

UE8 : Nutrition
Pr Hervé Puy
Le 3/10/2016 à 13h30
Ronéotypeur : Sophie Rousselet
Ronéoficheur : Carla Zindel

Cours n°1 (suite et fin) : Métabolisme des bases puriques et pyrimidiques

Sommaire :

I) La Goutte

- 1) les maladies goutteuses

A) Diminution de l'élimination rénale

B) Excès de formation

- 2) Traitements de la goutte

II) Les hypo-uricémies

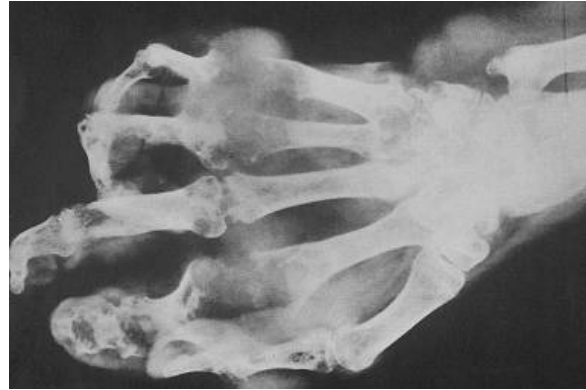
- 1) Déficit de production
- 2) Augmentation de l'excrétion
- 3) Xanthinurie
- 4) Déficit en ADA (adénosine désaminase)
- 5) Déficit en PNP (purines nucléotides phosphorylase)
- 6) Déficit en 5'NT
- 7) Déficit en APRT

Pathologies liées au métabolisme de l'acide urique

1) La goutte

Syndrome du tophus goutteux :

Tophus : dépôt sous cutané et/ou péri articulaire d'urate de sodium. Le dépôt de cristaux d'urate de sodium au niveau des articulations crée une arthropathie inflammatoire appelée **monoarthrite (inflammation ne touchant qu'une seule articulation) métatarso-phalangienne (articulation de l'orteil)**. Ces cristaux solubles dans l'alcool forment des cristaux en aiguille bi-réfringents en lumière polarisée.



Localement cet acide urique interagit avec des plaquettes ce qui donne des inflammations avec parfois des thromboses veineuses. On est face à des tuméfactions péri articulaires surtout au niveau des petites articulations distales. Ces tuméfactions sont entourées d'une réaction macrophagique histiocytaire et géantocellulaire, elles forment une substance d'aspect peignée et peu colorable.

Néphro ou Urolithiases :

NB : l'acide urique est polaire et hydrophile, il est donc éliminé dans les urines, le taux d'acide urique dans les urines est l'uricurie.

Si il y a accumulation d'acide urique, il y a la formation de cristaux d'acide urique qui sont filtrés à pH acide dans les urines (urolithiases) ce qui causes des coliques néphrétiques.

L'insuffisance rénale chronique ainsi que l'hypertension artérielle peuvent également être des symptômes associés à la goutte.

Si le rein ne fonctionne pas bien, on ne peut pas éliminer l'acide urique ce qui crée une **hyperuricémie** (trop d'acide urique dans le sang) et une **hypouricurie**.

NB : L'uricémie normale est de 150 à 400 $\mu\text{mol/L}$

Les traitements de la goutte sont symptomatiques : anti-inflammatoire (colchicine)

Les coliques néphrétiques peuvent être traitées par alcalinisation des urines.

On peut également bloquer la production d'acide urique en bloquant la xanthine oxydase grâce à l'allopurinol.

1) Les maladies goutteuses

Physiopathologie : 2 mécanismes différents qui régissent les pathologies goutteuses.

A) Diminution de l'élimination rénale

L'uricémie est augmentée et l'uricurie est diminuée.

Elle cause 75% des maladies goutteuses et elle peut être soit

-primaire idiopathique (idiopathique : on ne sait pas d'où ça vient)

-Secondaire :

-> **diminution de la masse fonctionnelle du rein** due le plus souvent à une maladie rénale chronique.

-> **Insuffisance glomérulaire** c'est-à-dire réduction de la filtration glomérulaire (*le filtre ne marche pas et donc l'acide urique est réabsorbé*) due à plusieurs causes (déplétion volumique, sténose des artères rénales, diabète insipide néphrologique ...).

-> **Réduction de la clairance de l'acide urique** : hypertension, hyperparathyroïdies, SIADH (ou sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique), syndrome de Down, néphropathie toxique (plomb), sarcoïdose, diminution iatrogène de la sécrétion tubulaire distale (diurétiques : furosémide ou lasilix, salicylates (*Aspirine*) à faible dose, éthambutol...) ...

B) Excès de formation

L'excès de formation constitue 25% des cas de maladies goutteuses.

L'uricémie et l'uricurie sont augmentées.

Elles peuvent être secondaires : **10 %**, c'est le cas par exemple dans les maladies tumorales (psoriasis ou maladies myélo et lympho-prolifératives, leucémies, maladie de Paget, carcinomatoses, anémies hémolytiques chroniques, maladie de Gaucher; *production augmentée de ribose 5P*: glycogénose de type I ou maladie de von Gierke, la surcharge en glycogène par déficit en glucose 6-phosphatase s'associe à une hyperuricémie marquée dès l'enfance génératrice d'arthropathies goutteuses et de déficits rénaux précoces). Ces maladies mettent souvent en jeu de grands renouvellements tissulaires, ces renouvellements entraînent un besoin accru en bases puriques et donc une hyperproduction de bases puriques.

Elles peuvent également être primitives : **15 %**, c'est-à-dire qu'il y a une augmentation de la synthèse de novo des purines ce qui constitue une maladie héréditaire affectant majoritairement les hommes.

- goutte familiale de l'adulte :

mutation du gène de la 5'PRPP synthétase : c'est une mutation gain de fonction, le site catalytique de la 5'PRPP synthétase est hyperactif. Il y aura donc trop de PRPP dans la cellule, et ce PRPP va activer secondairement la synthèse de bases puriques, ce qui provoque fin final une hyperuricémie avec urolithiase.

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

Rappel : ces mutations touchent également les bases pyrimidiques mais elles se manifestent surtout à cause des bases puriques qui ont un taux de synthèse très bas (puisqu'elles sont recyclées). *Augmenter quelque chose qui est normalement bas aura plus de conséquences que d'augmenter quelque chose qui tourne déjà à plein régime.*

Goutte primaire de l'enfant : maladie de Lesh Nyhan

C'est un déficit en HGPRT, c'est une mutation perte de fonction qui a pour conséquence cette maladie liée à l'X. Il n'y a donc plus de recyclage des bases puriques. La cellule a donc un manque en acides guanylique, adénylique et inosinique, et va augmenter 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) ce qui augmente la production de bases puriques. Cette synthèse accrue des bases puriques consomme beaucoup d'énergie dans la cellule ce qui pour conséquence une carence énergétique cellulaire responsable de l'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).

2) Traitements de la goutte

Crises aiguës (traitements symptomatiques) : elles sont traitées avec des anti inflammatoires non stéroïdiens (inhibition des COX), de la colchicine qui bloque la migration (diapédèse) des cellules inflammatoires vers les lieux inflammatoires en bloquant leur cytosquelette.

Chronique (traitements étiopathogéniques) : les traitements de fond ont pour but de réduire la production d'acide urique :

- Allopurinol : analogue structural de la xanthine qui bloque la xanthine oxydase et donc diminue la production d'acide urique. Il réduit également la biodisponibilité du PRPP ce qui réduit la vitesse de la synthèse de novo des purines.
- *Probenécide : drogue uricosurique (augmente l'excrétion d'acide urique) pouvant être contre indiquée en cas d'urolithiase ou d'insuffisance rénale.*
- *Règles hygiéno-diététiques : pas de perte de poids trop rapide, boire beaucoup ...*

II) Les hypo-uricémies

Deux causes : soit on produit pas assez d'acide urique, soit on en élimine trop (les deux causes peuvent être associées).

1) Déficit de production :

- 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).

- Insuffisance hépatique (synthèse des bases puriques diminuée).
- 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 : augmentation de la filtration glomérulaire avec diminution de la réabsorption de Na^+ et des urates.

3) Xanthinurie

Maladie autosomique récessive rare qui consiste en un déficit sévère en xanthine oxydase associée à une hypo-uricémie ainsi qu'une hyperxanthine et une hypoxanthinémie (pas de production d'hypoxanthine). 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.

4) Déficit en ADA (Adénosine dé-aminase) : les enfants bulles

C'est une maladie autosomique récessive avec déficit de l'enzyme limitante du catabolisme de l'adénine : l'ADA. En effet 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 ribonucléotidyl transférase. 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.

5) 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 ribonucléotidyl transférase ce qui entraîne un défaut de synthèse d'ADN et donc une lymphopénie T isolée. Les enfants atteints présentent des infections respiratoires et virales.

6) Déficit en 5'NT (5' nucléotidase)

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

7) Déficit en APRT (adénine phosphoribosyl transférase)

Transmission autosomale récessive (déficit sévère chez les homozygotes), même si elle est peu exprimée, 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.

Traitement : administration d'un inhibiteur de la XO, l'allopurinol chez les sujets ne présentant pas d'insuffisance rénale.

TABLEAU RECAP A CONNAITRE

Affection	Enzyme	Clinique	Transmission
Hyper/Hypouricémie			
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 <u>isolé</u> 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

Le prof a précisé que les questions pourraient porter sur Lesh nyhan par exemple (avec le schéma du catabolisme des purines ou il pourrait nous demandé de citer et expliquer les maladies avec immunodéficiences.