



# BASES PURIQUES ET URICÉMIE

UE BMCP – VENDREDI 11 OCTOBRE 2024

# OBJECTIFS

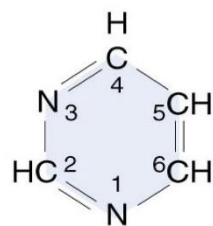
- Connaître la voie du **catabolisme des bases puriques**
- Connaître les facteurs impliqués dans l'apport et l'élimination **de l'acide urique**
- Connaître les principales **causes d'hyperuricémie** et son **implication en pathologie**

# PLAN

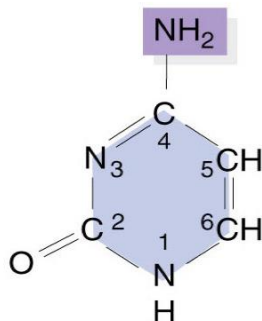
- **Bases azotées**
  - **Purines et pyrimidines**
- Catabolisme
  - des acides nucléiques
  - des purines
- Aspects pathologiques
  - Sémiologie de l'uricémie et pathologie goutteuse
  - Hyperuricémie asymptomatique
  - Déficits enzymatiques constitutionnels

# BASES AZOTÉES

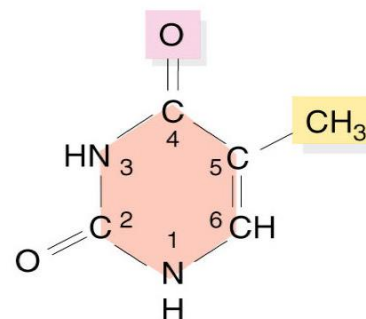
## PURINES ET PYRIMIDINES



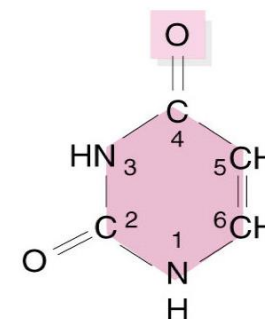
NOYAU PYRIMIDINE



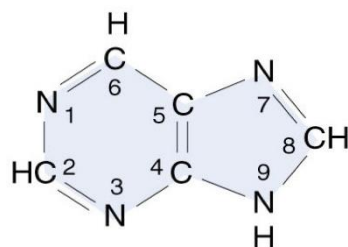
CYTOSINE (C)



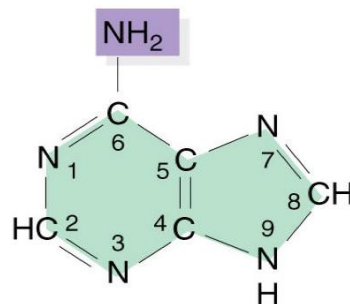
THYMINE (T)  
⇒ dans l'ADN



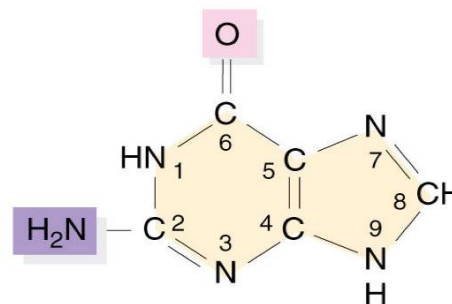
URACILE (U)  
⇒ dans l'ARN



NOYAU PURINE



ADENINE (A)



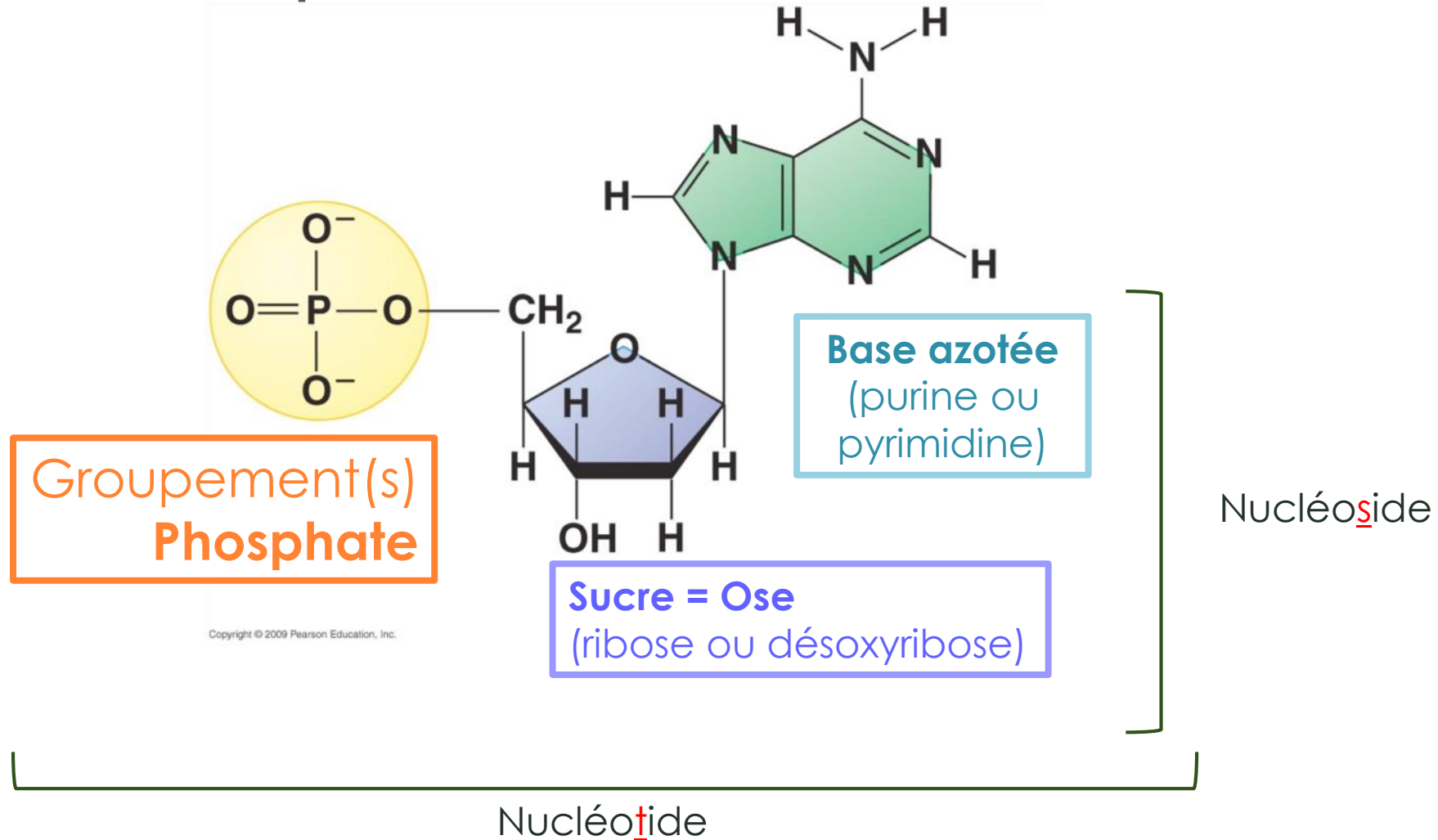
GUANINE (G)

© 2010 Pearson Education, Inc.

# BASES AZOTÉES

## PURINES ET PYRIMIDINES

- Rappels sémantiques



# BASES AZOTÉES

## PURINES ET PYRIMIDINES

- **Constituants des acides nucléiques**

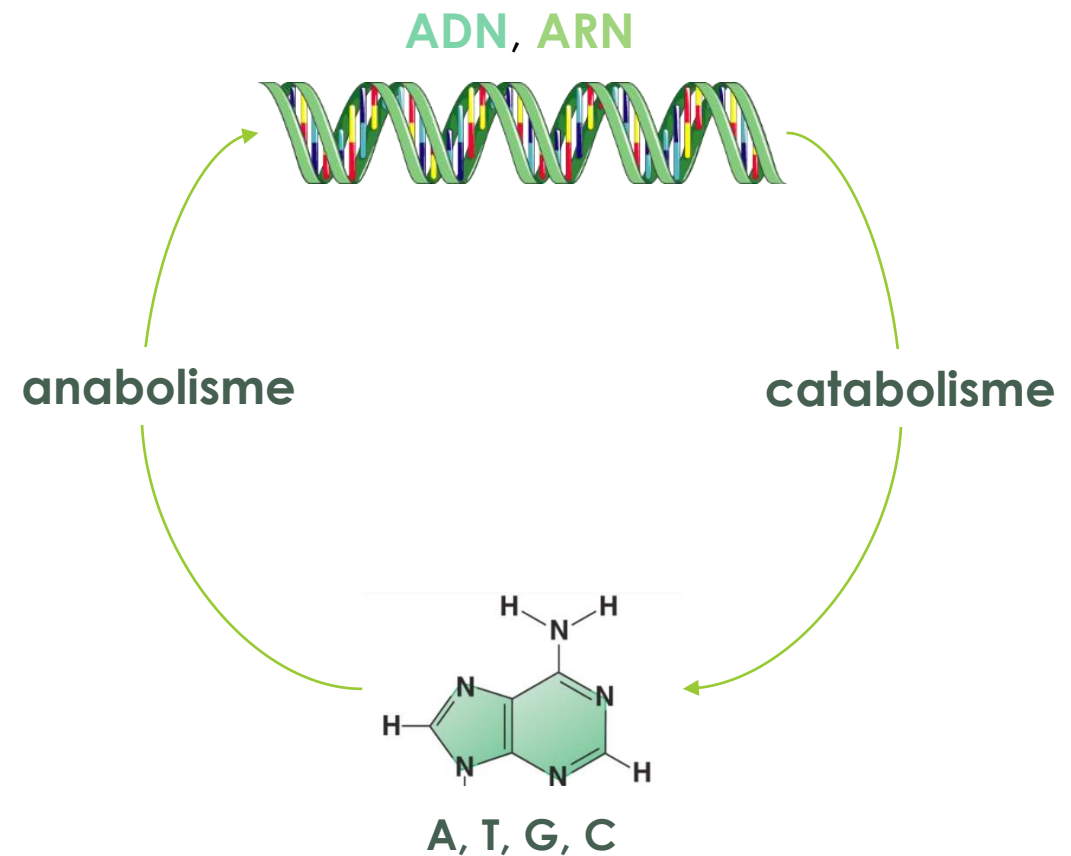
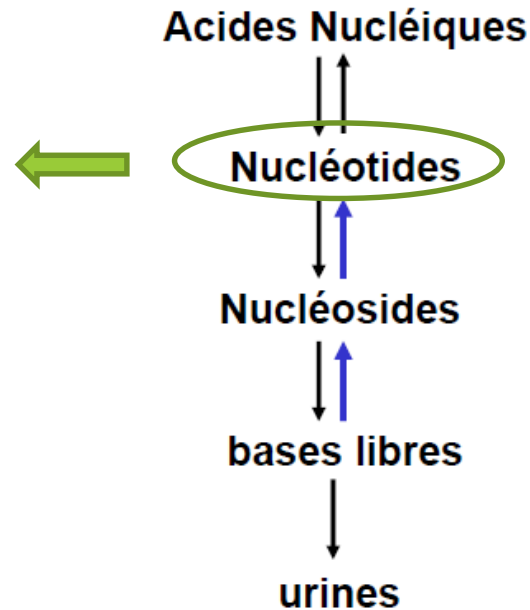
- Acide **désoxyribonucléique**
- Acide **ribonucléique**

Nucléotides :

A/T/G/C

- -monophosphate = « **-MP** »
- -diphosphate = « **-DP** »
- -triphosphate = « **-TP** »

ATP, TTP, GTP, CTP  
ADP, TDP, GDP, CDP  
AMP, TMP, GMP, CMP



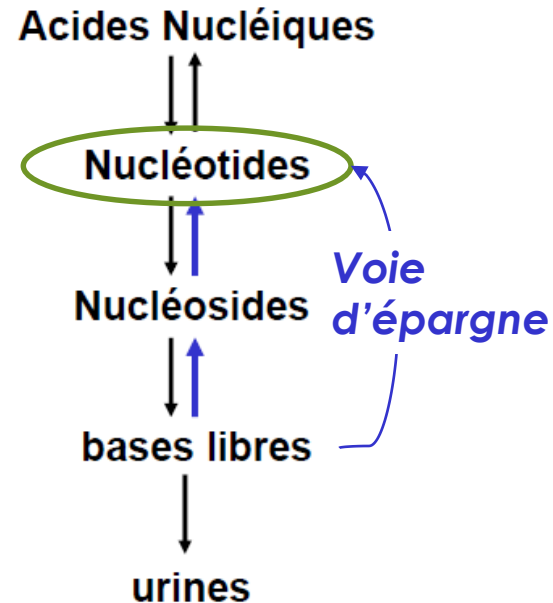
# BASES AZOTÉES

## PURINES ET PYRIMIDINES

- **Constituants des acides nucléiques**
- Fourniture énergétique : ATP
- Effecteurs secondaires : AMPc, GMPc
- Régulateurs allostériques
- Co-enzymes
- ...
- Purines et pyrimidines sont **indispensables au fonctionnement cellulaire**

# BASES AZOTÉES

## PURINES ET PYRIMIDINES

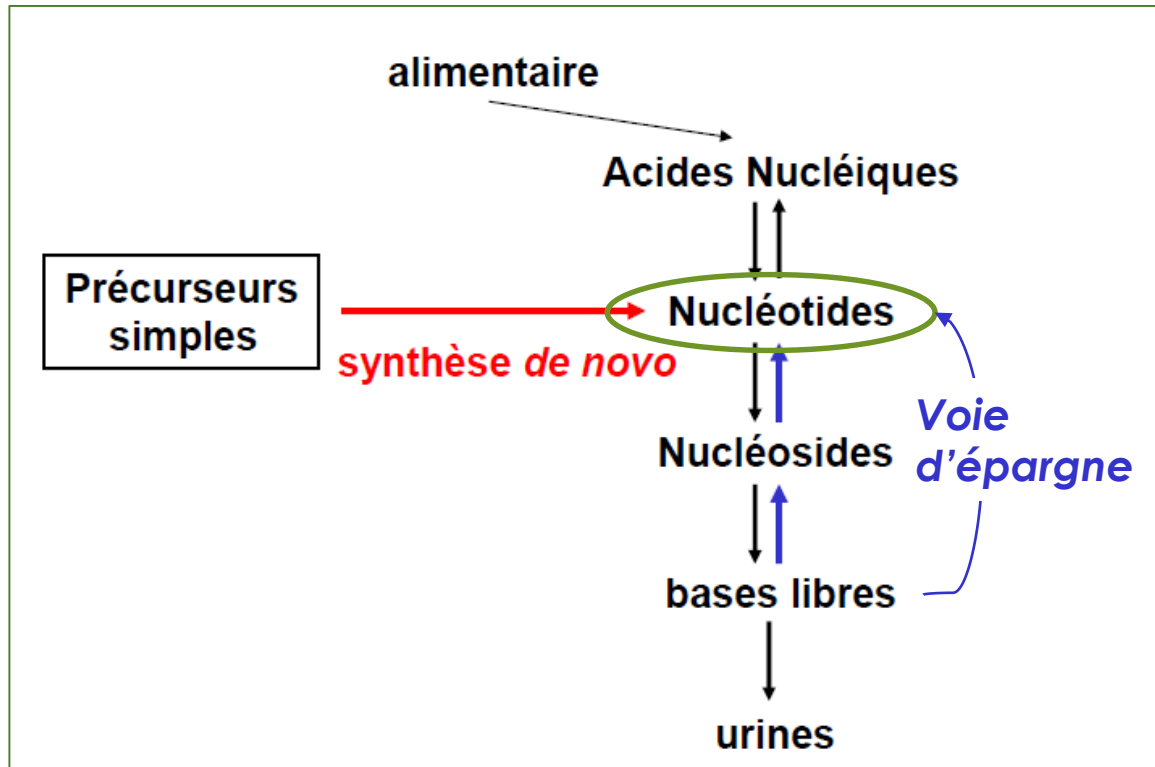


- **Besoins en synthèse**
  - **ADN** : réplication cellulaire
  - **ARN** : activité transcriptionnelle, traductionnelle, intégration message extérieur, cycle cellulaire
- Principe **d'équimolarité des quatre** nucléotides
  - Disponibilité :  $A = G = T = C$
- Source :
  - **Exogène**
    - Alimentaire
  - **Endogène**
    - Biosynthèse de novo
    - Recyclage des **purines** = voie d'épargne

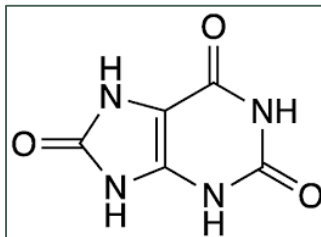


# BASES AZOTÉES

## PURINES ET PYRIMIDINES



Produit final du catabolisme  
des purines  
= **acide urique**



- Respect de l'équimolarité et de l'équilibre **entrée = sortie**
- Pyrimidines :
  - Apport exogène + de *novo* = catabolisme
  - Produit du catabolisme : inertes
- Purines :
  - Apport exogène + de *novo* + **recyclage** = catabolisme
  - Le **recyclage** est **économe en énergie**
  - Produit du catabolisme : **acide urique**

# PLAN

- Bases azotées
  - Purines et pyrimidines
- **Catabolisme**
  - **des acides nucléiques**
  - **des purines**
- Aspects pathologiques
  - Sémiologie de l'uricémie et pathologie goutteuse
  - Hyperuricémie asymptomatique
  - Déficits enzymatiques constitutionnels

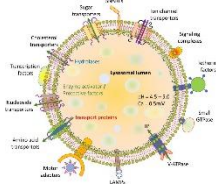
# CATABOLISME ACIDES NUCLÉIQUES

- **Dégradation** de l'**ADN** et de l'**ARN**

Acides Nucléiques

↓ **Nucléases**    **Phosphatases**

Nucléotides



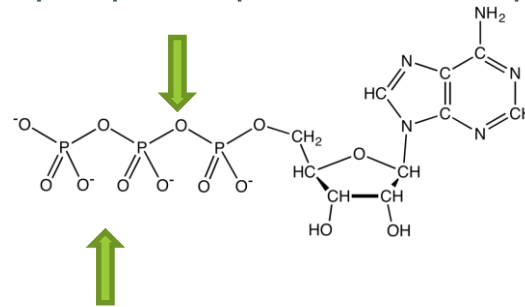
Ubiquitaire (ttes cellules)

- **Nucléases**

- Endo- et exo-nucléases :
- ADN : réparation, correction, mort cellulaire
- ARN : régulation expression génique

- **Phosphatases**

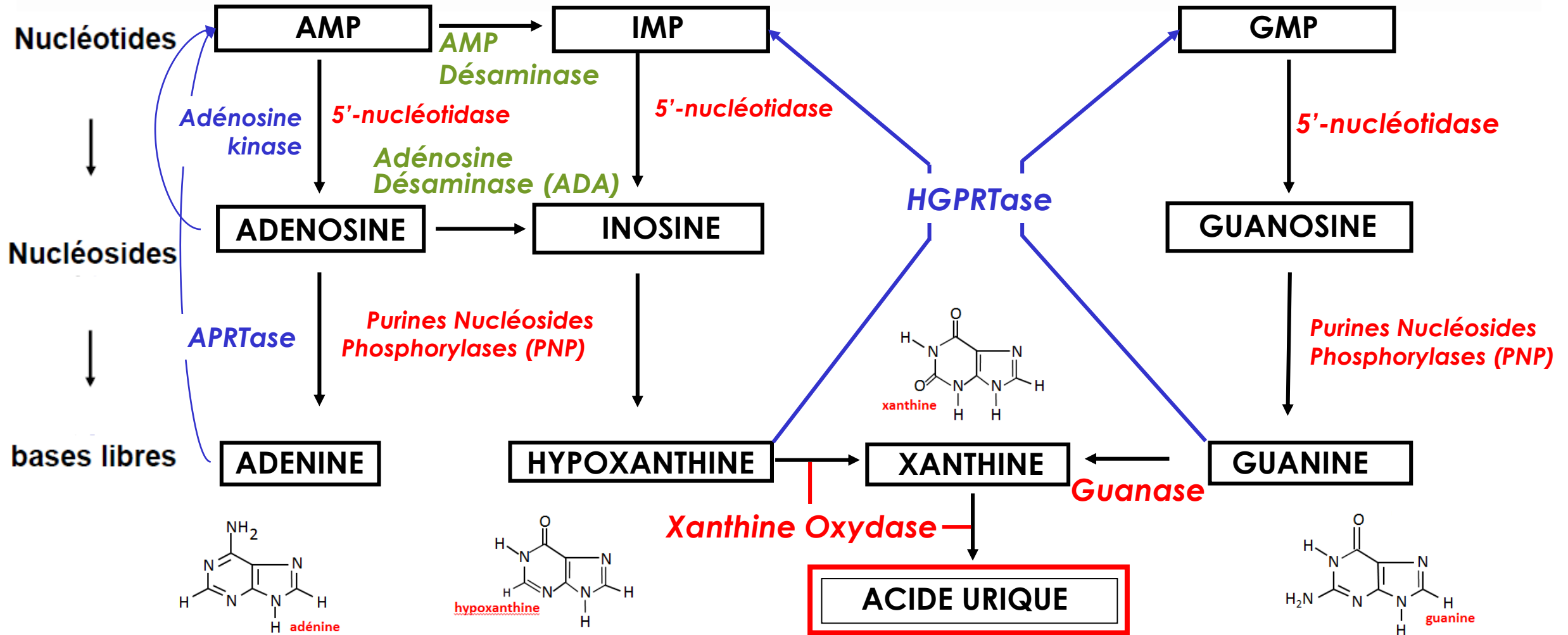
- Pyrophosphatase = phosphodiesterase



→ AMP, GMP

- Transfert d'énergie

# CATABOLISME PURINES



\*HGPRTase = Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyltransférase

# CATABOLISME PURINES

- Dégradation de l'**AMP** et **GMP** en **acide urique**
  - **Foie**
  - **Intestin**
  - **Rein**
- Voie de **recyclage** via l'**HGPRTase**
  - **Foie**

# CATABOLISME PURINES

- **Pool circulant d'acide urique**

- Concentration d'acide urique dans le sang = **uricémie**

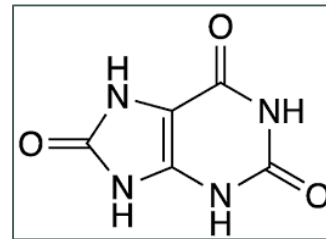


R2C médecine  
→ item **198**

Origine **exogène** :  
alimentaire  
**40%**

Origine **endogène** :  
catabolisme AN  
**60%**

≈600mg/J formé



**Pas de métabolisation possible**

Élimination **intestinale** :  
Uricolyse bactérienne,  
élimination fécale  
**30%**

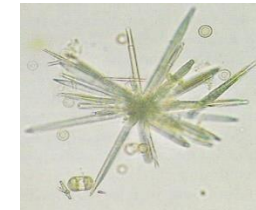
Élimination **rénale** :  
**70%**

≈600mg/J éliminé

600 à  
1600mg/individu

**VR : < 360µmol/L**

**Seuil de solubilité** de l'acide urique (très peu soluble)



# CATABOLISME PURINES

- **Elimination rénale**

Renal excretion of uric acid



R2C médecine  
→ item 198

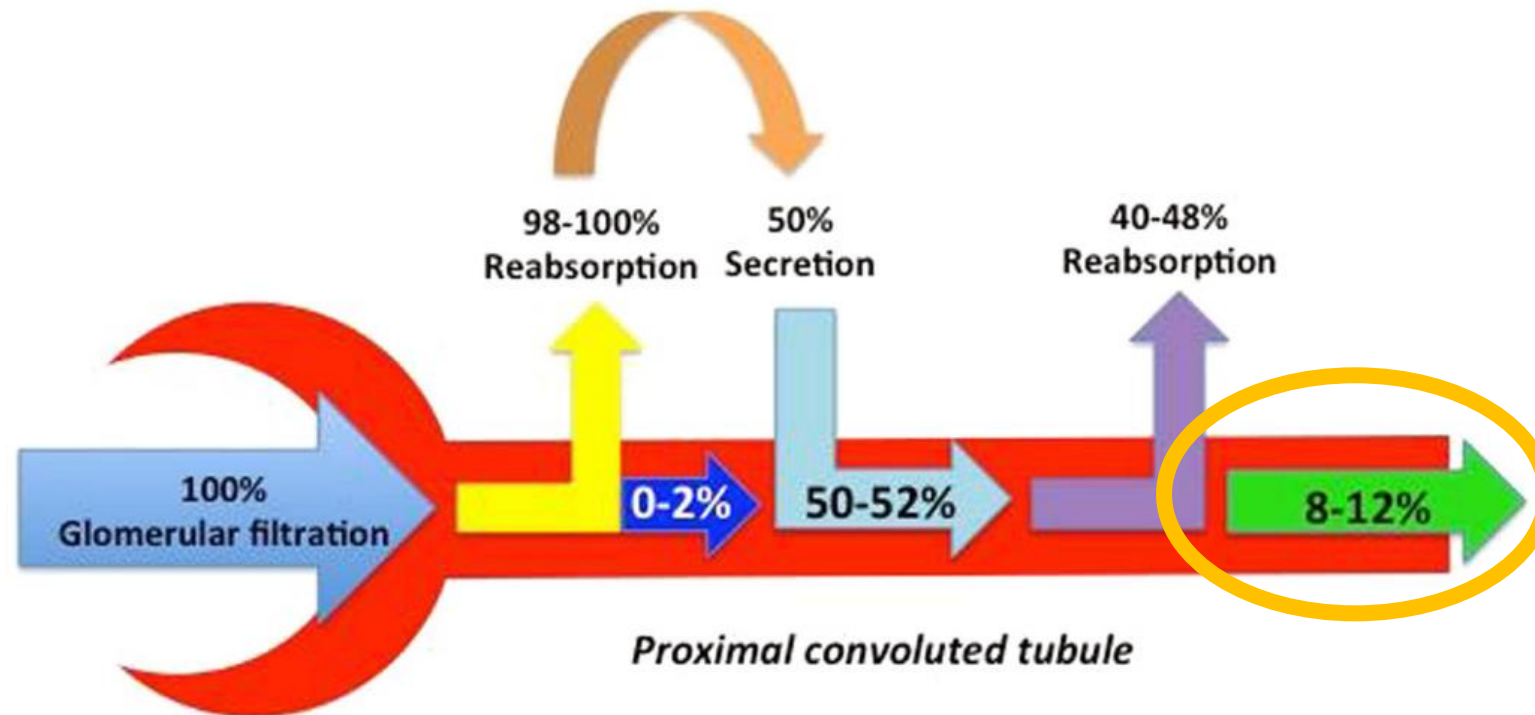


Fig. 2. Renal excretion of uric acid (perceived and designed by Dr. EL-Shahaly).

# PLAN



R2C médecine  
→ item **198**

- Bases azotées
  - Purines et pyrimidines
- Catabolisme
  - des acides nucléiques
  - des purines
- **Aspects pathologiques**
  - **Sémiologie de l'uricémie et pathologie goutteuse**
  - **Hyperuricémie asymptomatique**
  - **Déficits enzymatiques constitutionnels**



# ASPECTS PATHOLOGIQUES

## SÉMIOLOGIE DE L'URICÉMIE ET PATHOLOGIE GOUTTEUSE

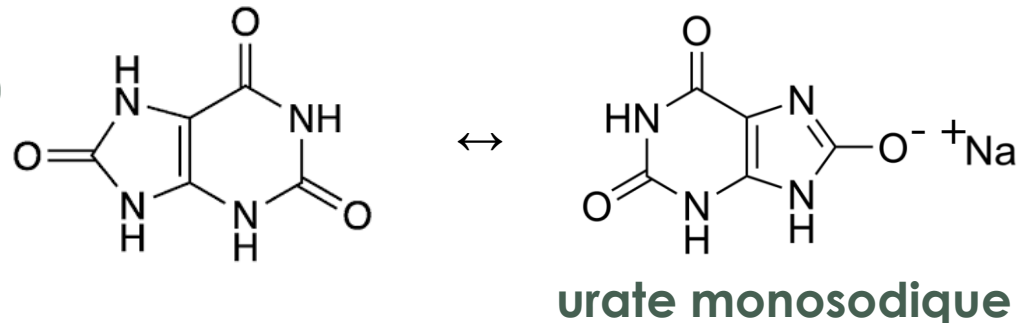
- La **goutte = maladie goutteuse**

- Maladie chronique due à des **dépôts de précipités cristallins d'acide urique** dans certains tissus (articulations++, tendons, ligaments, tissus sous-cutanés), favorisée par une **hyperuricémie chronique**
- Manifestations paroxystiques = **crise de goutte**
  - **Douleurs articulaires et triade inflammatoire localisée (rouge, chaud, tuméfiée)**
- Rhumatisme inflammatoire le plus fréquent des pays industrialisés (0.9% adultes)

- Acide urique  $\leftrightarrow$  urate de sodium (monosodique)

- Facteurs favorisant la cristallisation de l'acide urique :

- pH (urinaire)
- Natrémie, natriurie (déshydratation)
- Uricémie (**hyperuricémie**)
- Contexte traumatique, stress



# ASPECTS PATHOLOGIQUES

## SÉMIOLOGIE DE L'URICÉMIE ET PATHOLOGIE GOUTTEUSE

- **Hyperuricémie**

1. **Secondaire (plus fréquentes++)**

- **Insuffisance rénale chronique**
- Traitement au long cours par **diurétiques**

→ Evaluation de la **fonction rénale (créatinine, urée)** au diagnostic et suivi

- **Augmentation des apports : alimentation riche en purines**

➤ **Alcools, bière ++** dont sans alcool (**guanosine**), **viande rouge, fruits de mer**, boissons sucrées par **fructose** (sodas «sans sucres»)

- Augmentation apports endogènes:

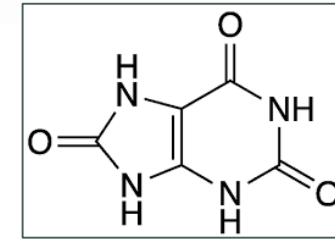
➤ Cancer solide, hémopathies malignes et lymphomes → turn-over bases puriques ↑

- **Multifactoriel ++** (90% des cas : IR + Apports alimentaires)

exogène



endogène



# ASPECTS PATHOLOGIQUES

## SÉMIOLOGIE DE L'URICÉMIE ET PATHOLOGIE GOUTTEUSE

- **Hyperuricémie**

- 2. **Primaires** = déficits enzymatiques héréditaires (rares)

- Syndrome de Lesch-Nyhan

- Syndrome d'hyperactivité de la PRPP synthétase (biosynthèse de novo accrue)

- Certaines glycogénoses (mécanisme mal connu)

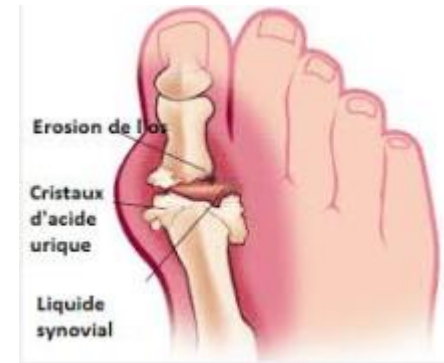
# ASPECTS PATHOLOGIQUES

## SÉMIOLOGIE DE L'URICÉMIE ET PATHOLOGIE GOUTTEUSE

- **Présentation clinique**

- **Crises arthralgiques aiguës intenses**
- Evolution **ascendante** (sens disto-proximal)  
orteil > cheville > genou > membre sup
- Autres localisations exceptionnelles

« tophus goutteux »



- **Complications**

- Goutte « sévère » : arthropathie **chronique**
- **Douleurs diffuses** des articulations
- Coliques néphrétiques : **lithiase** à **cristaux d'urate de sodium**
- **Vascularites** goutteuses

# ASPECTS PATHOLOGIQUES

## SÉMIOLOGIE DE L'URICÉMIE ET PATHOLOGIE GOUTTEUSE

- Traitement de la crise

**Colchicine**

**Double propriété:**

- antiproliférative
- anti-inflammatoire

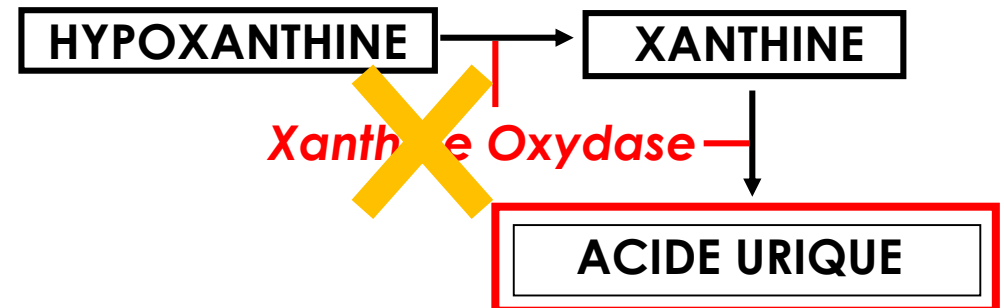
+ **AINS** (CI si IR!), Corticoïdes per os, Antalgiques

- Traitement de fond

**Allopurinol** (Zyloric®), **Febuxostat** (Adenuric®)

**Hypouricémiants**

**Inhibiteurs de la Xanthine oxydase**



- Règles hygiéno-diététiques**

- **Limiter les aliments riches en purines**
- Eviction des **facteurs déclenchant** identifiés

# ASPECTS PATHOLOGIQUES

## SÉMIOLOGIE DE L'URICÉMIE ET PATHOLOGIE GOUTTEUSE

- **Diagnostic**

- **Clinique** et **anamnestique**

- Dosage de **l'uricémie**

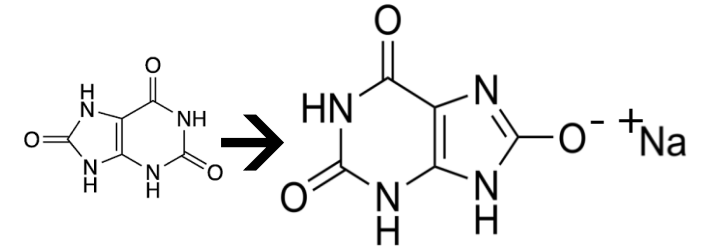
- De préférence à distance de la crise !
- Peut être normale si trop rapproché de l'accès !

- Recherche de **cristaux d'urate monosodique urinaire** ou sur **ponction articulaire**

- Intérêt surtout si diagnostic difficile

- **Imagerie** articulaire (échographie, radio)

- Peu contributif



- **Explorations secondaires**

- **Numération Formule Sanguine**

- Recherche d'une hémopathie maligne → traiter la cause s'il en est

- Dosage de la **créatinine** et de **l'urée**

- Evaluation de la fonction rénale → traiter la cause s'il en est

# ASPECTS PATHOLOGIQUES

## SÉMIOLOGIE DE L'URICÉMIE ET PATHOLOGIE GOUTTEUSE

- **Suivi** de l'uricémie
  - **Doit décroître** sous traitement de fond
  - Association aux **règles HD et évictions** : le ttt fond seul ne suffit pas.
- Corrélation niveau hyperuricémie / risque d'accès aigu:
  - <420  $\mu\text{mol/L}$  : **0.01%**
  - >540  $\mu\text{mol/L}$  : **4.9%**

Objectif thérapeutique : **uricémie normalisée**  
**<360 $\mu\text{mol/L}$**

# ASPECTS PATHOLOGIQUES HYPERURICÉMIE ASYMPTOMATIQUE

- **Hyperuricémie asymptomatique**

définition clinico-biologique simple

= présence d'une **uricémie >360 $\mu$ mol/L** + **absence de symptôme** de goutte

= sans ou avec dépôts de cristaux d'urate (goutte pré-clinique)

- Evolue vers la goutte clinique dans une proportion mal connue ( $\approx$ 1 patient/2)
- Corrélation avec les comorbidités de la goutte
  - Cardiovasculaire, IR ...
- Conduite à tenir :
  - **Rechercher des signes paracliniques de goutte** : radio et échographies articulaires
  - Identifier et encourager l'éviction des **sources** (règles hygiéno-diététique).
  - Suivi biologique régulier : **uricémie, fonction rénale, glycémie à jeûn et EAL, NFS** et prendre en charge les comorbidité et autres FRCV
  - **Eventuellement**, instaurer un traitement de fond hypouricémiant



# ASPECTS PATHOLOGIQUES

## DÉFICITS ENZYMATIQUES HÉRÉDITAIRES

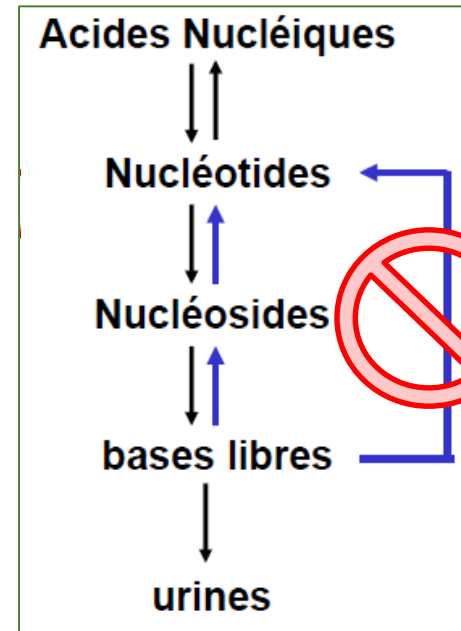
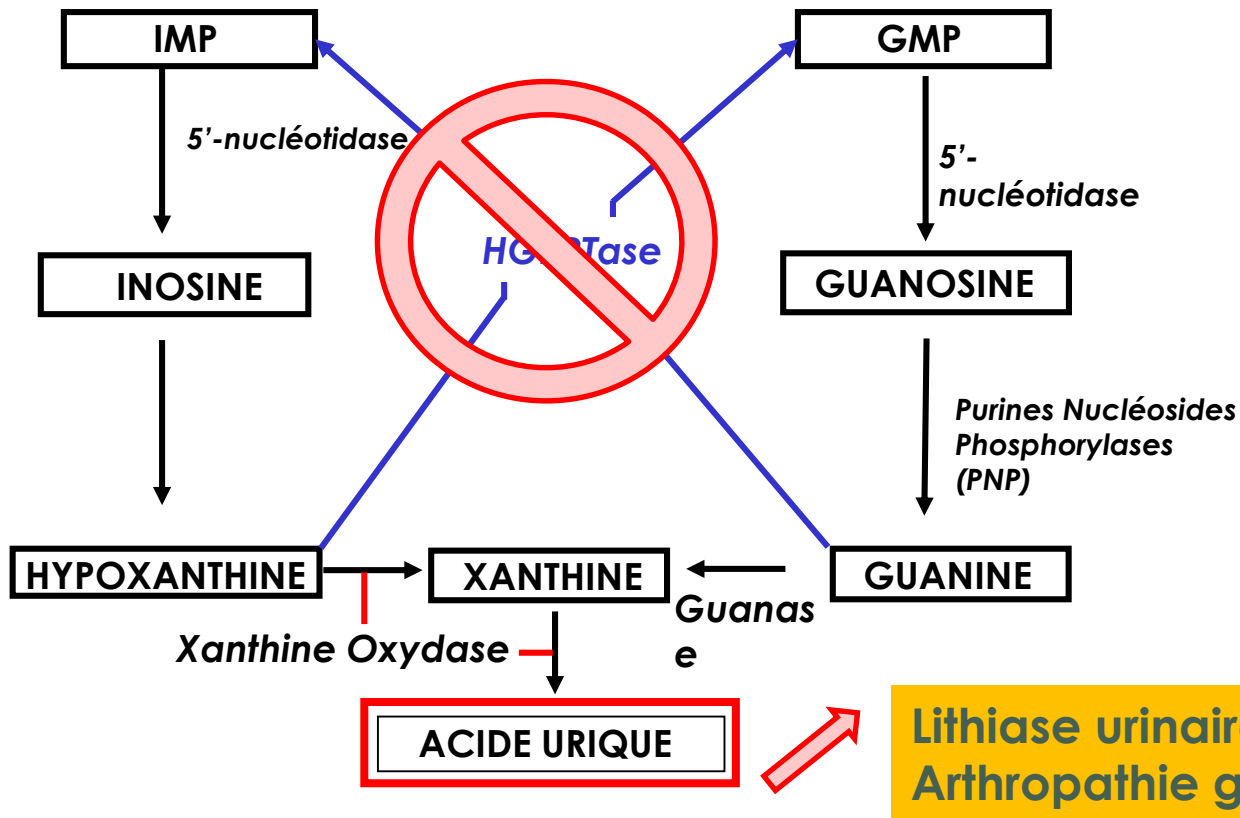
### • Déficit en HGPRT

Récessif lié à l'X  
(HPRT1) Xq26

Forme modérée = déficit partiel  
Syndrome de Kelly-Seegmiller

Forme sévère = déficit ≈ complet

Syndrome de Lesch-Nyhan



Baisse capacité de synthèse des acides nucléiques

- Anémie mégaloblastique
- Retard psychomoteur
- Troubles neurologiques (dystonie, troubles de l'attention et du comportement,...)

# ASPECTS PATHOLOGIQUES

## DÉFICITS ENZYMATIQUES HÉRÉDITAIRES

### • Déficit en HGPRT

Récessif lié à l'X  
(HPRT1) Xq26

Forme modérée = déficit partiel  
Syndrome de Kelly-Seegmiller

Forme sévère = déficit ≈ complet

Syndrôme de Lesch-Nyhan

### • Tableau clinique inaugural de la forme **sévère**

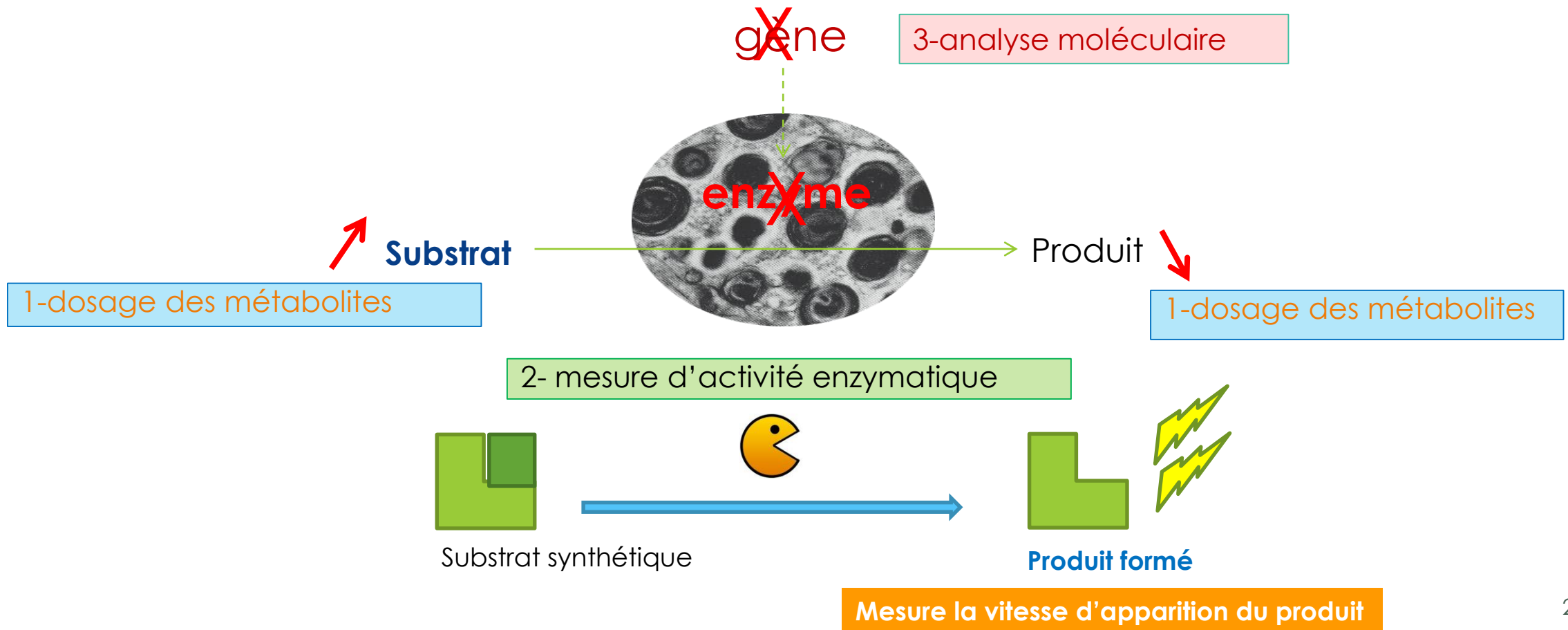
- Absence de signes à la naissance
- Association d'**hyperuricémie** clinique ou non + **retard psychomoteur** et **trouble neurologique <1 an de vie**
  - Signe d'appel : cristaux/aspects sablonneux dans les couches
  - Hypotonicité/port de tête anormal à 3-6 mois
  - Anémie mégaloblastique

### • Evolution

- Arthropathie goutteuse juvénile
- Insuffisance rénale
- Déficit moteur et cognitif sévère + Troubles du comportement à type d'auto-agressivité

# MALADIES DE SURCHARGE DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE

- Principe du diagnostic moléculaire des maladies métaboliques



# ASPECTS PATHOLOGIQUES

## DÉFICITS ENZYMATIQUES HÉRÉDITAIRES

- **Déficit en HGPRT : diagnostic moléculaire**
- **Sémiologie biologique**
  - **Hyperuricémie**
  - Hyperuricosurie (ratio sur la créatinine)
  - Etude des cristaux urinaires
- Mesure de **l'activité enzymatique HGPRT**
  - Sur **hémolysat sanguin**
  - Sur **globules rouges isolés**
- Etude du **gène HPRT1**
- **Diagnostics différentiels :**
  - Retards mentaux idiopathiques et syndromes associés
  - Autres enzymopathies héréditaires (dia n°19)

**Récessif lié à l'X**  
**(HPRT1) Xq26**

# SOURCES

- *Université de Rennes, Pr. André Le Treut, Pr. Gerard Chalès*
- *Université de Lyon, Pr. Claire Rodriguez-Lafrasse*
- *Université Paris Cité, Pr. Hervé Puy*
- *« Gout : an old disease with new perspectives » Gaafar Ragab, et al. 2017*
- *« Hyperuricémie : mise au point sur la physiopathologie », C Isnard Bagnis, 2013*
- *« Gout », Sarah F Keller, 2022*
- *« Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome », R Torres & Juan G Puig 2007*



**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**



[clement.janot@chu-lyon.fr](mailto:clement.janot@chu-lyon.fr)