganglions sympathiques et la médullosurrénale.

Elles sont métabolisées au niveau du foie et excrétées dans les urines sous forme de dérivés méthoxylés (métanéphrine et normétanéphrine) et de dérivés acides (acide homovanillique , acide vanylmandélique).

Leur élimination urinaire est le reflet direct de la synthèse et la sécrétion du système nerveux périphérique.

De ce fait, le dosage de ces métabolites offre un complément précieux dans l'exploration des tumeurs adrénergiques notamment les neuroblastomes et les phéochromocytomes .

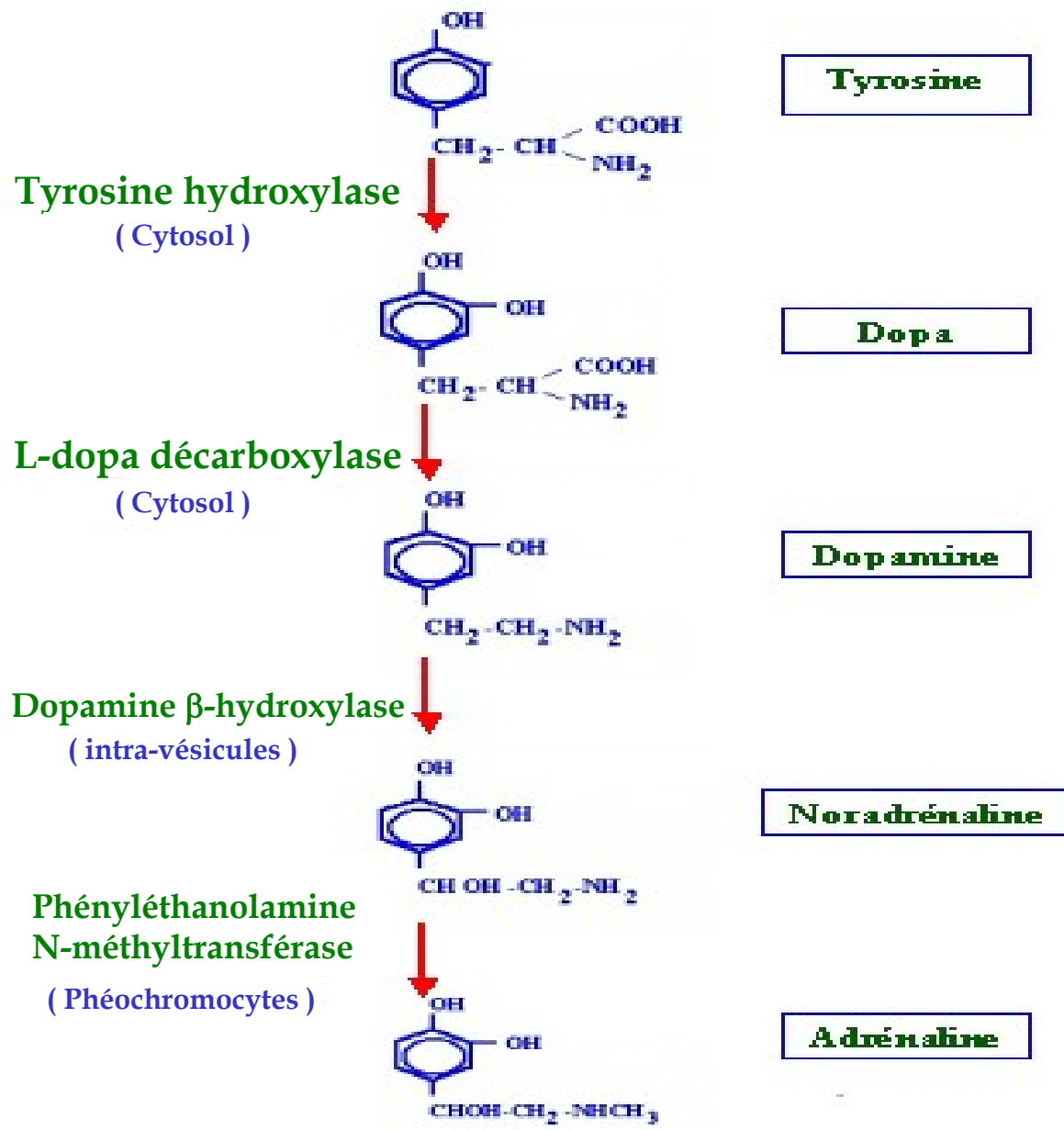
Pour notre part, nous rapportons notre expérience sur le dosage du VMA urinaire portant sur 3292 prélèvements durant une période de 7 ans.

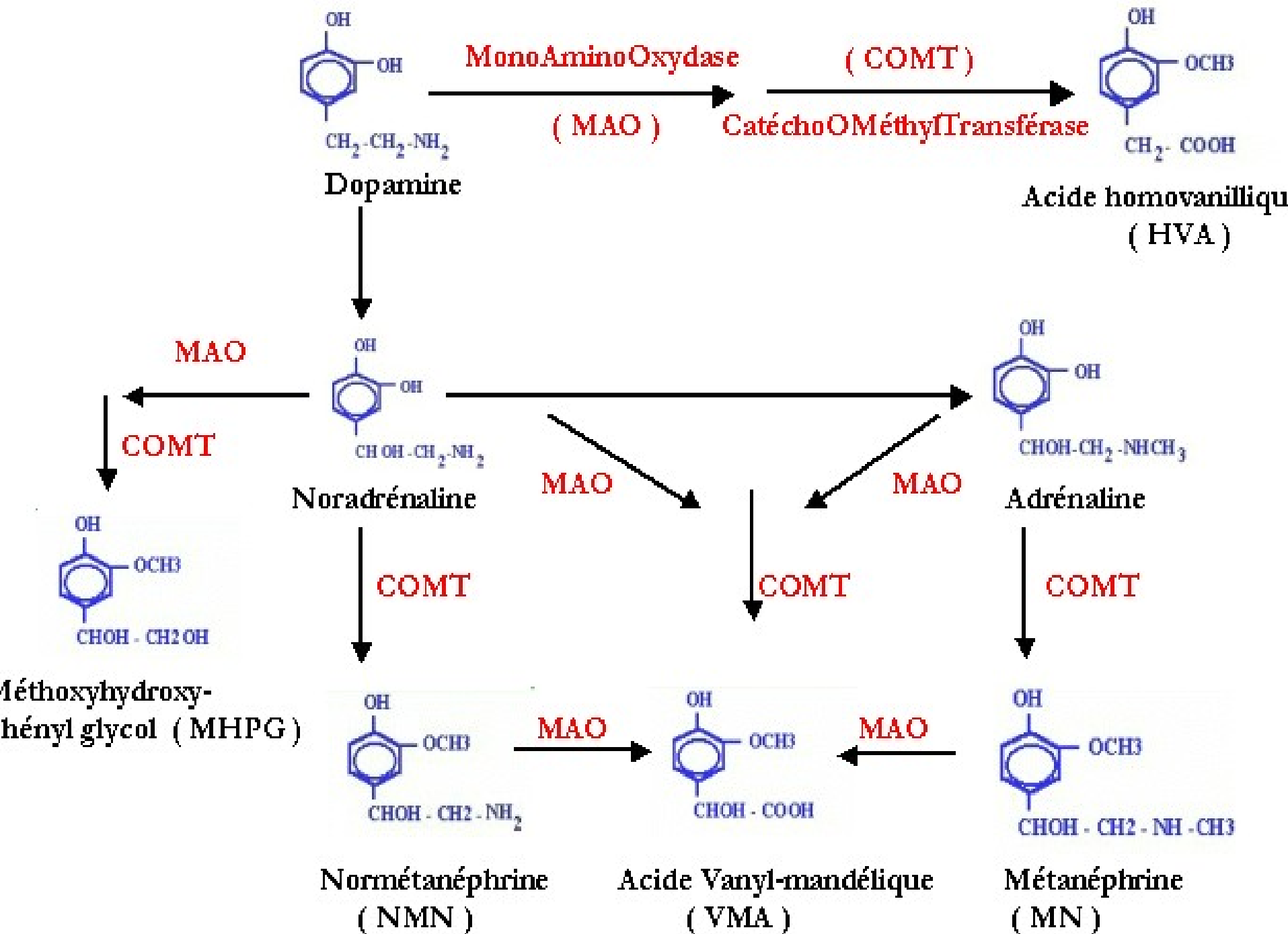
Le choix de ce paramètre a été dicté par sa simplicité et la disponibilité des réactifs.

Par ailleurs, l'introduction récente de l'appareillage HPLC dans notre laboratoire, nous a permis d'exploiter la puissance de cet outillage en intégrant la mesure des neuromédiateurs urinaires dans notre activité routinière.

I.

REPERES METABOLIQUES

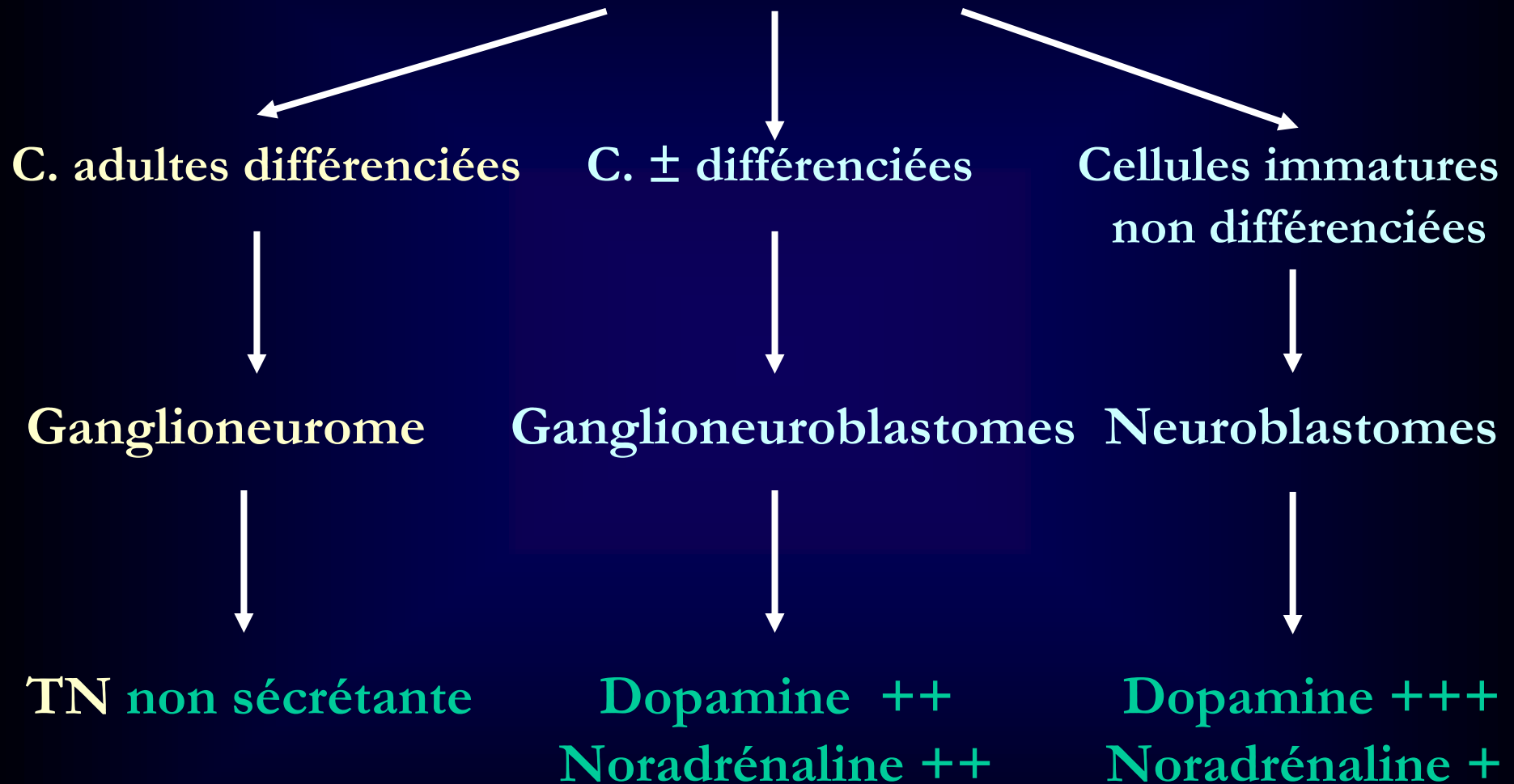




II.

*EXPLORATION BIOCHIMIQUE
DES TUMEURS NEUROSECRETRICES*

N. des ganglions sympathiques



NEUROBLASTOMES

Diagnostic biologique

Mesure de :

- ♣ Dopamine +++++
- ♣ HVA urinaire +++++
- ♣ VMA urinaire utile mais peut être normal

Cellules paraganglionnaires

Système métamérique
(annexé au système
thoraco-abdominal)

Phéochromocytomes
extrasurréaliens

Adrénaline
Noradrénaline

**Médullo-
surrénale**

Phéochromocytomes

Adrénaline
Noradrénaline

Système branchiomérique
(annexé au parasymphatique
des nerfs crâniens
V, VII, VIII, IX, X et XI)

Paragangliomes
= **Chémoadectomes**

Tumeurs
neurogènes
non sécrétantes

PHEOCHROMOCYTOMES

Diagnostic biologique

Dosage de :

♠ VMA et métanéphrines urinaires :

- Métanéphrines fiables
- VMA spécifique mais non constant

♠ Cas particulier :

petites tumeurs hypersécrétantes
diagnostic basé sur la mesure des
catécholamines exclusivement .

III.

*Comment mesurer les catécholamines
et leurs dérivés urinaires*

Conditions de prélèvement (1/2)

- . Recueil des urines des 24h dans 15 ml d'HCl 6N
- . S'abstenir pendant 48h avant la collecte des urines des 24h :

1- Dosage des VMA et METANEPHRINES

- de consommer certaines substances alimentaires : bananes, vanille, chocolat, café, thé, tomates, haricots verts (faux positifs).
- de prendre tous les sédatifs, antidépresseurs (IMAO) et antihypertensifs (faux positifs).

2- Dosage HVA

A l'exclusion des bananes et des aliments contenant de la vanille (laits en poudre, farines) l'instauration d'un régime alimentaire et la suppression de tout traitement médicamenteux sont souvent inutiles.

Conditions de prélèvement (2/2)

3- Dosage de DOPAMINE LIBRE

l'acidification de l'urine doit être évitée.
(déconjugaison de la molécule)

4- Dosage des CATÉCHOLAMINES LIBRES

L'urine de 24 heures est recueillie sur une solution d'EDTA disodique à 10 %
(20 ml pour l'adulte, 10 ml pour l'enfant, 1 ou 2 ml pour les nourrissons).

Au laboratoire et jusqu'au moment de l'analyse, l'urine est conservée à -20°C

~~Spectrophotométrie~~

Chromatographie
échangeuse d'anions
sur minicolonnes

METHODES DE DOSAGE

Électrophorèse

HPLC / ELC

- Dosage exclusif du VMA
- Technique rapide
- Exécution facile
- Interférences minimales

- Méthode de référence
- Unique à doser l'HVA
- Vue qualitative et quantitative des catécholamines et de leurs métabolites

NOTRE EXPERIENCE

MATERIEL ET METHODES

A/ SUJETS ETUDIES

● Patients

. Effectif : 3157

. Age : 1mois et 1/2 à 68 ans

. Provenance :

Enfants : CMI des CHU Alger Centre, Est, Ouest
 CCI Mustapha, Oncologie CPMC

Adultes : Cardiologie, Endocrinologie, Médecine interne,
 Gastro-Entérologie, Oncologie .

● Témoins

. Effectif : 135

. Age : 2ans à 55 ans.

B/ METHODOLOGIE

- **Dosage du VMA urinaire**

Electrophorèse sur acétate de cellulose

- Rapidité, Simplicité d'exécution .
- Bonne précision :
 - . Utilisation de 3 Etalons VMA : 6 , 12 , 24 mg/1
 - . Interférences endogènes et exogènes minimales.
- Disponibilité des réactifs.
 - Rapport qualité / prix satisfaisant .

- **Dosage de l'HVA urinaire**

- **Dosage des dérivés méthoxylés (MN – NMN)**

- Chaîne HPLC waters couplée à un détecteur électrochimique concorde

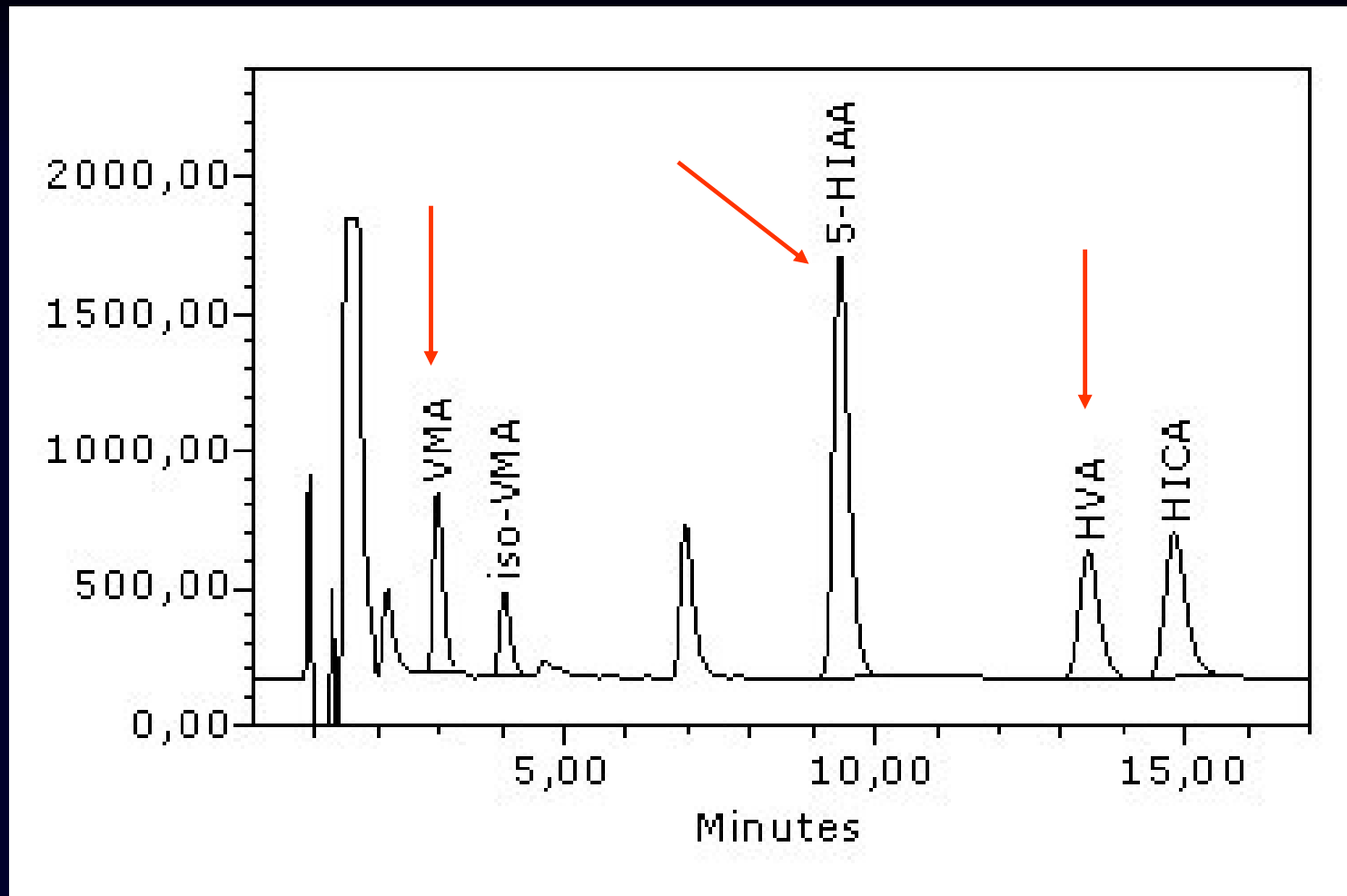


Fig. 1- Chromatogrammes de 03 neuromédiateurs urinaires (acide vanylilmandélique, Acide homovanillique, acide hydroxyindolacétique) obtenus après séparation en chromatographie liquide et détection ampérométrique sur concorde (potentiel redox : 760 mv)

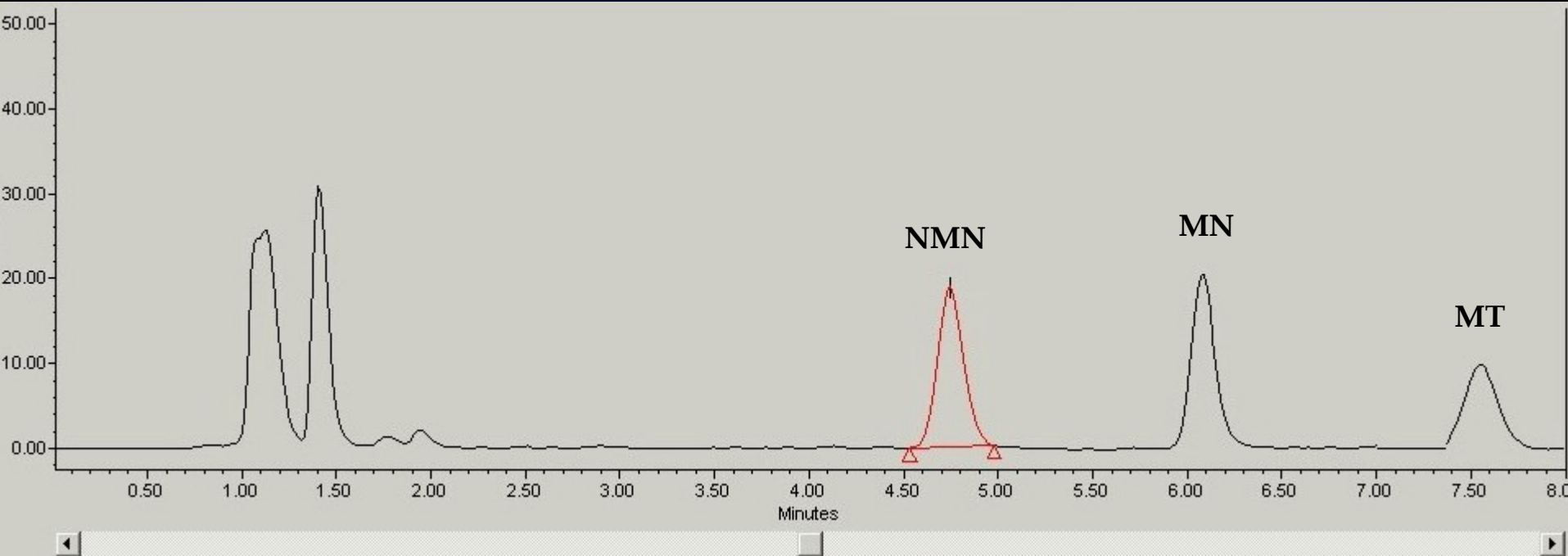
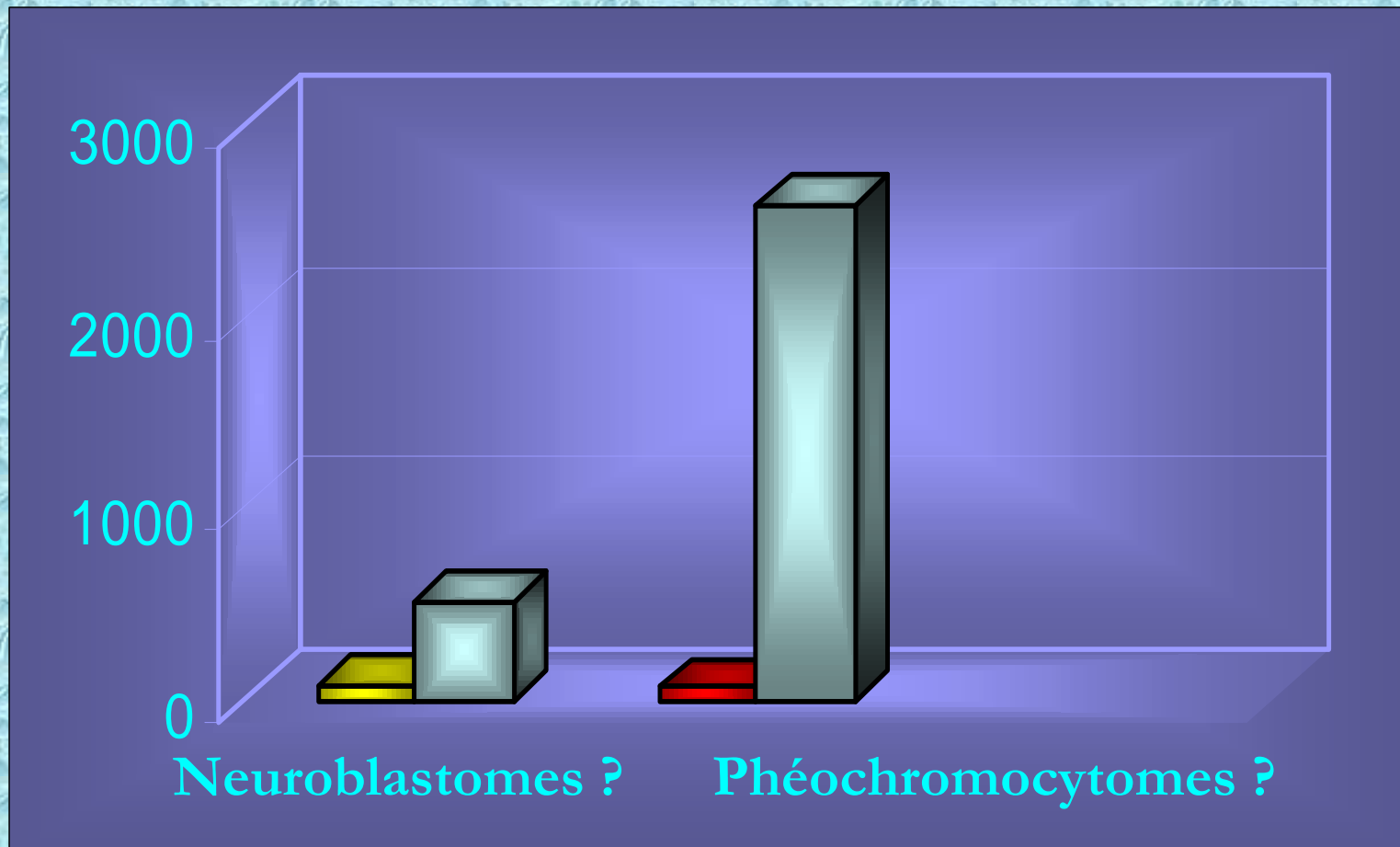


Fig. 2- Chromatogrammes représentatifs des Métanéphrines obtenus après séparation en chromatographie liquide et détection ampérométrique sur concorde (potentiel redox : 710 mv)




NOS RESULTATS

Etablissement des normes du VMA urinaire (Effectif : 135 sujets)

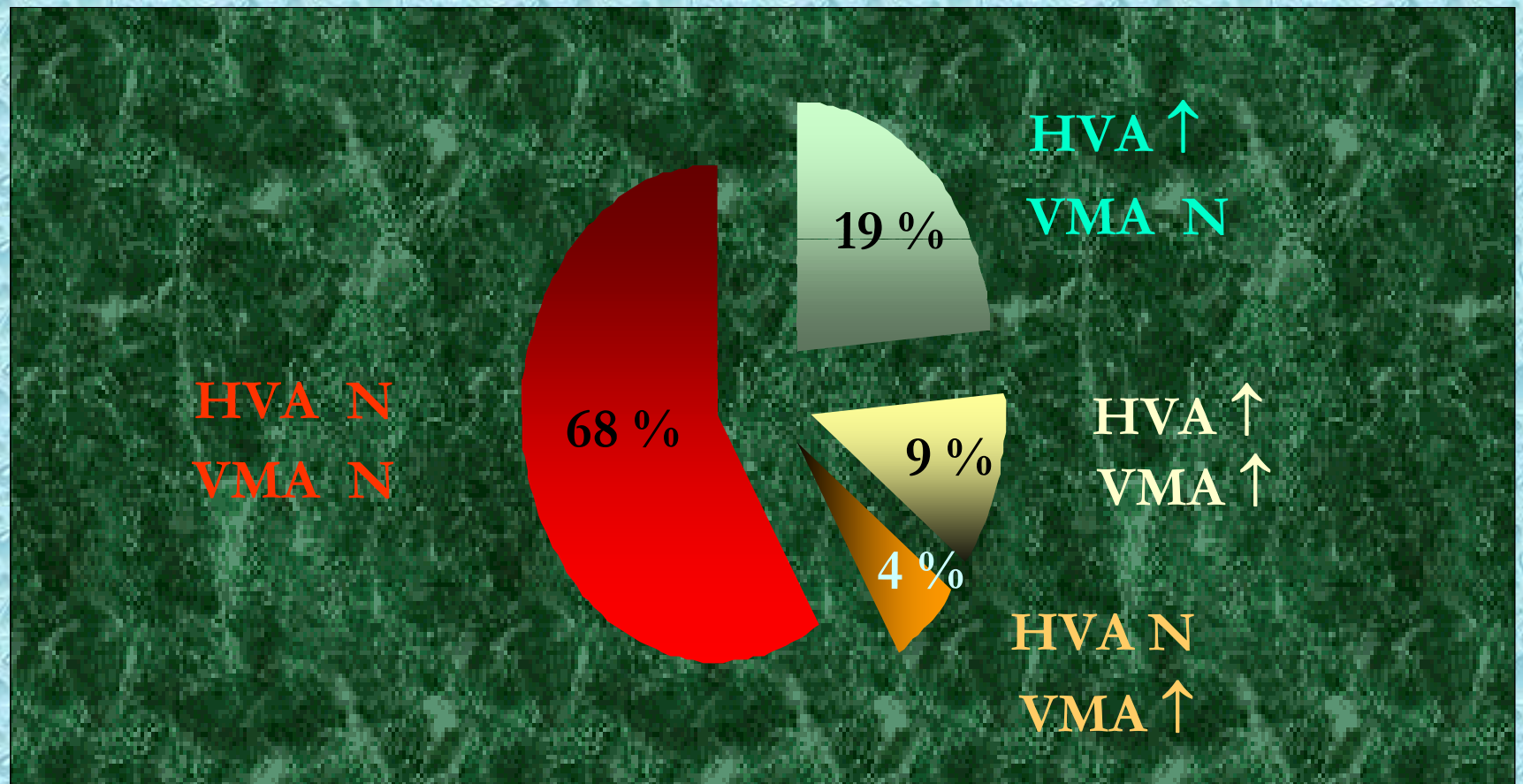
Paramètres	VMA (mg / 24h)	VMA (mg / g de céat.)
Moyenne	4.53	4.12
Ecart type	1,06	2,15
Limite inférieure	0,76	1,02
Limite supérieure	7,65	6,84
Intervalle de référence	1 - 6 (≤ 30 μmol/24h)	1 - 7 (0.5 - 4 μmol/mmol de créatinine)



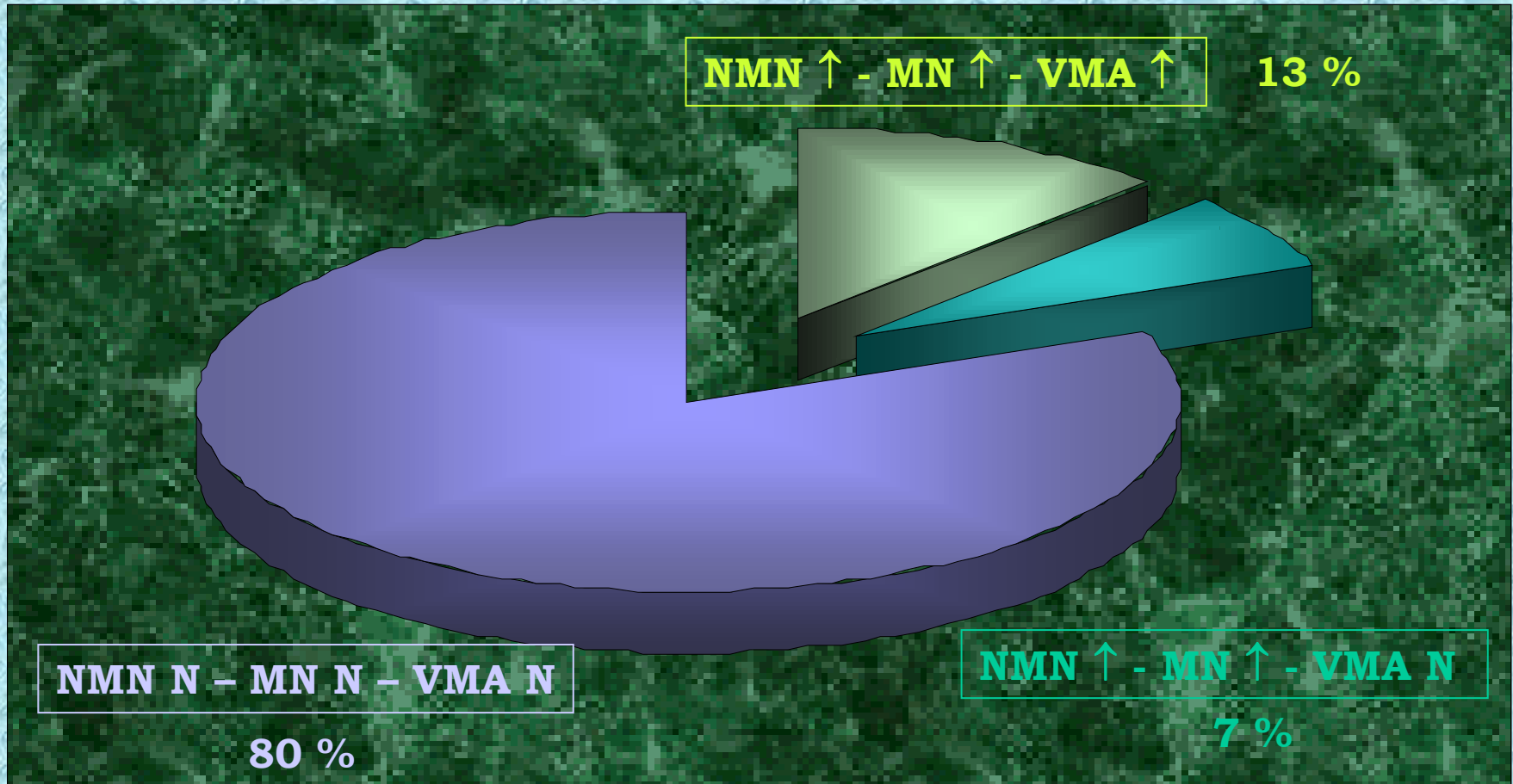
Fréquence des tumeurs neurosécrétrices dans notre série

-  Sujets avec VMA Normal 2979
-  Neuroblastomes 93 / 520 demandes
-  Phéochromocytomes 75 / 2637 demandes

Variation de l'HVA et du VMA urinaires chez 17 enfants suspectés d'avoir un neuroblastome



Variation des dérivés méthoxylés et du VMA urinaires chez les 75 patients suspectés d'avoir un phéochromocytome



Conclusion

Le VMA est le principal métabolite des catécholamines. Facilement détectable, il constitue le paramètre le plus demandé dans l'exploration des phéochromocytomes et des neuroblastomes .

Cependant sa mesure peut être normale. Il est alors nécessaire de compléter le bilan par le dosage des dérivés méthoxylés dans le cas des phéochromocytomes et par l'HVA et la dopamine lorsqu'il s'agit de neuroblastomes.

Ces derniers examens ont une meilleure valeur prédictive.

Sur le plan analytique, les techniques de dosage de ces examens par HPLC constituent les méthodes de référence préconisées par la Société Française de Biologie Clinique (SFBC).

En effet, les techniques de chromatographie liquide couplées à une détection électrochimique se sont imposées aujourd'hui grâce à leurs critères de spécificité, de sensibilité et de fiabilité.

Un résultat n'est validé que si les conditions suivantes sont réunies :

- **Régime de 48h bien suivi,**
- **Récolte correcte des urines de 24h,**
- **Quelque soit le résultat obtenu, il est indispensable de répéter la mesure du VMA , HVA et dérivés méthoxylés 2 à 3 j de suite (sécrétion intermittente, tumeurs de petite taille).**
- **Il est préférable chez les enfants de rapporter les résultats à l'excrétion urinaire de la créatinine car la diurèse est faible et souvent incomplète .**

The background of the image is a repeating pattern of roses. The roses are arranged in a grid-like fashion, alternating between two colors: a vibrant red and a soft pink. Each rose is depicted with detailed petals and green leaves, set against a light, neutral background. The overall effect is a classic, elegant floral design.

Merci de votre attention...