

Le professeur Perret lors de cette heure a fait un cours sur l'ammoniac très rapide qui n'a pas de support diapo, puis la fin du poly sur l'acide urique, et enfin des exercices du poly de TD.

L'ammoniac

L'ammoniac fait partie du catabolisme des acides aminés par l'action d'enzymes hépatiques (les transaminases et la glutamate déshydrogénase).

Il a deux devenir :

- il permet d'être stocké sous forme de glutamine, pour l'élimination des ions ammonium
- il subit l'uréogénèse dans le foie

On effectue le dosage du NH_3 (ammoniac) s'il y a insuffisance hépatique.

L'ammoniac est une molécule hautement toxique, surtout pour le système nerveux central.

Dans l'insuffisance hépatique, il y a un défaut d'uréogénèse, c'est à dire de la détoxification de l'ammoniac pour donner l'urée: l'ammoniac s'accumule.

Du fait de sa haute toxicité neurologique, il peut conduire à ce que l'on appelle un coma hépatique.

Le dosage se fait idéalement sur sang artériel.

Sinon, il se fait sur plasma veineux, où sa concentration est plus variable.

Ce dosage reste de toute façon rare.

Valeurs : 20-60 $\mu\text{mol/l}$ sur sang artériel. *(ce n'est pas à retenir)*

Lors de l'insuffisance hépatique, l'augmentation de l'ammoniac est associée à une baisse de l'urée (inférieure à 2 mmol/l)

Bien sur, il existe d'autres facteurs renseignant l'insuffisance hépatique, mais celui ci est un bon moyen .

Si on est face à un coma hépatique, il faudra doser l'ammoniac artériel, et on effectuera un suivi de son augmentation.

L'acide urique

A- Introduction et prélèvements

L'acide urique est une molécule très peu soluble qui provient du catabolisme des bases puriques (adénine, xanthine, guanine).

Sa molécule se présente sous la forme d'une trihydroxypurine. Ses OH ont un pK d'ionisation bas, on trouve donc la molécule sous une forme dissociée à pH physiologique.

Il peut se former des précipités d'urate mono- ou di-sodique.

Devenir : l'acide urique subit une filtration glomérulaire, une réabsorption totale et une sécrétion par les cellules de l'arbre urinaire.

Son dosage est facile dans le plasma veineux. Ce dosage est très courant et fait partie du bilan biologique quotidien.

Sa forme circulante est : acide urique + urate monosodique (qui est de couleur rouge), à la limite de la saturation.

Son taux est de 170-400 μ moles/l (ce n'est pas à retenir). Ce taux varie selon les apports diététiques.

Il peut y avoir une précipitation de l'acide urique et d'urates :

- dans les articulations, on appelle alors ces précipités des tophi,
- et dans les voies urinaires, on parle alors de lithiase.

On parle de cristaux d'urates.

B- En pathologie...

1) La goutte commune

Elle est très fréquente. Dans notre patientèle vieillissante, notre diagnostic de crise de goutte sera fréquent.

Elle survient à cause de la précipitation de cristaux d'urates dans les articulations et est liée à un défaut de catabolisme des purines (accélération) et à une hyperproduction également. Il y a hyper-synthèse de l'acide urique et défaut d'élimination rénale.

Les médicaments utilisés contre la crise de goutte augmentent donc l'élimination rénale et freinent la production.

Elle se traduit par des crises douloureuses avec des articulations inflammatoires, et notamment un gros orteil hyperalgique. Le patient, typiquement, ne supporte pas le drap, il laisse pendre sa jambe hors du lit, ce qui peut être agréable l'été, mais en gêne plus d'un l'hiver.

Cela touche donc essentiellement les articulations métatarso-phalangiennes.

On parle d'arthropathie inflammatoire et il faut faire attention au passage à la chronicité.

Elle apparaît pour une uricémie supérieure à 420 μ moles/l. Son dosage est toutefois peu fiable.

Si l'on est en phase critique d'accumulation d'acide urique avec uricémie importante, on a une compensation vers le bas par précipitation. Ainsi le dosage est faussé par cet effet de diminution de l'uricémie qui s'est transformée en cristaux.

2) La goutte par enzymopathie héréditaire

Elle touche le gène de l'HGPRT (Hypoxanthine Guanine PhosphoRibosyl Transférase) qui se trouve sur le chromosome X, ainsi, il s'agit d'une affection récessive touchant le garçon essentiellement.

Elle est due à un déficit initial en HGPRT qui est une enzyme de recyclage des bases puriques, et qui sert à refaire des nucléotides à base purique.

Elle est peu fréquente : elle touche 1/10000 personne.

Ce déficit en HGPRT est responsable d'une néosynthèse emballée des bases puriques.

Résultat : il y a des dépôts d'acide urique dans tous les tissus, et surtout au système nerveux central, car il est très dépendant de la voie de recyclage. On aura alors un retard psychomoteur et une affection neurologique possible.

Le diagnostic est fait par le dosage de l'HGPRT dans les leucocytes.

3) Autres causes d'hyperuricémie

Elles sont plus fréquentes.

Elles sont dues à des erreurs diététiques qu'il faut traquer, et notamment toute alimentation hyperprotéinée, source d'acide urique : excès d'abats, de charcuterie, de gibier...

Elles peuvent être également dues à une insuffisance rénale, et dans ce cas, il y aura d'autres paramètres qui nous permettront de la suivre.

Elles peuvent survenir suite à un hypercatabolisme cellulaire, notamment au cours des hémopathies.

Au cours d'hémopathies malignes, des polyglobulies, d'hyperleucocytose, il y aura production d'acide urique augmentée par turn over très important des érythrocytes, et même des érythroblastes.

Les traitements cytolytiques (chimiothérapies) nécessitent une surveillance régulière de l'uricémie. En chimiothérapie, pour avoir un reflet de la lyse cellulaire, on effectue un dosage de l'acide urique, ce qui est un reflet de l'activité lytique des chimiothérapies.

Enfin elles peuvent être la cause de l'acide lactique qui inhibe l'élimination rénale d'acide urique.

4) Complications des hyperuricémies

Les complications vasculaires sont : artérites, atteintes coronaires, AVC, par dépôts infra-microscopique, ce qui entraîne une rigidification artérielle.

Les complications rénales sont essentiellement caractérisées par une lithiase des voies excrétrices, ce qui entraîne des coliques néphrétiques. C'est la principale complication. Si on ne fait rien à ce stade là, il y aura évolution vers une néphropathie urique et insuffisance rénale progressive.

On utilisera des médicaments urico-freinateurs et des médicaments urico-éliminateurs.

La dernière diapo de ce poly représente une 2chevaux jaune à droite qui correspond au mauvais cholestérol et une 2chevaux bleue à gauche qui correspond au bon cholestérol. Le professeur Perret nous a précisé qu'il avait une 2chevaux...bleue bien entendu!!!

TD BIOCHIMIE CLINIQUE

Observations bio-cliniques et exercices de synthèse

Observation n°2

« Un homme de 42 ans est régulièrement suivi depuis 5ans pour une spondylarthrite ankylosante... »

Il s'agit d'une spondylarthrite ankylosante parmi les plus spécialement invalidantes parce qu'elle touche le rachis et confère une raideur de la colonne. Elle possède une traduction inflammatoire faible. Mais ces spondylarthrites ankylosantes sont émaillées d'épisodes inflammatoires aux autres articulations, notamment les genoux et, dans ce cas, l'inflammation peut être importante. Cela provoque de l'ankylose.

Ici, la colonne lombaire se déplace d'un bloc. Ceci est peu inflammatoire en temps normal. Mais cela peut être inflammatoire aux articulations lors d'inflammations intercurrentes.

On sait que la VS est à 65mm, ce qui est très élevé.

La CRP est un marqueur très rapide et signe un processus inflammatoire actif. C'est maintenant que ça se passe. Si l'inflammation avait évolué sur un phénomène résolutif, la CRP serait basse.

1°) Pour estimer la concentration des α 2-globulines, une électrophorèse peut être réalisée. Elle donne des profils et des pourcentages. Pour obtenir des valeurs en grammes, il faut effectuer une multiplication du pourcentage par la valeur des protéines totales. C'est donc du semi-quantitatif, ce n'est pas très précis.

Les protéines qui sous-tendent l'augmentation des α 2-globulines sont l'haptoglobine et les α 2-macroglobulines

Les rôles biologiques de la CRP sont :

- activation du complément
- opsonisation des particules destinées à la phagocytose

Le patient est actuellement en pleine poussée inflammatoire de sa spondylarthrite ankylosante.

2°) Le fer est bas.

L'hémoglobine est basse, ce qui correspond à une anémie.

Le VGM (hématocrite/hémoglobine) est bas, ce qui correspond à une anémie microcytaire.

La valeur attendue de la CTF (capacité totale de fixation), alias transferrine, est de 48, la valeur la plus basse. Pourquoi? Parce que la transferrine diminue par phagocytose et diminution de la production par les macrophages. L'hepcidine augmente car le verrou de la mobilisation du fer bloque l'absorption intestinale et bloque le relargage par les macrocytes. Ceci aboutit donc à l'anémie microcytaire.

La ferritine augmente donc. On s'attend à ce que sa valeur soit la plus haute, c'est-à-dire, 420 μ g/l, car il va y avoir un stockage dans les macrophages.

La valeur estimée de la transferrine plasmatique est égale à CTF/2, ce qui est égal à 24.

Observation n°3

« Un homme de 46 ans consulte en raison d'une asthénie chronique d'aggravation progressive... »
On a affaire à un diabète insulino-requérant.

1°) Le coefficient de saturation de la transferrine est égal à : fer/CTF.

Ici, on a donc CS=46/56=82%. Il y a donc hémochromatose, surcharge énorme en fer. Il faut savoir

qu'un coefficient de saturation supérieur à 50% est suspect.

La valeur estimée de la concentration de transferrine plasmatique est égal à $CTF/2=28\mu\text{moles/l}$.

Les enzymes qui présentent des isoformes hépatiques dans ce cas clinique sont au nombre de 2. Les enzymes utilisés pour avoir une idée de la souffrance hépatique sont les transaminases. L' α 1PAL (phosphatase alcaline) est l'isoforme spécifique du foie des PAL.

Petite parenthèse : le test à la desferrioxamine multiplie par 4 l'élimination urinaire de fer (elle passe à $180\mu\text{mol}$). La normale est à $40\mu\text{mol}$. La desferrioxamine est un chélateur du fer ferrique, elle déloge les liaisons fer-ferritine.

2°) Ce bilan oriente vers une hémochromatose génétique, affection autosomique récessive.

Les examens complémentaires à faire peuvent être :

- une PBF (ponction biopsie du foie) + une coloration au Pearls, pour voir le fer en zone périportale.
- un dosage du fer dans le parenchyme hépatique.
- la recherche dans le foie de la mutation 282 du gène HFE (l'autre nom est HLA-G), qui correspond à 80% des mutations.
- un IRM pour éviter la PBF.

3°) Les complications peuvent être la fibrose, la cirrhose et enfin le cancer, dans tous les cas une détérioration hépatique.

La protéine dont le dosage plasmatique peut être utile pour le suivi de l'évolution du cirrhotique est l' α 1 foeto-protéine.

Observation n°4

« Un homme de 62 ans, ancien fumeur, est régulièrement suivi pour une broncho-pneumopathie obstructive évoluant depuis une dizaine d'années.... »

1°) On est en présence d'un emphysème qui est la maladie des joueurs d'instruments à vent (trombone par exemple).

La kaliémie alerte.

Les bicarbonates sont hauts.

Équilibre ionique : 147 cations et 148 anions : cela paraît équilibré, mais il y a une acidose discrète, visible par l'hyperkaliémie.

Les α 2-globulines et les γ augmentent et l'albumine diminue : cela traduit une infection intercurrente, un syndrome infectieux et inflammatoire.

Pourquoi l'albumine est basse? Car les cytokines inflammatoires diminuent la synthèse de l'albumine.

L' α 1 anti trypsine est diminuée.

Le mécanisme physiopathologique invoqué est la digestion des fibres d'élastine dans le parenchyme hépatique et les alvéoles. Il y a donc un défaut d'élastase.

2°) Le diagnostic de ces anomalies du fer est l'anémie inflammatoire car c'est un bronchitique chronique. Il y a hyposidérémie.

Les examens complémentaires à demander sont :

- Numération globulaire
- Dosage de l'hémoglobine
- Hématocrite

Avec ces examens, on pourra effectuer le calcul du VGM, de la CCHb. L'anémie pourra alors être caractérisée.

3°) Sur le plan acido-basique, on a une acidose respiratoire décompensée (augmentation de la PaCO₂).

Le mécanisme de réponse est l'augmentation des bicarbonates.

L'activité enzymatique impliquée dans ces mécanismes est l'anhydrase carbonique qui intervient dans le phénomène de réabsorption tubulaire des bicarbonates.

Selon Mr Perret, l'équation à retenir est :

$$\text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{a \times \text{pCO}_2}$$