

Fiche de cours n°1 (suite et fin) : Le métabolisme des bases puriques et pyrimidiques

La goutte :

Tophus : dépôt péri articulaire (articulations distales) de cristaux d'urate de sodium pouvant interagir localement avec des plaquettes -> monoarthrite métatarso phalangienne.

Uro lithiases : accumulation d'acide urique dans les urines jusqu'à former des cristaux d'acide urique provoquant des coliques néphrétiques.

IRC et HTA peuvent aussi être associés à la goutte (mauvais fonctionnement du rein : hyper-uricémie et hypo-uricurie).

Uricémie normale : 150-400 micromolaires

Ttt symptomatiques : AINS ou colchicine (anti inflammatoire)

Coliques néphrétiques : Alcalinisation des urines.

Blocage de la Xanthine oxydase (et donc de la production d'acide urique) grâce à l'allopurinol.

I) Maladie Goutteuses

2 mécanismes :

1) Diminution de l'élimination rénale (75%)

Uricémie est augmentée et l'uricurie est diminuée.

Soit elle est primaire idiopathique

Soit elle est secondaire due à :

- une diminution de la masse fonctionnelle du rein (maladie rénale chronique)
- Insuffisance glomérulaire
- Réduction de la clairance de l'acide urique : hypertension, hyperparathyroïdies, syndrome de Down, néphropathie toxique (plomb), sarcoïdose, diminution iatrogène de la sécrétion tubulaire distale ...

2) Excès de Formation (25%)

L'uricémie et l'uricurie sont augmentées

Soit Secondaire (10%) : par ex à des maladies tumorales (psoriasis ou syndromes myéloprolifératifs) ou grands renouvellements tissulaires.

Soit primaire (15 %) : augmentation de la synthèse de novo des purines (touchant majoritairement les garçons).

- goutte familiale de l'adulte :

mutation du gène de la 5'PRPP synthétase : gain de fonction, le site catalytique de la 5'PRPP synthétase est hyperactif -> trop de PRPP dans la cellule -> active la synthèse de bases puriques -> hyperuricémie avec urolithiase.

Mutation de la 5'PRPP glutamyl amino transférase (PAT) : elle devient insensible aux rétro contrôles inhibiteurs par AMP, GMP et IMP.

NB : Mutations touchant aussi les bases pyrimidiques mais conséquences moindres.

Goutte primaire de l'enfant : maladie de Lesh Nyhan

Déficit en HGPRT (perte de fonction) lié à l'X -> plus de recyclage des bases puriques -> manque en acides guanylique, adélynique et inosinique, -> augmentation de la production de bases puriques pour pallier ce manque. Cela se traduit par une levée de l'inhibition de la PAT (PRPP glutamyl amino transférase). Cette synthèse accrue des bases puriques consomme beaucoup d'énergie dans la cellule (manque énergétique) -> apparition de signes cliniques très graves.

Signes cliniques chez le garçon : mouvements anormaux (choréo-athétose), retard mental (système nerveux sensible +++ au manque d'énergie), tophus, lithiases, automutilation (voire autophagie).

Diagnostic biochimique : hyperuricémie, augmentation de l'excrétion urinaire d'acide urique, augmentation de la concentration de PRPP et déficit de l'activité de HGPRT sur lysat de globules rouges, leucocytes, cellules amniotiques (diagnostic prénatal).

TTT goutte :

Crise aiguës : AINS, colchicine (bloque migration des cellules inflammatoires)

Ttt de fond : Allopurinol (bloque XO), Probenécide et règles hygiéno-diététiques

II) Hypo-uricémies

1) Défaut de production d'acide urique

- Déficit en xanthine oxydase, ou en PRPP synthase
- Insuffisance hépatique
- Prise d'allopurinol.

2) 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 le phénylbutazone
- Anticoagulants de type coumarine
- SIADH : filtration glomérulaire augmentée avec diminution de la réabsorption du

Na et des urates

Xanthinurie :

- Maladie autosomique récessive rare.
- Déficit en XO avec hypo-uricémie, hyperxanthine et hypoxanthinémie

- Excrétion excessive d'hypoxanthine et de Xanthine dans les urines : formation de calculs de Xanthine

Déficit en ADA :

- Maladie autosomique récessive avec déficit en ADA, qui cause une accumulation de désoxyadénosine et d'adénosine toxiques pour la cellule
- Affecte ++ les tissus en construction comme le système immunitaire chez l'enfant
- Les métabolites toxiques bloquent la ribonucléotide réductase ce qui empêche la polymérisation de l'ADN lymphocytaire et on a donc une lymphopénie B et T entraînant la mort dans les premières années de vie chez l'enfant (enfant bulle sans défenses) à cause d'infections opportunistes.
- On a aussi une hypogammaglobulinémie (moins d'Ac)

Déficit en PNP

- Maladie autosomique récessive avec accumulation d'inosine et de dGTP
- Défaut de synthèse d'ADN avec lymphopénie T isolée (infections respiratoires et virales chez les enfants atteints)

Déficit en 5'NT

- Pas de transformation d'AMP en adénosine ce qui induit une hypogammaglobulinémie liée à l'X.

Déficit en APRT

- transmission autosomique récessive
- Même si elle est peu exprimée, si recyclage adénine bloqué : formation de métabolites toxiques (calculs rénaux)
- Manifestation dans l'enfance avec lithiases +/- insuffisance rénale
- Ttt : Allopurinol