

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1991

THESE N° 157

LITHIASE URINAIRE DIHYDROXYADENINIQUE

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 24 Septembre 1991

par

Philippe GUILLAUME

né le 25 octobre 1965 à Brest (Finistère)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT **PRESIDENT**
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD **JUGE**
Monsieur le Professeur BOUQUIER **JUGE**
Monsieur le Professeur DUMAS Jean-Philippe **JUGE**

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E M E D E C I N E

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

RETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A mon père, à ma mère,

Pour votre aide de tous les jours,
Trouvez dans ce travail un témoignage d'affection
et d'infinie reconnaissance.
Cette thèse vous est dédiée.

D'am zad, d'am mamm,

O deus harpet penn-da-benn va bloavezhioù-studi,
E tedian al labour-man
E-giz bennozh-Doue ha testeni eus va c'harantez evito.

A mes frères
A ma grand-mère
A ma marraine
A toute ma famille
A tous ceux que j'ai aimés
Et à tous ceux que j'aime.

Merci

Kerkoulz ha d'am breudeur
D'am mamm-gozh
D'am maeronez
Ha d'an holl re am eus karet
Hag a garan bepred.

Trugarez e greiz kalon

A notre Président de thèse

Monsieur Le Professeur LEROUX-ROBERT

Professeur des Universités de Néphrologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude
et de notre profond respect.

A Monsieur Le Professeur BOUQUIER

Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir
juger ce travail.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre
profonde gratitude et de notre vive admiration.

A Monsieur Le Professeur DUMAS

Professeur des Universités d'Urologie
Chirurgien des Hôpitaux

Nous vous remercions d'avoir accepté de
faire partie de ce jury.
Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A Madame Le Professeur ARCHAMBEAUD

Professeur des Universités de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux

Externe dans votre service,
Vous nous avez accueilli avec
bienveillance et disponibilité.
Veuillez accepter notre vive reconnaissance pour
l'honneur que vous nous avez fait en
acceptant de juger cette thèse.

A Monsieur Le Docteur RINCE

Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez guidé
tout au long de la préparation de cette thèse,
Soyez assuré de notre profonde gratitude.

A Monsieur Le Professeur KAMOUN

Nous vous remercions de l'aide fournie par vos services
pour la réalisation de ce travail.

Qu'il soit la marque de notre gratitude.

A Monsieur Le Docteur MOESCH

Vous avez accepté de nous aider
Soyez assuré de notre sympathie.

A Mademoiselle VERGER

Pour son dévouement empressé.

PLAN

I - INTRODUCTION

II - OBSERVATION CLINIQUE

1 - Observation de la proposante

2 - Evolution

3 - Enquête familiale

III - REVUE DE LA LITTERATURE

IV - PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

V - LES DIFFICULTES DU DIAGNOSTIC

VI - L'EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

VII - CONCLUSION

VIII - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

HGPRT : hypoxanthine-guanine-phospho-ribosyl-transférase

APRT : adénine-phospho-ribosyl-transférase

Spectrophotométrie IRTF : spectrophotométrie infra-rouge à
transformée de FOURIER

2,8 DHA : 2,8 di-hydroxy-adénine

PPi : phosphate inactif

PRPP : phospho-ribosyl-pyro-phosphate

X.O. : xanthine oxydase

I - INTRODUCTION

Les désordres métaboliques héréditaires avec excrétion urinaire de substances insolubles sont rares. Celles-ci sont présentes lors d'anomalies du métabolisme des purines : la lithiase xanthique dans la xanthinurie, la lithiase urique dans le déficit partiel ou complet en hypoxanthine-guanine-phospho-ribosyl-transférase (HGPRT) et la lithiase dihydroxyadéninique dans le déficit complet en adénine-phospho-ribosyl-transférase (APRT). Ce dernier type de lithiase est de découverte récente puisque le premier cas a été décrit par CARTIER et HAMET en 1974.

Cette lithiase obligatoirement corrélée à un déficit en APRT a été découverte chez une jeune enfant de 18 mois dans le service de chirurgie pédiatrique. Le cas de cette proposante fait l'objet de ce travail. Une enquête familiale, portant sur une trentaine de personnes, a été également conduite. Enfin, il a été réalisé une synthèse des connaissances actuelles de cette maladie à travers la littérature.

II - OBSERVATION CLINIQUE

1 - Observation de la proposante

Une petite fille, Marie Laure G., âgée de 21 mois, est hospitalisée en octobre 1989 dans le service de Pédiatrie pour une infection urinaire récidivante.

La mère, posant des problèmes de stérilité, a sa première grossesse à l'âge de 34 ans consécutive à une opothérapie. Au cours de la grossesse, la mère débute un diabète non insulino-dépendant au cinquième mois, une hypertension artérielle et un hydramnios. L'accouchement se fait par césarienne trois semaines avant le terme. A la naissance, l'enfant pèse 2680 grammes, mesure 47 centimètres et présente un périmètre crânien de 35 centimètres. L'examen cardiaque trouve un souffle systolique évoquant une communication interauriculaire non serrée. Du Lasilix^(R) à la dose de 2 milligrammes tous les deux jours est prescrit. Sur le plan biologique, on note une hypocalcémie.

L'enfant est revue deux mois plus tard pour une hypotonie, une difficulté de succion et une somnolence. Le caryotype est normal. Le traitement par Lasilix^(R) est stoppé, d'autant plus que le souffle cardiaque systolique a disparu. Les examens cliniques réalisés par la suite seront sans particularité en regard de l'évolution staturo-pondérale et des acquisitions psychomotrices.

Huit jours avant son hospitalisation, la proposante présente une première infection urinaire dans un contexte fébrile. L'analyse des urines retrouve une albuminurie à 4,32 g/l, une leucocyturie importante avec présence de pus, sans cylindrurie, ni cristallurie. Il y a alors plus de 1 million de germes par ml. Le germe identifié est un bacille pyocyanique. L'infection urinaire est traitée par Nétromycine^(R), Clamoxyl^(R) et injection de corticoïdes. Trois jours après l'instauration du traitement, un examen cytobactériologique des urines est réalisé. Il persiste une leucocyturie peu abondante à 160 000/ml. Les cultures sont stériles.

Quelques jours plus tard, l'enfant présente une nouvelle infection urinaire. A l'analyse des urines, il existe alors une albuminurie à 0,35 g/l, une leucocyturie à 14 millions de cellules par ml, une hématurie microscopique, sans cylindrurie, ni cristallurie. A la numération, on trouve plus d'un million de germes par ml (10^6). Deux germes sont identifiés : un bacille pyocyanique et un entérocoque. Cette nouvelle infection motive l'hospitalisation. L'enfant est alors traitée par Fortum^(R) et Amiklin^(R) en intra-musculaire. Au quatrième jour, l'examen de contrôle des urines est stérile avec persistance d'une leucocyturie à 200 000/ml. Parallèlement, l'urémie se situe à des valeurs à la limite supérieure (6,5 puis 9 mmol/l), la créatininémie reste normale. Une échotomographie abdominale et une urographie intra-veineuse sont nécessaires à la recherche des causes de l'infection récidivante. L'échotomographie abdominale montre une dilatation pyélocalicielle majeure avec amincissement de l'index cortical de

3 à 5 mm (normal = 8 à 12 mm) au niveau des reins ainsi qu'une lithiase au niveau du bas uretère droit (figure n°1). L'urographie intra-veineuse confirme l'importante dilatation urétéro-pyélocalicielle bilatérale sans retard sécrétoire, ni excrétoire, une diminution homogène de l'index cortical et la présence d'une lacune du bas uretère à droite correspondant à la lithiase. (figure n° 2). Sur la radiographie de l'abdomen sans préparation, la lithiase est radio-transparente. Une cystographie est également pratiquée ne montrant pas de reflux urétéro-vésical. Une sonde est laissée à demeure pendant cinq jours mais n'améliore pas la distension des voies urinaires supérieures. L'échotomographie reste inchangée. Une intervention est donc décidée pour la résection de la sténose bilatérale de la jonction urétéro-vésicale et ablation de l'urolithiase.

A l'examen macroscopique, le calcul obtenu mesure 5 x 4,5 x 4 millimètres, et est de forme compacte et globuleuse. Au microscope stéréoscopique WILD M 32 (grossissement : 6,5 à 80), sa surface apparaît mamelonnée, rugueuse avec un certain nombre de mamelons creux, d'aspect hétérogène et microcristallin. Sa couleur est brunâtre et mate. Il est d'une dureté friable. A la section il apparaît homogène d'aspect amorphe, inorganisé, de couleur rose saumon et il n'existe pas de noyau (figures n° 3 et n°4).

Ensuite des fragments du calcul, obtenus par prélèvements effectués au niveau de zones structurellement différentes, sont soumis à une analyse par spectrophotométrie infrarouge à transformée de FOURIER (IRTF) (technique du pastillage

au bromure de potassium). Cette méthode d'analyse physico-chimique est basée sur la faculté que possèdent les molécules à absorber sélectivement certaines radiations du domaine de l'infrarouge en fonction de la nature des atomes et des liaisons chimiques. Le spectre infrarouge d'un produit est ainsi spécifique de la molécule considérée et permet son identification. Le matériel nécessaire à l'analyse du calcul comprend :

- un spectrophotomètre IRTF Bruker IFS 48 couvrant l'intervalle $4000-400\text{ cm}^{-1}$. Au plan informatique l'appareil est équipé d'un disque dur de 160 mégaoctets et dispose d'une banque de données spécifique aux calculs urinaires (logiciel de recherche "BIRSY" (R))

- un nécessaire à pastillage KBr

Les résultats de l'analyse par spectrophotométrie IRTF montrent que le calcul est formé majoritairement de 2,8 di-hydroxy-adénine (2,8 DHA) (99%) avec présence d'une matrice protéique et sans acide urique. Le spectre infrarouge obtenu est spécifique du 2,8 DHA (figure n° 5).

Un tableau résume les principaux pics de ce spectre avec leur longueur d'onde, leur intensité relative par rapport au pic de plus grande absorption (100%) et la largeur de bande à mi-hauteur. Ces trois critères permettent de dire qu'il s'agit d'un calcul de 2,8 DHA. D'ailleurs ce spectre se superpose sur celui connu par l'ordinateur. Les différences minimales sont le fait de la matrice protéique.

Le spectre infrarouge de la lithiase en 2,8 DHA permet d'éviter toute confusion diagnostique avec une lithiase d'acide

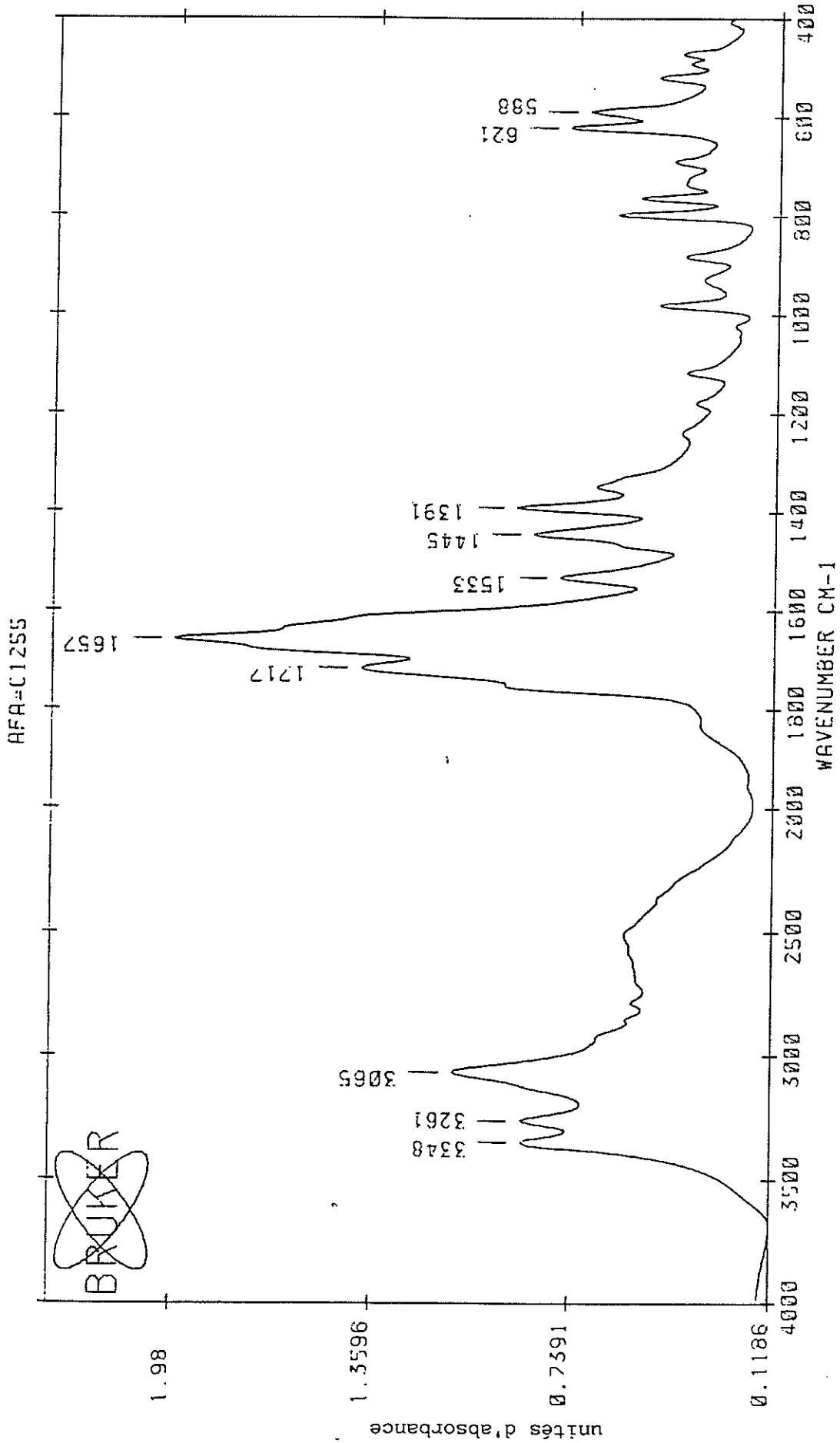


Figure n° 5 : Spectre IR-TR de la lithiase en 2,8 DHA

Tableau n° 1 : PICS DU SPECTRE IR DU 2,8 DHA

BIRSY - SYSTEM SEARCH REPORT

SEARCH IS PERFORMED ON FILE : C1255
USER OWN LIBRARY, IDENTIFIER : UL

NO.	HIT QUALITY	ENTRY NO	COMPOUND NAME
1)	746	28	DIHYDROXY-2,8 ADENINE
2)	432	25	URATE ACIDE DE MAGNESIUM HEXAHYDRATE
3)	336	51	N-ACETYSULFAMETHOXAZOLE

TYPE 'SPACE' FOR DISPLAY OR 'RETURN' FOR EXIT PPR#

PEAK TABLE FILE : C1255

ABSORBANCE

26 PEAKS.

SENSITIVITY: 90

NO.	WAVE-NO.	REL. INTENSITY	WIDTH CM-1
1	470.605	16.58	39
2	489.893	15.20	48
3	518.823	20.33	33
4	588.257	31.29	35
5	621.045	34.61	27
6	688.550	17.57	39
7	732.910	15.76	89
8	761.841	22.96	21
9	796.558	26.69	23
10	881.421	15.59	35
11	929.639	12.55	69
12	979.785	19.81	23
13	1116.724	15.16	41
14	1178.442	13.60	62
15	1238.232	15.89	91
16	1348.169	29.65	91
17	1390.601	42.92	37
18	1444.604	40.1	50
19	1533.325	35.51	50
20	1656.763	100.0	118
21	1716.553	68.66	96
22	2511.182	24.46	565
23	2783.130	23.23	210
24	3064.722	53.11	181
25	3261.450	41.28	141
26	3348.242	41.27	123

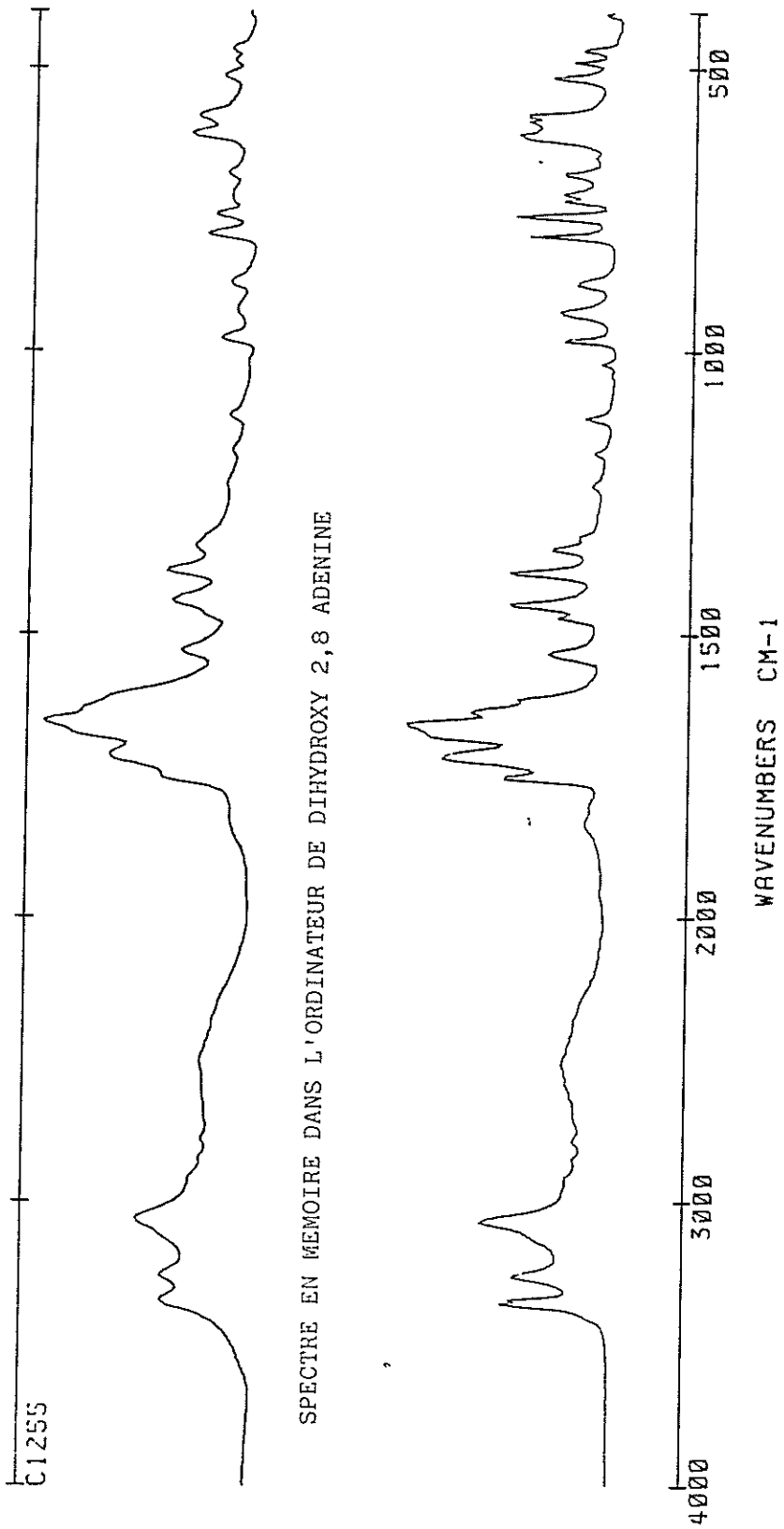
RI

Peaks : pics

Wave-No : longueur d'onde

Rel. intensity : intensité relative

Width CM-1 : largeur de bande à mi-hauteur



SPECTRE DE DIHYDROXY 2,8 ADENINE DE L'ENFANT DE NOTRE ETUDE

Figure n° 6

urique. Si pour le praticien non averti il existe une certaine similitude du profil des spectres, les deux molécules : 2,8 DHA et acide urique dérivant toutes les deux du noyau purique, les différences de position et d'intensité des bandes d'absorption sont suffisantes pour discerner les deux types de lithiase. Le spectre et le tableau des pics de l'acide urique anhydre ont été choisis pour permettre la comparaison (figure n° 7 et tableau n° 2).

Une étude approfondie de la cristallurie est initiée. Sur plusieurs examens au microscope, on confirme la présence de cristaux de 2,8 DHA. Ceux-ci forment de minuscules amas polarisant brun rouille de 10 à 20 micromètres de diamètre, le plus souvent sphériques et isolés.

Le déficit enzymatique en adénine-phospho-ribosyl-transférase (APRT), suggéré par la nature de cette lithiase, est confirmé par la mesure de l'activité enzymatique intra-érythrocytaire : celle-ci est nulle. L'activité normale de cette enzyme est de $0,49 \pm 0,13$ (M \pm ET) nmol de produit formé par minute et par mg d'hémoglobine (Hôpital Necker, Enfants malades, Laboratoire de Biochimie B, Professeur KAMOUN). L'activité enzymatique intra-érythrocytaire de l'hypoxanthine-guanine-phospho-ribosyl-transférase qui intervient également dans le cycle des purines, est augmentée.

Toutes ces données permettent de poser le diagnostic de déficit complet en APRT.

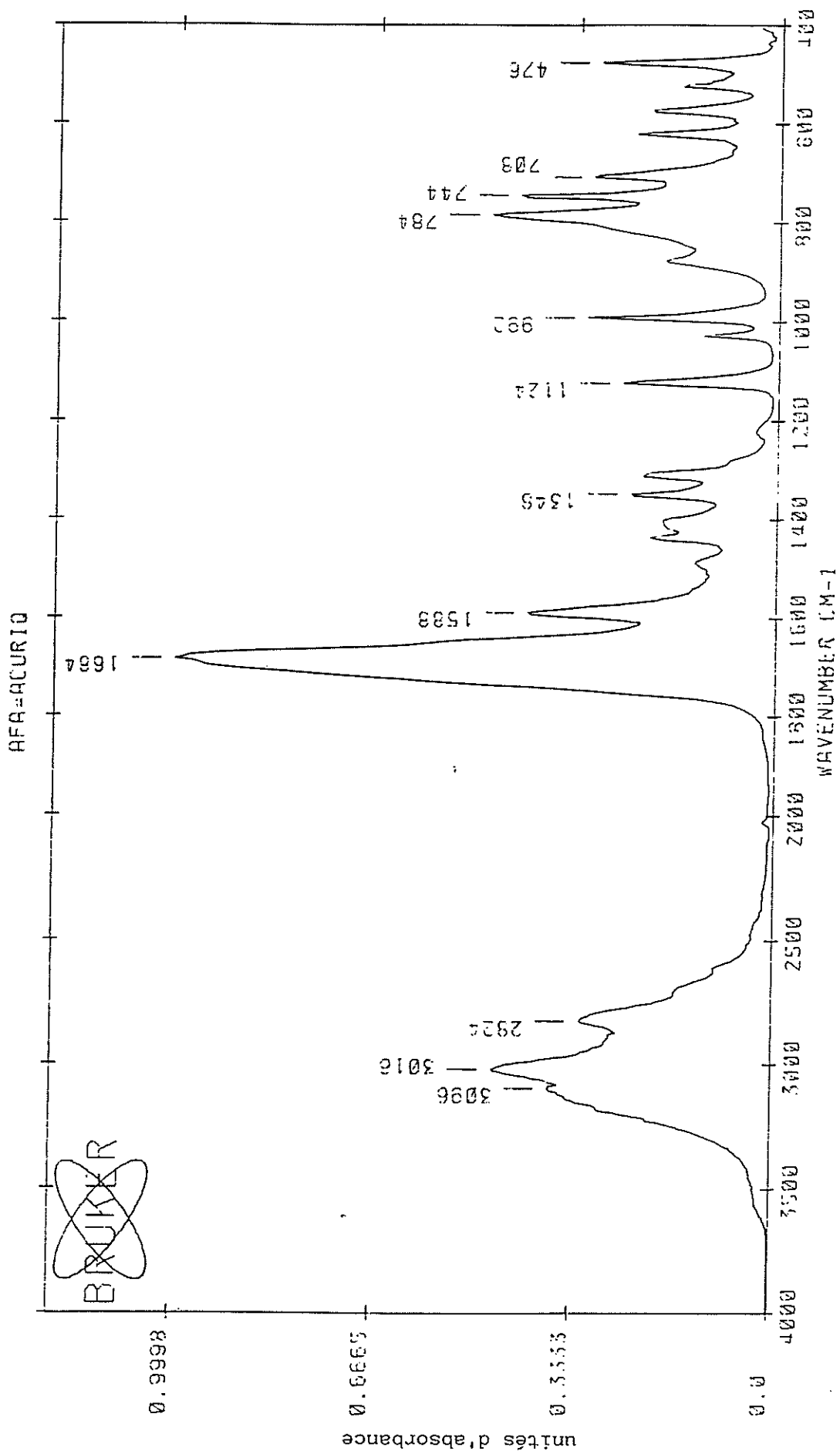


Figure n° 7 : Spectre IR-TF d'une lithiase urique anhydre

Tableau n° 2 : PICS DU SPECTRE IR DE L'ACIDE URIQUE ANHYDRE

ADAKOS, VERSION 870701.0
*** A D A K O S ***

VS 891121.03

19) NOM CHIMIQUE ACIDE URIQUE ANHYDRE
ORIGINE PROLABO
CONCENTRATION 2% DANS KBR
CATEGORIE PUR
REFERENCE SPECTRE MHCAL102
DIVERS REFERENCE KBR, BROYAGE AUTOMATIQUE, SPECTRE NON LISSE

R1

PEAK TABLE FILE : ACURIG

23 PEAKS.

SENSITIVITY: 90

NO.	WAVE-NO.	REL. INTENSITY	WIDTH CM-1
1	476.000	29.91	8
2	524.000	16.38	16
3	572.000	21.31	28
4	620.000	24.5	24
5	708.000	30.91	28
6	744.000	43.15	24
7	784.000	47.98	36
8	876.000	18.97	32
9	992.000	31.81	12
10	1028.000	12.45	8
11	1124.000	25.71	16
12	1220.000	3.63	48
13	1312.000	22.41	24
14	1348.000	24.29	20
15	1404.000	19.2	56
16	1436.000	21.9	24
17	1488.000	13.57	56
18	1588.000	41.26	40
19	1684.000	100.0	88
20	2024.000	1.88	28
21	2824.000	31.96	204
22	3016.000	46.56	172
23	3096.000	37.9	272

Peaks : pics

Wave-NO : longueurs d'ondes

Rel. intensity : intensité relative

Width CM-1 : largeur de bande à mi-hauteur

2 - Evolution

Un mois plus tard, l'enfant quitte le service avec une prescription de Zyloric 100 mg ^(R)(Allopurinol) à 1 comprimé par jour et du Bactrim (Sulfaméthoxazole et triméthoprime).

L'enfant est à nouveau hospitalisée 10 jours plus tard pour des douleurs abdominales, des vomissements, une anorexie. Il n'existe pas de signe de déshydratation. La symptomatologie s'estompe le lendemain. L'examen cyto bactériologique des urines montre une leucocyturie importante à 300 000/ml, une absence d'hématie, de cellule épithéliale et de cylindre. Il persiste une cristallurie. A l'examen, les cristaux sont formés de 2,8 DHA. La bactériologie n'est pas significative puisque trois germes différents sont présents. Le bilan sanguin est normal.

Par la suite, la patiente ne va plus poser de problème particulier. Elle présente une croissance staturo-pondérale et un développement psycho-moteur corrects.

Une radiographie de l'abdomen sans préparation est réalisée huit mois plus tard et ne montre pas de lithiase résiduelle ou récidivante ; à l'échographie des reins, il persiste une dilatation pyélocalicielle du côté droit qui régresse progressivement.

Actuellement, l'enfant va bien, tout en suivant son traitement par allopurinol et son régime pauvre en protéines d'origine animale (30 g un jour sur deux).

3 - Enquête familiale

La découverte de ce déficit héréditaire complet en APRT, dont la conséquence est la lithiase rénale en 2,8 DHA, implique une étude familiale. Celle-ci intéresse trois générations représentant la famille du côté paternel et la famille du côté maternel de la petite Marie-Laure G. Ces deux familles sont réparties sur trois départements : Haute-Vienne, Corrèze et Dordogne.

Je suis allé à la rencontre de chacun pour mener cette étude. L'intérêt de cette enquête n'a pas toujours été bien compris ce qui explique que certaines personnes n'ont pas pu être interrogées.

Trente personnes se sont prêtées à cette étude qui a consisté en un interrogatoire simple à la recherche d'antécédents pouvant faire suspecter l'effcience de la maladie et en un dosage de l'activité intra-érythrocytaire de l'APRT et de l'HGPRT.

Colette T., la mère de l'enfant, née en 1954, a eu une étude plus complète. Dans ses antécédents personnels on note un asthme de l'enfance, des problèmes gynécologiques traités par Duphaston^(R) (didrogestérone). En 1981, elle a présenté des douleurs lombo-abdominales étiquetées colique néphrétique par le médecin traitant. Aucun examen complémentaire n'a été entrepris à cette

époque. A l'âge de 34 ans, elle a sa première grossesse qui se complique d'un diabète non insulino-dépendant et d'une hypertension artérielle.

L'examen clinique ne révèle rien de particulier excepté une hyperpondérose (154 centimètres pour 87 kilogrammes). L'examen des urines montre une cytologie normale, une absence de cristaux, et une protéinurie faible à 190 mg/24 heures. Le dosage de l'activité de l'enzyme APRT montre un déficit partiel à 0,07 nmol/min/mg d'hémoglobine.

Les antécédents familiaux : la mère de Colette T. est décédée d'un cancer des intestins à 41 ans et n'a jamais présenté de problème lithiasique. Le père est décédé d'une tuberculose rénale à 51 ans et a eu beaucoup de calculs rénaux.

Colette T. a eu 10 frères et soeurs. Deux sont décédés à la naissance. L'une des soeurs, Marie T., née en 1950, a présenté quelques infections urinaires et plusieurs épisodes de coliques néphrétiques avec émission de calculs. Aucune investigation complémentaire n'a été menée. Cette personne a deux filles qui n'ont posé jusqu'à ce jour aucun problème.

Le père de Marie Laure G., Lucien G., né en 1949, ne présente aucun antécédent familial et personnel néphrologique.

Les examens d'urines réalisés lors d'examens de santé de dépistage pour les vaccinations, le service militaire ou la médecine du travail ont toujours été normaux.

L'urographie intra-veineuse faite à la suite de la découverte de la maladie de sa fille était normale.

Le dosage de l'activité intra-érythrocytaire de l'APRT montre un déficit partiel à 0,27 nmol/min/mg d'hémoglobine.

La mère, née en 1929, n'a aucun antécédent uro-néphrologique. Elle a eu 11 enfants. Le père est décédé d'un cancer pulmonaire à 71 ans.

Les autres éléments familiaux qui ont pu être interrogés n'ont jamais présenté de symptomatologie uro-néphrologique. Un prélèvement sanguin pour les dosages enzymatiques intra-érythrocytaires a été réalisé à chacun d'entre eux. Deux arbres généalogiques reconstituent la répartition familiale du déficit enzymatique héréditaire (tableaux n° 3 et n° 5) ; le premier arbre intéressant la famille de la mère de Marie Laure G. ; le second intéressant la famille du père de Marie Laure G.

Le résultat des dosages amène à découvrir sur les trente personnes listées :

- des sujets indemnes,
- 12 hétérozygotes,
- 1 homozygote : le propositus.

Les tableaux n° 4 et n° 6 présentent les résultats des activités enzymatiques intra-érythrocytaires de l'APRT des sujets que nous avons pu contacter et tester.

Pour le laboratoire, les sujets sains présentent une activité enzymatique intra-érythrocytaire de $0,49 \pm 0,13$ nmol/min/mg d'hémoglobine. Les sujets hétérozygotes ont une activité enzymatique

comprise entre 25 et 42 % de l'activité normale. Le sujet homozygote a une activité enzymatique inférieure à 1 % (14,36).

Le dosage de l'activité enzymatique intra-érythrocytaire de l'APRT est cinétique et radioactif.

Le sang des différents patients, prélevé sur tube hépariné, est centrifugé et les globules rouges lavés plusieurs fois. Le surnageant est jeté. De l'hémolysat obtenu est dosée l'hémoglobine afin d'établir un rapport entre l'activité enzymatique recherchée et une quantité d'hémoglobine connue. Ensuite, il est rajouté à l'hémolysat de l'adénine radio-active, qui servira de substrat à l'enzyme. Ce mélange est déposé sur une bande Whatman afin de réaliser une chromatographie descendante, le solvant étant disposé en hauteur. Le mélange hémolysat-adénine radioactive va migrer le long de la bande. Cette migration est analysée à trois, six, neuf et douze minutes. L'adénine radio-active et le produit de la réaction enzymatique ne migrent pas ensemble. Ainsi, sur la bande apparaissent deux taches révélées à la lumière ultra-violette. La tache formée du produit transformé par l'enzyme APRT peut être absente ou de faible importance s'il existe un déficit enzymatique. Le dosage quantitatif est réalisé par un compteur à scintillation qui dénombre le nombre d'impulsions radio-actives par minute (coups par minute) de chacune des taches. Ceci permet d'établir un rapport entre la quantité de produit formé et la quantité d'adénine restante. Le dosage de l'activité enzymatique correspond à la quantité de produit formé exprimé en nanomoles (rapportée au temps et à une quantité d'hémoglobine connue).

Tableau n° 3 : Enquête familiale. Présentation de la famille T.

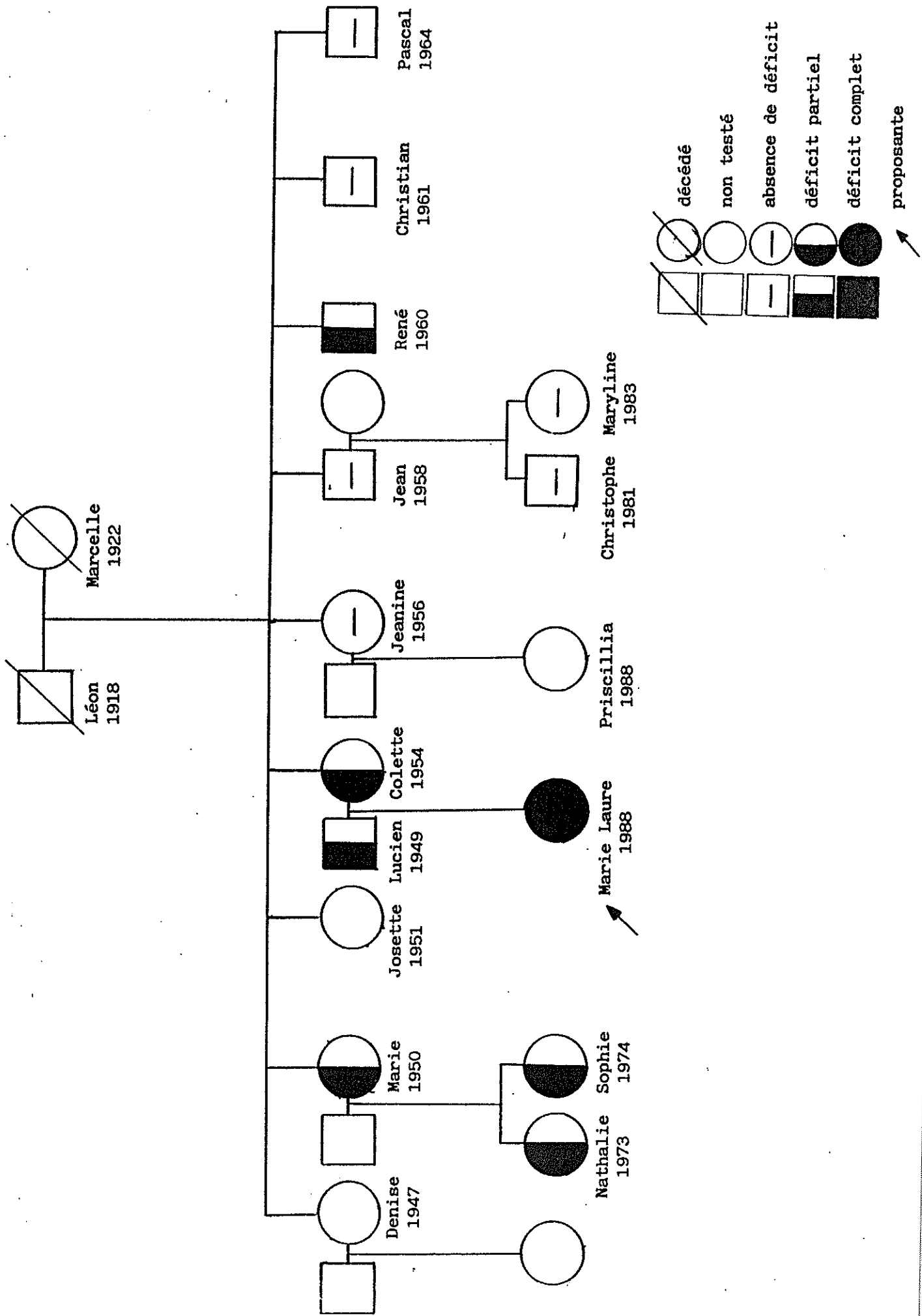
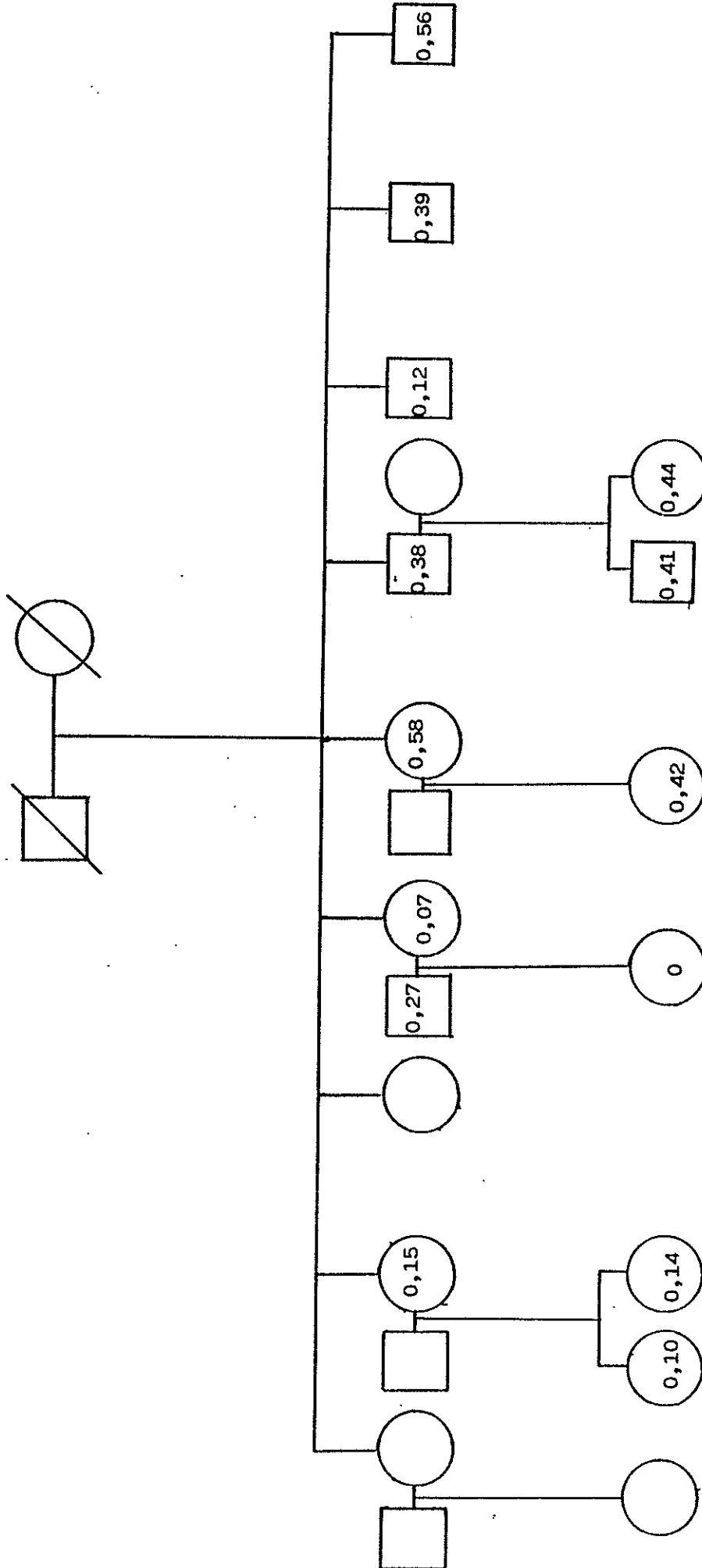


Tableau n° 4 : Enquête de la famille T.
Résultats des dosages de l'activité de l'enzyme APRT



Valeurs normales de l'activité de l'APRT : $0,49 \pm 0,13$ nmol/min/mg d'hémoglobine
(Hôpital Necker - Enfants Malades. Biochimie B. Professeur KAMOUN)

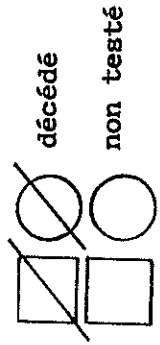
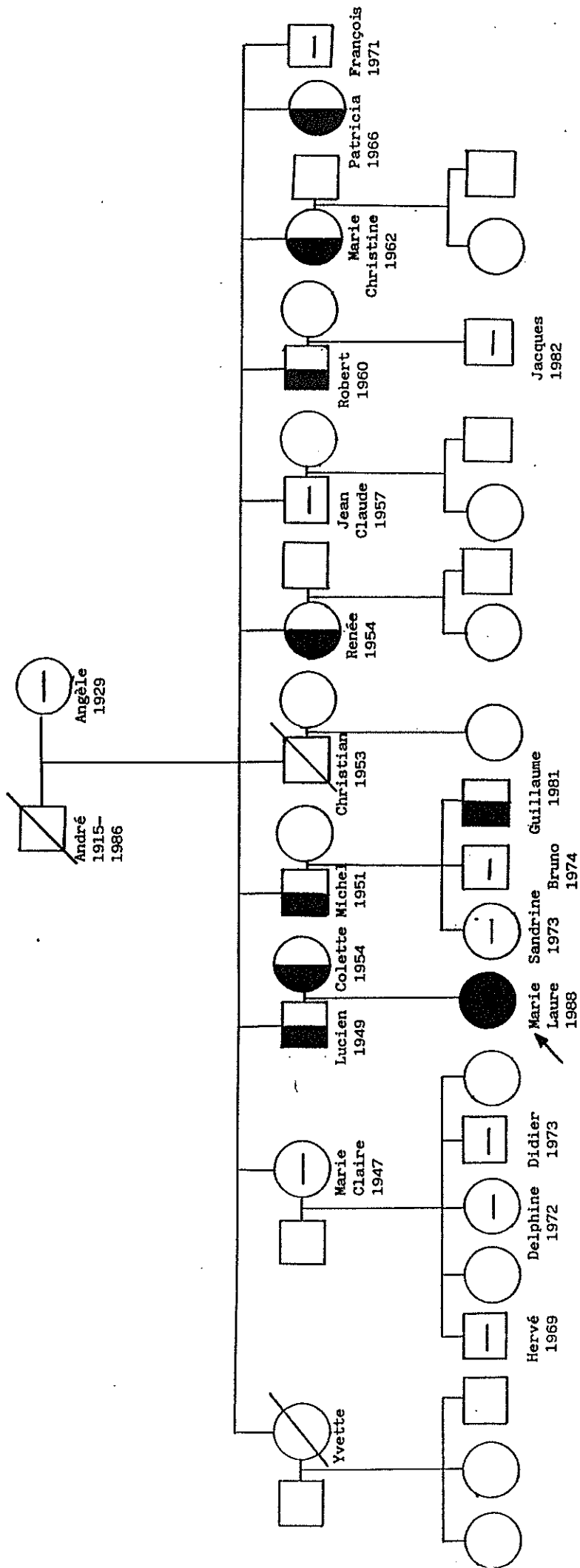
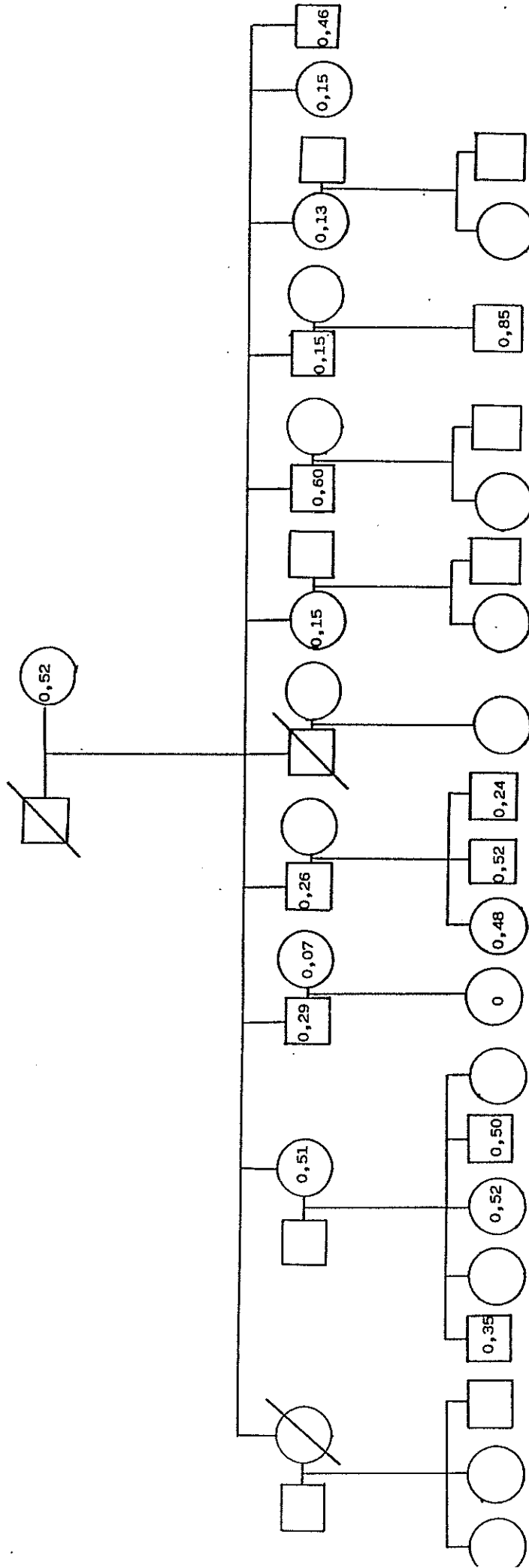


Tableau n° 5 : Enquête familiale. Présentation de la famille G.





- décédé
- non testé
- absence de déficit
- déficit partiel
- déficit complet
- proposante

**Tableau n° 6 : Enquête de la famille G.
Résultats des dosages de l'activité de l'enzyme APRT**



Valeurs normales de l'activité de l'APRT : 0,49 ± 0,13 nmol/min/mg d'hémoglobine
(Hôpital Necker - Enfants Malades. Biochimie B. Professeur KAMOUN)

 décédé
 non testé

III - REVUE DE LA LITTERATURE

Le premier cas de lithiase rénale formée de 2,8 di-hydroxy-adénine associée à un déficit complet en APRT a été décrit par le Professeur CARTIER et ses collaborateurs en 1974 (4, 11). Depuis lors, une trentaine de cas ont été référencés dans le monde. Le tableau n° 7 montre, par ordre chronologique, les références de ces rares observations et résume les caractéristiques cliniques et biologiques.

Dans 18 cas il s'agit d'enfants dont l'affection se révèle dans le plus jeune âge : avant 6 ans pour 11 d'entre eux.

Dans 8 cas, il s'agit d'adultes âgés de 24 à 58 ans. Ces observations concernent 16 sujets de sexe masculin et 10 de sexe féminin.

Approximativement, 70 p. cent sont des enfants et 70 p. cent sont de sexe masculin (38).

Les modalités de découverte de la maladie sont multiples. Soit de manière fortuite, lors de l'étude familiale de la maladie, soit parce qu'il existe une symptomatologie, le plus souvent précoce, peu de temps après la naissance, plus rarement à l'âge adulte. La symptomatologie est variable et différents tableaux cliniques existent. La maladie peut ainsi se révéler par des douleurs abdominales, une dysurie, des infections urinaires récidivantes, des lithiases urinaires à répétition (47). Les complications peuvent être révélatrices comme l'insuffisance rénale

Tableau n° 7 : liste des sujets avec déficit complet en APRT

références	sexe	âge du diagnostic	activité enzymatique
1. Cartier et Hamet 1974 (4, 11)	M	3 ans 9 mois	0,002
2. Van Acker 1976 (45)	M	2 ans 7 mois	< 0,3
3. Van Acker 1976 (45)	M	6 ans 5 mois ^a	< 0,25
4. Dean 1978 (10)	M	2 ans 5 mois	< 0,005
5. Dean 1978 (10)	F	15 ans ^b	< 0,004
6. Baratt 1979 (2)	F	1 an	< 0,1 %
7. Réveillaud 1979 (33)	F	2 ans	< 0,02
8. Takemoto 1979 (43)	M	24 ans	
9. Simmonds 1980 (39)	F	4 ans 6 mois	
10. Schabel 1980 (35)	M	11 ans	< 0,02 %
11. Noro 1980 (30)	F	3 ans	
12. Osada 1980 (31)	M	46 ans	
13. Gault 1981 (14)	F	43 ans	< 0,5
14. Joost 1982 (20)	M	6 ans 6 mois	< 0,006
15. Asper 1982 (1)	M	50 ans	
16. Yamamoto 1982 (48)	M	49 ans	0,21
17. Kishi 1982 (26)	F	9 ans	
18. Kishi 1982 (26)	M	3 ans	
19. Kishi 1982 (26)	M	7 ans ^c	
20. Witten 1983 (47)	M	6 ans	0,01
21. Chevet 1984 (7)	F	48 ans	< 0,01
22. Chevet 1984 (7)	M	54 ans	< 0,02
23. Kamatani 1985 (in 13)	F	26 ans	< 0,1 %
24. Kamatani 1985 (in 13)	F	58 ans	< 0,1 %
25. Neetens 1986 (29)	M	2 ans 7 mois	
26. Coupris 1986 (8)	M	8 ans	< 0,009
27. Coupris 1987 (8)	M	1 an 7 mois	0,01
28. Glicklich 1988 (15)	F	47 ans	0,2

a, b, c : sujets de la même fratrie.

Il s'agit là des cas répertoriés au travers de la littérature. Il existe au moins une trentaine de cas avec déficit complet en APRT (21). Certains cas n'ont pas été publiés, ne faisant l'objet que de communication personnelle.

aiguë ou chronique, voire le coma (37). La lithiase urinaire simule par son aspect et ses caractères biochimiques un calcul d'acide urique. Elle est radio-transparente quand elle est pure. Elle devient parfois coralliforme en cas de surinfection (2) ou peut se calcifier secondairement (1, 23).

Cette maladie métabolique ne semble pas avoir de répartition géographique privilégiée : des observations sont connues aussi bien en Europe, aux Etats Unis qu'au Japon. C'est dans ce dernier pays que sont présentes plus de la moitié des familles avec des lithiases urinaires en 2,8 DHA. Néanmoins le trouble métabolique y possède des caractéristiques particulières puisque 80 p. cent de ces familles japonaises ont une lithiase associée à un déficit partiel en APRT. Ce phénomène est la conséquence de l'existence d'un allèle propre aux familles japonaises codant pour l'enzyme APRT. C'est une mutation chez un ancêtre japonais qui est à l'origine d'un allèle commun ancestral codant pour une enzyme altérée à affinité réduite pour le phospho-ribosyl-pyro-phosphate (PRPP). Cet allèle n'existe pas dans la famille caucasienne (24).

Les lithiases urinaires en 2,8 DHA peuvent donc survenir sur deux terrains : par déficit complet en APRT chez le caucasien et par déficit partiel seulement au Japon (13, 21, 40).

La fréquence de ce déficit demeure inconnue. Sans doute le déficit en APRT est une anomalie relativement fréquente, mais souvent méconnue, du métabolisme des purines (4). SIMMONDS estime que ce déficit affecte sous la forme hétérozygote approximativement

1 p. cent de la population générale, suggérant une incidence de la forme homozygote de 1 pour 50 000 à 100 000 habitants (38). Cependant, ces estimations apparaissent entachées d'un important pourcentage d'erreurs (25 p. cent) (47) compte tenu de la fréquence indéterminée des formes asymptomatiques ou des formes lithiasiques méconnues (37).

Génétiquement et comme c'est habituellement le cas en matière de déficit enzymatique, le mode de transmission est autosomique récessif (41). Les enquêtes familiales rapportées dans la littérature, ainsi que notre étude, confirment ce fait (2, 5, 10, 47). Le locus qui préside à la bio-synthèse de l'APRT est placé sur le bras long du chromosome 16 (12, 44). Le gène de l'APRT mesure 2,5 kilobases et est formé de cinq exons. L'APRT est un dimère formé de deux sous-unités, chaque monomère comprenant 179 acides aminés d'un poids moléculaire de 19481. Les différentes recherches menées jusqu'à ce jour n'ont pas clarifié l'origine moléculaire du déficit (18).

Néanmoins, HIDAKA et ses collaborateurs ont montré que des mutations alléliques au niveau du nucléotide étaient une cause de déficit complet de l'enzyme. Ainsi ils ont découvert la délétion de trois nucléotides sur le cDNA (DNA codant) d'un premier allèle à l'origine de la délétion d'un acide aminé : la phénylalanine. L'absence de cet acide aminé entraînerait l'altération de la structure secondaire ou tertiaire de la protéine produite. Sur un deuxième allèle, ils ont montré la délétion du quatrième exon dans son entier sur le mRNA (RNA messenger) conduisant à une protéine de

109 acides aminés, probablement non fonctionnelle. Ces deux mutations différentes montrent que le sujet considéré comme homozygote dans cette étude est en fait hétérozygote pour le déficit complet en APRT (18).

Par ailleurs, les sujets hétérozygotes, qui ont été décrits pour la première fois par KELLEY (25), présentent une activité enzymatique de 25 p. cent de la normale, valeur apparaissant anormalement basse dans une maladie autosomique récessive. Ces patients possèdent un allèle codant pour une sous-unité de l'APRT structurellement altérée et un allèle codant pour une sous-unité de l'APRT structurellement intacte. Le dimère est formé par l'appariement aléatoire de monomères. Ainsi il existe trois types de population moléculaire enzymatique : 25 p. cent de dimères mutant-mutant, 50 p. cent de dimères mutant-normal et 25 p. cent de dimères normal-normal. Le dimère formé de une ou deux sous-unités mutantes est probablement labile in vivo et de pouvoir catalytique inférieur. Ainsi, si l'hybride est inactif, l'activité résiduelle est de 25 p. cent (16, 46). Cela existe également dans les déficits héréditaires en orotate-phospho-ribosyl-transférase à l'origine de la lithiase orotique de type pyrimidique (25, 32).

L'APRT est présente à l'état physiologique dans de nombreux tissus : les érythrocytes, les leucocytes, les lymphocytes, les fibroblastes cutanés, la muqueuse rectale. Il existe une plus grande activité au niveau des cellules nucléées et dans le foie (15). Le déficit enzymatique peut concerner un ou plusieurs tissus simultanément. Ainsi, FOX, en étudiant sept patients hétérozygotes

a montré que quatre de ces patients avaient une activité enzymatique diminuée de 30 à 45 p.cent au niveau des globules blancs dont un avait en plus une diminution de l'activité enzymatique au niveau de la muqueuse rectale (12). Le dosage de l'activité enzymatique dans plusieurs tissus simultanément chez des patients homozygotes ne semble pas avoir été réalisé à ce jour mais on peut supposer que ce déficit concerne tous les tissus de l'organisme (5). Cependant, il n'a pas été noté, en dehors de l'appareil néphro-urologique, d'autre expression pathologique du déficit en APRT (8).

L'association du déficit en APRT avec une hyperuricémie, une hyperuricurie ou la goutte a été notée dans plusieurs observations mais cette corrélation n'a pas été démontrée (47). JOHNSON et EMMERSON, dans une population de 648 sujets gouteux comparée à une population de 700 sujets témoins, ne retrouvent aucune différence significative quant à l'incidence du déficit en APRT entre les deux groupes (19). L'association fortuite d'un déficit partiel ou complet à un trouble du métabolisme des purines paraît vraisemblable.

De même, il ne semble pas exister de lien avec un déficit complet en HGPRT ou maladie de Lesch-Nyhan. Cette maladie s'accompagne d'une hyperuricémie et de troubles neurologiques et comportementaux. Cette association avait été évoquée par KELLEY qui pour la première fois décrit un déficit partiel en APRT chez une famille dans laquelle était recherché un déficit en HGPRT dans le

cadre des gouttes atypiques (25). L'absence de complication neurologique au cours du déficit en APRT tendrait à montrer que l'activité enzymatique de ce dernier n'est pas essentielle au niveau du métabolisme cérébral (45). Néanmoins, l'indépendance entre les activités enzymatiques de l'APRT et de l'HGPRT n'apparaît pas totale puisque dans le déficit complet en HGPRT, l'APRT est constamment augmentée (5). A l'inverse, dans l'étude de deux homozygotes faite par CHEVET, il existe une élévation du taux d'HGPRT intra-érythrocytaire associé au déficit complet en APRT (7). Dans le cadre de notre enquête familiale, l'enfant homozygote a un taux d'HGPRT augmenté et ses parents ont des taux normaux.

Une relation entre une hyperlipoprotéïnémie de type II et un déficit partiel en APRT a pu être évoqué mais n'a pas été confirmée par la suite (25, 45).

Par ailleurs, les sujets porteurs du déficit complet ou partiel sont immunologiquement normaux. Il n'existe pas de diminution de la fonction immunologique et la voie métabolique de l'adénine semble peu importante pour la fonction lymphocytaire (5, 47).

Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse que des déficits en APRT touchant un ou plusieurs tissus pouvaient être incompatibles avec la vie. VAN ACKER note ainsi qu'une mère de deux enfants homozygotes a préalablement eu quatre avortements spontanés (45). De même, dans l'étude familiale réalisée par CHEVET, la proposante

homozygote a eu cinq frères ou soeurs décédés en bas âge. Dans notre observation familiale, deux décès à la naissance ont été notés du côté maternel. La mère de l'enfant homozygote a eu des problèmes de stérilité sans par ailleurs avoir d'avortement.

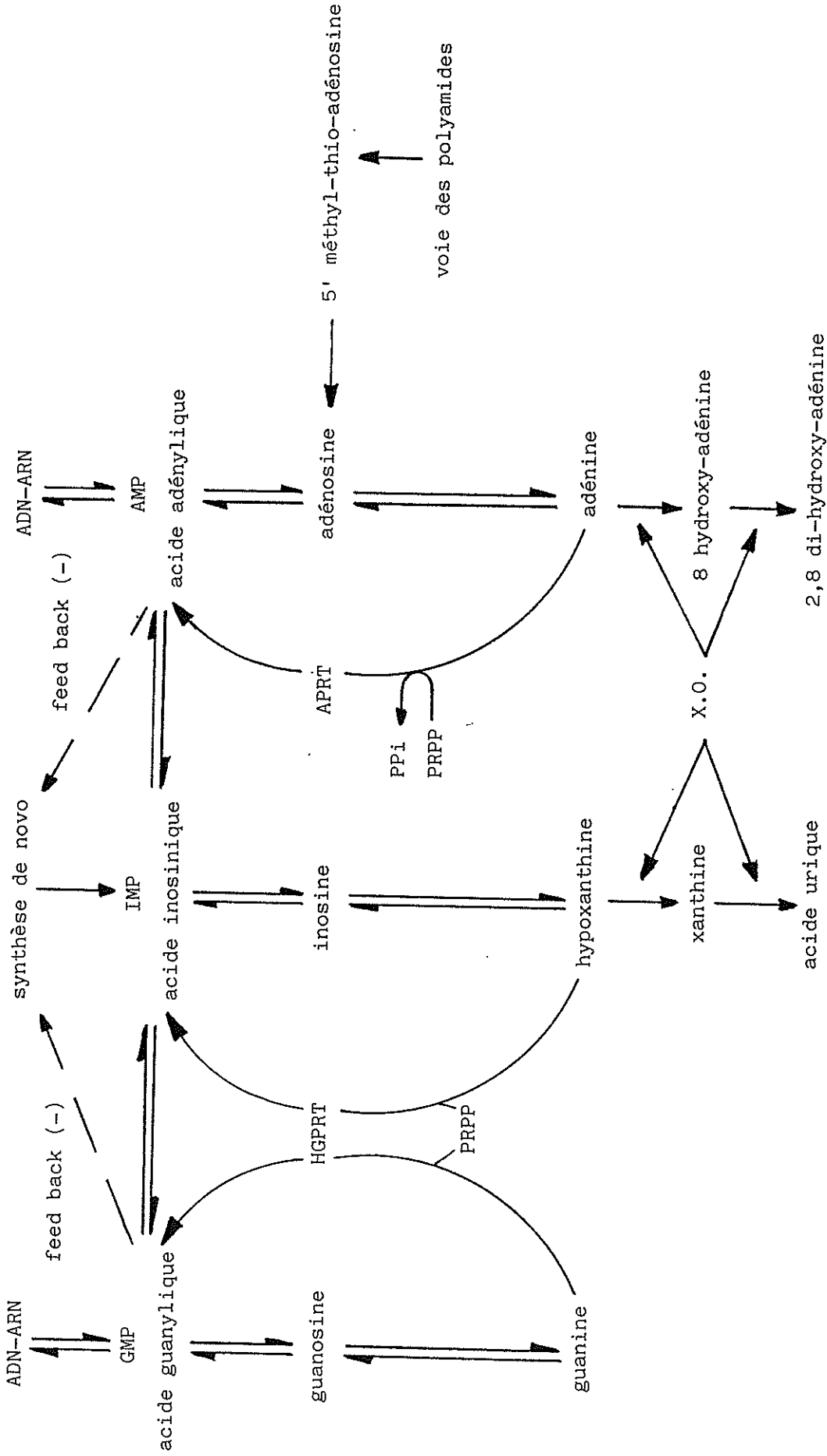
IV - PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

La compréhension du mécanisme de formation de la lithiase 2,8 DHA nécessite un bref rappel du métabolisme des purines. L'adénine est l'une des quatre bases puriques constitutives des acides nucléiques, dont le terme ultime du catabolisme est l'acide urique. Les voies du métabolisme des purines sont schématisées sur le tableau n° 8. Il n'y a pas de production intra-cellulaire substantielle d'adénine. Celle-ci provient de substrats dégradés en nucléotide purique monophosphate et de la voie des polyamines (47). Plusieurs études ont montré que la plus grande partie de l'adénine synthétisée de novo provenait de la lyse du 5' méthylthioadénosine (MTA) par la MTA phosphoribosyl (22).

L'APRT a un rôle essentiel puisqu'elle assure le recyclage de la quasi totalité de l'adénine produite, en présence de phospho-ribosyl-pyro-phosphate (PRPP) en formant de l'acide adénylique ou AMP. Ce dernier est alors utilisé pour la synthèse de nouveaux acides nucléiques. L'acide adénylique formé exerce une inhibition en feed back sur la synthèse de novo des bases puriques (17). Ainsi, le déficit en APRT, par la non récupération de l'adénine, entraîne une baisse du taux d'acide adénylique laquelle s'accompagne d'une augmentation de la bio-synthèse de novo des purines.

Normalement, l'adénine reste indétectable dans les liquides de l'organisme et l'excrétion physiologique de l'adénine

Tableau n° 8 : Schéma simplifié du métabolisme des purines



APRT : adénine-phospho-ribosyl-transférase

HGPRT : hypoxanthine-guanine-phospho-ribosyl-transférase

PRPP : phospho-ribosyl-pyro-phosphate

Pi : phosphate inactif

X.O. : xanthine oxydase

reste très faible, inférieure à 2 mg/24 heures. Les sujets déficitaires en APRT présentent une hyperexcrétion urinaire d'adénine et de ses métabolites : 8 hydroxy-adénine et 2,8 di-hydroxy-adénine. Ainsi, chez l'homozygote, l'adénine et ses métabolites représentent à peu près 20 p. cent du total des oxypurines excrétées (47). L'absence de l'enzyme APRT aboutit à une impasse métabolique puisque l'adénine formée est difficilement réutilisée dans la voie des purines.

La seule alternative à l'élimination de l'adénine par l'organisme est une double oxydation par la xanthine oxydase (X.O.) qui transforme l'adénine successivement en 8 hydroxy-adénine puis en 2,8 di-hydroxy-adénine, cela se passant principalement au niveau des reins (11).

Cette dernière molécule très peu soluble à pH normal cristallise dans les urines. Elle est cinquante fois moins soluble que l'acide urique. L'alcalinisation des urines n'entraîne, de manière significative, une augmentation de la solubilité qu'au delà d'un pH supérieur à 9, ce qui exclut toute prophylaxie efficace de la lithogénèse par alcalinisation permanente des urines (47). De plus, elle apparaît contre-indiquée en association avec l'allopurinol car elle favorise alors la formation de calculs de 2,8 DHA(2). L'excrétion urinaire de 2,8 DHA peut atteindre 0,270 mmol/24 heures chez des sujets homozygotes (2). Son insolubilité explique la formation d'une cristallurie. Dans le cas de déficit partiel en APRT, cette cristallurie n'existe pas ou très rarement (cas des japonais) (36, 47) alors qu'elle est quasi

obligatoire lors d'un déficit complet (8). L'intensité de cette cristallurie conduit à des phénomènes de précipitation intra-tubulaire et à la formation de lithiases urinaires.

La néphrotoxicité du 2,8 DHA est connue chez l'animal depuis 1898 (MINKOWSKI). BENDICH et des associés ont décrit des reins saturés d'adénine, "adénine kidney", chez le rat par dépôts cristallins dans le tube contourné proximal, l'anse de Henlé et le tube contourné distal (47). Ce phénomène a également été décrit par FALK en 1972 chez des personnes transfusées avec des culots sanguins additionnés d'adénine pour allonger leur durée de vie (15). L'existence d'uro-lithiases en 2,8 DHA peut se traduire par une insuffisance rénale aiguë ou chronique, parfois au stade ultime un coma urémique nécessitant le recours à la dialyse, voire à la transplantation rénale. La biopsie rénale montre des lésions comparables à celles existantes lors de la néphropathie urique : blocage de cristaux intra-tubulaires, néphrite interstitielle avec dépôts amorphes entourés de cellules géantes, fibrose et glomérulosclérose (14, 37).

En macroscopie, la lithiase en 2,8 DHA est classiquement décrite comme friable, rugueuse, gris-sombre, s'écrasant facilement et à la surface externe apparaissent des traits noueux (2, 15).

Néanmoins, de nombreux homozygotes restent asymptomatiques malgré une cristallurie abondante en 2,8 DHA. Ce qui tendrait à montrer qu'il existe d'autres facteurs contributifs à la lithogénèse : génétique et/ou diététique (36, 45).

L'absence d'une toxicité globale de l'organisme par le 2,8 DHA pourrait être due à une haute affinité pour une protéine vectrice et à une sécrétion active du 2,8 DHA par le rein (15).

Outre l'atteinte rénale, il a été toutefois décrit deux cas de dystrophie cornéenne héréditaire de la membrane limitante antérieure chez deux membres d'une même famille atteinte d'un déficit complet en APRT par accumulation du métabolite dans une des couches cornéennes. Ce type de dystrophie était bilatérale, se manifestant lors de la première ou deuxième décennie, lentement progressive. L'examen morphologique et fonctionnel de l'oeil était normal excepté la cornée où il existait une ligne brisée apparaissant à la lumière réfléchie, constitué probablement d'un thésaurisome de cristaux de 2,8 DHA (29). Le traitement ne fait pas regresser l'atteinte cornéenne.

Il est à noter que le rein d'un donneur ayant une activité enzymatique intra-érythrocytaire en APRT normale ne corrige pas et ne prévient pas l'excrétion de métabolites insolubles du sujet transplanté ayant un déficit complet en APRT. L'activité enzymatique en APRT du rein normal est insuffisante pour prévenir la transformation de l'adénine en 2,8 DHA (15).

La connaissance des mécanismes de formation de la lithiase urinaire permet une démarche médicale pratique : au plan diagnostique, la reconnaissance de cristaux urinaires par spectrophotométrie infra-rouge ou ultra-violette, et l'étude de

l'activité enzymatique intra-érythrocytaire par chromatographie conduisent au diagnostic de déficit en APRT. Au plan thérapeutique, la formation de 2,8 DHA est stoppée en inhibant la xanthine oxydase (X.O.) par les pyrazolopyrimidines tel l'allopurinol qui permet une prophylaxie de la cristallurie et de l'urolithiase. Cette chimiothérapie est associée à une cure de diurèse et à un régime alimentaire pauvre en purines.

V - LES DIFFICULTES DU DIAGNOSTIC

Il existe deux raisons pouvant expliquer la méconnaissance du diagnostic.

Le déficit en APRT peut être totalement latent et sa découverte reste souvent fortuite lors d'enquêtes familiales (7, 45). C'est seulement par des complications urinaires que se révèle la maladie. Les formes homozygotes ne présentent pas toujours des complications urinaires et peuvent rester asymptomatiques jusqu'à un âge tardif. Toutefois, la maladie apparait le plus souvent dans les premiers mois de la vie avec la formation de lithiase à caractère hautement récidivant (8).

Par ailleurs, quand la lithiase en 2,8 DHA est retrouvée, elle est classiquement confondue avec la lithiase urique, si la spectrophotométrie infra-rouge n'est pas utilisée. Leurs caractères radiologiques et biochimiques sont identiques. Dans les deux cas, les lithiases sont radio-transparentes. Les techniques chimiques conventionnelles d'analyse des calculs ne permettent pas de distinguer la lithiase urique de la lithiase dihydroxyadéninique. Les résultats sont identiques pour la réaction de la muréxide, la réaction à l'acide phosphotungstique, le test au phosphomolybdate ou l'analyse thermogravimétrique (37, 41, 47). De même, à pH alcalin, le spectre d'absorption des ultraviolets est identique (11). Le risque de confusion est d'autant plus réel que l'acide urique peut

être faiblement présent dans la lithiase en 2,8 DHA, de l'ordre de 5 p. cent (33). En dehors de la spectrophotométrie infra-rouge. L'identification de la lithiase nécessite un équipement sophistiqué non utilisé en routine tel la spectrophotométrie de masse, la diffraction aux rayons X. Cet examen est pourtant indispensable dans la recherche du composant principal de la lithiase évitant ainsi une confusion avec une lithiase urique et doit être demandé devant toute lithiase urinaire de l'enfant. Les lithiases urinaires d'acide urique de l'enfant restent suspectes, surtout si l'acide urique plasmatique et urinaire sont normaux. Le diagnostic précoce permet d'envisager un traitement rapide épargnant à l'enfant des lithiases récidivantes ou une insuffisance rénale.

Il existe une méthode de détection plus grossière reposant sur l'étude morphologique de la cristallurie permettant de dépister également les sujets homozygotes asymptomatiques. Cette méthode est accessible en routine à tout laboratoire. Le sédiment urinaire recueilli est examiné au microscope optique. Les cristaux de 2,8 DHA apparaissent sphériques de coloration brun-rouille et tendent à s'agréger spontanément. En microscopie à contraste de phase, ils ont une polarisation cruciforme de haute réfringence (38, 47). Ils ne sont pas confondus alors avec des cristaux d'acide urique. Une autre méthode simple a été rapportée par MADDOCKS proposant d'exposer à une lumière ultraviolette (366 nm : densité optique) un papier filtre imprégné d'une goutte d'urine et de liquide azoté préalablement placé sur un plat métallique. Une fois la lumière éteinte, s'il existe une phosphorescence, il s'agit de cristaux de 2,8 DHA (27).

L'association possible d'un tableau de goutte clinique d'incidence familiale ou d'une hyperuricémie et l'efficacité thérapeutique de l'allopurinol sont autant d'éléments favorisant une méconnaissance ou un retard, parfois de quelques années, du diagnostic. Le dosage de l'activité intra-érythrocytaire de l'APRT par chromatographie liquide descendante permet de distinguer les sujets homozygotes des sujets hétérozygotes. Ce dosage peut être biaisé si le sujet a été transfusé récemment, entraînant une élévation de l'activité enzymatique grâce aux cellules du donneur (34, 38).

VI - EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Le traitement de choix de la lithiase dihydroxyadéninique comprend l'allopurinol à la dose de 10 mg/kg/jour et 5 mg/kg/jour si une insuffisance rénale est associée, une diurèse abondante et un régime alimentaire purinophore.

Le traitement par l'allopurinol seul permet une diminution de 2,8 DHA et associé à un régime pauvre en purine, les cristaux de 2,8 DHA disparaissent des urines. Ceci a pour effet d'augmenter la quantité d'adénine dans les urines mais sans réduction de la quantité de purines excrétées (47). A des doses thérapeutiques supérieures d'allopurinol (supérieure à 15 mg/kg/j) il existe un risque d'accumulation d'oxypurine avec formation de lithiase xanthique et d'insuffisance rénale sévère par rétention d'oxypurinol (2, 28). L'administration de l'allopurinol a également pour effet de créer un thésaurisme à adénine dont les conséquences métaboliques restent mal connues (45). Il a été décrit chez un patient suivi pendant huit années, avec une fonction rénale altérée, des épisodes d'oedème cérébral, dont un métabolite toxique non identifié de l'adénine pourrait être la cause (42).

L'apport hydrique doit être abondant mais l'alcalinisation des urines, utile dans le traitement de la lithiase urique, n'empêche pas la formation de calcul en 2,8 DHA. La solubilité du composant n'augmente pas à pH alcalin. Au contraire,

selon deux études, l'alcalinisation associée à l'allopurinol favoriserait la formation de calcul dihydroxyadéninique (2, 37, 38).

Un régime pauvre en purine seul ne permet pas la disparition de la cristallurie en 2,8 DHA et doit être associé à l'allopurinol. Le tableau n° 9 rassemble les aliments déconseillés pour une diétothérapie correcte. Les aliments interdits ont une teneur en purine supérieure à 25 mg pour 100 g d'aliments. Outre les aliments présentés au tableau n° 9, le régime comprend la suppression du chocolat, du cacao, des thés et cafés forts et des alcools (3, 6, 9).

Ce traitement évite la constitution de nouveau calcul en 2,8 DHA à long terme. Ainsi l'enfant de notre étude, après vingt mois de traitement, n'a pas présenté de nouveau calcul.

Le traitement s'impose aux sujets homozygotes ayant déjà présenté des troubles urinaires. L'intérêt du traitement des sujets homozygotes encore asymptomatiques découverts fortuitement reste en suspens. Le régime alimentaire pauvre en purine doit être néanmoins recommandé.

Au stade de la lithiase constituée, celle-ci peut être éliminée spontanément mais le plus souvent la cure de la lithiase nécessite une intervention chirurgicale. Certains auteurs ont pu proposer la lithotrypsie extra-corporelle pour détruire le calcul, d'autant que la lithiase en 2,8 DHA est très friable et hautement récidivante (8).

Le pronostic de la maladie dépend de l'état de la fonction rénale au moment du diagnostic. Deux patients avec insuffisance rénale terminale ont déjà été transplantés. Ainsi, le diagnostic doit être le plus précoce et le traitement entrepris le plus rapidement. Seulement, les effets à long terme de l'inhibition de la xanthine oxydase et de l'élévation concomittente des taux d'adénine circulante sont mal connus. Néanmoins, les enfants homozygotes, connus et suivis, à fonction rénale conservée ont une croissance staturo-pondérale normale.

Tableau n° 9 : Teneur en purines pour 100 g d'aliments pesés crus.
 (il faut multiplier ces chiffres par trois pour avoir la teneur en acide urique).

	0 à 9 mg	10 à 25 mg	26 à 50 mg	51 à 80 mg	81 à 100 mg	> 100 mg
0						
produits laitiers						
oeufs						
fruits						
	pommes de terre 1	chou rave 11	cervelle (veau) 26	lentilles 54	foie d'oie 85	sardines à l'huile 118
	haricots verts 2	lard salé 13	anguille 27	truite 56	cotelette (veau) 87	anchois 145
	chou 2	pois frais 18	cervelle (boeuf) 28	poule 58	foie (veau) 88	ris de veau 330
	carotte 2	champignon 18	poulet 29	hareng 69	foie (boeuf) 93	
	scarole 2	crevettes 20	huitres 29	rognons de veau 80	foie (poulet) 93	
	riz 4	canard 20	oie 33			
	céleri (côte) 5	homard 22	boeuf 37			
	radis 5	salami 23	veau 38			
	chou-fleur 8	épinard 24	morue 38			
	asperge 8	jambon 24	saucisse au foie 38			
		saumon 24	lièvre 38			
			aiglefin 39			
			chevreuil 39			
			porc 41			
			brochet 45			

VII - CONCLUSION

La lithiase urinaire dihydroxyadéninique est la conséquence d'un déficit complet en APRT, du moins dans la famille caucasienne. Ce déficit, héréditaire, est de transmission autosomique récessive. La lithiase survient préférentiellement dans les deux premières années de la vie mais le déficit peut rester latent toute la vie. La gravité de la lithiase réside dans le risque d'insuffisance rénale due au retard de diagnostic par confusion avec la lithiase urique : lithiase urinaire radio-transparente, similitude biochimique, efficacité thérapeutique de la cure de diurèse et de l'allopurinol. L'incidence de la maladie ne peut être établie avec certitude. Les cristaux de 2,8 DHA apparaissent caractéristiques en microscopie ordinaire et ne peuvent être confondus avec des cristaux d'acide urique. Ainsi, l'étude de la cristallurie doit être systématique chez l'enfant porteur de la lithiase rénale. De même, il est souhaitable que tout calcul soit analysé par spectrophotométrie infrarouge pour éviter des erreurs diagnostiques.

Le traitement de la lithiase comprend l'allopurinol, un régime pauvre en purines et une diurèse abondante. Les conséquences du traitement au long cours restent méconnues.

VIII - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - ASPER R., SCHMUCKI O.
Diagnostik und therapie der 2,8 dihydroxyadenin-lithiasis.
Herausgegeben Von G. Gasser, Wien und Wvahlenseick, Bonn,
Steinkopff
Verlag Darmstadt, 1982 : 274-282.
- 2 - BARRATT T.M., SIMMONDS H.A., CAMERON J.S., POTTER C.F.,
ROSE G.A., ARKELL D.G. and WILLIAMS D.I.
Complete deficiency of adenine phosphoribosyl transferase : a
third case presenting as renal stones in a young child.
Arch. Dis. Child., 1979 ; 54 : 25-31.
- 3 - BOUCHACOURT P.
Les arthropathies microcristallines
Gazette Médicale, 1989 ; 96, n° 16 : 59-71.
- 4 - CARTIER P., HAMET M.
Une nouvelle maladie métabolique : le déficit complet en
adénine-phospho-ribosyl-transférase avec lithiase de 2,8
dihydroxyadénine.
C.R. Acad. Sci., Paris, 1974 ; 279 : 883-886.
- 5 - CARTIER P., HAMET M., PERIGNON J.L.
Lithiase urinaire de l'enfant : possibilité d'un déficit
héréditaire en adénine phosphoribosyl transferase.
La Nouvelle Presse Médicale, 1980 ; 9, n° 25 : 1767-1770.
- 6 - CHARMES J.P., BENEVENT D., RINCE M., MEYRIER A.,
LEROUX-ROBERT C.
Lithiase urique.
E.M.C., 18104 A35-10, 1981.

- 7 - CHEVET D., LE POGAMP P., GIE S., GARY J., DAUDON M., HAMET M.
2,8 dihydroxyadenine urolithiasis in an adult. Complete APRT
deficiency : family study.
Abstract : 76 A. IXth International congress of nephrology.
Los Angeles. 1984.

- 8 - COUPRIS L., CHAMPION G., DUVERNE C., VARLET F. and RATAJCZAK A.
La lithiase 2,8 dihydroxyadeninique : 2 nouvelles observations
pédiatriques d'un déficit métabolique méconnu. Apport de la
lithotrypsie extra-corporelle.
Chir. Ped., 1989 ; 30 : 253-258.

- 9 - CRESS A.F. et BERARD L.
Dictionnaire de la nouvelle diététique.
Ed. Robert Laffont, 1984 ; p. 301-302.

- 10 - DEAN B.M., PERRETT D., SIMMONDS H.A., SAHOTA A. and
VAN ACKER K.J.
Adenine and adenosine metabolism in intact erythrocytes
deficient in adenosine monophosphate pyrophosphate
phospho-ribosyl-transferase : a study of two families.
Clin. Sci. Mol. Med., 1978 ; 55 : 407-412.

- 11 - DEBRAY H., CARTIER P., TEMSTET A. et CENDRON J.
Child's urinary lithiasis revealing a complete deficit in
adenine-phospho-ribosyl-transferase.
Pediat. Res., 1976 ; 10 : 762-766.

- 12 - FOX I.H., LACROIX S., PLANET G. and MOORE M.
Partial deficiency of adenine phospho-ribosyl-transferase in
man.
Médecine, 1977 ; 56, n° 6 : 515-526.

- 13 - FUJIMOSI S., AKAOKA I., SAKAMOTO K., YAMAMAKA H., NISHIOKA K.
and KAMATANI N.
Common characteristics of mutant
adenine-phospho-ribosyl-transferases from four separate
japanese families with 2,8 di-hydroxy-adenine urolithiasis
associated with partial enzyme deficiencies.
Hum. Genet., 1985 ; 71 : 171-176.
- 14 - GAULT M.H., SIMMONDS H.A., SNEDDEN W., DOW D., CHURCHILL D.N.
and PENNEY H.
Urolithiasis due to 2,8 dihydroxyadenine in an adult.
New England J. Med., 1981 ; 305 : 1570-1572.
- 15 - GLICKLICH D., GRUBER H.E., MATAS A.J., TELLIS V.A., KARWA G.,
FINLEY K., SALEM C., SOBERMAN R. and SEEGMILLER E.
2,8 dihydroxyadenine urolithiasis : report of a case first
diagnosed after renal transplant.
Quarterly Journal of Medicine, 1988 ; 258 : 785-793.
- 16 - GUTENSOHN W.
Inherited disorders of purine metabolism underlying molecular
mechanisms.
Clin. Wochenschr, 1984 ; 62 : 953-962.
- 17 - HARRISON T.R.
Principes de medecin interne
Ed. Flammarion medecine science T1 p. 511-519.
- 18 - HIDAKA Y., PALELLA T.D., O'TOOLE T.E., TARLE S.A. and
KELLEY W.N.
Human adenine phosphoribosyl transferase : identification of
allelic mutations at the nucleotide level as a cause of
complete deficiency of the enzyme.
J. Clin. Invest., 1987 ; 80 : 1409-1415.

- 19 - JOHNSON L.A., GORDON R.B. and EMMERSON B.T.
Adenine Phosphoribosyl transferase : a simple spectrophotometric assay and the incidence of mutation in the normal population.
Bioch. Gen., 1977 ; 15 : 265-272.
- 20 - JOOST J., SCHABEL F. and DOPPLER W.
Complete adenine phosphoribosyl transferase deficiency with 2,8 dihydroxy-adenine stone formation.
Fortschritte der Urol. und Nephrol., 1981 ; 16 : 58-65.
- 21 - KAMATANI N., KUROSHIMA S., TERAJ C., KAWAI K., MIKANAGI K. and NISHIOKA K.
Selection of human cells : application to the diagnosis of the heterozygous state for a type of adenine phosphoribosyl transferase deficiency.
Hum Genet, 1987 ; 76 : 148-152.
- 22 - KAMATANI N., KUBOTA M., WILLIS E.H., FRINCKE L.A. and CARSON D.A.
5'methylthioadenosine is the major source of adenine in human cells.
Adv. Exp. Med. Biol., 1984 ; 165 : 83-88.
- 23 - KAMATANI N., TERAJ C., KUROSHIMA S., NISHIOKA K. and MIKANAGI K.
Genetic and clinical studies on 19 families with adenine-phospho-ribosyl-transferase deficiencies.
Human Genet 1987 ; 75 : 163-168.
- 24 - KAMATANI N., SONODA T. and NISHIOKA K.
Distribution of patients with 2,8 dihydroxyadenine urolithiasis and adenine phosphoribosyl transferase deficiency in Japan.
J. Urol., 1988 ; 140 : 1470-1472.

- 25 - KELLEY W.N., LEVY R.I., ROSEMBLOOM F.M., HENDERSON J.F. and
SEEGMILLER J.E.
Adenine phosphoribosyl transferase deficiency : a previously
undescribed genetic defect in man.
J. Clin Investigation, 1968 ; 47 : 2281-2289.
- 26 - KISHI T., KIDANI K., KOMAZAWA Y., SAKURA N., NAKAMOTO T.,
NAKATSU H., HAYASHI M., MORIYAMA H., NIHIRA H., USUI T.
Three cases with complete deficiency of adenine phosphoribosyl
transferase. Case report and detection of carriers.
Uric. Acid. Res., 1982 ; 6 : 140-147.
- 27 - MADDOCKS J.L., REED T.
Differentiation of uric acid form dihydroxyadenine stones.
The Lancet, 1987 : 1466.
- 28 - NAVEAU B., RYCKEWAERT A.
Le point sur l'Allopurinol dans le traitement de la goutte.
Ed. : Expression Scientifique Française, 1980 : 248-253.
- 29 - NEETENS A., VAN ACKER K.J. and MARIEN N.
Corneal dystrophy and total adenine-phospho-ribosyl-transferase
(APRT) deficiency
Bull. Soc. Belg. Ophtal., 1986 ; 213 : 93-98.
- 30 - NORO T., NABUHARA R., OGIWARA M., TSUYUKI K., MIYOJIMA T. and
HAYASHI S.
A case of 2,8 dihydroxyadenine lithiasis in a child who had
repeated symptoms of renal insufficiency.
Clin. Urol., 1980 ; 34 : 271.
- 31 - OSADA T., INOUE T., HIRANO A., TANAKA K., OGITA Z., ISOBE M.
and HAYASHI S.
A case of 2,8 dihydroxyadenine lithiasis revealing a complete
deficit in adenine phosphoribosyl transferase.
Clin. Urol., 1980 ; 34 : 981-984.

- 32 - PERIGNON J.L., DURANDY A., PETER M.O., FREYCON F., DUMEZ Y. and GRISCELLI C.
Early prenatal diagnosis of inherited severe immunodeficiencies linked to enzyme deficiencies.
The journal of pediatrics, 1987 ; 111 : 595-598.
- 33 - REVEILLAUD R.J., DAUDON M., PROTAT M.F., VINCENS A., GRAVELEAU D.
Lithiase 2,8 dihydroxyadeninique : un nouveau cas dépisté par analyse infra-rouge.
Nouv. Press. Med., 1979 ; 37 : 2965-2966.
- 34 - SAKUMA R., NISHINA T., KITAMURA M., YAMANAKA H., KAMATANI N. and NISHIOKA K.
Screening for adenine and hypoxanthine phospho-ribosyl-transferase deficiencies in human erythrocytes by high performance liquid chromatography.
Clinica Chimica Acta, 1987 ; 170 : 281-290.
- 35 - SCHABEL F., DOPPLER W., HIRSCH-KAUFFMANN M., GLATZL J., SCHWEIGER M. BERGER H. and HEINZ-ERIAN P.
Hereditary deficiency of adenine-phospho-ribosyl-transferase.
Paed. Paedol., 1980 ; 15 : 233-238.
- 36 - SHUICHI A., HAYASAKA K., NARISAWA K., TADA T., OKADA G., KOYAMA H., KUROSU S., KUDOH M., MATSUSHITA K.
Partial and complete adenine-phospho-ribosyl-transferase deficiency associated with 2,8 dihydroxyadenine urolithiasis : kinetic and immunochemical properties of APRT.
Enzyme, 1987 ; 37 : 182-188.
- 37 - SIMMONDS H.A.
2,8 di-hydroxy-adeninuria or when is a uric acid stone not a uric acid stone ?
Clin. Nephrol., 1979 ; 12, n° 5 : 195-197.

- 38 - SIMMONDS H.A.
2,8 dihydroxyadenine lithiasis
Clinica Chimica Acta, 1986 ; 160 : 103-108.
- 39 - SIMMONDS H.A., BARRATT T.M., WEBSTER D.R., SAHOTA A.,
VAN ACKER K.J., CAMERON J.S., DILLON M.
Spectrum of 2,8 di-hydroxy-adenine urolithiasis in complet APRT
deficiency.
J. Clin. Chim. Clin. Biochim., 1979 ; vol. 17, n° 6 : 440-441.
- 40 - SIMMONDS H.A., CAMERON J.S., BARRATT T.M., DILLON M.J.,
MEADOW S.R. and TROMPETER R.S.
Purine enzyme defects as a cause of acute renal failure in
childhood.
Pediatr. Nephrol., 1989 ; 3 : 433-437.
- 41 - SIMMONDS H.A., VAN ACKER K.J., CAMERON J.S. and SNEDDEN W.
The identification of 2,8 di-hydroxy-adenine : a new component
of urinary stones.
Biochem. J., 1976 ; 157 : 485-487.
- 42 - SIMMONDS H.A., VAN ACKER K.J., DILLON M.J., BARRATT T.M.
2,8 di-hydroxy-adenine lithiasis : long term out come of
allopurinol treatment.
London EDTA, 1983 : 123 (Abstract).
- 43 - TAKEMOTO M. and NAGOSO S.
Urolithiasis containing 2,8 dihydroxyadenine ; report of a
case.
Urol. Abst. (Japan), 1979 ; 25 : 265.
- 44 - TISCHFIELD J.A. and RUDDLE F.H.
Assignment of gene for adenine-phospho-ribosyl-transferase to
human chromosome 16 by mouse human somatic cell hybridization.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1974 ; 71 : 45-49.

- 45 - VAN ACKER K.J., SIMMONDS H.A., POTTER C., CAMERON J.S.
Complete deficiency of adenine-phospho-ribosyl-transferase :
report of a family.
New Engl. J. Med., 1977 ; 297 : 127-132.
- 46 - WILSON J.M., DADDONA P.E., SIMMONDS H.A. and KELLEY W.N.
Genetic mechanism responsible for a deficiency of adenine-
phospho-ribosyl-transferase in man.
Adv. Exp. Med. Biol., 1986 ; 385-389.
- 47 - WITTEN F.R., MORGAN J.W., GILBERT FOSTER J., GLENN J.F.
2,8 di-hydroxy-adenine urolithiasis : review of the literature
and report of a case in the United States.
The journal of urology, 1983 ; 130 : 938-942.
- 48 - YAMAMOTO H., HIRAISHI K., SHIRANE Y., SUMIYOSHI Y.,
NAKAMURA S., HIGA I., YAMANAKA H.,
Two cases of 2,8 dihydroxyadenine stone (in japanese).
Uric. Acid. Rec., 1982 ; 5 : 62-68.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Liste des abréviations utilisées	10
I - INTRODUCTION	11
II - OBSERVATION CLINIQUE	12
1 - Observation de la proposante	12
2 - Evolution	25
3 - Enquête familiale	26
III - REVUE DE LA LITTERATURE	34
IV - PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE	42
V - LES DIFFICULTES DU DIAGNOSTIC	48
VI - L'EVOLUTION SOUS TRAITEMENT	51
VII - CONCLUSION	55
VIII - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	56

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.