

# METABOLISME DES BASES PURIQUES ET PYRIMIDIQUES



## Hypo/Hyper uricémies

**Pr H Puy**

# **METABOLISME DES BASES PURIQUES ET PYRIMIDIQUES**

## **Généralités**

### **I. Biosynthèse des nucléotides pyrimidiques**

- 1) Synthèse du carbamyl P
- 2) Aspartate transcarbamylase
- 3) Dihydroorotase
- 4) Dihydroorotique déshydrogénase
- 5) Formation du nucléotide
- 6) Origine du noyau pyrimidique

### **II. Catabolisme des bases pyrimidiques**

### **III. Biosynthèse des nucléotides puriques**

- 1) Synthèse de l'IMP
- 2) De l'IMP à l'AMP et – 3) au GMP
- 4) Régulations
- 5) Recyclage des bases

### **IV. Catabolisme des bases puriques**

- 1) Catabolisme des acides nucléiques
- 2) Catabolisme des nucléotides puriques

### **V. Intérêt en pathologie**

- 1) les maladies goutteuses
- 2) les hypo-uricémies

# METABOSLISME DES BASES PURIQUES ET PYRIMIDIQUES

## Généralités

Bases Pyr = Uracile, Thymine (ADN), Cytosine

Bases Pur = Adenine, Guanine

Nucléoside (thymidine, adénosine, guanosine, cytosine) =

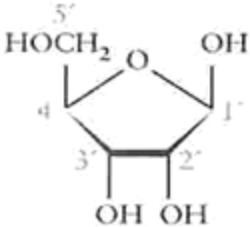
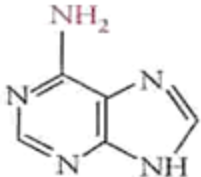
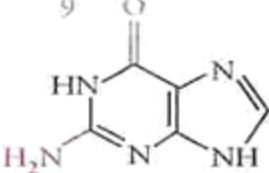
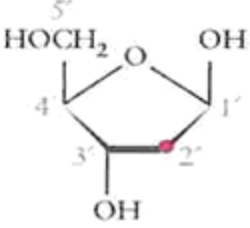
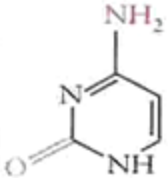
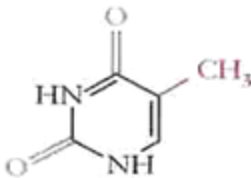
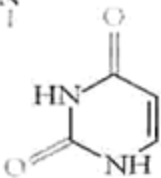
Base + ribose (RNA)

Base + désoxyribose (ADN)

Processus **ubiquitaires et cytoplasmiques** vitaux conduisant aux DNA, RNA, ATP, AMPc,...

**Equilibre quantitatif global** entre les deux familles mais les bases puriques sont recyclées  $\Rightarrow$  synthèse des Pyr  $\gg$  synthèse des Pur

# Composants élémentaires des Ac. Nucléiques

acide phosphorique	oses	bases azotées
$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{O} = \text{P} - \text{OH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	 <p><math>\beta</math>-D-ribofuranose</p>	<p><b>puriques</b></p>  <p><b>adénine</b> (6-aminopurine)</p>  <p><b>guanine</b> (2-amino-6-oxypurine)</p>
	 <p><math>\beta</math>-D-2'-désoxyribofuranose</p>	<p><b>pyrimidiques</b></p>  <p><b>cytosine</b> (2-oxy-4-aminopyrimidine)</p>  <p><b>thymine</b> (2,4-dioxy-5-méthylpyrimidine)</p>  <p><b>uracile</b> (2,4-dioxypyrimidine)</p>

# Nomenclature A.N.

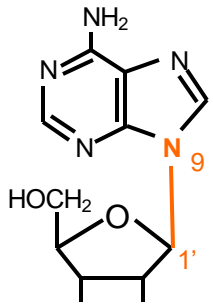
## ARN

Base azotée	Ribonucléoside	Ribonucléotide (ribonucléoside 5'-monophosphate)
<b>Purique</b>		
adénine	adénosine (A)	acide 5'-adénylique / adénosine 5'-monophosphate (AMP)
guanine	guanosine (G)	acide 5'-guanylique / guanosine 5'-monophosphate (GMP)
<b>Pyrimidique</b>		
cytosine	cytidine (C)	acide 5'-cytidylique / cytidine 5'-monophosphate (CMP)
uracile	uridine (U)	acide 5'-uridylique / uridine 5'-monophosphate (UMP)

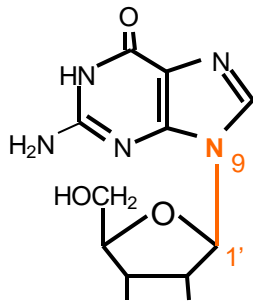
## ADN

Base azotée	Déoxyribonucléoside	Déoxyribonucléotide (déoxyribonucléoside 5'-monophosphate)
<b>Purique</b>		
adénine	désoxyadénosine (dA)	acide 5'-désoxyadénylique désoxyadénosine 5'-monophosphate (dAMP)
guanine	désoxyguanosine (dG)	acide 5'-désoxyguanylique désoxyguanosine 5'-monophosphate (dGMP)
<b>Pyrimidique</b>		
cytosine	désoxycytidine (dC)	acide 5'-désoxycytidylique désoxycytidine 5'-monophosphate (dCMP)
thymine	désoxythymidine (dT)	acide 5'-désoxythymidylique désoxythymidine 5'-monophosphate (dTMP)

## A. Nucléosides

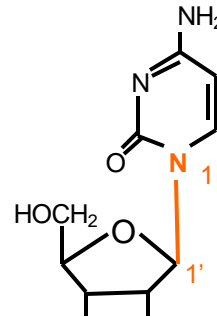


Adénosine = **A**

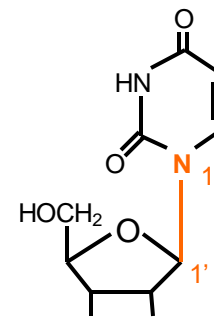


Guanosine = **G**

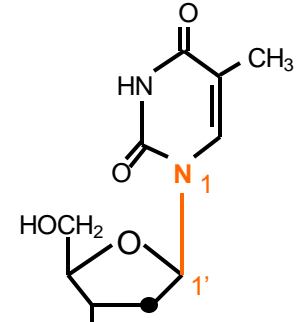
liaison N-β osidique



Cytidine = **C**

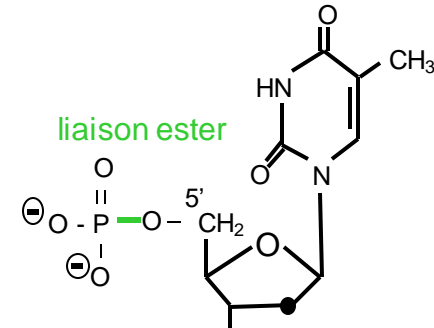
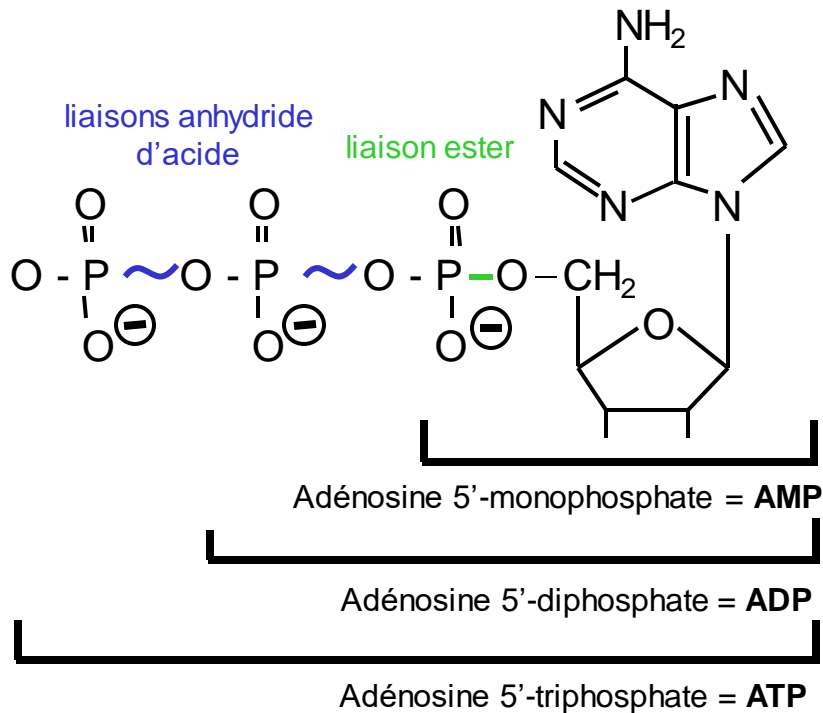


Uridine = **U**

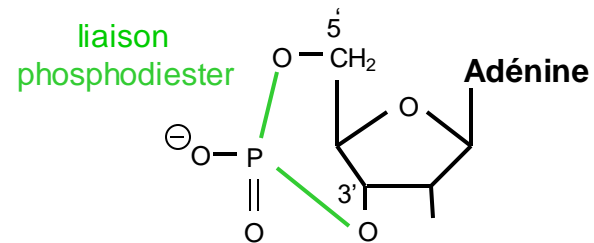


désoxythymidine = **dT**

## B. Nucléotides



désoxythymidine 5'-monophosphate = **dTMP**



Adénosine 3'-5' monophosphate cyclique = **AMPc**

# I Biosynthèse des nucléotides pyrimidiques.

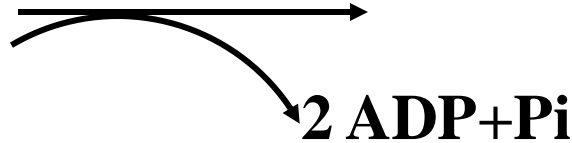
## 1) Etape préliminaire : synthèse du **carbamyl P**

Etape limitante ++++

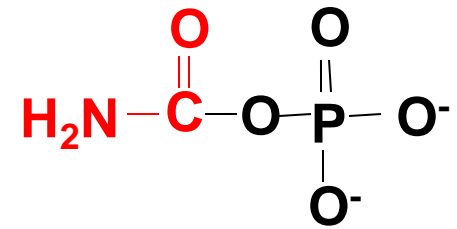
L'enzyme : la Carbamyl P synthétase II : très différente de celle de l'Uréogénèse

**Glutamine**

+  
2 ATP  
+  
HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>



2 ADP + Pi



**Carbamylphosphate**

### Synthèse des PYR:

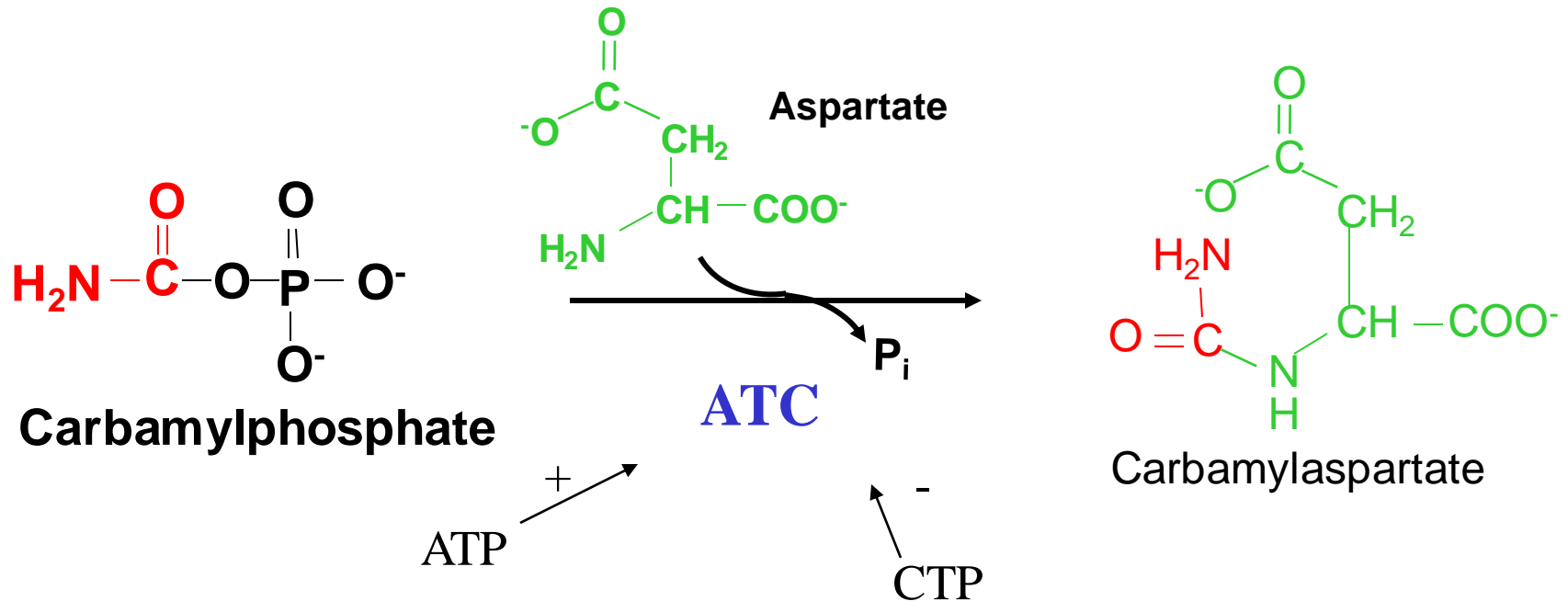
- ubiquitaire, cytoplasmique
- le NH<sub>2</sub> provient de la GLU-NH<sub>2</sub>
- activée par 5' PRPP et nucléotides puriques
- inhibée par UMP
- chez les mammifères : lieu de régulation prédominantes / aux réactions en aval

### Uréogénèse :

- mitochondrie, foie
- le NH<sub>3</sub> provient de NH<sub>3</sub>
- activée par Acétyl-GLU

## 2) Aspartate transcarbamylase

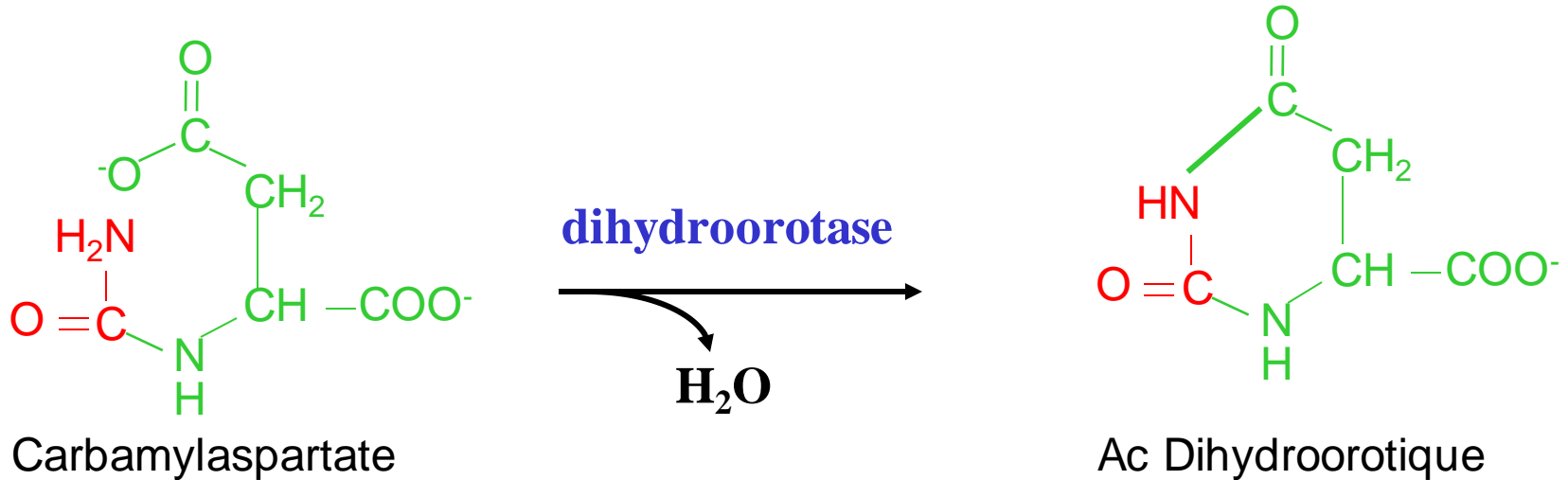
combinaison à l'ac. Aspartique pour former l'acide carbamylaspartique



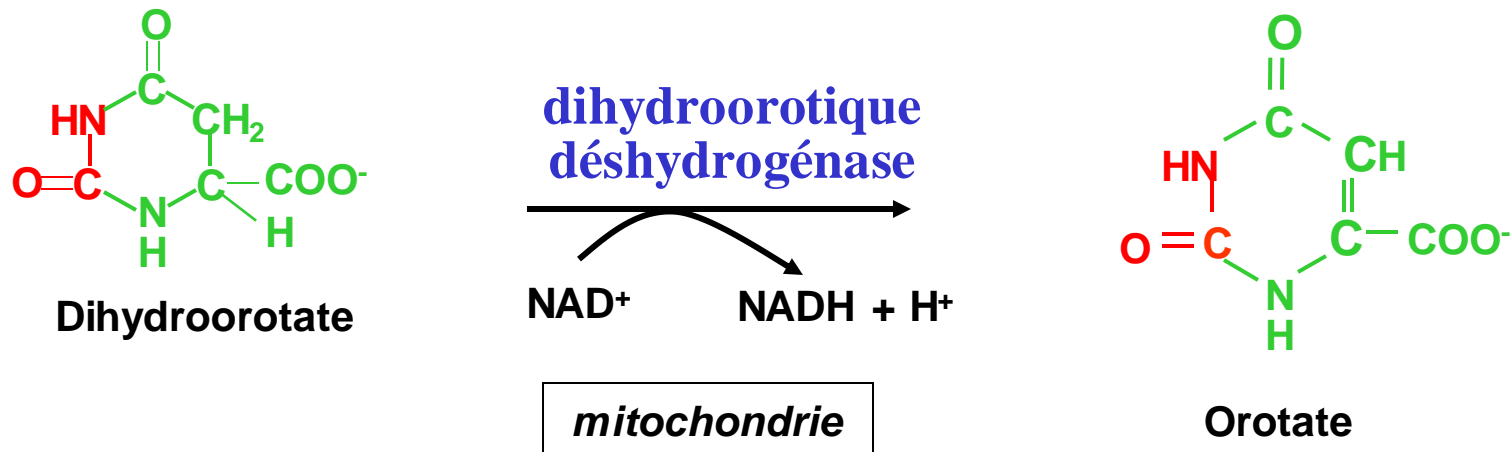
*L'Aspartate transcarbamylase* ++ est un enzyme allostérique dont l'inhibiteur spécifique est le CTP et son activateur l'ATP



### 3) *dihydroorotase*: fermeture du cycle par déshydratation



4) En présence de NAD, la *dihydroorotique déshydrogénase* forme l'acide orotique

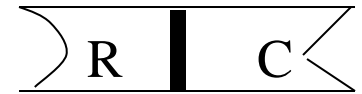


## 5) Formation du nucléotide

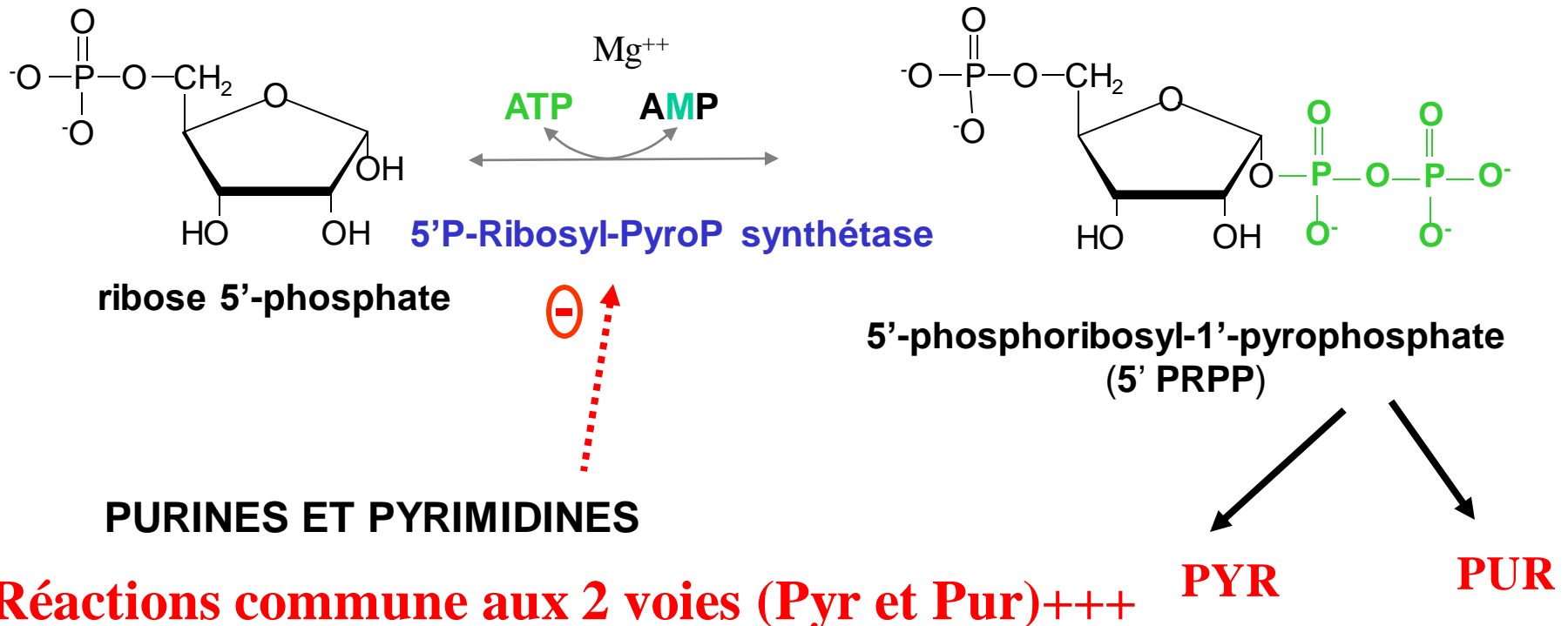
### a) Formation du PRPP (5' Phosphoribosyl-1-PyroP)

Le PRPP est synthétisé à partir du ribose P par une « **kinase inhabituelle** » avec transfert du PyroP et non d'un phosphate : la **PRPP synthétase** : enzyme allostérique à 2 domaines

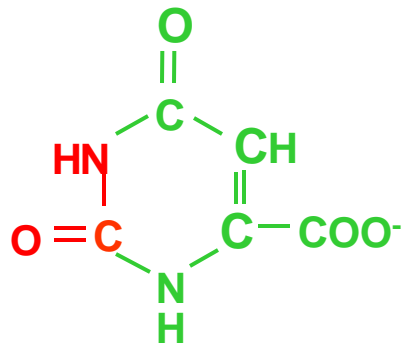
Régulateur (changements allostériques) et Catalytique



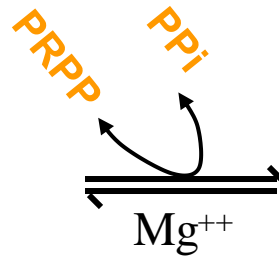
NB : des mutations sur les chaînes R et C ont été décrites, toutes conduisent à un hyperfonctionnement  $\Rightarrow$  accumulation d'acide urique.



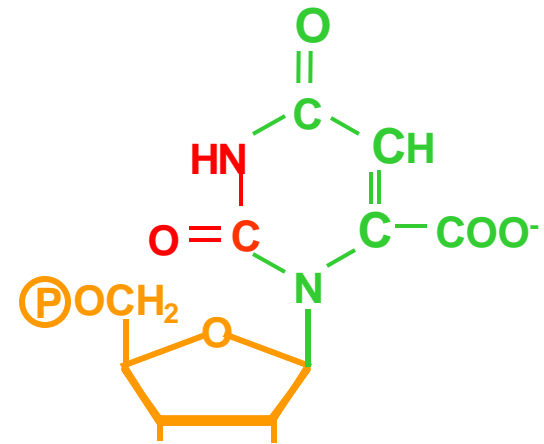
b) le PRPP se combine à l'acide orotique sous l'action de l'orotate phosphoribosyl transférase  $\Rightarrow$  **Orotidine 5'-phosphate** (ou acide orotydilique)



Orotate



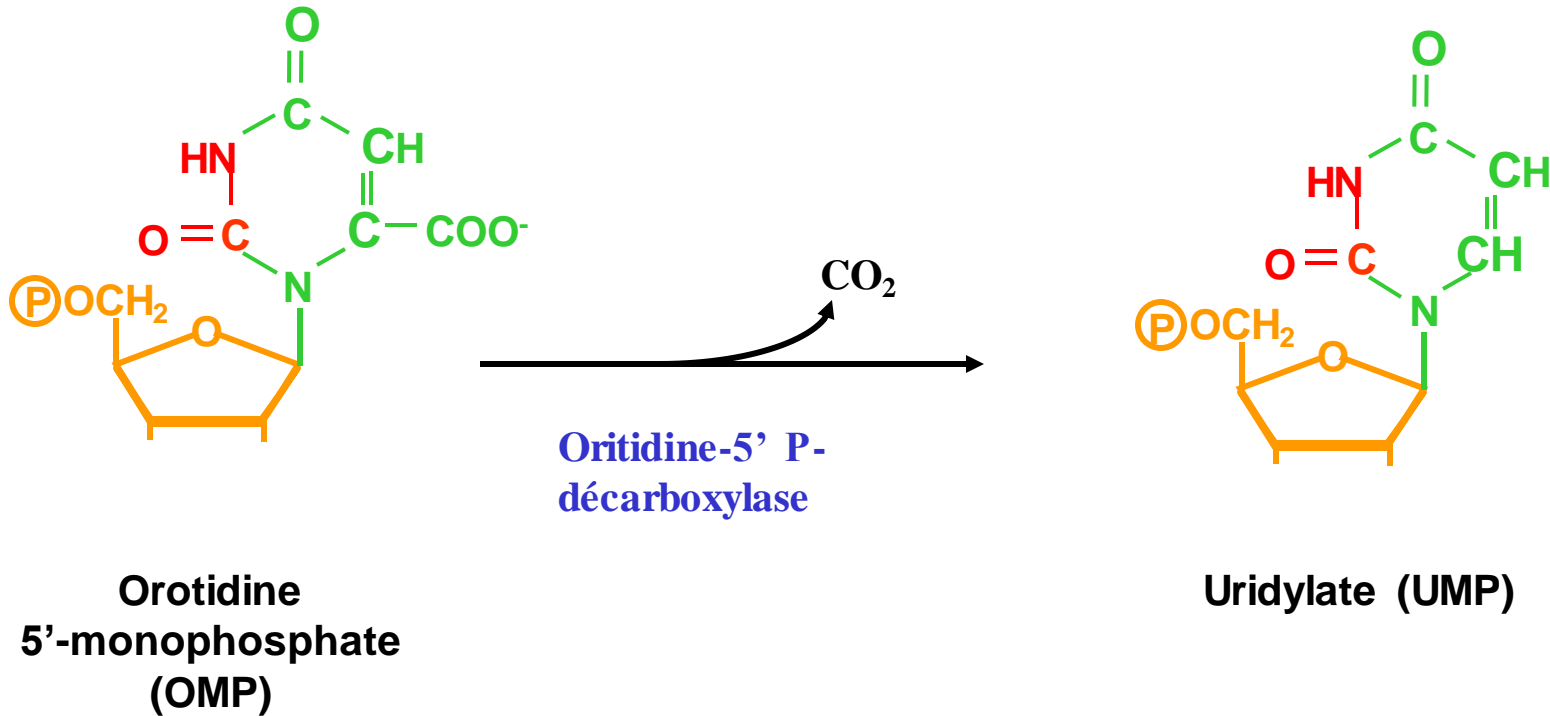
**orotate phosphoribosyl  
transférase**



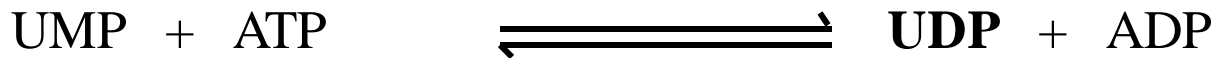
**Orotidine  
5'-monophosphate  
(OMP)**

NB : L'oroticacidurie : maladie héréditaire  $\Rightarrow$  calculs urinaires d'acide orotique accumulés : déficit en orotate phosphoribosyl transferase

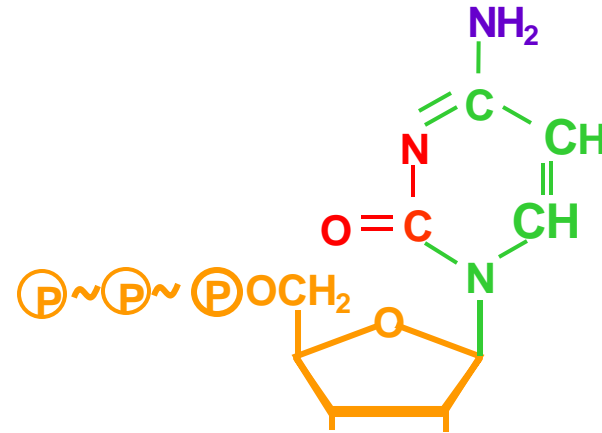
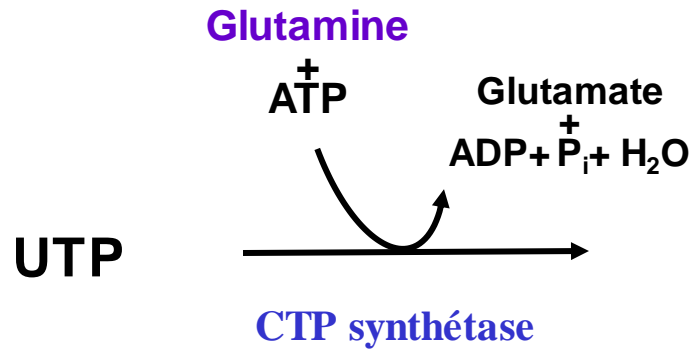
b) Décarboxylation irréversible de l'acide orotidyle  $\Rightarrow$   
UMP (acide uridylique ou Uridine - 5P)



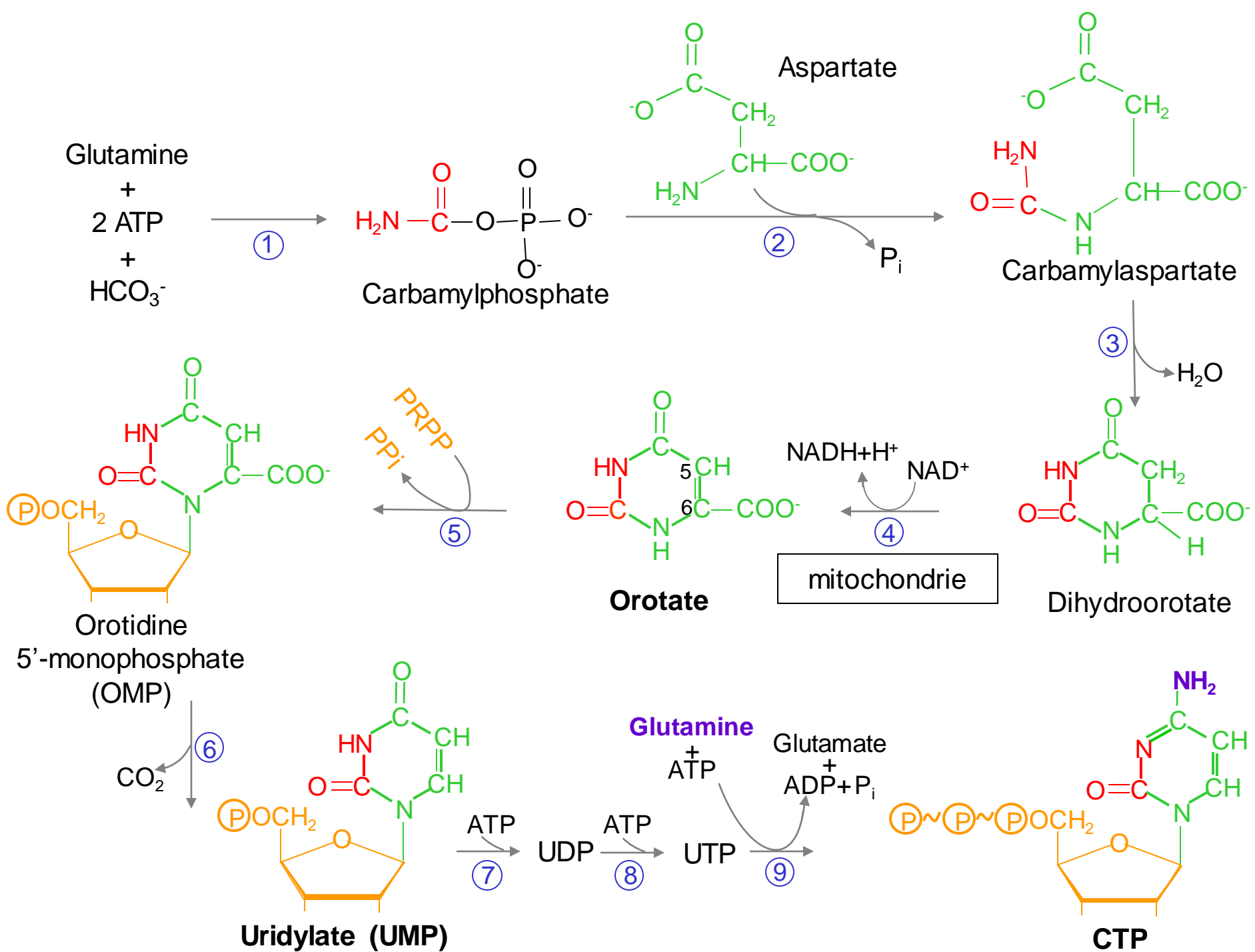
L'UMP est alors 2 fois phosphorylé par des **kinases non spécifiques** pour donner l'UTP



c) l'UTP est transformé en CTP (cytidine Tri Phosphate par amination à partir de la glutamine par animation en C<sub>6</sub>) :



**Cytidine Tri-Phosphate (CTP)**



# Biosynthèse *de novo* des Pyrimidines : les enzymes

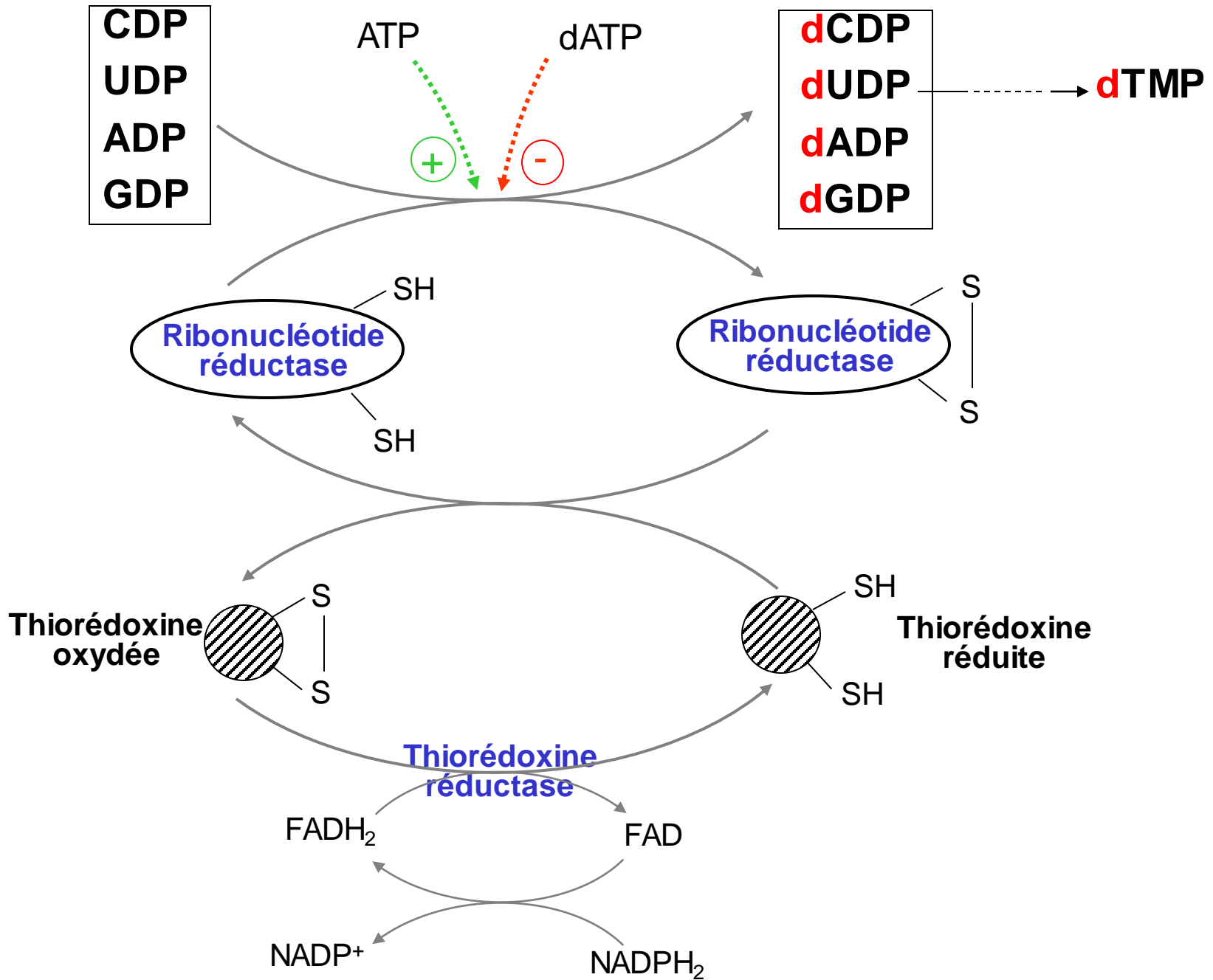
- 1) Carbamyl phosphate synthétase II
  - 2) Aspartate transcarbamylase
  - 3) Dihydroorotase
  - 4) Dihydroorotate déshydrogénase
  - 5) Orotate phosphoribosyltransférase
  - 6) Orotidylate décarboxylase
  - 7) Kinase
  - 8) Kinase
  - 9) CTP désaminase
- } **CAD: complexe multienzymatique**

## d) Biosynthèse de la *Thymidine*

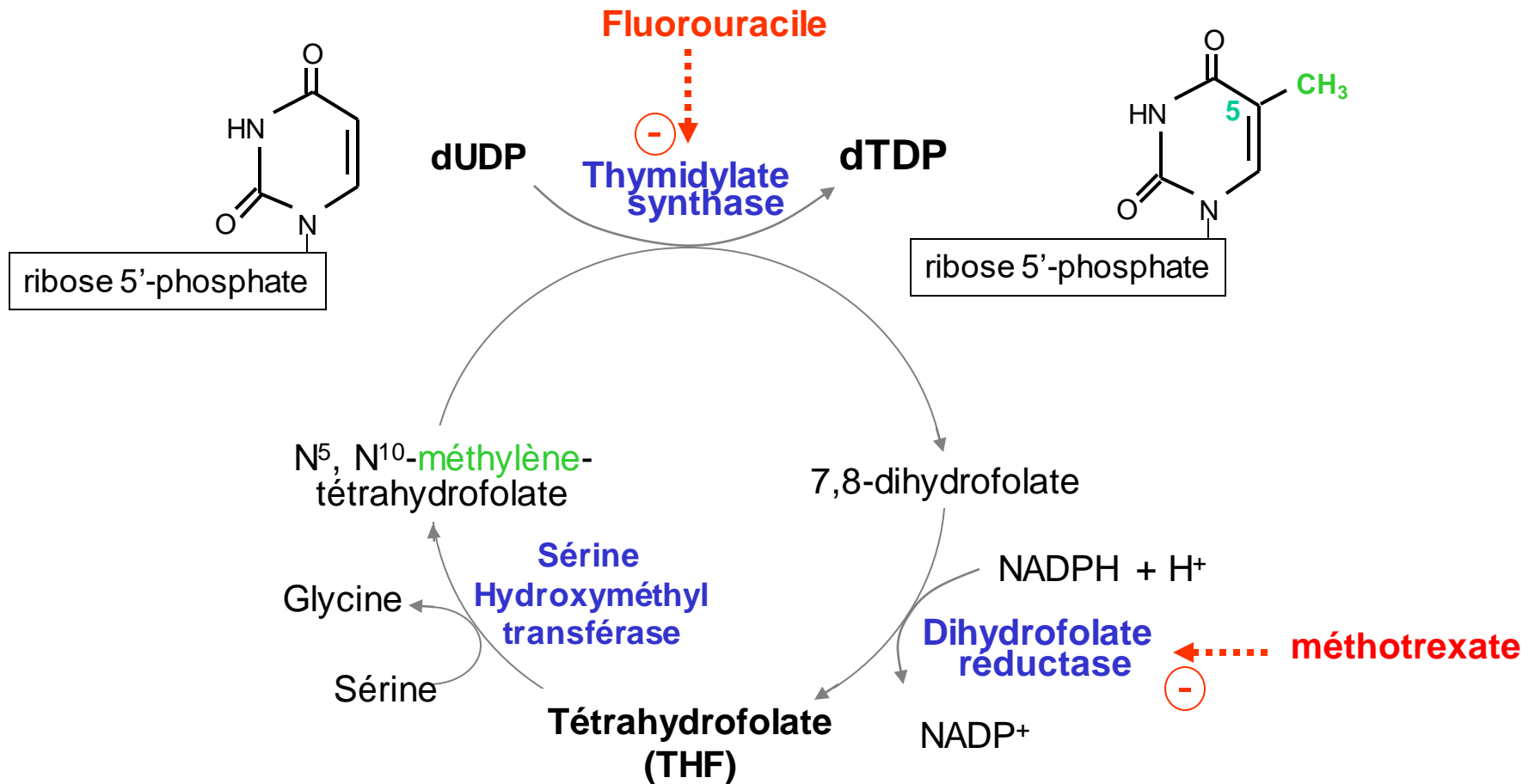
• **Réactions d'interconversions:** n'existant que dans l'ADN, elle n'est synthétisée qu'à partir de **désoxy**ribonucléotides : les ribonucléotides diphosphorylés (ex UDP) sont transformés en désoxyribonucléotides (dUDP) par réduction du ribose en 2' par le système *Thiorédoxine-réductase / ribonucléotide réductase*

• **Puis biosynthèse de la Thymidine** par apport de  $\text{CH}_3$  par le THF sur le dUDP



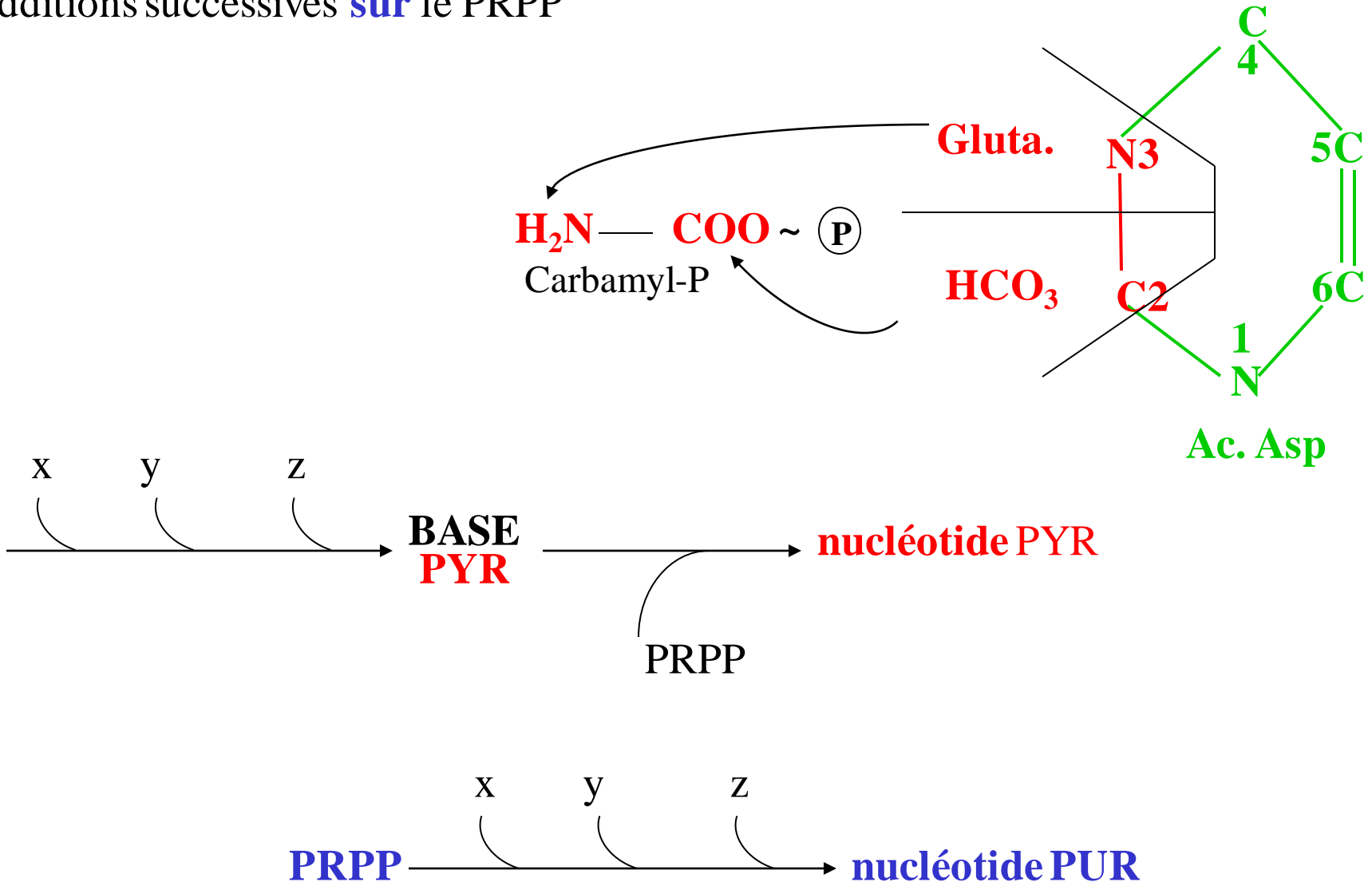


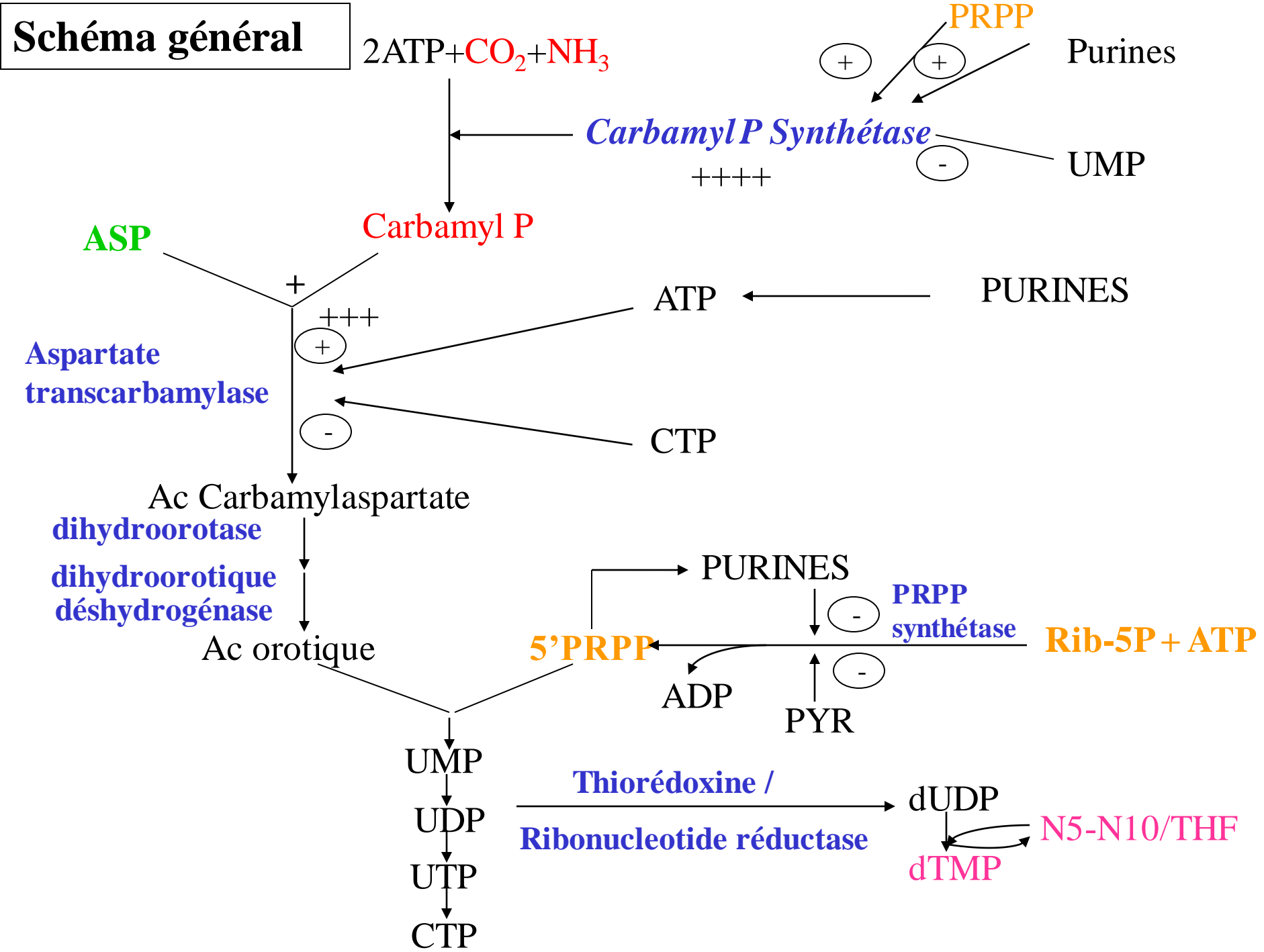
# Biosynthèse de la (désoxy)thymidine par apport de CH<sub>3</sub> par le THF sur le dUDP et anticancéreux



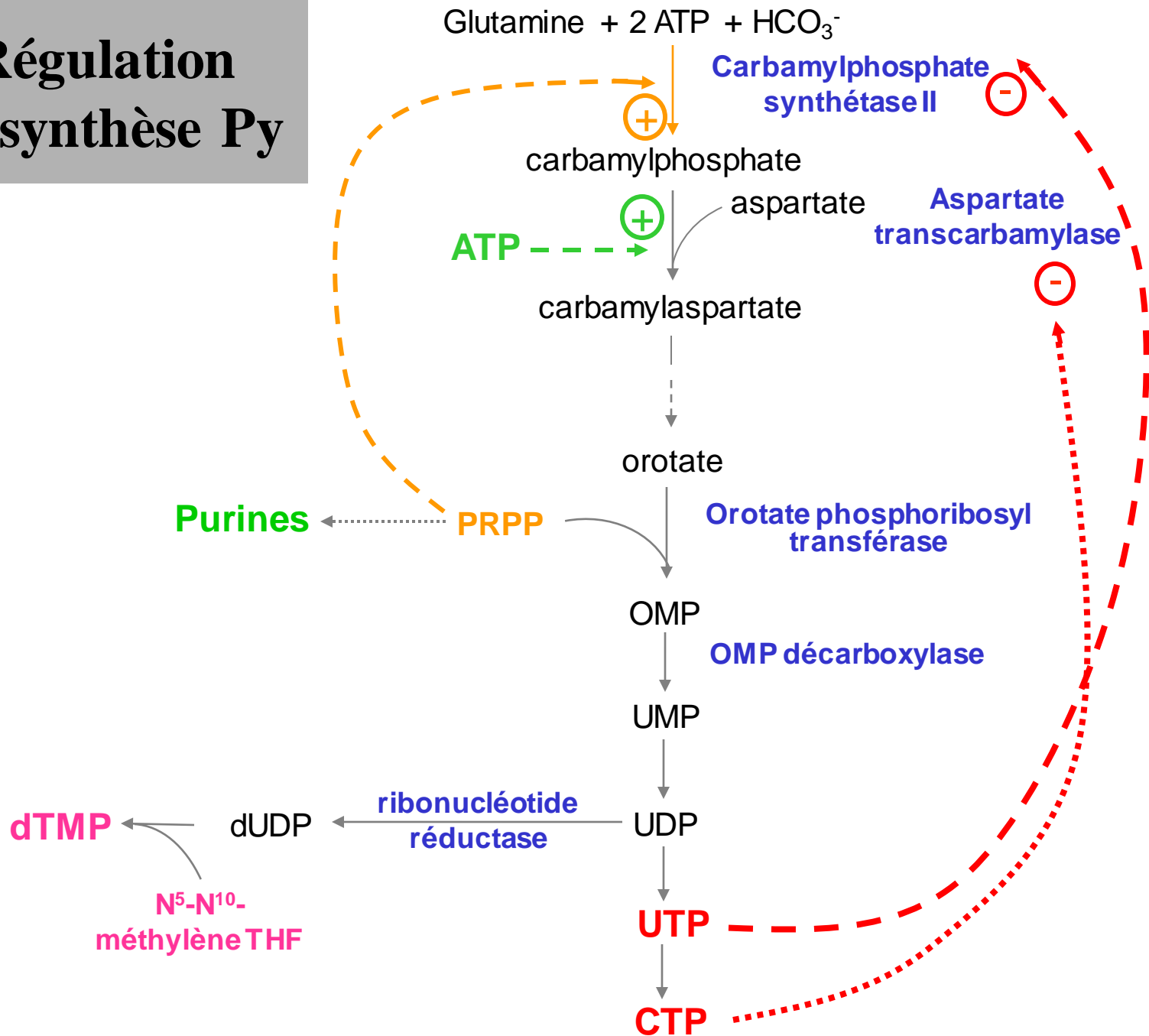
## 6) Origine des atomes du noyau pyrimidique

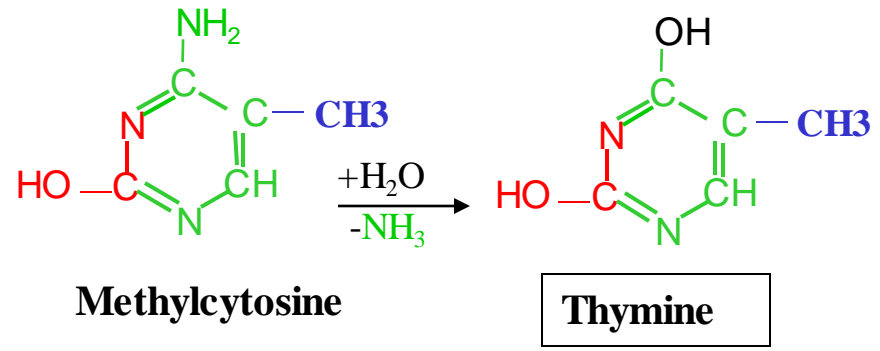
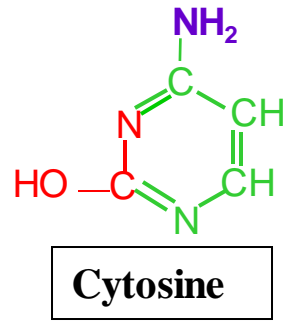
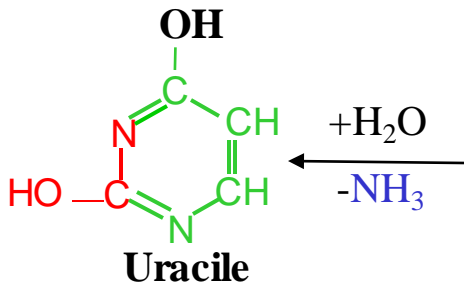
La synthèse du **noyau pyrimidique** est donc complète (Ac Orotique) **avant** l'addition du PRPP, à la différence des **bases Puriques** où la biosynthèse du noyau se réalise par additions successives **sur** le PRPP





# Régulation biosynthèse Py





## II. Catabolisme des bases pyrimidiques

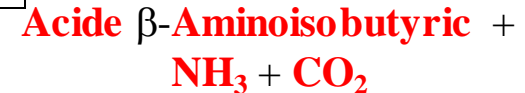
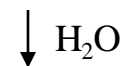
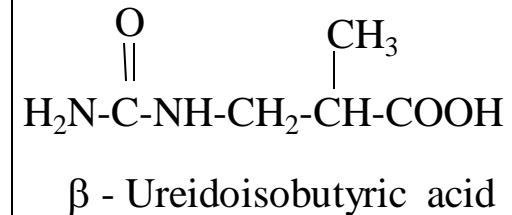
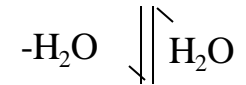
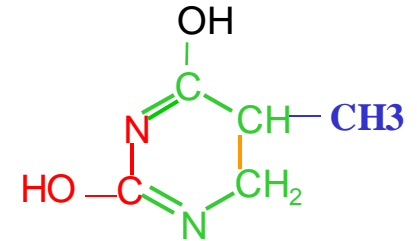
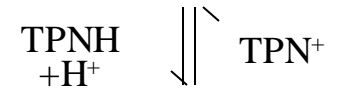
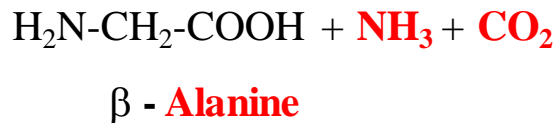
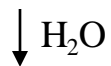
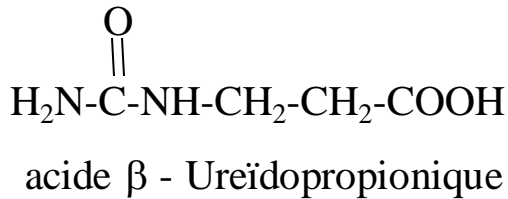
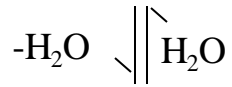
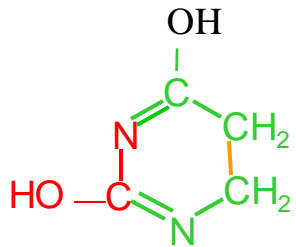
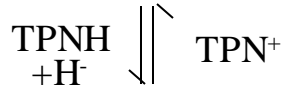
\* Pas d'accumulation de déchets issus des Pyr chez l'homme.

\* (Méthyl)Cytosine transformée(s) par hydrolyse/désaminante

\* U et T ont un catabolisme commun :

- réduction de la double liaison en 5-6
- ouverture du cycle entre NH<sub>3</sub> et C<sub>4</sub>

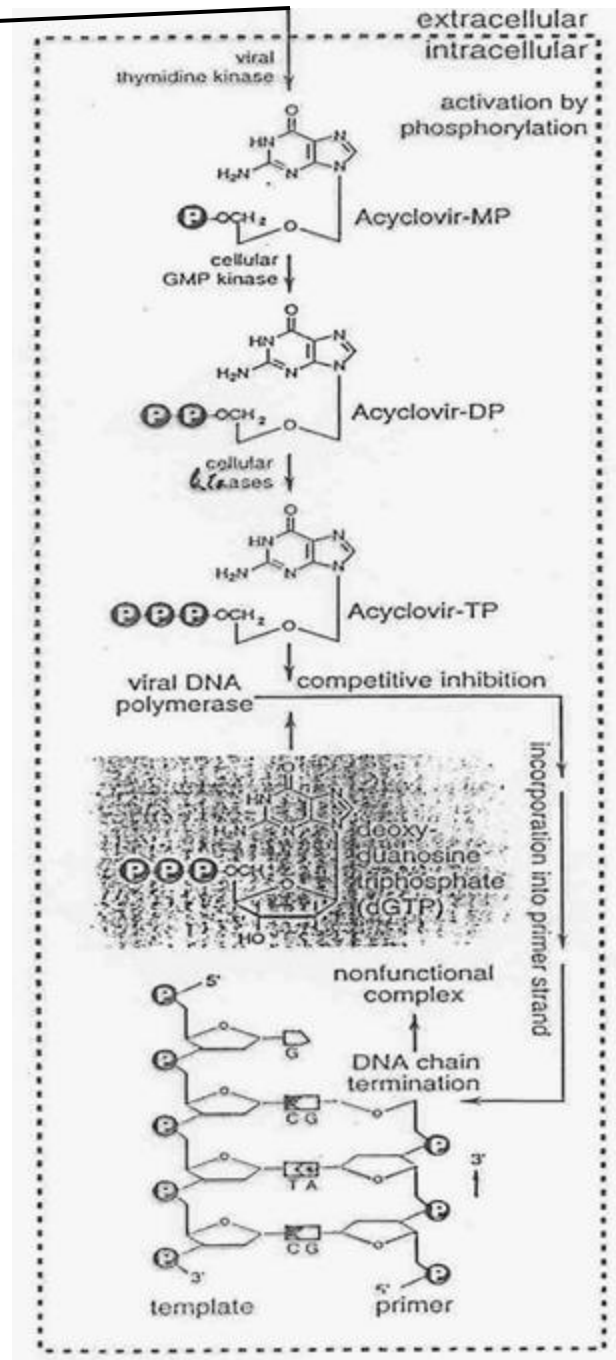
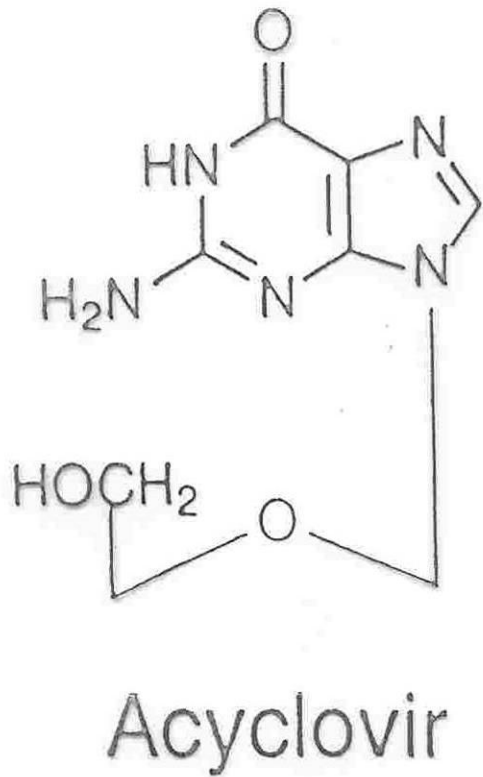
- Les produits finaux sont NH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>, l'alanine (pour U et C) et l'acide aminoisobutyrique (pour T) qui sera transformé en acide méthylmalonique (⇒ cf métab des AG/nombres impairs de carbones)



# Erreur Innée du métabolisme des pyrimidines

- **L'Acidurie Orotique :**
  - Déficience (autosomique et récessive) en *orotate phosphoribosyltransférase* et *orotidylate décarboxylase* ➡ anémie mégaloblastique, cristaux d'orotate dans les urines
  - La déficience lève l'inhibition par le CTP de *l'aspartate transcarbamylase*
  - TT : uridine et cytidine pour rétablir le rétrocontrôle

# Anti rétroviral

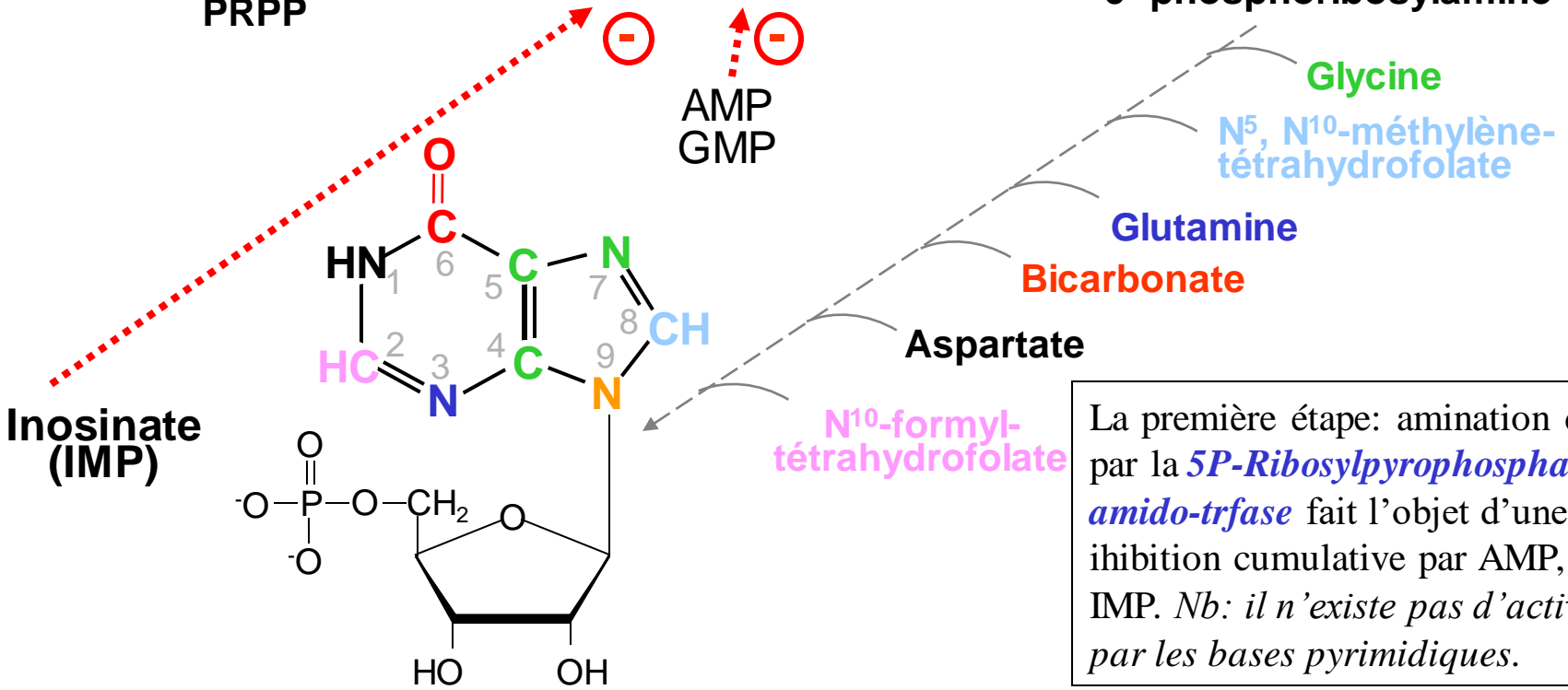
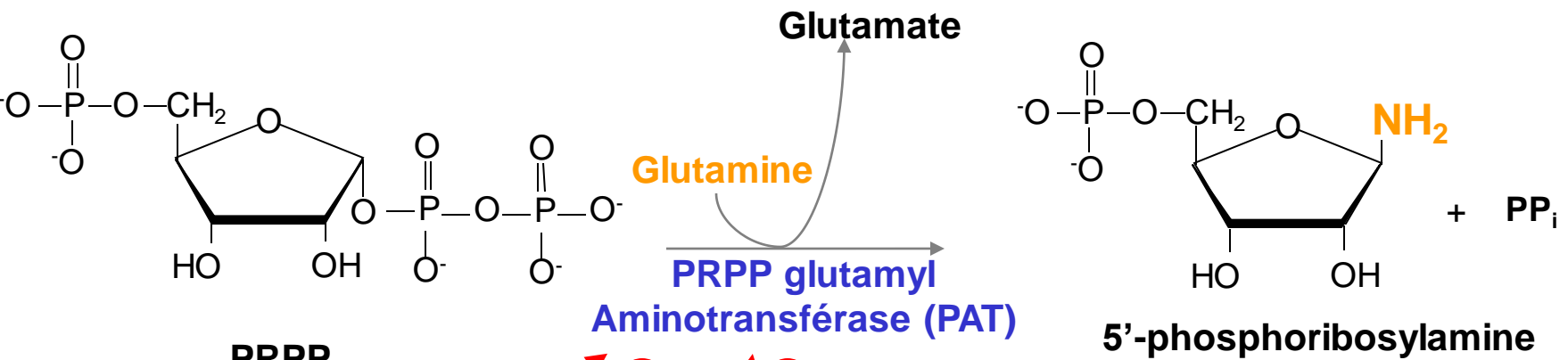




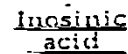
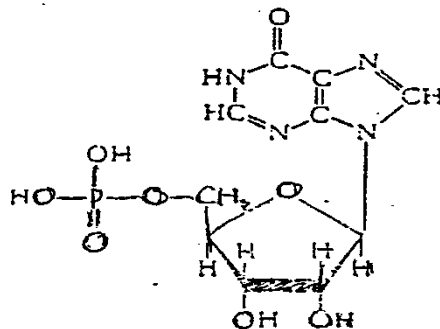
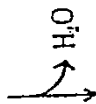
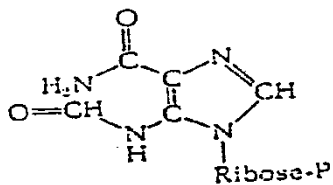
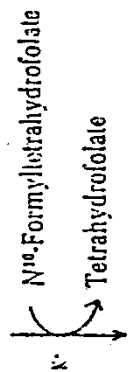
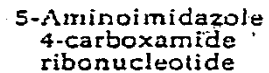
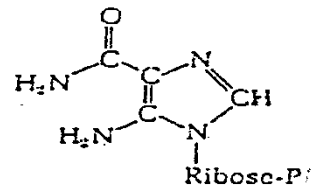
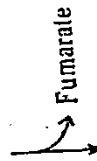
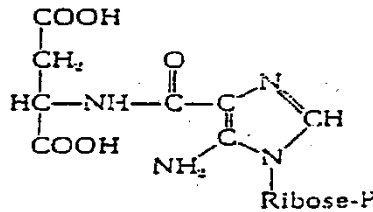
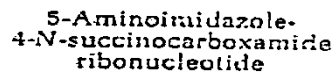
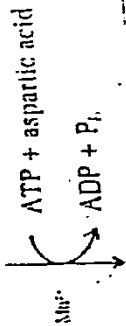
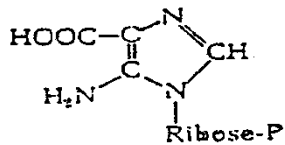
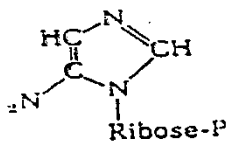
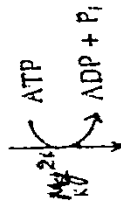
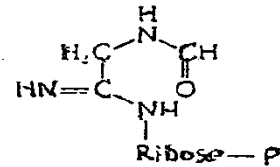
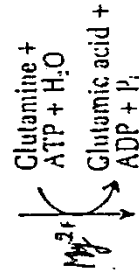
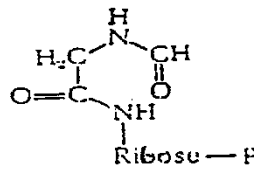
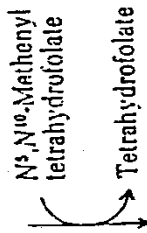
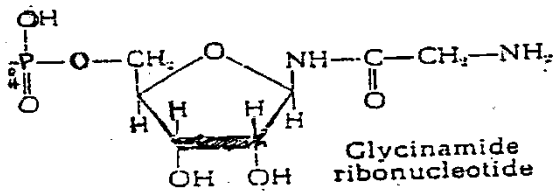
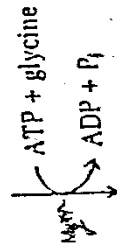
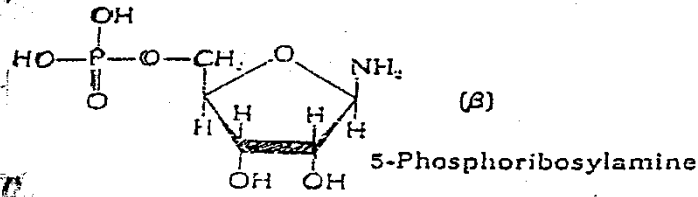
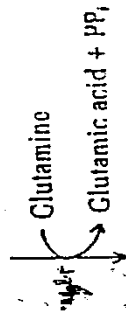
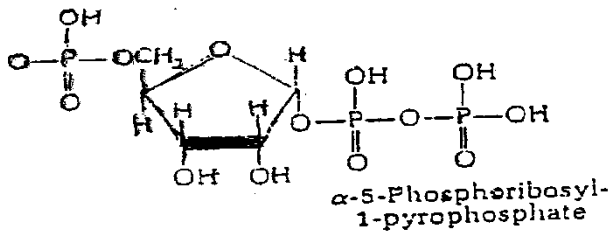
# III Biosynthèse des nucléotides Puriques

## 1) Synthèse de l'IMP (acide Inosinique)

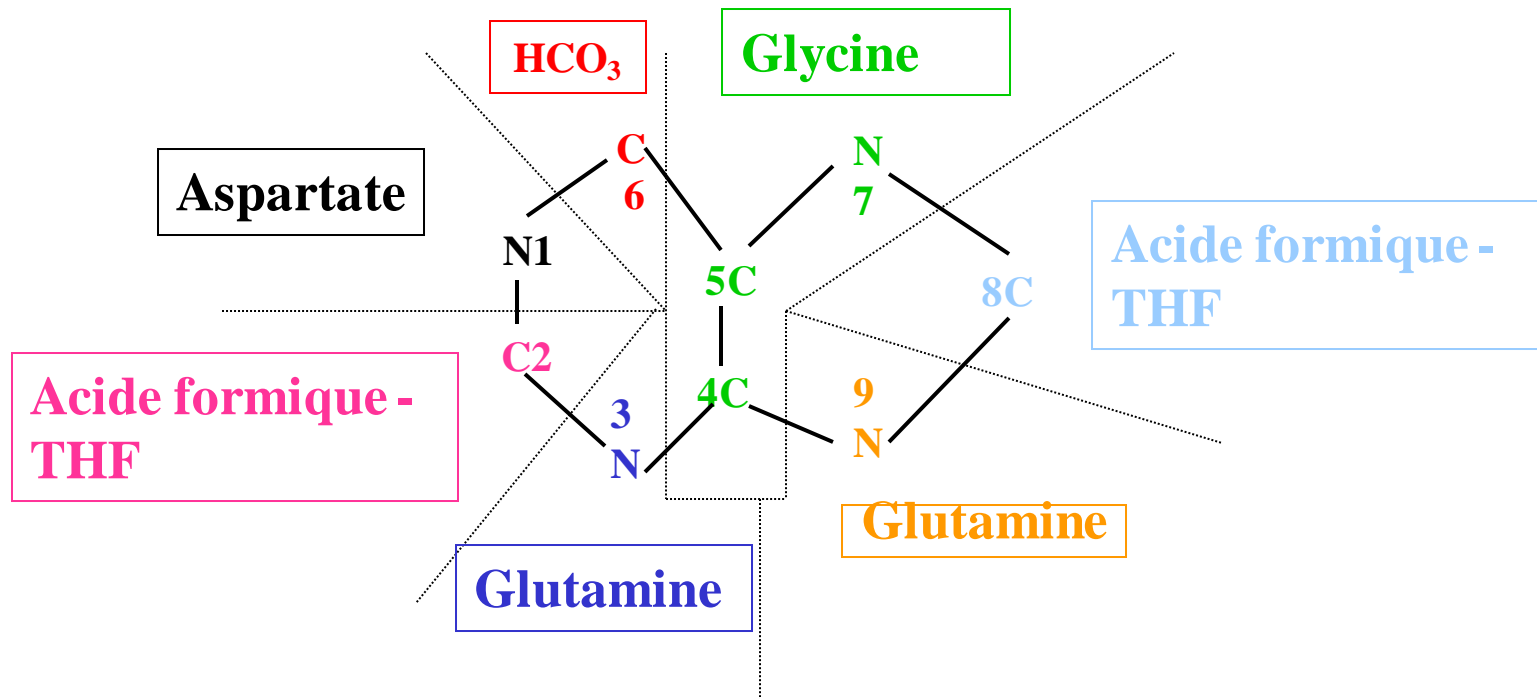
Biosynthèse des nucléotides puriques: **10** étapes dont la première est catalysée par une enzyme allostérique strictement régulée. L'ensemble mène à l'acide Inosinique



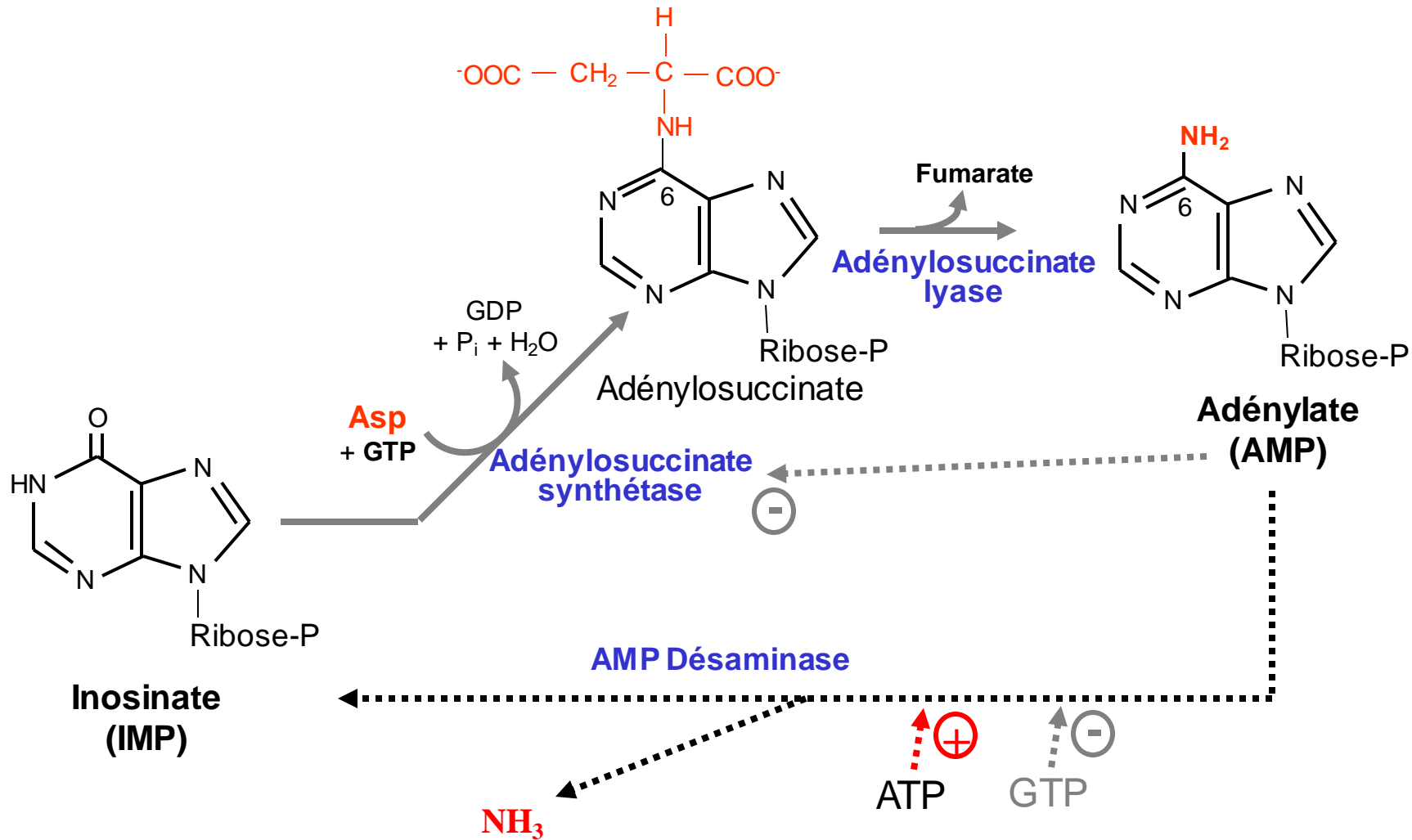
La première étape: amination du PRPP par la *5P-Ribosylpyrophosphate-glut. amido-trfase* fait l'objet d'une rétro-inhibition cumulative par AMP, GMP, et IMP. Nb: il n'existe pas d'activation par les bases pyrimidiques.



- Le nucléotide est constitué d'emblée à partir du PRPP et non après la synthèse du cycle (différent des bases pyr)
- les donneurs d'N sont : **Glutamine (2)**, **Glycine (1)**, **Aspartate (1)**
- Les carbones proviennent de: **Glycine(2)**, **Ac. Formique (2)**, **CO<sub>2</sub> (1)**
- **Origine des atomes du squelette purique :**



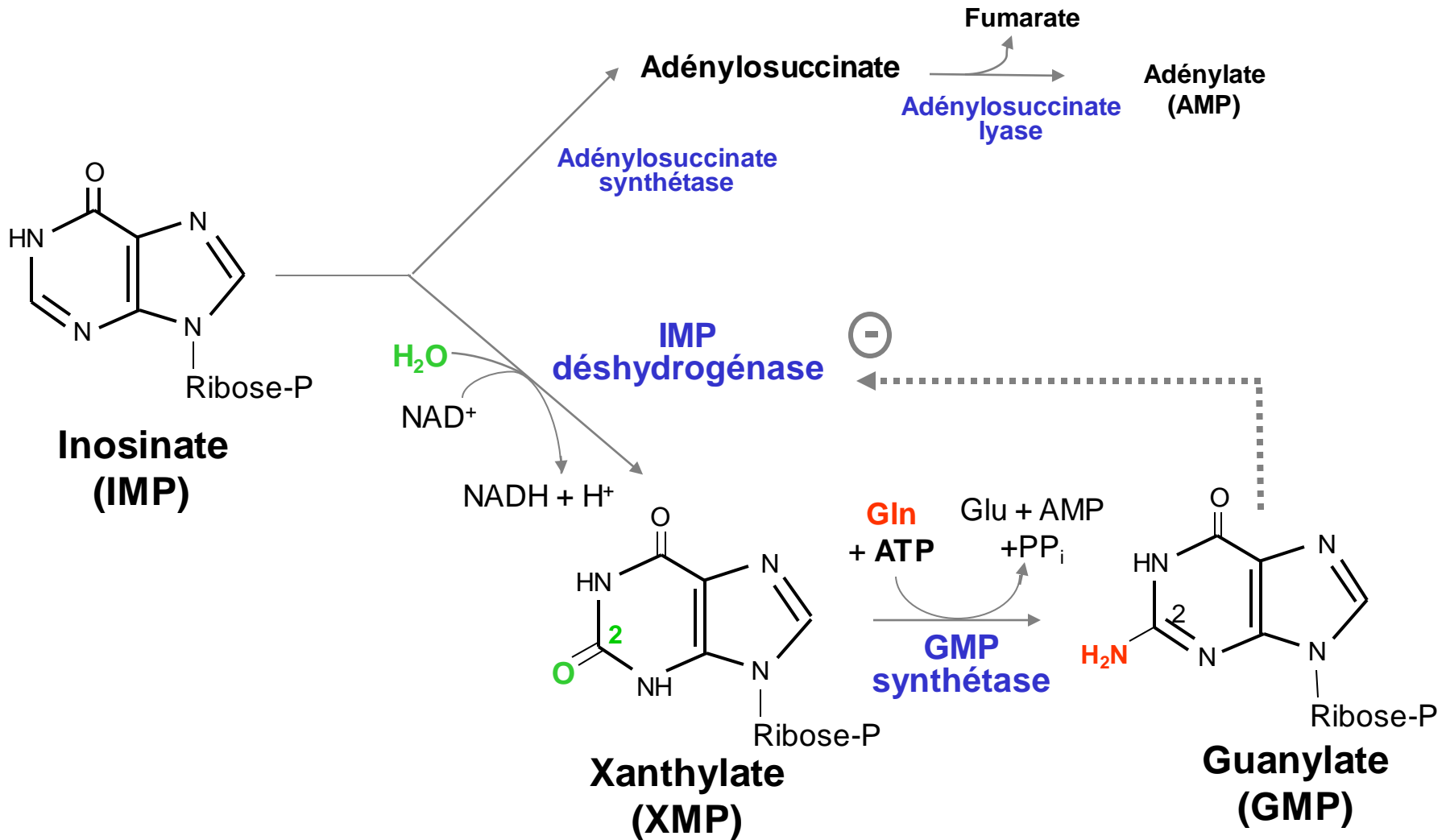
## 2) de l'IMP à l'AMP par amination en C6



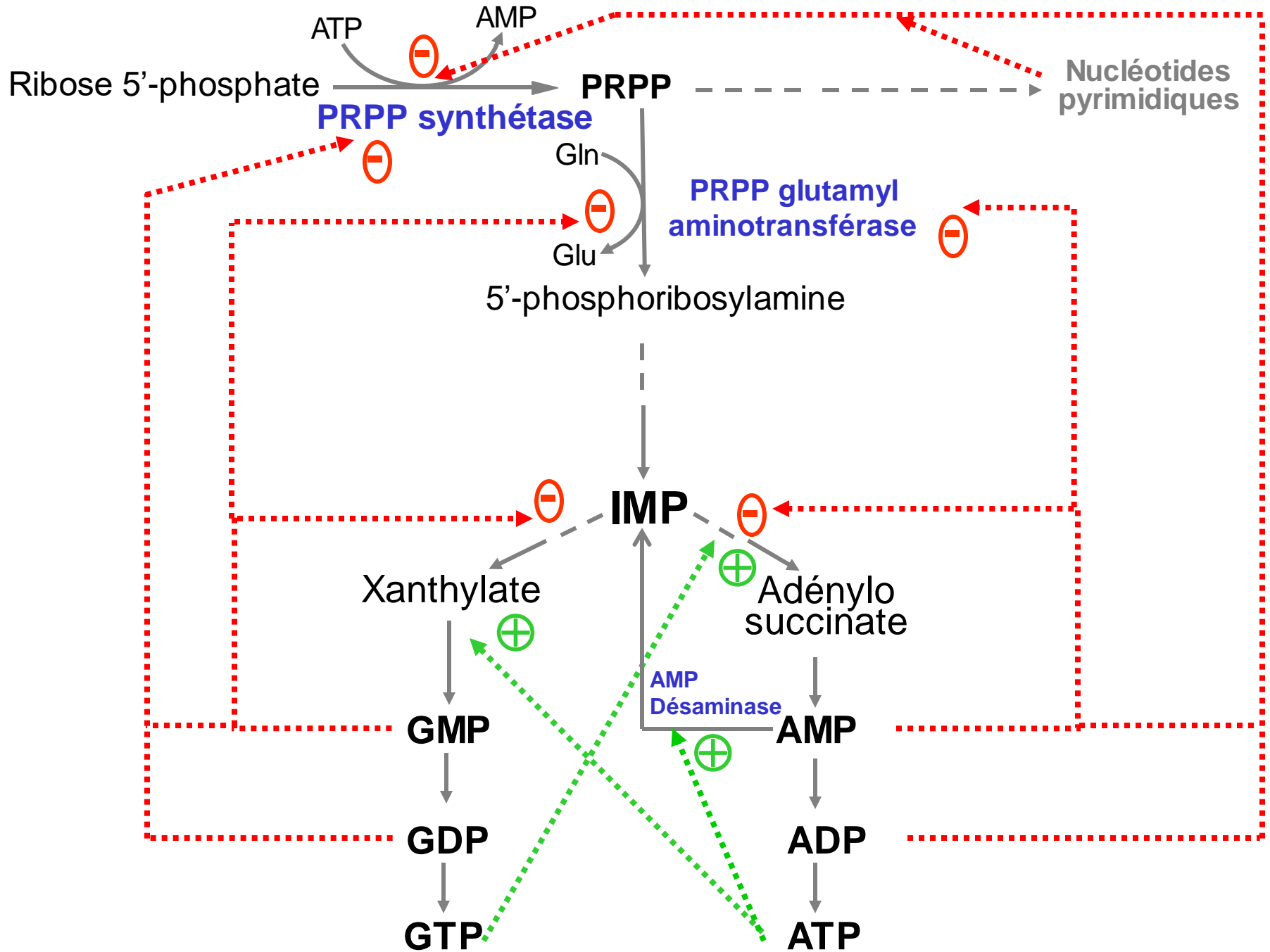
**NB:** en cas d'excès d'ATP, l'activation par l'ATP de l'AMP désaminase régénère l'IMP pour privilégier la synthèse de GTP (+++)

### 3) de l'IMP à l'acide guanylique (GMP) par amination en 2

Après oxydation de l'IMP en Ac Xanthylique (XMP), fixation d'une amine sur le C2 à partir d'une glutamine



## 4) Régulation de la biosynthèse des nucléotides puriques



## Régulation **globale** de la synthèse des nucléotides (**PUR + PYR**)

- synthèse du 5' PRPP fonction : -1) des apports en glucose (Ribose 5P: facteur limitant) + -2) rétroinhibition par les bases Pur. et Pyr.

## Régulation **globale** des **PUR (A+G)**

- feed back - des bases ADP, AMP, ou GTP, GDP sur la **5'PRPP glutamine amino transferase**

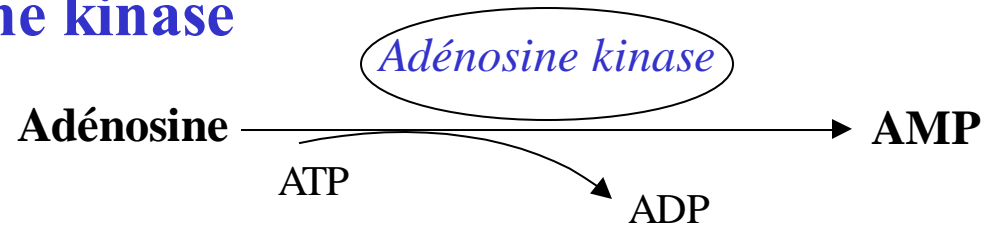
## **Balance entre les Bases Puriques (A/G):** régulation croisée à partir de l'IMP

- un excès de la voie AMP/ADP/ATP => 4 effets :
  - Inhibition de l'adénylo succinate synthétase
  - Activation de l'AMP désaminase
  - Activation de la guanosine monoP synthétase
  - Inhibition de l'APRTase (cf voie recyclage)
- un excès de la voie GMP/GDP/GTP => 4 effets :
  - Inhibition de l'Inosinique déshydrogénase
  - Inhibition de l'AMP désaminase
  - Activation de l'Adénylosuccinate synthétase
  - Inhibition de l'HGPRTase (cf voie recyclage)

**NB: régulation des bases Pyrimidiques : Carbamyl-P-synthétase** (via PRPP; Pur; UMP)

## 5) Recyclage des bases et nucléosides puriques

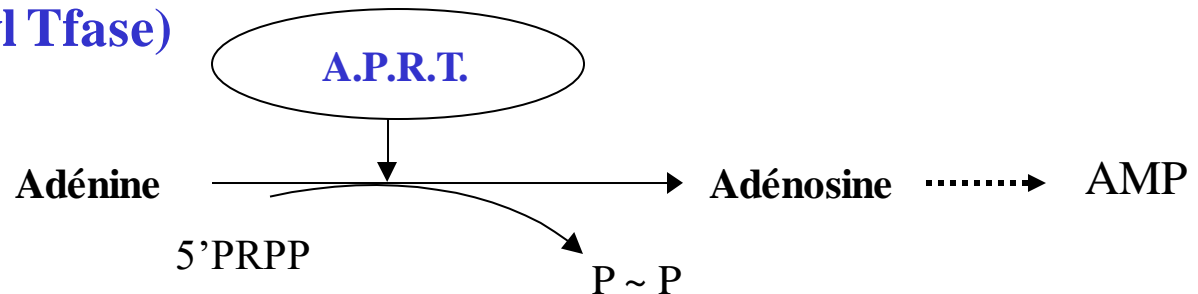
a) La récupération des nucléosides puriques est négligeable : uniquement l'adénoside et la désoxy-adénosine grâce à l'adénosine kinase



En revanche l'adénosine kinase dans les tissus périphériques assure la fonction très importante de resynthèse de l'AMP à partir de l'adénosine qui leur est adressée par le foie.

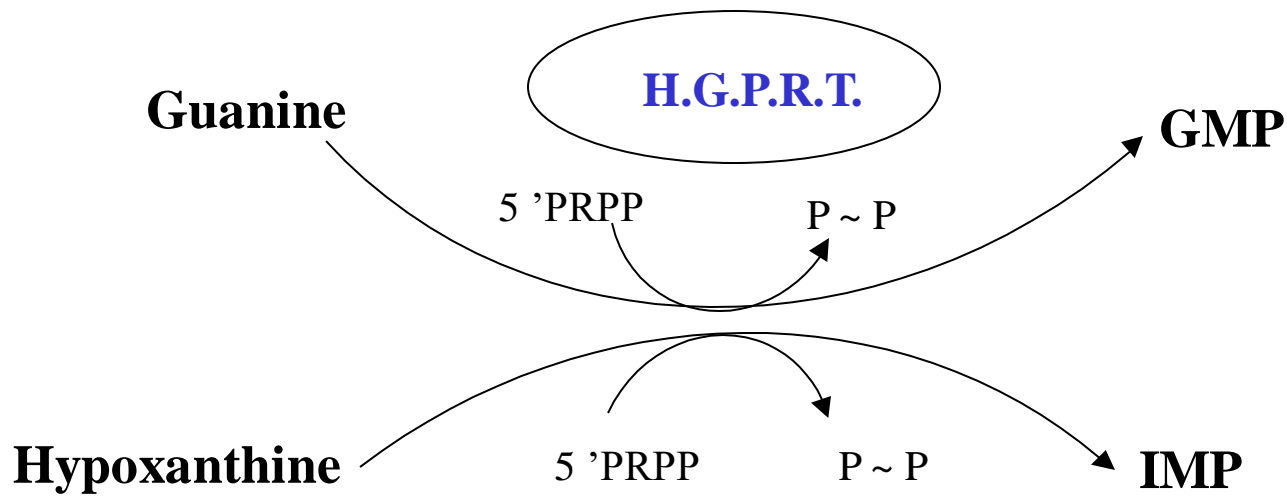
b) Réactions de recyclage des bases puriques (++++):

\* APRT (Adénine-P ribosyl Tfase)



\* HGPRT (Hypoxanthine -Guanine- Phosphoribosyl Tfase)



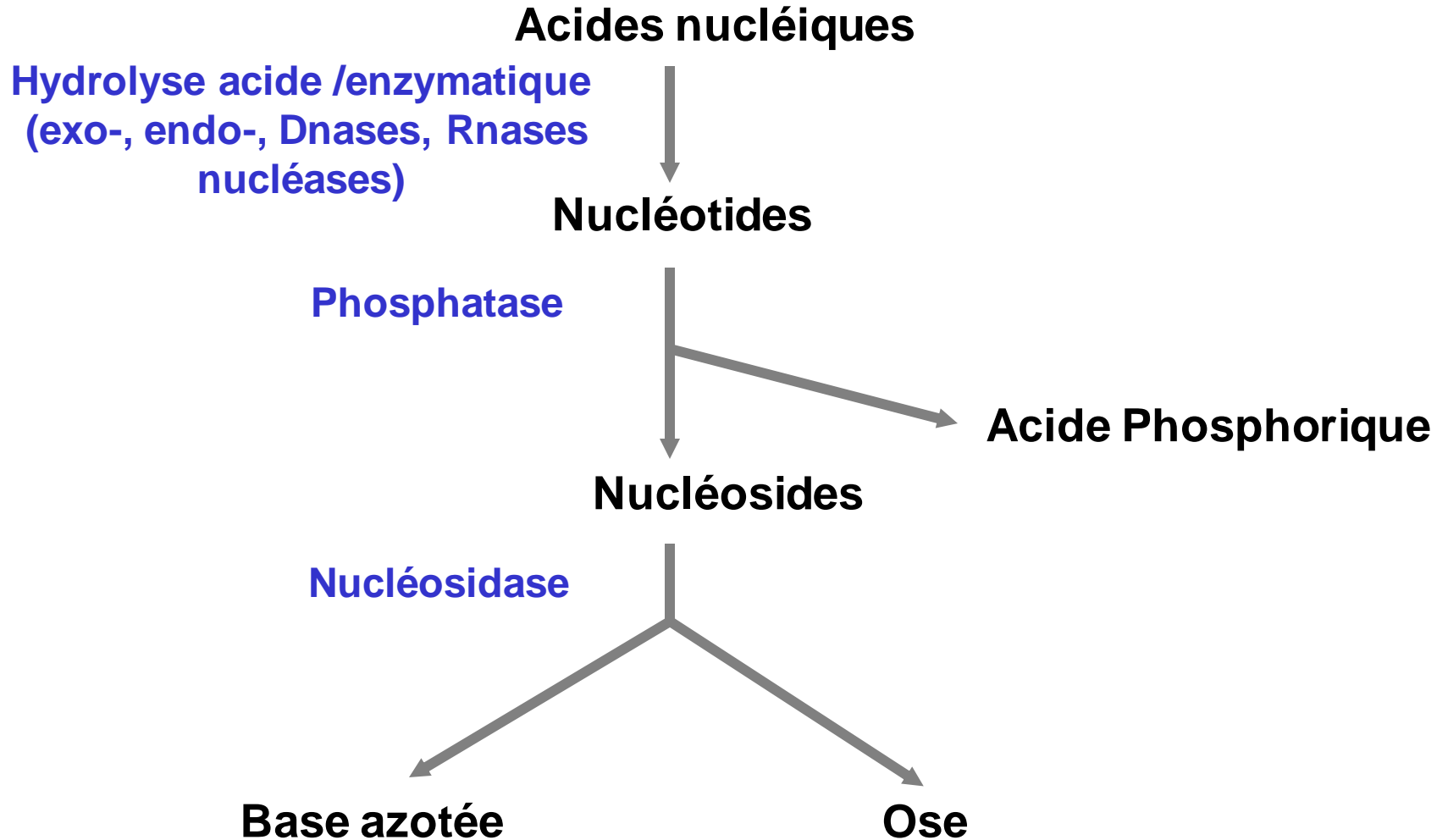


## Conclusions

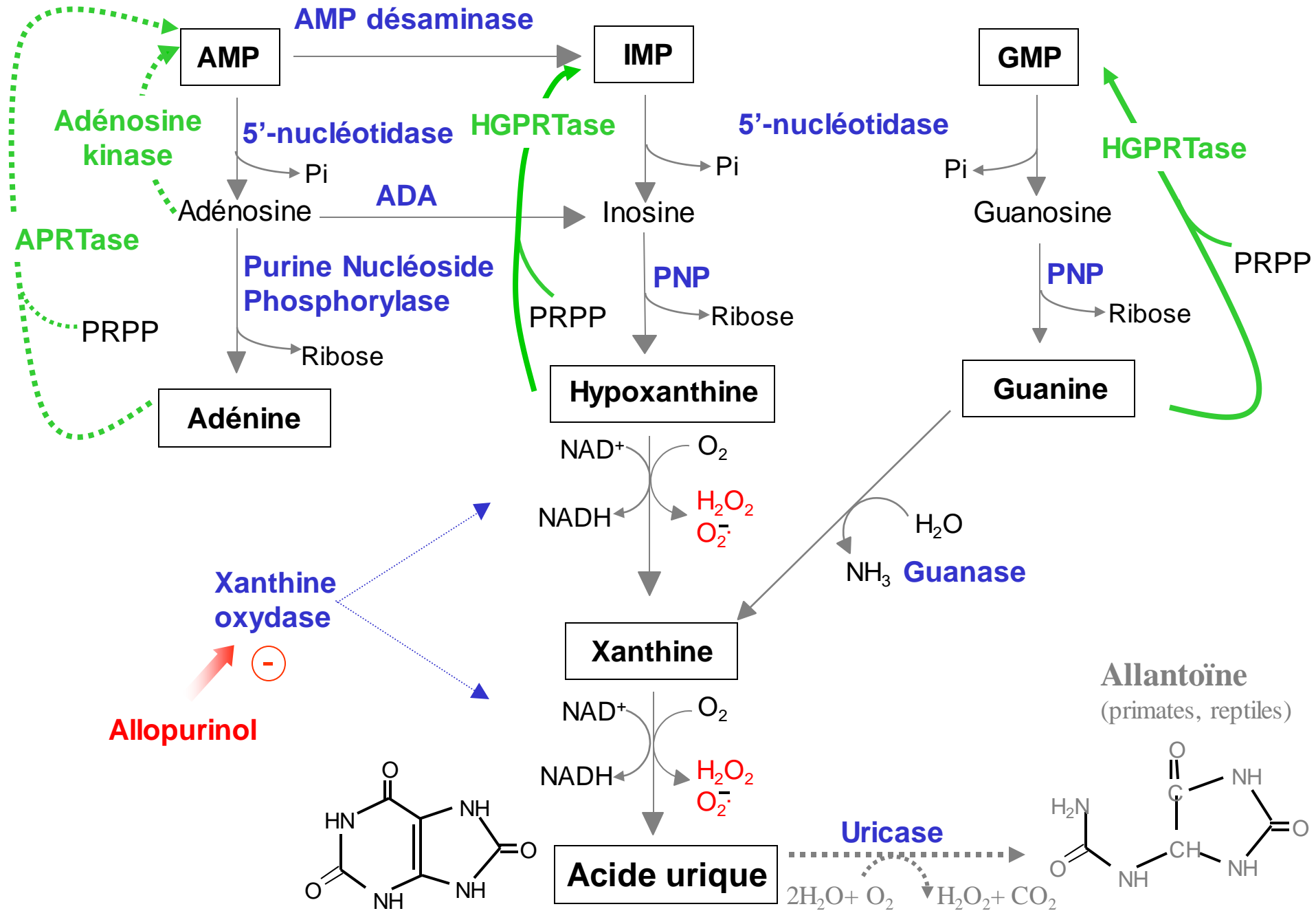
- Les bases pyrimidiques ne sont pas recyclées malgré des besoins identiques => Biosynthèse «*de novo*» des Pyr >>> Pur
- La biosynthèse des Pyr est activée par les Pur mais pas l'inverse
- Le **recyclage** des bases Pur est intense dans les tissus à renouvellement rapide: Lc, érythroblastes, fibroblastes, hépatocytes
- Le **recyclage** génère une importante économie d'énergie: synthèse «*de novo*» d'AMP consomme 7 liaisons riches en énergie, et 8 pour celle de GMP, tandis que le recyclage seulement 2.

# IV. CATABOLISME DES ACIDES NUCLEIQUES & NUCLEOTIDES

## -1) Catabolisme des acides nucléiques

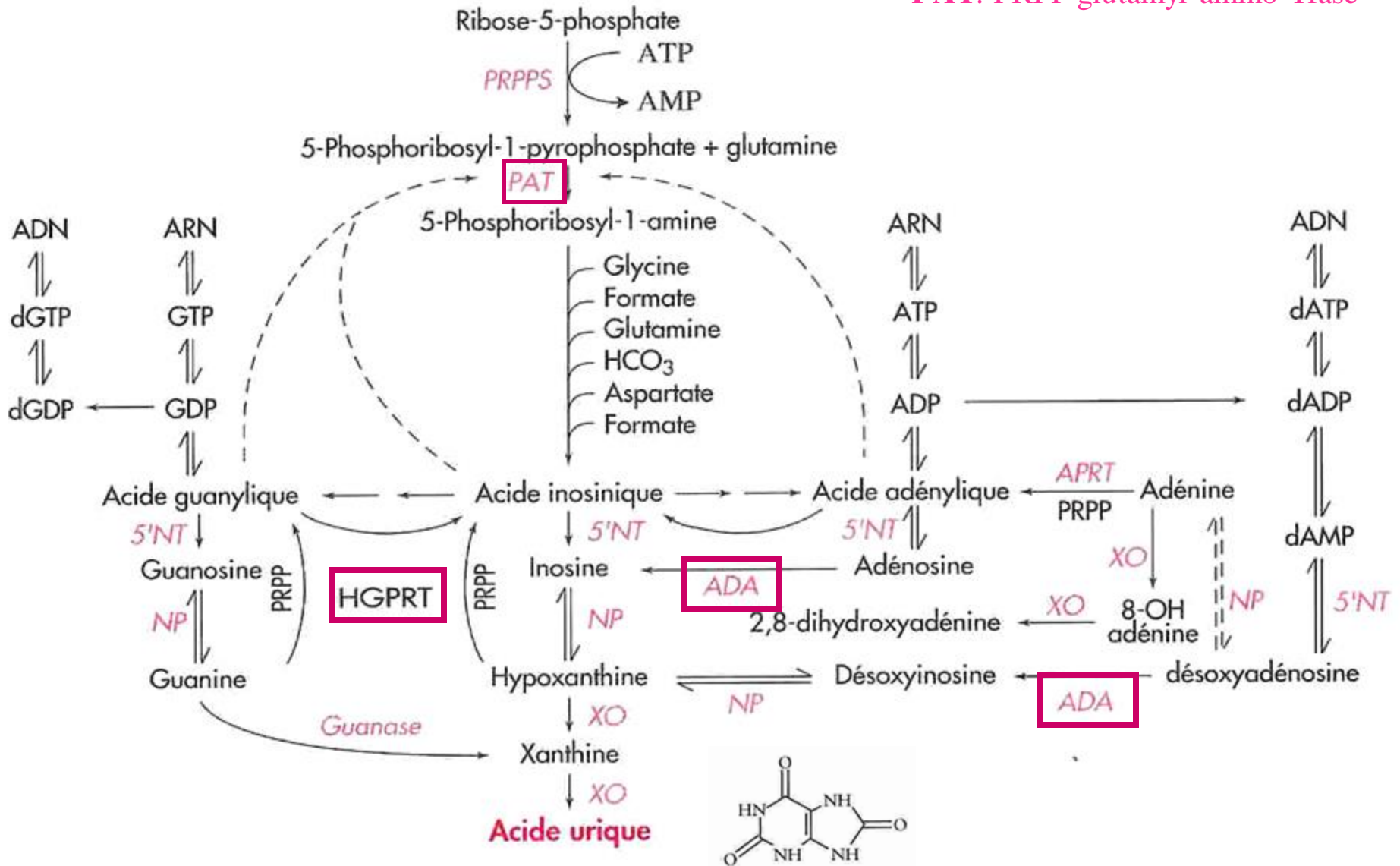


## -2) Catabolisme et récupération des nucléotides Pur (essentiellement hépatique)



# Voie de récupération et dégradation des bases puriques

**PAT:** PRPP glutamyl amino Tfase



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.

**NB:** absence d'adénase (alors qu'il existe une guanase), ce qui rend l'adénosine désaminase (ADA) très limitante.

Xanthine et hypoXanthine issues de la dégradation de GMP et AMP, quittent les tissus périphériques  $\Rightarrow$  circulation sanguine  $\Rightarrow$  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.

## V Intérêt en pathologie

### V.1. La Goutte

- **Tophus** : dépôt péri articulaire et sous cutané d'urate de Na
- **Arthropathie goutteuse inflammatoire** (téno-synovite, bursite, cellulite) – *monoarthrite métatarso-phalangienne du gros orteil* l'acide urique interagit avec les plaquettes  $\Rightarrow$  inflammations  $\pm$  thromboses veineuses
- **Néphro- ou urolithiases** (cristallisation Ac Urique dans l'urine filtrée à pH acide)
- **IRC avec HTA**
- **TT** : *Colchicine* puis *Allopurinol*, *alcalinisation des urines*

# Goutte

**Accumulation de cristaux  
d'urates de sodium**

**Hyperuricémie primitive  
ou secondaire  
(obésité, alimentation)**

**Macroscopie  
tuméfactions périarticulaires  
(petites articulations distales  
+++)**

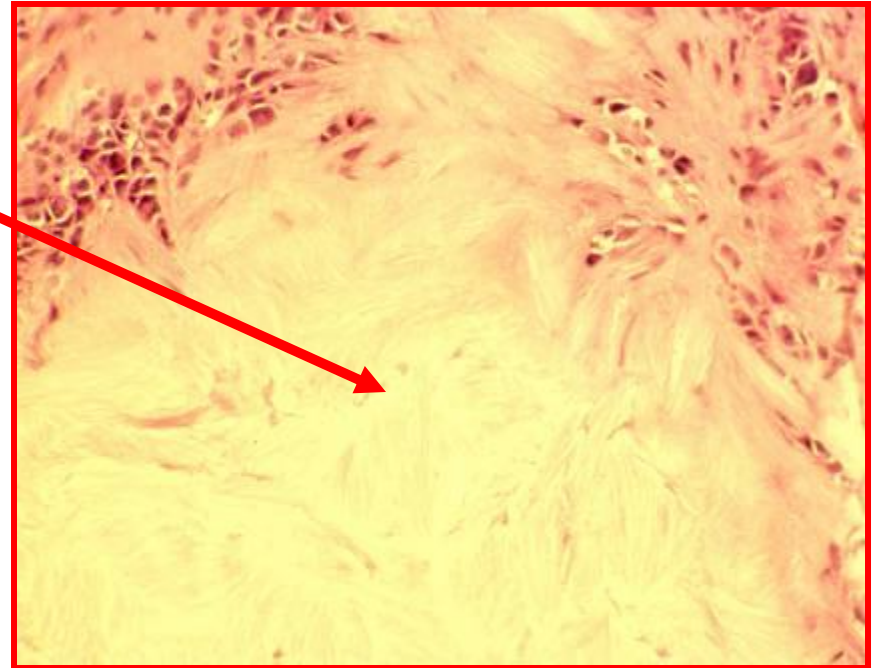


# Goutte

## Tophus goutteux

**Substance d'aspect  
peignée, peu colorable**

**Entourée d'une réaction  
macrophagique  
histiocytaire et  
gigantocellulaire**

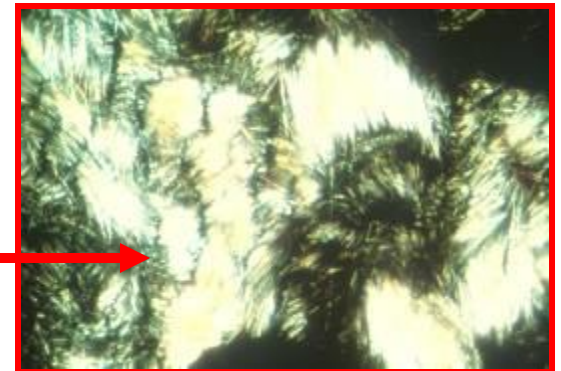


**Dissous dans l'alcool**

**Dans les liquides articulaires**

= cristaux en aiguille

biréfringents en lumière polarisée





**Uricémie Nle : 150 – 400  $\mu$ mole/L (urates >>> ac urique)**

## **les maladies goutteuses**

Physiopathologie : 2 mécanismes

### **- A.1. Diminution de l'élimination rénale 75%**

Uricémie augmentée, uricurie diminuée. Deux types:

**- Primaire idiopathique**

**- Secondaire**

**Réduction de la masse rénale fonctionnelle** (maladie rénale chronique)

**Insuffisances glomérulaires**, réduction de la filtration glomérulaire (déplétion volumique, sténose des artères rénales, diabète insipide néphrogénique,...)

**Réduction de la clairance de l'acide urique**: hypertension; hyperparathyroïdies, SIADH, syndrome de Down, néphropathie toxique (Plomb), sarcoïdose, diminution iatrogène de la sécrétion tubulaire distale (diurétiques: furosémide ou laxilix; salicylates à faible dose, éthambutol...).

## - A.2. Excès de formation 25%

Uricémie et uricurie augmentées. Non expliqué par les seuls apports exogènes:

a) **secondaire 10%** : *grands renouvellements tissulaires* : Psoriasis, maladies myéloet 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.

b) **primitives 15%**: augmentation de la synthèse *de novo* des purines, maladies héréditaires affectant surtout les hommes (95%)

### - goutte familiale de l'adulte

\* Mutation du gène **5'PRPP synthétase**  $\Rightarrow$  site catalytique hyperactif ou site de régulation insensible au rétrocontrôle inhibiteur, de transmission liée à l'X  $\Rightarrow$  Les enfants mâles et les hommes jeunes développent une hyperuricémie avec urolithiase et goutte.

\* Mutation du gène **5'PRPP glutamyl-aminotfase**  $\Rightarrow$  devenu insensible aux rétro-inhibitions AMP, GMP et IMP.

## **-goutte primaire de l'enfant : maladie de Lesh Nyhan**

Déficit sévère en **HGPRT** lié au chromosome X

⇒ Voie de récupération des bases puriques insuffisante ⇒ Concentrations insuffisantes en acides guanylique, inosinique et adénylique ⇒ levée d'inhibition de la PAT ⇒ production exagérée primaire de bases puriques.

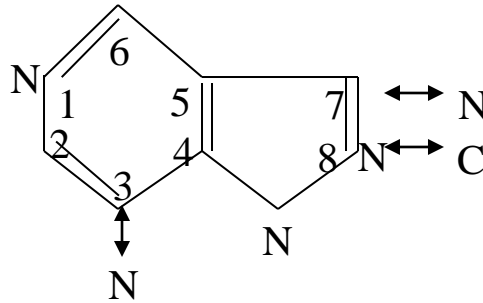
**Clinique:** garçon, mouvements anormaux (choréo-athétose), tophus, retard mental++, automutilation

**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 (diag prénatal).

# Traitement de la goutte

**Aiguë:** Les crises de goutte sont traitées par les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (inactivation de la voie de la cyclo-oxygénase) et la **colchicine** qui bloque le cytosquelette des cellules inflammatoires, inhibant leur migration et leur activation. Ces deux types de traitement ont pour but d'arrêter la libération des médiateurs inflammatoires.

**Chronique:** Le traitement de fond peut être entrepris en tenant compte des complications de l'hyperuricémie. L'**allopurinol** est le traitement de choix: -1) inhibe la xanthine-oxydase et -2) Réduit la biodisponibilité du PRPP  $\Rightarrow$  réduit la vitesse de synthèse *de novo* des bases puriques.



Le **probenécide** augmente l'excrétion de l'acide urique mais ces drogues uricosuriques sont généralement contre-indiquées en cas d'urolithiase, une production exagérée primaire d'acide urique avec une élimination urinaire importante d'acide urique et d'insuffisance rénale.

**Règles hygiéno-diététique:** pas d'amaigrissement rapide qui augmente le catabolisme des bases puriques et la production d'acide urique; entretien d'une bonne diurèse par la prise de boissons abondantes et peu chargées en sels.

# Hypo Uricémie

- **Hypo uricémie :**
  - **Déficit de production :**
    - déficits en XO, PRPP synthétase
    - Insuffisance hépatique
    - Allopurinol
  - **Excrétion augmentée :**
    - **Troubles rénaux :**
      - Déficits tubulaires
      - Uricosuriques
      - Anticoagulants coumariniques
      - SIADH

## **B) Les hypo-uricémies**

Diminution de la production de l'acide urique et/ou associées à une excrétion augmentée de l'acide urique.

### **1) Xanthinurie**

Maladie autosomale récessive rare: Déficit sévère en **Xanthine oxydase** associée avec une hypo-uricémie, une hyperXanthine et hypoxanthinémie et une excrétion excessive de xanthine et d'hypoxanthine. Formation de calculs urinaires de xanthine, myopathie modérée et dépôts synoviaux de cristaux.

### **2) Déficit en Adénosine Dé-Aminase (ADA)**

Transmission selon un mode autosomal récessif.

Lymphopénie B et T avec hypogammaglobulinémie, conséquence d'une accumulation cellulaire et excrétion de désoxyadénosine et d'adénosine. La désoxyadénosine triphosphate est un inhibiteur puissant de la ribonucléotide réductase et inhibe la polymérisation de l'ADN  $\Rightarrow$  cassures des brins d'ADN  $\Rightarrow$  lymphopénie B et T.

Les enfants touchés meurent d'infections dans la première année.

### 3) Déficit en Purine Nucléoside Phosphorylase (PNP)

L'enzyme catalyse la phosphorylation de l'inosine en hypoxanthine. Son déficit, transmis de façon **autosomique et récessive**, provoque une accumulation d'inosine et de dGTP inhibiteur de la ribonucléotide réductase  $\Rightarrow$  défaut de synthèse d'ADN  $\Rightarrow$  lymphopénie T isolée  $\Rightarrow$  Enfants présentant des infections respiratoires et virales.

### 4) Déficit en 5 'nucléotidase (5'NT)

L'enzyme catalyse la transformation de l'acide adénylique en adénosine. Son déficit  $\Rightarrow$  des hypogammaglobulinémie liés à l'X.  $\Rightarrow$  arrêt de la maturation du Lc B

### 5) Déficit en adénine-phosphoribosyltransférase (APRT)

Transmise sur un mode autosomal récessif, le déficit sévère présent chez les homozygotes provoque la formation de calculs rénaux de 2,8-dihydroxyadénine, dérivés de l'adénine formés par l'action de la xanthine-oxydase.

La maladie s'exprime dès l'enfance par des poussées lithiasiques +/- insuffisance rénale aiguë.

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

## 6) Les autres hypo-uricémies

### Déficit de production

- Déficit enzymatique :
  - xanthine oxydase
  - PRPP-synthétase
- Insuffisance hépatique sévère
- Médicaments : allopurinol

### Excrétion augmentée

- Troubles rénaux
  - déficits tubulaires : isolé, généralisés (syndromes de Franconi)
  - Médicaments uricosuriques : probénécide, phénylbutazone
  - Anticoagulant coumarinique
  - SIADH : augmentation de la filtration glomérulaire, diminution de la réabsorption tubulaire du Na<sup>+</sup> et des urates.



# Maladies Héréditaires du métabolisme des Purines

<b>Affection</b> <i>Hyper/Hypouricémie</i>	<b>Enzyme</b>	<b>Clinique</b>	<b>Transmission</b>
<b>Goutte</b>	PRPP synthétase	Surprod. + hyperexcr. Pur	R lié à l'X
<b>Goutte</b>	PAT	Surprod. + hyperexcr. Pur	AR
<b>Goutte</b>	HGPRTase (Xq26-27)	Surprod. + hyperexcr. Pur	Déficit partiel R lié à l'X
<b>Lesh-Nyhan</b>	HGPRTase (Xq26-27)	Surprod. + hyperexcr. Pur, retard mental, automutilation	Déficit total R lié à l'X
<b>ImmunoDef</b>	ADA (20q13)	Déficit <u>combiné</u> B et T + désoxyadénosinurie	AR
<b>ImmunoDef</b>	PNP (14q13)	Déficit <u>isolé</u> T 1c + (désoxy)- inosinurie et guanosinurie	AR
<b>ImmunoDef</b>	5'NT	arrêt maturation B 1c HypoGammaglob	Lié à l'X
<b>Uro-lythiase</b>	APRT	Lithiase 2,8dihydroxyadénine	AR
<b>Xanthinurie</b>	XO	Xantholithiase	AR