



جامعة جيلالي لياببس  
كلية الطب - طالب مراد  
FACULTÉ DE MÉDECINE TALEB MOURAD

# Explorations biochimiques des anomalies du métabolisme de l'acide urique

Pr. B.ADDAD

Departement de Medecine  
Faculte de Medecine de Sidi BelAbbes

Date 29/04/2025

# Introduction

Des désordres génétiques du métabolisme des purines et pyrimidines ont d'abord été rapportés en 1954 chez des enfants présentant des calculs rénaux, puis en 1959 chez d'autres enfants affectés d'une anémie réfractaire.

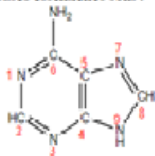
Le nombre de déficits enzymatiques connus est aujourd'hui de 23 dont 12 conduisent à des problèmes cliniques sévères.

Contrairement aux maladies métaboliques liées aux acides organiques, aux acides aminés ou aux acides gras à très longues chaînes, les troubles propres au métabolisme des purines et pyrimidines ont été décrits plus récemment et sont encore peu connus au niveau clinique et au niveau des laboratoires de biochimie clinique avec pour conséquence que ces maladies sont encore souvent sous-diagnostiquées.

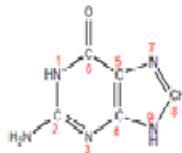
# Structure des bases puriques

- Le noyau purine est l'association de deux noyaux, pyrimidique et imidazole.
- Ce sont des molécules à 9 atomes : 5 C et 4 N.

Les deux bases essentielles sont :



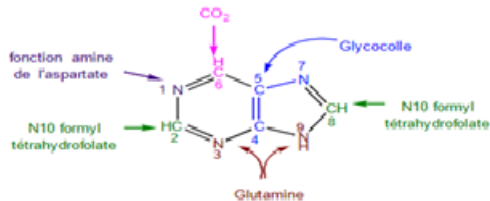
Adénine = 6 amino purine



Guanine = 2 amino-6-oxo purine  
En fonction du pH, il y a ou non une double  
liaison entre N1 et C6 (forme lactime et  
lactame).

# La voie de biosynthèse de novo des purines

- Les précurseurs : plusieurs composés sont à l'origine des purines : des acides aminés, des donneurs de  $\text{NH}_2$  (glutamine, acide aspartique). - La différence par rapport à la biosynthèse des pyrimidines est que la construction se fait sur le sucre phosphate activé.



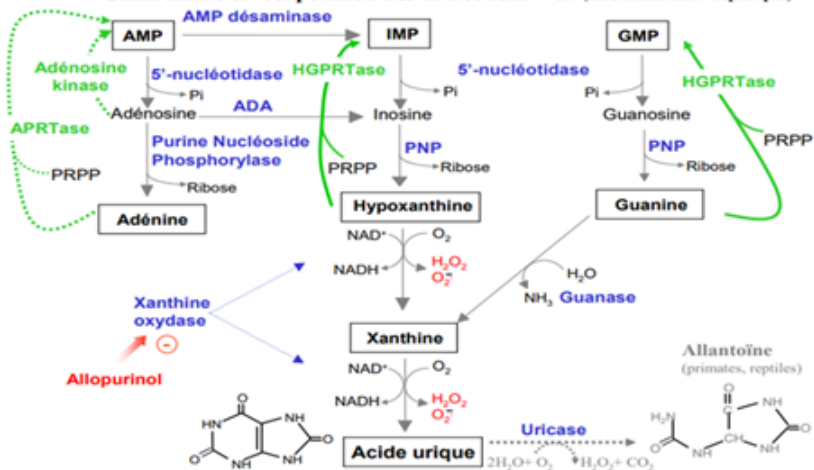
- le glycocolle apporte  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  et  $\text{N}_7$ ,
- la glutamine :  $\text{N}_3$  et  $\text{N}_9$
- $\text{C}_2$  et  $\text{C}_8$  viennent de  $\text{N}_{10}$  formyl tétrahydrofolate
- $\text{C}_6$  vient du  $\text{CO}_2$  atmosphérique
- $\text{N}_1$  vient de la fonction amine de l'acide aspartique.

# La voie catabolique

- Commence a partir du GMP, de l'IMP et de l'AMP et aboutit à l'acide urique, un composé peu soluble qui tend à cristalliser quand sa concentration plasmatique dépasse un seuil d'environ 470  $\mu\text{mol/L}$ .
- Chez l'homme, le catabolisme complet des bases puriques mène à l'acide urique par action successive : 5'nucléotidases, Purine nucléoside phosphorylase (PNP), Xanthine oxydase ; essentiellement hépatocytaire, rénal et accessoirement intestinal.
- Xanthine et hypoxanthine issues de la dégradation de GMP et AMP, quittent les tissus périphériques pour la circulation sanguine puis le foie, rein et intestin.
- En revanche Adénine et guanine ne sont pas exportées Au niveau hépatique, l'hypoxanthine, sous l'effet de l'HGPRT, redonne l'IMP, puis l'AMP, puis l'adénosine qui est exportable vers les tissus périphériques.

# La voie catabolique

## Catabolisme et récupération des nucléotides Pur (essentiellement hépatique)



# Pathologies du métabolisme de l'acide urique

- En pathologie, la déficience en HGPRT, essentiellement chez le garçon (mères porteuse non atteinte) entraîne le syndrome de Lesch Nyhan : troubles neurologiques avec tendance à l'automutilation (se mange les doigts, les lèvres...).
- De plus existent des anomalies liées au catabolisme de ces bases puriques : augmentation de l'acide urique avec apparition d'une goutte.
- Le défaut de HGPRT provoque l'accumulation de PRPP.
- Il y a alors amplification de la synthèse des purines de novo et augmentation de la dégradation des bases puriques, augmentation de production d'acide urique

# Exploration Biochimique

## Biochimie :

- Dosage de l'acide urique.
- Prélèvements et préparation des échantillons.
  - 1- Sérum ou plasma.
  - 2- Tube sec ou héparine, EDTA.
  - 3- Anticoagulants oxalates, fluorures interfèrent avec certaines méthodes de dosage.
  - 4- Eviter l'hémolyse ; résultat faussement élevé.
  - 5- Eviter le thé, le café, théophylline ; fournissent l'acide urique.
- Stabilité dans le sérum/plasma : - 5 jours entre 4-8 C  
- 6 mois -20 C
- Méthodes de dosage.

Il existe 2 méthodes essentiellement utilisant l'uricase l'une enzymatique cinétique en UV et l'autre enzymatique colorimétrique (principe de TRINDER).



# Variations physiologiques

Le taux d'acide urique peut varier en fonction :

- De l'âge : les valeurs sont plus faibles chez les enfants (- 20 %).
- Du sexe : les valeurs sont plus faibles chez les femmes (-20 %).
- D'une grossesse : le taux diminue (- 25 %) jusqu'au 6e mois.
- Du poids : le taux augmente chez les personnes obèses.

Un ratio de l'acide urique sur la créatinine urinaire supérieur à 3 peut être un indicateur pour les troubles du métabolisme des purines.

# Diagnostic des erreurs innées du métabolisme des purines

Quand soupçonner une erreur innée du métabolisme des purines et quand la rechercher ?

Tout patient, peu importe son âge, ayant une maladie inexpliquée doit être évalué s'il présente un ou plusieurs des symptômes suivants :

- Retard de croissance.
- Déficit neurologique sans diagnostic précis incluant l'autisme, l'atrophie cérébrale, la surdité, l'épilepsie, l'automutilation.
- La faiblesse musculaire, la difficulté au niveau de la marche, du langage ou de l'alimentation.
- La présence inhabituelle de goutte chez l'enfant.
- Les troubles rénaux incluant la présence de calculs.
- Toutes formes d'anémie inexpliquée.

Les manifestations cliniques peuvent varier considérablement entre les familles et à l'intérieur d'une même famille.

# Tests biochimiques de base

- pH.
- Glucose.
- Ammoniac.
- Lactate, pyruvate et le ratio lactate sur pyruvate (L :P).
- bêta-hydroxybutyrate, acétoacétate sanguins et le ratio bêta-hydroxybutyrate sur acétoacétate (3OHB :AA).
- L'acide urique urinaire et plasmatique.

# Les hyper uricémies

Anomalies du métabolisme de l'acide urique.

- Les hyper uricémie sont définies par une uricémie supérieure à 70 mg.
- Définition de la goutte - La goutte est à la fois une dyspurinie (maladie métabolique fréquente secondaire à un trouble du métabolisme des purines) et une arthropathie microcristalline dont la conséquence est une hyperuricémie.
  - Cette hyperuricémie peut entraîner le dépôt d'urate de sodium, d'abord dans les articulations, responsable d'accès goutteux, puis, à long terme, dans les tissus mous : peau (tophus) et le rein : c'est la goutte chronique.
  - Pronostic : fonctionnel (articulaire) et vital (rénal).

# Les hyper uricémies

- Goutte primitive.
  - Idiopathique : 98%.
  - Homme pléthorique suralimenté (bon vivant).
  - Mécanisme de l'hyper uricémie :
    - Par hyper production (rares).
    - Par excès d'apport 10%.
    - Par défaut d'élimination 90 %.
    - Mixte.

# Les hyper uricémie

Gouttes enzymopathies : sont exceptionnelles (3 %) on distingue :

- Goutte familiale de l'adulte

- Mutation du gène 5'PRPP synthétase. site catalytique hyperactif ou site de régulation insensible au rétrocontrôle inhibiteur.
- De transmission liée à l'X : Les enfants mâles et les hommes jeunes développent une hyperuricémie avec urolithiase et goutte
- Mutation du gène 5'PRPP glutamyl-aminotransférase : devenu insensible aux rétro inhibitions AMP, GMP et IMP.

# Les hyper uricémie

- Goutte primaire de l'enfant : Maladie de Lesh Nyhan.
  - Déficit sévère en HGPRT lié au chromosome X : Voie de récupération des bases puriques insuffisante.
  - Clinique : garçon, mouvements anormaux, tophus, retard mental++, automutilation.
  - Diagnostic biochimique : hyperuricémie élevée + forte augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide urique.
  - Concentration accrue de PRPP + déficit de l'activité HGPRT sur lysat de globules rouges, leucocytes, cellules amniotiques (diagnostic prénatal).

# Les hyper uricémie

Les gouttes secondaires :

- Insuffisance rénale chronique.
- Hémopathies.
- Psoriasis étendu.
- Iatrogène :
  - Diurétiques + + + + +.
  - Aspirine à faible dose.
  - Chimiothérapie.
  - Pyrazinamide, ethambutol.



# Diagnostic positif

Le diagnostic de la goutte est clinique, radiologie et la biologie sert au bilan pré thérapeutique.

- Uricémie mesurée 3 jours de suite est élevée. Parfois normale dans les suites immédiates de l'accès (dans 30%).
- VS, CRP = augmentées.
- NFS : souvent hyperleucocytose.
- Évaluer la fonction rénale : Urée, Créatininémie, Uraturie de 24 h.
- Liquide synovial : analyse complète :
  - Cytologie : inflammatoire, (Parfois 50 000 à 100 000 GB/mm<sup>3</sup> 5(PNN)=>trouble, protides élevés.
  - Cristaux d'urate de sodium : effilés, pointus, intra et extracellulaire, biréfringents en lumière polarisée.
  - Mise en culture systématique : éliminer l'arthrite septique.
  - Systématiquement : il faut rechercher un trouble métabolique associé à l'hyperuricémie (hyper CL, hyper TG et hyperglycémie).

# Les hypo uricémies

Sont définies par un taux d'acide urique  $< 25$  mg/l. Elles sont souvent de découverte fortuites.

Causes des hypo uricémies :

- Diminution de production d'acide urique.
- Augmentation de l'excrétion rénale.
- Déficit de production :
  - Héritaire : Déficit en xanthine oxydase, ou en PRPP synthase (moins de PRPP alors que le PRPP régule positivement la synthèse des bases, on aura donc moins de bases et donc moins d'acide urique).
  - Acquis :
    - 1- Insuffisance hépatique (synthèse des bases puriques diminuée).
    - 2- Prise d'allopurinol.

# Les hypo uricémies

## Augmentation de l'excrétion

- Hypo-uricémie et hyper-uricurie. L'excrétion accrue est due à des troubles rénaux.
- Déficits tubulaires isolés ou généralisés (syndrome de Franconi).
- Drogues uricosuriques comme le probénécide ou la phénylbutazone.
- Anticoagulants de type coumarine.
- SIADH : augmentation de la filtration glomérulaire avec diminution de la réabsorption du  $\text{Na}^+$  et des urates.
- Anomalie de transport d'acide urique : syndrome d'hypo uricémie hyperuraturie par mutation inactivatrice de l'URAT 1, maladie retrouvée chez les familles japonaise et juives d'Iraq.

# Maladies héréditaires du métabolisme des purines

Ce sont des erreurs innées du métabolisme des purines touchant une des enzymes de synthèse, de dégradation ou de recyclage des purines.

Xanthinurie :

- Maladie autosomique récessive rare qui consiste en un déficit sévère en xanthine oxydase associée à une hypo-uricémie ainsi qu'une hypoxanthinémie.
- On a également une excrétion excessive de xanthine et d'hypoxanthine dans les urines ce qui a pour conséquence la formation de calculs urinaires de xanthine, myopathie modérée et dépôts synoviaux de cristaux.

# Maladies héréditaires du métabolisme des purines

Déficit en ADA (Adénosine déaminase) : les enfants bullent

- C'est une maladie autosomique récessive avec déficit de l'enzyme limitante du catabolisme de l'adénine : l'ADA.
- Le rôle important de l'ADA dans les grands remaniements cellulaires rend son déficit très grave, notamment chez l'enfant qui crée son système immunitaire.
- On a une lymphopénie B (immunité humorale) et T (immunité cellulaire) avec une hypogammaglobulinémie (moins d'anticorps) qui est la conséquence d'une accumulation d'adénosine et de désoxyadénosine qui forme la désoxyadénosine triphosphate qui bloque la ribonucléotide réductase.
- Ceci bloque la polymérisation de l'ADN lymphocytaire et provoque des cassures des brins d'ADN et donc une lymphopénie B et T. Les enfants atteints meurent dans les premières années de leur vie car ils n'ont pas de défense immunitaire.

# Maladies héréditaires du métabolisme des purines

## Déficit en PNP (purine nucléotide phosphorylase)

- L'enzyme catalyse la phosphorylation de l'inosine en hypoxanthine.
- Son déficit est transmis de façon autosomique récessive et provoque une accumulation d'inosine et de dGTP inhibiteur de la ribonucléotide réductase ce qui entraîne un défaut de synthèse d'ADN et donc une lymphopénie T isolée.
- Les enfants atteints présentent des infections respiratoires et virales.

# Maladies héréditaires du métabolisme des purines

## Déficit en 5'NT (5' nucléotidase)

- Déficit de l'enzyme qui transforme l'AMP ou acide adénylique en adénosine.
- Ce déficit induit des hypogammaglobulinémies liées à l'X avec un arrêt de la maturation des LB.

## Déficit en APRT (adénine phosphoribosyl transférase)

- Transmission autosomale récessive (déficit sévère chez les homozygotes), si le recyclage est bloqué il y a formation de métabolites toxiques (calculs rénaux de 2,8 dihydroxyadénine, dérivés de l'adénine et formés par l'action de la xanthine oxydase).
- La maladie se manifeste dès l'enfance avec des poussées lithiasiques et parfois une insuffisance rénale.
- TRT : administration d'un inhibiteur de la Xanthine Oxydase, l'allopurinol chez les sujets ne présentant pas d'insuffisance

# Maladies héréditaires du métabolisme des purines

<b>Affection</b> <i>Hyper/Hypouricémie</i>	<b>Enzyme</b>	<b>Clinique</b>	<b>Transmission</b>
Goutte	PRPP synthétase	Surprod. + hyperexcr. Pur	R lié à l'X
Goutte	PAT	Surprod. + hyperexcr. Pur	AR
Goutte	HGPRTase (Xq26-27)	Surprod. + hyperexcr. Pur	Déficit partiel R lié à l'X
Lesh-Nyhan	HGPRTase (Xq26-27)	Surprod. + hyperexcr. Pur, retard mental, automutilation	Déficit total R lié à l'X
ImmunoDef	ADA (20q13)	Déficit <u>combiné</u> B et T + désoxyadénosinurie	AR
ImmunoDef	PNP (14q13)	Déficit isolé T lc + (désoxy)- inosinurie et guanosinurie	AR
ImmunoDef	5'NT	arrêt maturation B lc HypoGammaglob	Lié à l'X
Uro-lythiase	APRT	Lithiase 2,8dihydroxyadénine	AR
Xanthinurie	XO	Xantholithiase	AR