

Exploration du métabolisme de l'acide urique

4^{ème} année pharmacie

Dr BOUKHELKHAL

INTRODUCTION

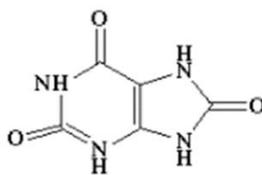
Chez l'Homme, l'acide urique (AU) est une molécule physiologique. Elle est le produit final du métabolisme des purines : les bases puriques (l'adénine et la guanine), des nucléosides et les nucléotides.

Le but principale est en général de détecter ces hyper uricémies à risques, tandis que les hypo-uricémies sont sous diagnostiquées, ne semblant pas exposer le patient à un danger particulier.

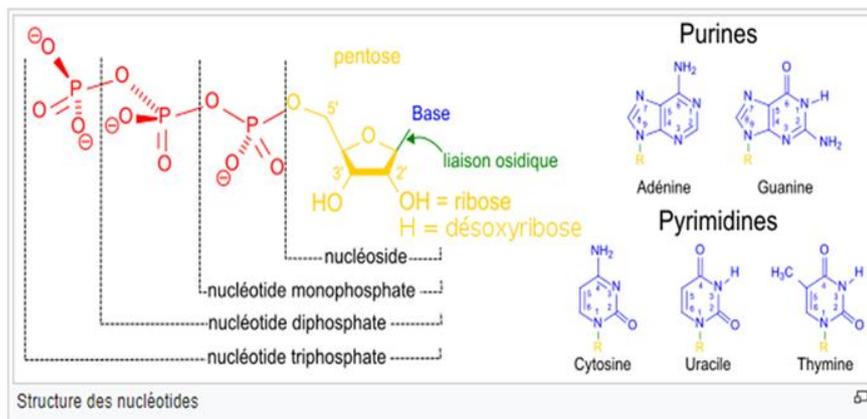
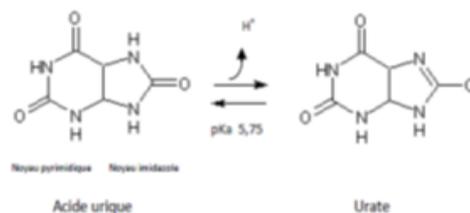
I. STRUCTURE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE L'ACIDE URIQUE

L'acide urique ou le 2-6-8 Trihydroxypurine est un composé chimique de formule brute $C_5H_4N_4O_3$, il est formé d'un noyau pyrimidique et d'un noyau imidazole. C'est un acide faible de pKa 5,7. Au pH physiologique, l'acide urique est à 98% sous forme ionisée. Il est présent donc à 37°C dans le plasma sous forme d'urate de sodium.

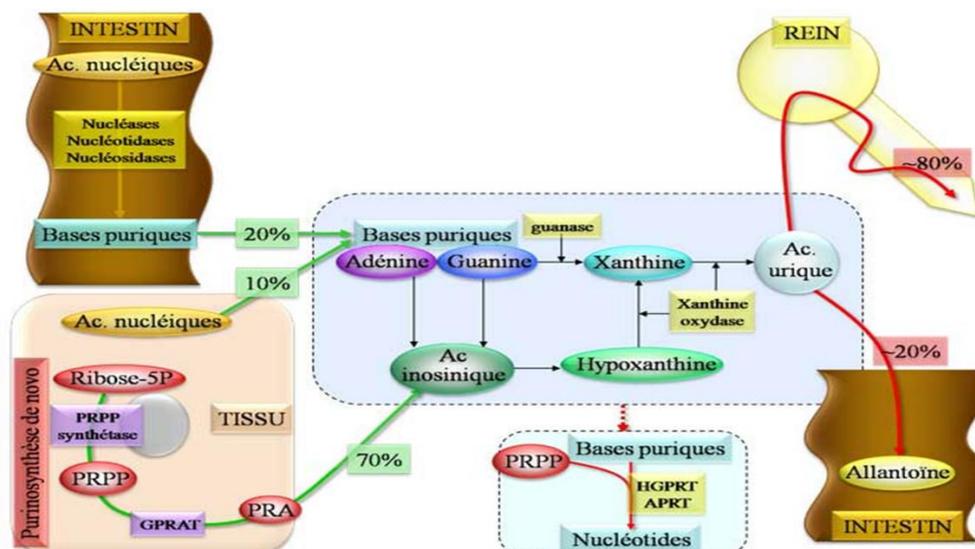
L'acide urique et les urates sont des molécules relativement insolubles, dont les concentrations sont chez l'Homme à la limite du seuil de cristallisation, et peuvent précipitent facilement dans des solutions aqueuses telles que l'urine ou le liquide synovial, pouvant provoquer des lithiases ou des arthrites. Le rapport acide urique/urate augmente lorsque l'acidité du milieu augmente. Cela n'est pas négligeable dans la formation des calculs urinaires car l'acide urique est 20 fois moins soluble que l'urate de sodium



acide urique

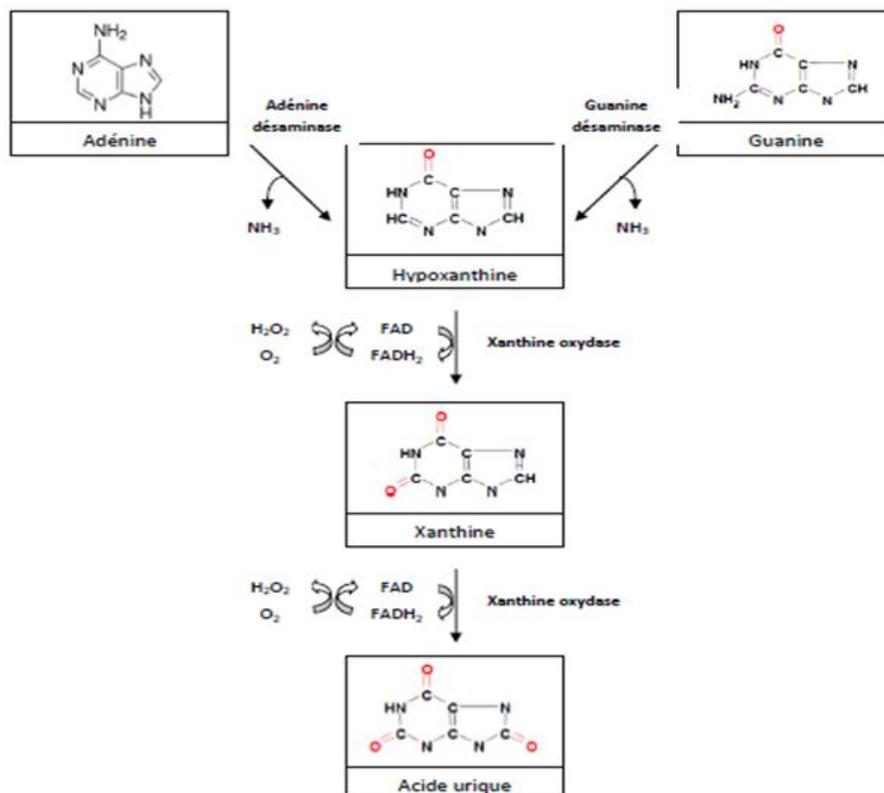
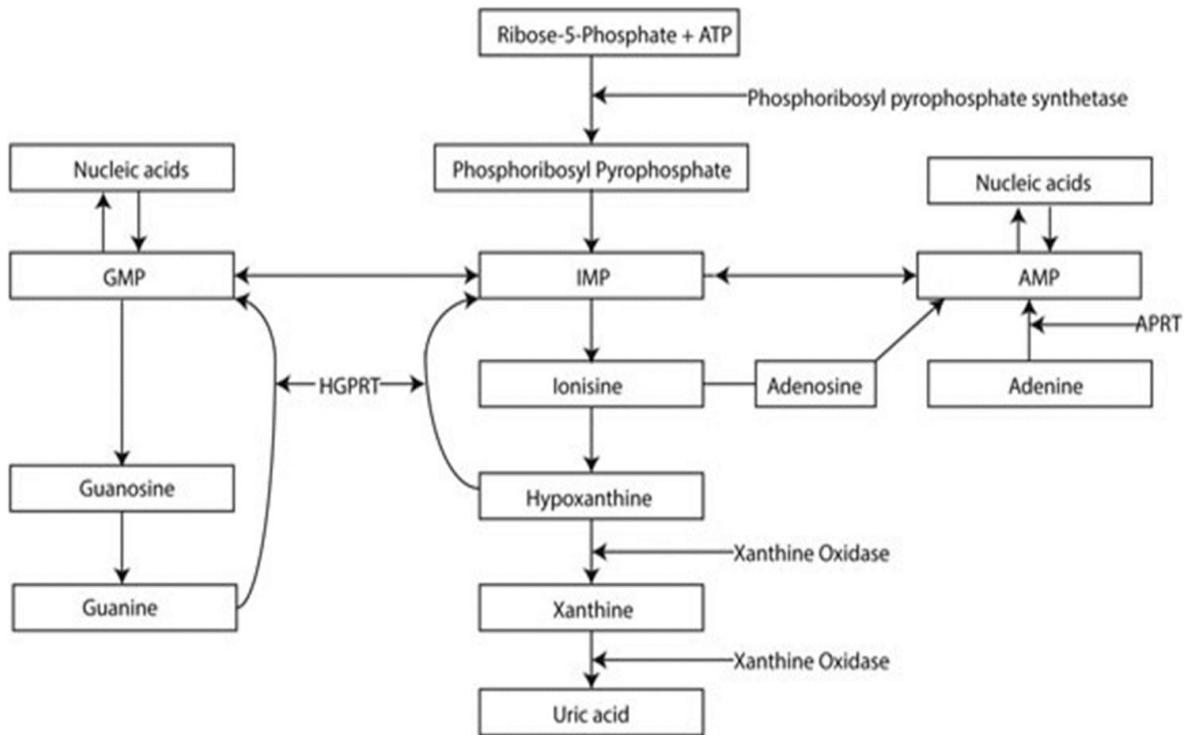


2. LE METABOLISME DE L'ACIDE URIQUE 2.1 SYNTHÈSE :

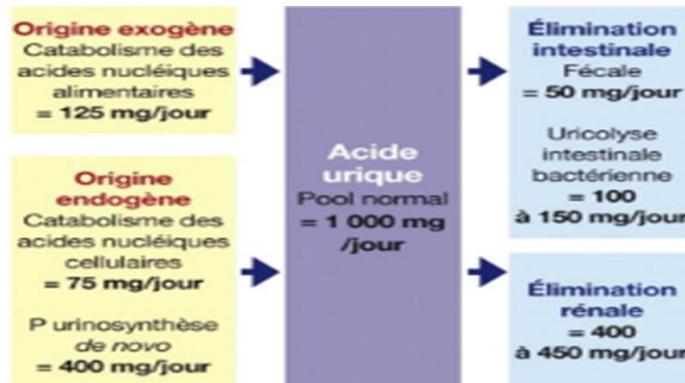


Chez l'Homme, l'acide urique n'est pas ingéré. Produit par le foie, il constitue le produit final du métabolisme des bases puriques qui peut être d'origine endogène ou exogène.

Le métabolisme des bases puriques endogènes constitue environ les deux tiers du pool d'acide urique circulant, Le métabolisme des bases puriques d'origine exogène, issues de l'alimentation, constitue environ le tiers restant. Les bases puriques d'origine exogène sont issues du catabolisme des acides nucléiques alimentaires. La plus grande partie est ingérée sous forme de nucléoprotéines dont les acides nucléiques sont libérés dans le tractus intestinal par l'action d'enzymes protéolytiques. Les nucléosides ainsi produits sont soit réabsorbés et incorporés dans les acides nucléiques, soit dans leur grande majorité, dégradés en bases puriques et éliminés sous forme d'acide urique. L'alimentation peut constituer un apport journalier en purines non négligeable selon le régime alimentaire de chaque individu. Parmi les aliments très riches en purines on retrouve notamment les aliments carnés, les abats, les poissons, les volailles, les tomates



2.2 DISTRIBUTION : Le pool total d'acide urique de l'organisme se distribue à 80% dans les liquides extracellulaires et pour les 20% restant dans le plasma. Dans le plasma, l'acide urique est plus largement présent à l'état libre, sous forme d'urate en raison du pH sanguin d'environ 7,40, très supérieur à la valeur du pKa de l'acide urique qui est de 5,75. Seule une faible proportion de l'acide urique est liée aux protéines plasmatiques telles que l'albumine, les LDL, les β 2-globulines, ... Le pool total d'acide urique dans l'organisme varie entre 1000 et 1200 mg. Il dépend du rapport entre la formation (à partir des différentes sources) et l'excrétion. Il est renouvelé à raison de 65% par jour. Chez l'Homme, la production quotidienne d'acide urique est comprise entre 600 et 800 mg. Le stockage de l'AU est pathologique et survient dans certaines pathologies telles que la goutte.



Les valeurs de l'uricémie sont variables et fonctions :

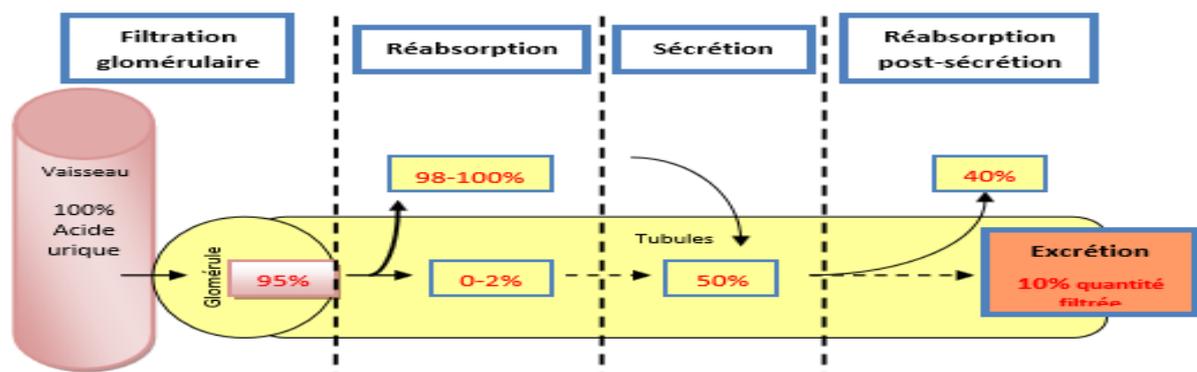
- du sexe : l'uricémie est en général plus élevée chez l'homme que chez la femme d'environ 20 à 30%. Les valeurs usuelles sont chez l'homme de 180-420 μ mol/L (30-70 mg/L) et chez la femme de 150-360 μ mol/L (25-60 mg/L) ;
- de l'âge : l'uricémie a tendance à être élevée à la naissance, puis à diminuer et à se stabiliser. Une augmentation importante survient chez l'homme au moment de la puberté et chez la femme en péri-ménopause. En effet, chez la femme, les oestrogènes ont un effet uricosurique expliquant qu'après la ménopause le niveau d'AU augmente ;
- du poids : il existe une corrélation positive avec le poids des adultes, surtout pour des poids supérieurs à 80 Kg ;
- de la grossesse : l'acide urique diminue pendant les cinq premiers mois, par augmentation de la clairance rénale ;
- de l'ethnie : il existe des variations considérables, génétiquement déterminées, entre les différents groupes ethniques ;
- d'autres facteurs comme l'alimentation, l'exercice physique, l'état d'hydratation, les médicaments, etc.

2.3 ÉLIMINATION : Les êtres humains, déficients en uricase, ne peuvent pas métaboliser les urates, qui sont ainsi éliminés pour environ 70% par voie rénale et pour 30% par voie digestive *via* l'uricolyse intestinale réalisée par les bactéries intestinales.

2.4.1 Élimination urinaire : L'excrétion rénale constitue la principale voie d'élimination de l'acide urique. Dans les urines, l'acide urique existe sous deux formes, en proportions variables suivant le pH du milieu :

La solubilité des urates dans les urines est supérieure à celle de l'acide urique. La détermination précise du taux d'urate dans les urines (uraturie) nécessite une alcalinisation des urines pour dissoudre d'éventuels cristaux d'acide urique formés au cours de la conservation des urines.

Les urates sont soumis à une régulation rénale complexe qui fait intervenir quatre mécanismes : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire post sécrétoire. Les trois dernières étapes ont lieu dans le tube contourné proximal.



La clairance normale de l'urate représente environ 10% de la charge filtrée initialement. En régime libre, l'uricurie moyenne est de l'ordre de 700 à 800 mg/jour et peut atteindre environ 250 à 600 mg/jour en régime hypopurinique.

Chez le sujet normal, l'excrétion de l'urate augmente en fonction de la charge filtrée. Dans l'insuffisance rénale chronique, la concentration plasmatique augmente seulement lorsque le débit de filtration glomérulaire atteint environ 20 mL/min.

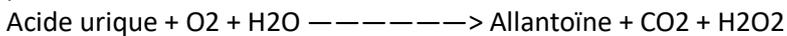
2.4.2 Elimination de l'acide urique par voie digestive : Elle se fait par l'intermédiaire des sécrétions digestives (salivaires, biliaires, pancréatiques et intestinales). Dans des conditions normales, les bactéries intestinales, pourvues d'uricases, dégradent totalement l'acide urique en allantoïne, et même au-delà, en dioxyde de carbone et en ammoniac, éliminés ensuite dans les selles ou consommés pour leur propre métabolisme. Le rôle des bactéries est prouvé par la réduction considérable de l'uricolyse à la suite d'ingestion d'antibiotiques

3. DOSAGE : **3.1 PRELEVEMENT ET PRECAUTIONS :** La mesure de l'uricémie est réalisée le plus souvent dans le sérum, le prélèvement de sang est recueilli soit dans un tube sec, soit dans un tube avec héparine.

La mesure de l'uraturie est réalisée dans des urines de 24h associées à des antiseptiques. La détermination de l'uraturie se fait selon les mêmes méthodes que pour l'acide urique sanguin, avec en plus l'addition de 10 ml de soude (NaOH) et la dilution des urines au 1/10 e.

Concernant les précautions à prendre, il est important de réaliser le prélèvement chez un patient à jeun et au repos

3.2 METHODES DE DOSAGE : méthodes enzymatiques colorimétrique : elle consiste à oxyder les urates en allantoïnes en présence d'oxygènes. Cette réaction est catalysée par l'urate oxydase ou l'uricase et associée à la production d' H2O2 et de CO2.



Le peroxyde d'hydrogène formé après action de l'uricase peut être dosé par un deuxième système enzymatique faisant appel à une peroxydase



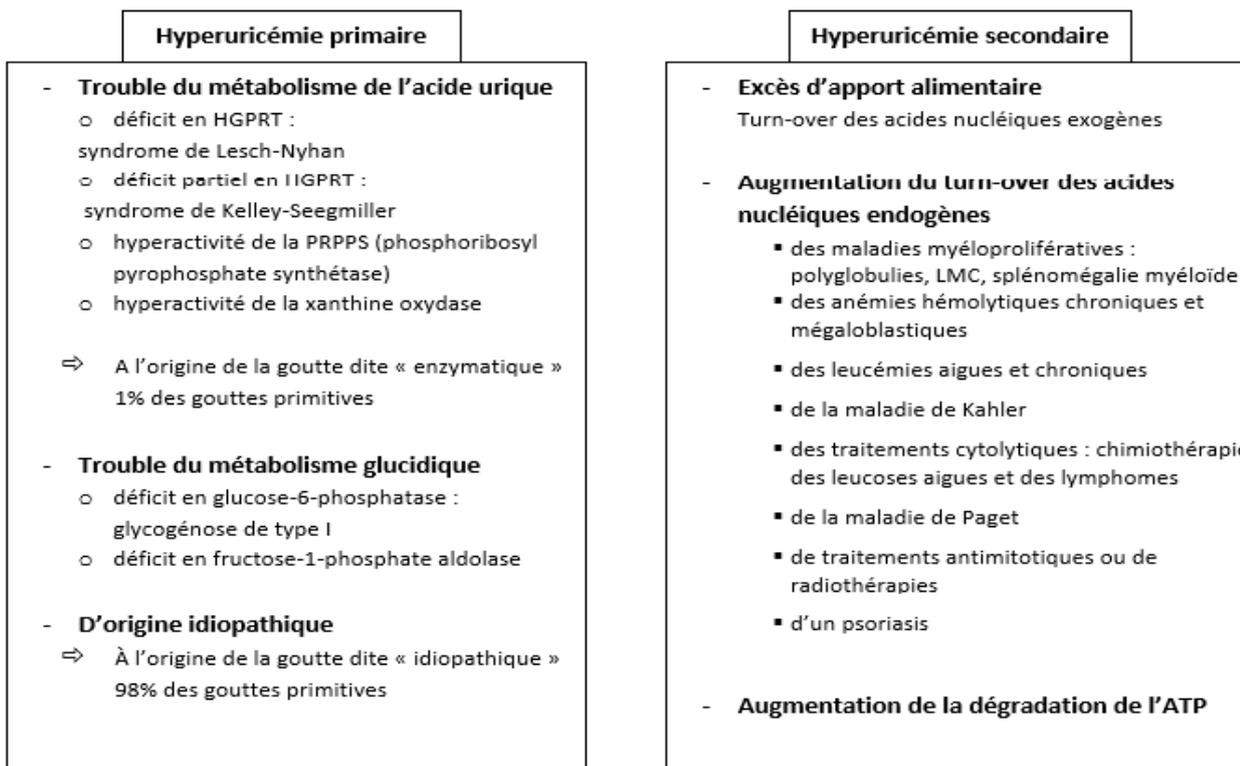
La modification de l'absorbance a une longueur d'onde déterminée est proportionnelle a la quantité de l'acide urique présent dans l'échantillon.

4. VARIATIONS PATHOLOGIQUES :

4.1. L'HYPERURICEMIE : L'hyperuricémie est un excès du taux sérique d'AU. On considère que l'hyperuricémie est définie par un taux supérieur à 458 µmol/L (77 mg/L) chez l'homme et 405 µmol/L (68 mg/L) chez la femme.

Les hyperuricémies découlent soit d'un excès de production, soit d'un défaut d'élimination rénale, soit de l'association de ces deux phénomènes. Elles sont d'origine primaire ou d'origine secondaire.

1/ Hyperuricémie par excès de production : représentent 25% des hyperuricémies. Les principales origines de ces hyperuricémies sont récapitulées dans le tableau suivant :



2/ Hyperuricémie par défaut d'élimination rénale : représente 75% des hyperuricémies. Toute variation pathologique de l'élimination rénale peut entraîner une augmentation du taux d'urate de sodium dans l'organisme. Elle tend à être compensée par une augmentation de l'uricolyse intestinale. Les principales origines de ces hyperuricémies sont :

primaires [défaut spécifique de la sécrétion tubulaire] ,

secondaires [l'insuffisance rénale , iatrogène (certains médicaments diminuent l'excrétion rénale de l'AU) , compétitive (ac lactique, corps cétoniques) , certains pathologie (l'hypothyroïdie, l'hyperparathyroïdie.....)]

3/ Autres causes : diminution de l'uricolyse intestinal suite à l'administration de certains médicaments , l'obésité , la grossesse ,la consommation d'alcool.

4-2. L'HYPO-URICEMIE : L'hypo-uricémie est définie arbitrairement par une uricémie inférieure à 120 $\mu\text{mol/L}$ (20mg/l). Des mesures répétées permettent de différencier une hypouricémie provisoire, survenant en général dans un contexte particulier, d'une hypo-uricémie chronique. Peu fréquente, l'hypo-uricémie est découverte en général de façon fortuite au cours d'un bilan biologique. Les hypo-uricémies relèvent de deux mécanismes physiopathologiques distincts : une diminution de formation de l'acide urique ; ou une augmentation de la clairance rénale de l'acide urique.

Parmi les différentes étiologies il y a :

- les hypo-uricémies iatrogènes : allopurinol , urate-oxydase , nutrition parentérale

- les hypo-uricémies présentes dans un contexte clinique connu et évolutif : insuffisance hépato-cellulaire, néoplasies (lymphome de Hodgkin, certaines néoplasies solide), syndrome d'immuno-déficience acquise, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH), diabète

- les hypo-uricémies isolées : dus à un déficit enzymatique , ou à une anomalie dans le transfert tubulaire de l'AU.

4.3. LA GOUTTE :

La goutte est une pathologie rhumatismale chronique, qui appartient aux hyperuricémies,. Elle appartient à la classe des arthropathies microcristallines ou rhumatismes microcristallins.

La goutte est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires de l'homme adulte .

Des cristaux microscopiques constitués d'acide urique peuvent se déposer dans les articulations et les tissus environnants (bourses séreuses, tissu conjonctif). Ces cristaux irritent les tissus, provoquent une inflammation et entraînent de violentes douleurs.

La goutte maladie chronique,qui se manifeste classiquement par des poussées inflammatoires successives au niveau des articulations, communément appelées des crises de goutte. La crise de goutte est particulièrement douloureuse et survient brutalement. L'articulation la plus touchée est celle du gros orteil, qui devient gonflée et rouge. Les autres articulations susceptibles d'être concernées sont : Le pied ; La cheville ; Le genou ; Les doigts ; Le poignet ; Le coude. Sans traitement, la crise régresse en une ou deux semaines.

Au fur et à mesure de l'évolution de la goutte, si elle n'est pas correctement traitée, les crises de goutte peuvent devenir de plus en plus rapprochées. Parallèlement, le nombre d'articulations touchées a tendance à augmenter et les articulations concernées peuvent finir par se déformer, suite à la répétition des crises. Des tophi goutteux, qui ressemblent à de petites masses qui se développent sous la peau, peuvent se développer dans les parties les plus froides .

Dans les urines, l'hyperuricurie associée à un pH acide (< 6) entraîne la formation de lithiases.



.Facteurs de risques de la goutte

1. L'hyperuricémie

2. L'âge et le sexe : Selon des études épidémiologiques, le risque de développer une goutte est 3 à 6 fois plus élevé chez l'homme que chez la femme. En Europe 80% des goutteux sont des hommes. Physiologiquement, cela s'explique par l'effet uricosurique des oestrogènes qui conduit à des taux d'uricémie plus faible chez la femme que chez l'homme jusqu'à la ménopause

3. L'alimentation : L'alimentation est un facteur de risque d'hyperuricémie et de survenue de la pathogénie de la goutte, mais un trouble de l'excrétion urinaire associé semble être en cause dans la grande majorité des cas

4. L'alcool : Pratiquement toutes les études ont montré que la consommation d'alcool augmentait la prévalence et l'incidence de la goutte. En effet, le métabolisme de l'éthanol conduit à des taux élevés d'AMP(précurseur d'adénine)

5. Les facteurs génétiques : les gouttes primitives montrent souvent une grande prédisposition familiale : 40% des goutteux ont un parent atteint par la maladie .

6. Obésité, hypertension artérielle et syndrome métabolique

7.L'insuffisance rénale chronique

.Complication de la goutte :

l'atteinte articulaire, l'atteinte rénale, des maladies cardiovasculaires notamment l'*athérosclérose*

.Le traitement de la goutte :

Les traitements de la goutte sont de 2 types :

- les médicaments qui visent à soulager une crise : la colchicine ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- Les médicaments hypo-uricémiants pris au long cours pour prévenir les récives : peuvent freiner la fabrication de l'acide urique (allopurinol, fébuxostat) ou favoriser l'élimination de l'acide urique par les reins (probénécide).

- Après la crise, le taux sanguin d'acide urique est contrôlé par un régime alimentaire