

Université Mohammed V – Souissi  
Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat

Année : 2013

Thèse N° : 13/13

**LA XANTHINURIE HEREDITAIRE CHEZ UNE FAMILLE  
MAROCAINE : DECOUVERTE FORTUITE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le :07/01/2013

**Par**

***Mme Asma LABAALI***

Née le 14 Septembre 1984 à Marrakech

**Pour l'obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES** : Hypouricémie, hypoxantine, xanthine, xanthine oxydase

**JURY**

**Mr L.CHABRAOUI**

Professeur de Biochimie-Chimie

**PRESIDENT**

**Mme L.CHABAA**

Professeur de Biochimie-Chimie

**RAPPORTEUR**

**Mme N.OUZEDDOUN**

Professeur de Néphrologie

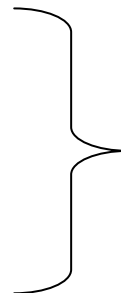
**Mr L.BALOUCHE**

Professeur de Biochimie-Chimie

**JUGES**

**Mr A.BEZZA**

Professeur de Rhumatologie





## **MMED V- SOUISSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

### **UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

#### **DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

#### **ADMINISTRATION :**

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassan AHALLAT

#### **PROFESSEURS :**

##### **Février, Septembre, Décembre 1973**

Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

##### **Janvier et Décembre 1976**

Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

##### **Mars, Avril et Septembre 1980**

Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

##### **Mai et Octobre 1981**

Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie

Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie

Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire

Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation

Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

##### **Mai et Novembre 1982**

Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie

Pr. BENOSMAN Abdellatif  
Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Chirurgie Thoracique  
Physiologie

**Novembre 1983**

Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*  
Pr. BALAFREJ Amina  
Pr. BELLAKHDAR Fouad  
Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia  
Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-ptisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

**Décembre 1984**

Pr. BOUCETTA Mohamed\*  
Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil  
Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. NAJI M'Barek \*  
Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSALD Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa  
Pr. IHRAI Hssain \*  
Pr. IRAQI Ghali  
Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-ptisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. AMMAR Fanid  
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE  
Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq  
Pr. EL HAITEM Naïma  
Pr. EL MANSOURI Abdellah\*  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. OHAYON Victor\*  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-ptisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. FAIK Mohamed  
Pr. HERMAS Mohamed  
Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

**Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. AOUNI Mohamed  
Pr. BENAMEUR Mohamed\*

Médecine Interne  
Médecine Interne  
Radiologie

Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  
 Pr. CHAD Bouziane  
 Pr. CHKOFF Rachid  
 Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH  
 Pr. HACHIM Mohammed\*  
 Pr. HACHIMI Mohamed  
 Pr. KHARBACH Aïcha  
 Pr. MANSOURI Fatima  
 Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda  
 Pr. SEDRATI Omar\*  
 Pr. TAZI Saoud Anas

Cardiologie  
 Pathologie Chirurgicale  
 Pathologie Chirurgicale  
 Pédiatrie  
 Médecine-Interne  
 Urologie  
 Gynécologie -Obstétrique  
 Anatomie-Pathologique  
 Neurologie  
 Dermatologie  
 Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
 Pr. ATMANI Mohamed\*  
 Pr. AZZOUZI Abderrahim  
 Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM  
 Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
 Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
 Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif  
 Pr. BENSOU DA Yahia  
 Pr. BERRAHO Amina  
 Pr. BEZZAD Rachid  
 Pr. CHABRAOUI Layachi  
 Pr. CHANA El Houssaine\*  
 Pr. CHERRAH Yahia  
 Pr. CHOKAIRI Omar  
 Pr. FAJRI Ahmed\*  
 Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
 Pr. KHATTAB Mohamed  
 Pr. NEJMI Maati  
 Pr. OUAALINE Mohammed\*  
 Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH  
 Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Chirurgie Générale  
 Pharmacie galénique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Biochimie et Chimie  
 Ophtalmologie  
 Pharmacologie  
 Histologie Embryologie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Pharmacologie  
 Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
 Pr. BENOUDA Amina  
 Pr. BENSOU DA Adil  
 Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
 Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
 Pr. CHRAIBI Chafiq  
 Pr. DAOUDI Rajae  
 Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
 Pr. EL HADDOURY Mohamed  
 Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
 Pr. FELLAT Rokaya  
 Pr. GHAFIR Driss\*  
 Pr. JIDDANE Mohamed  
 Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine

Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Neurochirurgie  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie  
 Gynécologie Obstétrique

Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Microbiologie

### **Mars 1994**

Pr. AGNAOU Lahcen  
Pr. AL BAROUDI Saad  
Pr. BENCHERIFA Fatiha  
Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BENJELLOUN Samir  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. OULBACHA Said  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR  
Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie

Pr. HAIMEUR Charki\*  
 Pr. KANOUNI NAWAL  
 Pr. KOUTANI Abdellatif  
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
 Pr. NAZI M'barek\*  
 Pr. OUAHABI Hamid\*  
 Pr. SAFI Lahcen\*  
 Pr. TAOUFIQ Jallal  
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Anesthésie Réanimation  
 Physiologie  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Neurologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
 Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
 Pr. ALOUANE Mohammed\*  
 Pr. BENOMAR ALI  
 Pr. BOUGTAB Abdesslam  
 Pr. ER RIHANI Hassan  
 Pr. EZZAITOUNI Fatima  
 Pr. KABBAJ Najat  
 Pr. LAZRAK Khalid ( M)

Gastro-Entérologie  
 Pneumo-ptisiologie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Neurologie  
 Chirurgie Générale  
 Oncologie Médicale  
 Néphrologie  
 Radiologie  
 Traumatologie Orthopédie

### **Novembre 1998**

Pr. BENKIRANE Majid\*  
 Pr. KHATOURI ALI\*  
 Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
 Cardiologie  
 Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
 Pr. AIT OUMAR Hassan  
 Pr. BENCHERIF My Zahid  
 Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
 Pr. CHAOUI Zineb  
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
 Pr. EL FTOUH Mustapha  
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
 Pr. EL OTMANY Azzedine  
 Pr. GHANNAM Rachid  
 Pr. HAMMANI Lahcen  
 Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
 Pr. ISMAILI Hassane\*  
 Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
 Pr. TACHINANTE Rajae  
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-ptisiologie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-ptisiologie  
 Neurochirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL IDGHIRI Hassan  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LACHKAR Azzouz  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. AOUAD Aicha  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil  
Pr. BERRADA Rachid  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUHOUCHE Rachida  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. CHELLAOUI Mounia  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. EL QUESSAR Abdeljlil

Anesthésie-Réanimation  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-physiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Cardiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie

Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. GOURINDA Hassan  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NABIL Samira  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. OUALIM Zouhir\*  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 Pr. TAZI MOUKHA Karim

Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENBOUAZZA Karima  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HADDOUR Leila  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. ISMAEL Farid  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOULE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique

Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 Pr. RHOU Hakima  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*  
 Pr. ZRARA Ibtisam\*

Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KARMANE Abdelouahed  
 Pr. KHABOUZE Samira  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. LEZREK Mohammed\*  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. NAOUMI Asmae\*  
 Pr. SAADI Nozha  
 Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 Pr. ALLALI Fadoua  
 Pr. AMAR Yamama

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Néphrologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
Pr. HESSISEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique

Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. NAZIH Naoual  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 Pr. SEFIANI Sana  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 Pr. TOUATI Zakia  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 Pr. SELKANE Chakir \*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. RABHI Monsef \*  
 Pr. MRABET Mustapha \*  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 Pr. MRANI Saad \*  
 Pr. GANA Rachid  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. MELLAL Zakaria  
 Pr. AMMAR Haddou \*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 Pr. ACHACHI Leila

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie  
 Oncologie médicale  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Pneumo phtisiologie

Pr. MARC Karima  
 Pr. BENZIANE Hamid \*  
 Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. MAHI Mohamed \*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. AMHAJJI Larbi \*

Pneumo phtisiologie  
 Pharmacie clinique  
 Pharmacie galénique  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Réanimation médicale  
 Réanimation médicale  
 Traumatologie orthopédie  
 Traumatologie orthopédie

### **Mars 2009**

Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. AZENDOUR Hicham \*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha  
 Pr. ZOUHAIR Said\*  
 Pr. L'kassimi Hachemi\*  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. BASSOU Driss \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. NASSAR Ittimade

Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie  
 Cardiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Dermatologie  
 Gastro-entérologie  
 Gynécologie obstétrique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie clinique  
 Médecine interne  
 Médecine interne  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Neuro-chirurgie  
 Neurologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie

Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. KADI Said \*

Rhumatologie  
Rhumatologie  
Traumatologie orthopédique  
Traumatologie orthopédique

### **Octobre 2010**

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. CHERRADI Ghizlan  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. KANOUNI Lamya  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. BOUSSIF Mohamed\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. ZOUAIDIA Fouad  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

Médecine interne  
Gastro entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie réanimation  
Radiothérapie  
Radiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Médecine aérologique  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Ophtalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie

### **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

#### *PROFESSEURS*

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas

Physiologie  
Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Applications Pharmaceutiques  
Génétique Humaine  
Microbiologie  
Biochimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie

Pr. HMAMOUCI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	
Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



# Dédicaces



*Louange au bon Dieu, le Tout puissant*

*Je te dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements pour ta clémence et miséricorde*

*A mes très chers parents*

*A mes très chers frère et sœur Khawla et Med Taha*

*A tous les membres de la famille Labaali*

*et Jaoudat, grands et petits*

*A mon mari Pr Andaloussi chafik et mon petit ange Layane.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de prospérité. Que le bon Dieu vous protège et vous garde.*

*Je vous dédie ce travail, fruit de votre dévouement, de vos sacrifices et de votre patience...*



*Remerciements*





**NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DE THESE**  
**MONSIEUR LE PROFESSEUR LAYACHI**  
**CHABRAOUI**

Professeur de Biochimie-Chimie

A la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

*Nous sommes très honorés de vous avoir comme président du jury de notre thèse.*

*Votre compétence professionnelle incontestable, ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Veillez trouver, cher Maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*





**NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THESE  
MADAME LA PROFESSEUR LAILA CHABAA**

Professeur de Biochimie-Chimie

A la faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech

*Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail.*

*Vous nous avez consacré votre temps précieux.*

*Vos conseils et vos orientations nous ont été très précieux.*

*Nous espérons être dignes de votre confiance.*

*Que votre compétence, votre sérieux, votre rigueur au travail, votre sens critique, votre gentillesse et vos nobles qualités humaines soient pour nous le meilleur exemple à suivre.*

*Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de nos vifs remerciements et de notre grande estime.*





**NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THESE**  
**MADAME LA PROFESSEUR OUZEDDOUN NAIMA**

Professeur de Néphrologie

A la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

*Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en vous intéressant à notre travail et en acceptant de le juger.*

*Votre savoir, votre compétence et vos qualités humaines font de vous une personne respectée de tous.*

*Veuillez croire, cher maître, à l'expression de notre profond respect, notre grande admiration et notre haute considération.*





**NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THESE**  
**MONSIEUR LE PROFESSEUR BALOUCH LHOUSSIN**

Professeur de Biochimie-Chimie

A la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

*Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en vous intéressant à notre travail et en acceptant de le juger.*

*Votre savoir, votre compétence et vos qualités humaines font de vous une personne respectée de tous.*

*Veillez croire, cher maître, à l'expression de notre profond respect, notre grande admiration et notre haute considération.*





**NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THESE**  
**MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZZA AHMED**

Professeur de Rhumatologie

A la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité, d'une amabilité et d'une grande gentillesse.*

*Veillez trouver, cher Maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre sincère gratitude.*



*Au*

**Professionnel du Professeur Jean-François Benoist**

**Professeur de Biochimie Hormonologie**

**Hôpital Robert Debré de PARIS**

*Mes vifs remerciements pour votre précieuse collaboration. Vous avez apporté une aide certaine dans la confirmation du diagnostic de nos patients. Vous avez proposé de recevoir nos prélèvements et de faire le dosage des oxypurines sans hésitation.*

*Je vous remercie pour votre amabilité, votre modestie et votre soutien.*

*Soyez assuré de ma reconnaissance sincère et profonde et de mon grand respect.*

*Je ne vous le dirai jamais assez : **MERCI BEAUCOUP.***



# *SOMMAIRE*



<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	3
I – Matériels : Présentation des patients.....	4
1 – Cas index.....	4
2 – Enquête familiale.....	4
II – Méthodes.....	5
1 – Bilan Biochimique.....	5
2 – Dosage Des Oxypurines.....	5
2.1 Principe.....	5
2.2 Protocole Opératoire .....	6
2.3 Expression Des Résultats.....	6
<b>RESULTATS</b> .....	8
I – Bilan de la patiente A.S.....	9
1 – Bilan biochimique.....	9
2 – Dosage des oxypurines urinaires .....	10
3 – Bilan radiologique.....	11
II – Bilan du patient A.M.....	12
1 – Dosage des oxypurines urinaires.....	12
2 – Bilan radiologique.....	13
<b>DISCUSSION</b> .....	14
I – Rappels physiologiques.....	15
A – Le métabolisme des purines.....	15
1 – Biosynthèse des bases puriques.....	16

2 – Métabolisme de l'acide urique.....	18
B – La xanthine oxydase.....	19
1 – Propriétés enzymatiques et mécanisme d'action de l'enzyme.....	19
2 – Autres rôles physiologiques de la XO.....	23
3 – Rôles pathologiques de la XO.....	23
II – LA XANTHINURIE HEREDITAIRE.....	25
A – Classification.....	25
B – Physiopathologie.....	26
C – Diagnostic positif.....	28
1 – Diagnostic clinique.....	28
2 – Diagnostic biologique.....	29
3 – Diagnostic moléculaire.....	35
4 – Les examens complémentaires.....	36
4.1 Bilan biologique.....	36
4.2 Bilan radiologique.....	37
4.3 Bilan Anathomopathologique.....	39
D – Diagnostic différentiel.....	39
1-Interférences des techniques de dosage.....	39
2-Diagnostic différentiel.....	40
2.1- Les hypouricémies par diminution de la production d'acide urique.....	41
2.1.1 Les hypouricémies héréditaires.....	41
a – Déficit combiné en XO et sulfite oxydase.....	41
b – Déficit en PRPP synthétase.....	41
2.1.2 Les déficits immunitaires.....	42

a – Déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP).....	42
b – Déficit en adénosine désaminase (ADA).....	42
2.1.3 Les hypouricémies acquises.....	43
a – Les hypouricémies iatrogènes.....	43
i – Thérapeutiques inhibant l’uricosynthèse.....	44
ii – Thérapeutiques uricosurique.....	44
iii – Thérapeutiques augmentant l’uricolyse.....	45
b – Les hypouricémies associées à une pathologie sous jacente.....	45
2.2 – Les hypouricémies par défaut de réabsorption rénale.....	46
2.2.1 Anomalies héréditaires du transport rénal de l’acide urique.....	47
2.2.2 Les Tubulopathies .....	47
E – La prise en charge.....	49
1 – Les règles hygiéno-diététiques.....	49
2 – Le traitement symptomatique.....	50
2.1 – Traitement des coliques néphrétiques.....	50
2.2 – Traitement des arthropathies et des myalgies .....	51
3 – Le Traitement chirurgical.....	51
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>54</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>56</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>60</b>



# *Introduction*



Connues comme étant des troubles pédiatriques, les anomalies génétiques du métabolisme des purines sont de plus en plus à l'origine de pathologies pouvant se déclarer à l'âge adulte ou rester asymptomatiques jusqu'au stade de complications. La plupart des déficiences enzymatiques responsables de ces maladies ont de graves conséquences cliniques.

Contrairement aux maladies métaboliques reliées aux acides organiques, aux acides aminés ou aux acides gras à très longue chaîne, les troubles propres au métabolisme des purines ont été décrits plus récemment et sont encore peu connus au niveau clinique et dans les laboratoires de biochimie clinique [1, 2].

La xanthinurie héréditaire est une pathologie qui s'intègre dans la catégorie des anomalies génétiques du métabolisme des purines. Il s'agit d'un déficit inné d'une enzyme clé de ce métabolisme: la xanthine oxydase appelée aussi xanthine déshydrogénase, enzyme d'oxydation de la xanthine et l'hypoxanthine en acide urique. Ce déficit a pour conséquence une augmentation des concentrations des oxypurines plasmatiques et urinaires (la xanthine et l'hypoxanthine) associée à des concentrations indétectables en acide urique plasmatique et urinaire [3].

Le tableau clinique est caractérisé par la formation de calculs rénaux, de myalgies et d'arthralgies suite au dépôt de cristaux insolubles de xanthine et d'hypoxanthine au niveau de ces sites. Cependant, ces patients sont le plus souvent asymptomatiques [3, 4].

Dans le présent travail, nous rapportons les premiers cas de xanthinurie héréditaire diagnostiqués chez une famille Marocaine. La patiente A.S chez qui le diagnostic était fortuit et son frère A.M qui a été diagnostiqué lors de l'enquête familiale. Nous insisterons aussi sur la rareté de cette pathologie fortement sous diagnostiquée et préciserons les particularités radio-cliniques, biologiques, thérapeutiques et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'un suivi rigoureux.



# *Matériels et méthodes*



## **I. Matériels : Présentation des patients**

- 1. Cas index** : A.S, âgée de 49 ans, diabétique de type 2, s'est présentée au laboratoire de biochimie clinique de L'HOPITAL IBN TOFAIL, CHU Mohammed VI Marrakech pour la première fois dans le cadre de son bilan biologique périodique.

Tous les paramètres biochimiques dosés étaient normaux excepté la glycémie qui était modérément élevée et l'acide urique sérique qui était indétectable. Le dosage de l'acide urique réalisé sur un deuxième prélèvement effectué deux mois plus tard a donné le même résultat. Le taux d'acide urique urinaire était également indétectable. Devant cette hypouricémie majeure, une xanthinurie héréditaire a été suspectée. Un échantillon d'urine matinale a été adressé au laboratoire de biochimie de l'hôpital Robert Debré Paris pour être analysé par technique HPLC. La concentration élevée des oxypurines (hypoxanthine plus xanthine) urinaires a permis de confirmer le diagnostic de xanthinurie héréditaire.

L'interrogatoire de la patiente n'a pas rapporté d'antécédents de calculs rénaux ni de signes neurologiques, musculaires ou articulaires. A l'examen clinique, le développement psychomoteur était normal et sans signes physiques.

La patiente a été ensuite orientée vers le service de néphrologie pour prise en charge. Un bilan radiologique a été réalisé à la recherche de lithiase rénale. Notamment un arbre urinaire sans préparation (AUSP), une échographie rénale et une tomodensitométrie pelvienne, examen de référence en matière de lithiase urinaire.

- 2. Enquête familiale** : AS, l'aînée d'une fratrie de quatre, est issue de parents non consanguins qui étaient décédés au moment du diagnostic. Les échantillons d'urine matinale du frère cadet et de la petite sœur ont pu être obtenus. Les échantillons du deuxième frère n'ont pas pu être récupérés vu son indisponibilité.

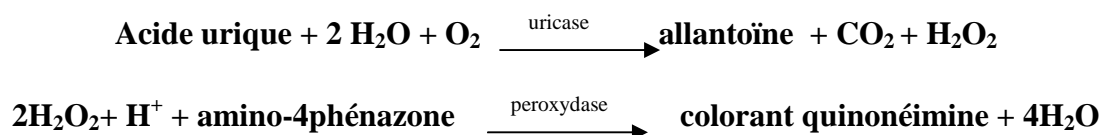
L'uraturie était normale chez la benjamine. Cependant, le frère cadet A.M avait une concentration très basse de l'ordre de 3mg/l soit 1.01µmol/mmol de créatinine. Le dosage des oxypurines a été réalisé par technique HPLC et le diagnostic de xanthinurie héréditaire a été également retenu. A.M âgé de 43 ans ne présentait pas d'antécédent notable. L'interrogatoire n'a pas retrouvé de signe d'appel de xanthinurie.

Le dosage de l'activité de la xanthine oxydase et l'étude moléculaire habituellement réalisés sur biopsie duodénale n'ont pas été faits chez les deux patients.

## **II. Méthodes :**

### **1. Bilan biochimique de routine :**

Les dosages des paramètres biochimiques ont été réalisés sur automate de biochimie multiparamétrique de modèle « INTEGRA 400 plus », selon les méthodes conventionnelles. Le dosage de l'acide urique a été réalisé par méthode colorimétrique enzymatique basée sur l'oxydation de l'acide urique en allantoïne en présence d'uricase selon la réaction suivante :



L'intensité de la coloration de la quinonéimine formée est directement proportionnelle à la concentration d'acide urique. Elle est mesurée à 552 nm.

Les valeurs de référence du dosage l'acide urique au niveau plasmatique varient entre 202,3 et 416,5 µmol/L (34-70 mg/L) chez l'Homme et 142,8 à 339,2 µmol/L (24-57 mg/L) chez la Femme. Les concentrations urinaires oscillent entre 2200-5475 µmol/L (370-902 mg/L) pour les urines matinales et entre 1200-5900 µmol/24h (200-1000 mg/J) pour les urines de 24 h.

### **2. Dosage des oxypurines:**

#### **2.1. Principe :**

Ce dosage a été réalisé par une technique HPLC qui permet l'étude qualitative et quantitative des bases puriques et pyrimidiques en utilisant une colonne en phase inverse. Les molécules étaient détectées et quantifiées à 254 nm. Leur identification était basée sur l'analyse du spectre complet (190 – 320 nm) et la comparaison avec les spectres de référence contenus dans la bibliothèque. Cette technique s'applique à l'analyse des bases puriques et pyrimidiques au niveau du plasma, du LCR et des urines.

## **2.2. Protocole opératoire :**

3 à 4 ml d'urines décongelées ont été chauffées à 56°C pendant 30 min. Après filtration sur un filtre de porosité 0,20 µm, les urines ont été diluées en fonction de leur concentration en créatinine, de façon à obtenir une concentration en créatinine de 1 mmol/L. Vingt µl d'urine ont été ensuite injectés dans une colonne de type Atlantis dC18 (4,6 x 250 mm, 5 µm). L'élution a été réalisée pendant 32 mn en mode isocratique (95 % Acétate d'ammonium 10 mM, pH 5 + 5 % Acétonitrile).

Les pics chromatographiques ont été identifiés par comparaison aux standard A et B (références : **BMETA-FICHE-0008**) qui contiennent les bases puriques et pyrimidiques ainsi que leurs catabolites. Ces standards ont été élués dans les mêmes conditions avec un débit de 1ml/min.

**Composition du standard A** : 2 déoxy-adénosine, 2 déoxy-inosine, 2 déoxy-uridine, Acide Orotique, Acide Urique, Adénine, Adénosine, Créatinine, Guanosine, Inosine, Orotidine, Pseudouridine, thymidine, Thymine, Uracile, Hypoxanthine, Xanthine.

**Composition du standard B** : S-Ado, Guanine, Uridine, 2' déoxy-guanosine

## **2.3. Expression des résultats :**

La concentration des différents composés a été calculée par rapport aux gammes d'étalonnage. Elles sont exprimées en µmol/mmol de créatinine. Les valeurs de références des bases puriques et des métabolites isolées par cette technique sont présentées dans le tableau I.

**Tableau I : Valeurs de référence par sexe et par âge des bases puriques et de leurs produits de catabolisme urinaires selon la technique HPLC utilisée.**

	Femme		Homme		Enfant	
	μmol/mmol de créat. U	μmol/24h	μmol/mmol de créat. U	μmol/24h	μmol/mmol de créat. U	μmol/24h
Acide orotique	-	< 10	-	< 10	-	< 10
Acide urique	< 360	2200 – 3200	< 340	2500 – 3500	< 120	1200 – 1800
Hypoxanthine	<b>1 – 17</b>	<b>3 – 7</b>	<b>1 – 20</b>	<b>5 – 9</b>	-	<b>2 – 4</b>
Guanine	-		-		-	
Xanthine	<b>1 – 19</b>	<b>3 – 8</b>	<b>1 – 19</b>	<b>3 – 8</b>	-	<b>2 – 4</b>
Adénine	-	1 – 10	-	1 – 10	-	1 – 10
Inosine	-	< 10	-	< 10	-	< 10
Guanosine	-		-		-	
Déoxyinosine	-		-		-	
Déoxyguanosine	-		-		-	
Adénosine	-		-		-	
Déoxyadénosine	-		-		-	
2,8 DHA	-		-		-	
SAICAR	-		-		-	

**2,8 DHA** : 2,8-dihydroxyadenine, **SAICAR** : succinyl aminoimidazole carboxamide ribotide



# *Résultats*



## **I. BILAN DE LA PATIENTE A.S**

### **1. Bilan biochimique :**

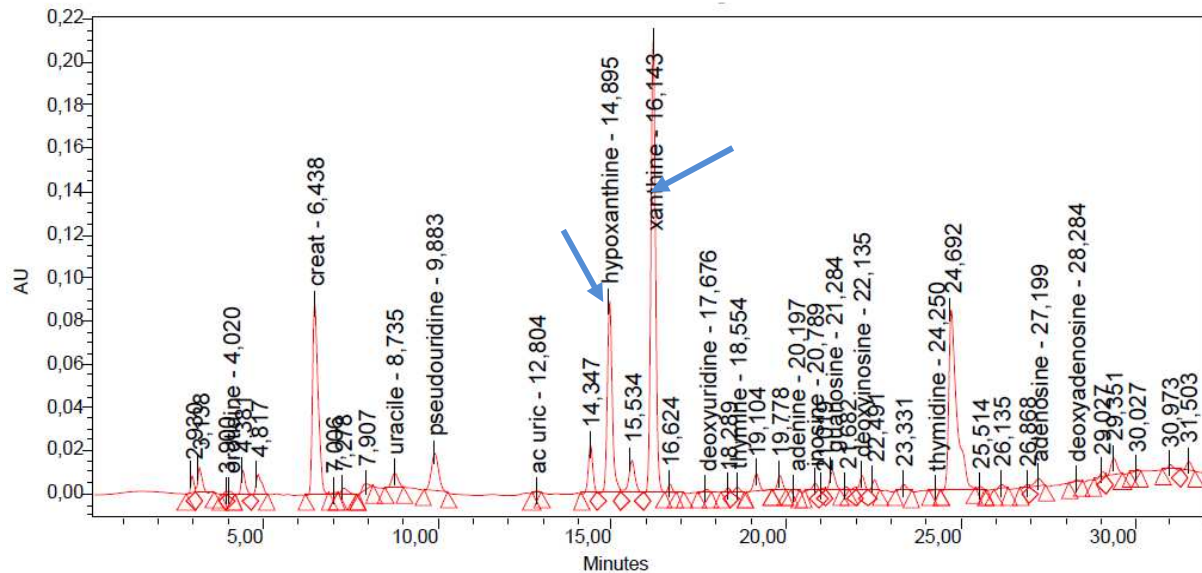
Les résultats des dosages réalisés chez la patiente sont reportés dans le tableau II. Les résultats de l'acide urique sanguins ont été vérifiés une deuxième après deux mois sur automate « INTEGRA 400 plus », sur l'automate de marque « XPAND » et par technique manuelle sur spectrophotomètre. Le dosage de l'acide urique urinaire à été demandé par notre équipe pour complément de bilan.

**Tableau II: Résultats du bilan biologique standard de la patiente.**

<b>PARAMETRES</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>VALEURS DE REFERENCE</b>
Glycémie	7 mmol/l	3,05 – 6,38 mmol/l
Urémie	4,2 mmol/l	2,5- 8,3 mmol/L
Créatininémie	89 µmol/l	44-106µmol/L
Calcémie	2,48mmol/l	2,20-2,55 mmol/l
Phosphorémie	1,25mmol/l	0,87-1,45 mmol/l
Acide urique sérique	<b>Indéetectable</b>	142-339 µmol/L
Acide urique urinaire	<b>Indéetectable</b>	2200-5475 µmol/L
Créatinine urinaire	<b>9,1 mmol/l</b>	2,55-20,0 mmol/l

## 2. Dosage des oxypurines urinaires :

Le dosage réalisé par technique HPLC a montré une augmentation de la xanthine et de l'hypoxanthine urinaires. Les résultats sont présentés sur la figure 1 et le tableau III. Les pics de xanthine et d'hypoxanthine sont indiqués par une flèche bleue sur le profil chromatographique.



**Figure 1 : Chromatogramme du dosage des oxypurines urinaires de la patiente A.S**

**Tableau III: Résultats du dosage des oxypurines urinaires de la patiente A.S.**

PARAMETRES	RESULTATS	VALEURS DE REFERENCE
Acide urique ( $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ créatinine)	Indéetectable	<360
Xanthine ( $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ créatinine)	<b>248</b>	1 à 19
Hypoxanthine ( $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ créatinine)	<b>74</b>	1 à 17

### **3. Bilan radiologique :**

Notre patiente a bénéficié d'un bilan radiologique complémentaire à la recherche d'une lithiase urinaire.

L'AUSP (arbre urinaire sans préparation) n'a pas objectivé de lithiase urinaire radio-opaque (figure 2). Une échographie rénovésicale complémentaire s'est avérée nécessaire. Elle a montré une dilatation calicelle gauche sans obstacle identifiable (figure 3).

L'uroscanner (tomodensitométrie rénovésicale avec injection de produit de contraste) n'a pas trouvé de calcul urinaire visible, mais a révélé une dilatation calicelle gauche d'origine probablement hypotonique.

L'interrogatoire, l'analyse du bilan biologique et radiologique de la patiente AS, étaient en faveur d'une xanthinurie héréditaire asymptomatique.



**Figure 2 : Image de l'AUSP de la patiente A.S**

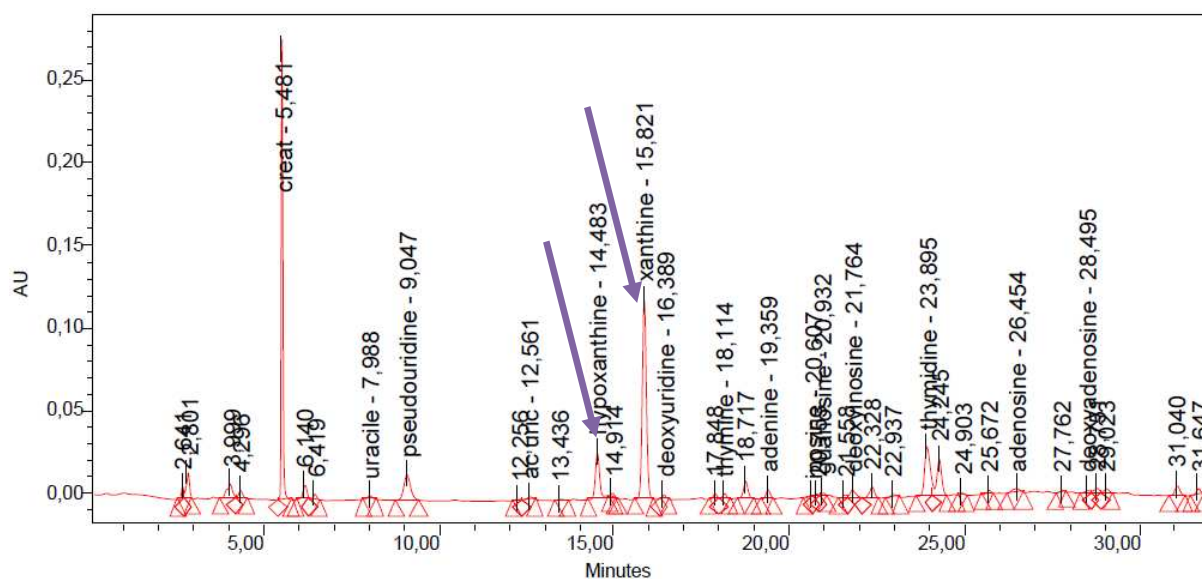


**Figure 3** : Image échographique de la patiente montrant une dilatation calicelle gauche sans obstacle visible (indiquée par la flèche).

## **II. BILAN DU PATIENT A.M**

### **1. Dosage des oxypurines urinaires :**

Le dosage des oxypurines urinaires a révélé une accumulation de xanthine et une concentration en hypoxanthine qui tendait vers la limite supérieure. Les résultats de l'analyse sont présentés dans la figure 4 et le tableau IV. Les pics de xanthine et d'hypoxanthine sont indiqués par une flèche mauve sur le profil chromatographique.



**Figure 4 :** Chromatogramme du dosage des oxypurines urinaires du patient A.M

**Tableau IV :** Résultats du dosage des oxypurines urinaires du patient AM.

PARAMETRE	RESULTATS	VALEURS DE REFERENCE
Acide urique ( $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ créatinine)	Indéctable	< 340
Xanthine ( $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ créatinine)	<b>122</b>	1 à 19
Hypoxanthine ( $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ créatinine)	19	1 à 20

## **2. Bilan radiologique :**

Le patient n'a malheureusement pas eu d'investigations radiologiques car il a été perdu de vue.



# *Discussion*

La xanthinurie héréditaire, décrite en 1954 par Dent et Philpot, est une pathologie qui appartient au groupe des maladies métaboliques rares. Il s'agit d'un trouble inné du métabolisme des purines secondaire au déficit en xanthine oxydase appelée aussi xanthine déshydrogénase [4].

Cette enzyme catabolise l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et celle de la xanthine en acide urique. Le déficit enzymatique est à l'origine d'une augmentation de l'excrétion urinaire des oxypurines (xanthine et hypoxanthine), avec un ratio xanthine/hypoxanthine de 4 /1 [4, 5].

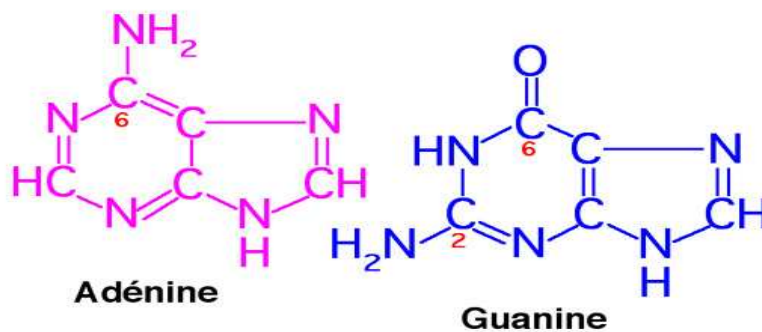
Le déficit en xanthine oxydase peut être isolé ou associé à un déficit en aldéhyde oxydase, définissant ainsi respectivement la xanthinurie héréditaire de type I et II [5].

Le gène codant pour la xanthine oxydase est situé sur le chromosome 2p22. La xanthinurie se transmet selon un mode autosomique récessif. Plusieurs types de mutations ont été décrits pour la xanthinurie de type I [6].

## I. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

### A. LE METABOLISME DES PURINES :

Les bases puriques sont des bases azotées dérivées de la purine. Avec les bases pyrimidiques, elles participent à la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Elles sont représentées essentiellement par l'adénine et la guanine (figure 5) [7].



**Figure 5 : structure de l'adénine et de la guanine**

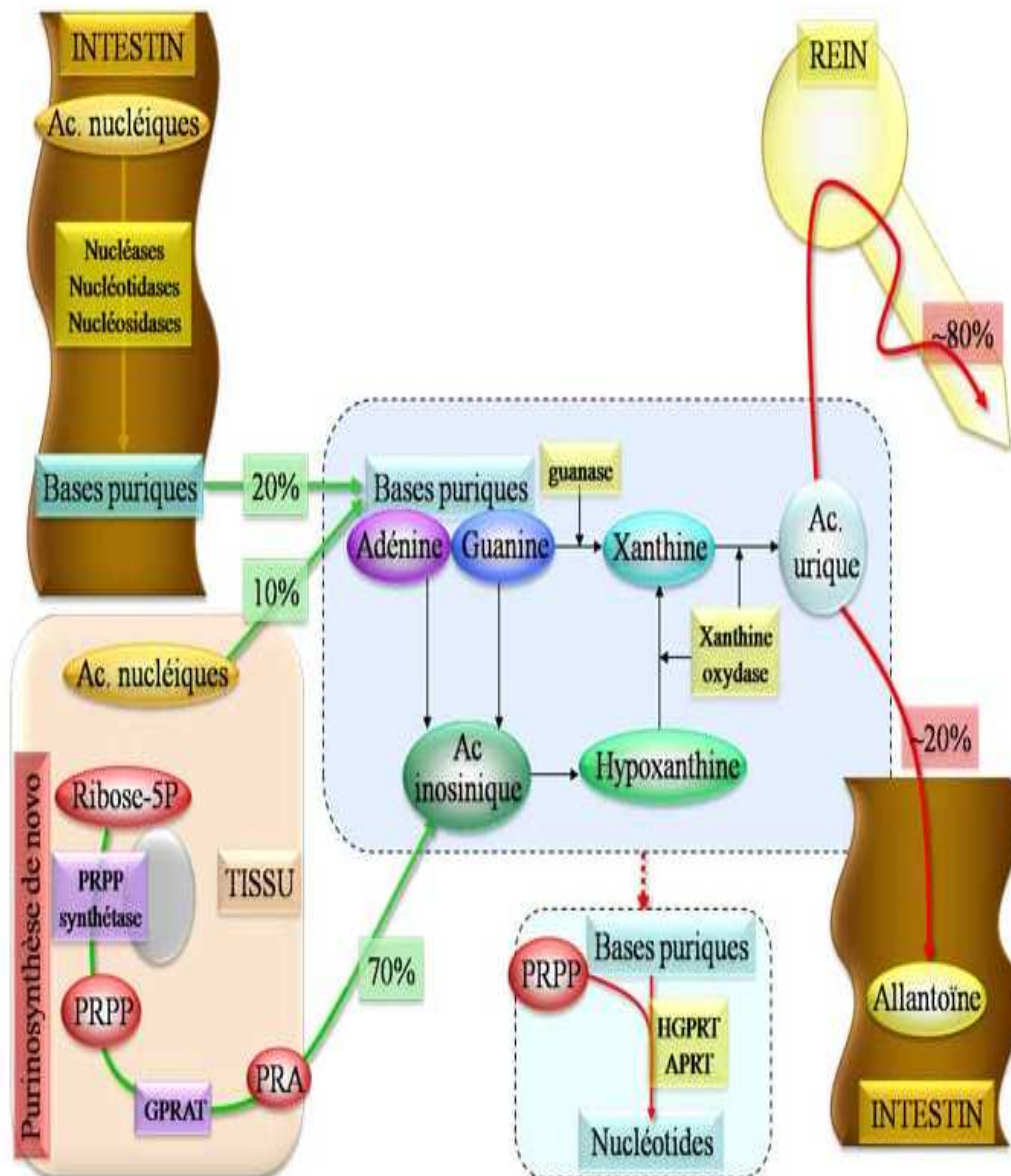
## 1. Biosynthèse des bases puriques

Les bases puriques ont 3 principales origines [7] :

-l'origine endogène est représentée par la purinosynthèse de novo et par les voies de récupération des purines :

- *La purinosynthèse de novo* se déroule essentiellement dans le foie. Cette voie est qualifiée de cycle long. C'est une voie métabolique complexe et coûteuse en énergie. Elle débute à partir du ribose-5-phosphate et aboutit à l'inosine monophosphate (IMP), carrefour métabolique conduisant à la synthèse de l'adénosine monophosphate (AMP) et de la guanosine monophosphate (GMP).
- *Le cycle court ou voies de récupération* des purines issues de la dégradation des acides nucléiques endogènes lors du renouvellement ou de la lyse cellulaire fait appel à deux mécanismes. Le premier mécanisme et qui est le plus important est la phosphoribosylation des purines par le PRPP pour former un 5'monucléotide purique. L'APRT et l'HGPRT catalysent le transfert de phosphate à partir de l'ATP. L'adénine, l'hypoxanthine et la guanine seront alors converties en leurs mononucléotides respectifs l'AMP, IMP et GMP. Le deuxième mécanisme est la phosphorylation directe des ribonucléosides purique par l'ATP pour former des mononucléotides.

Dans les conditions physiologiques c'est plutôt le cycle long qui prédomine (figure 6)



**Figure 6** : Métabolisme des bases puriques [8].

**PRA** :Phosphoribosylamine,

**PRPP synthétase** : Phosphoribosyl-pyrophosphate-synthétase

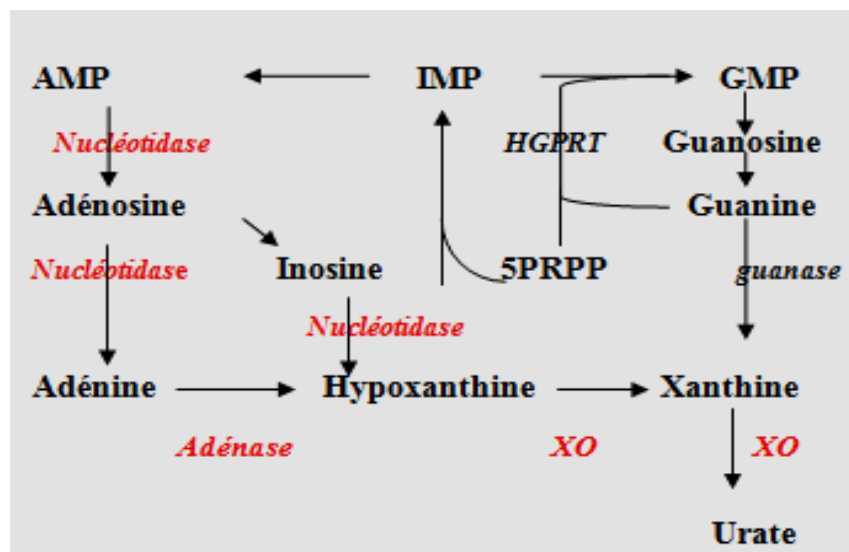
**GPRAT** :Glutamyl phosphoribosyl amino-transférase,

**APRT** : Adénine phosphoribosyltransférase,

**HGPRT** : Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase

## 2. Métabolisme de l'acide urique :

Chez l'homme, l'acide urique représente le catabolite ultime des bases puriques. La voie de dégradation fait intervenir plusieurs enzymes dont la xanthine oxydase. Le catabolisme des nucléotides puriques se fait en deux étapes. La première consiste à dégrader l'AMP et la GMP en bases libres, respectivement l'hypoxanthine et la xanthine. La seconde étape catalysée par la xanthine oxydase aboutit à la formation de l'acide urique qui sera éliminé essentiellement par le rein et partiellement au niveau intestinal [9]. Au niveau rénal, l'acide urique subit une filtration glomérulaire, une réabsorption tubulaire au niveau du tube contourné proximal puis une sécrétion tubulaire au niveau du tube contourné distal. Au niveau de l'intestin, l'acide urique est transformé en allantoiné par la flore bactérienne sous l'action de l'uricase. Le schéma général de la synthèse de l'acide urique est présenté dans la figure 7 [10].



**Figure 7 :** Schéma de la biosynthèse de l'acide urique [10]

## **B. LA XANTHINE OXYDASE :**

Dans les tissus humains, la xanthine oxydase (XO) se trouve dans le foie, l'intestin grêle et la glande mammaire [11, 12]. Les méthodes de localisation intracellulaire montrent que la XO se trouve à fortes concentrations dans le cytoplasme [13] et au niveau de la membrane cellulaire [11]. Elle est aussi très abondante dans le lait maternel [14].

Le gène XOR qui code pour la XO humaine a plus de 60 kb, il est composé de 36 exons et de 35 introns [13]. Ce gène est localisé dans la bande p22 du chromosome 2. La séquence de la XO humaine est de 1333 acides aminés [12].

La XO possède certains rôles physiologiques mais peut aussi être à l'origine de circonstances pathologiques telles que l'inflammation et l'ischémie.

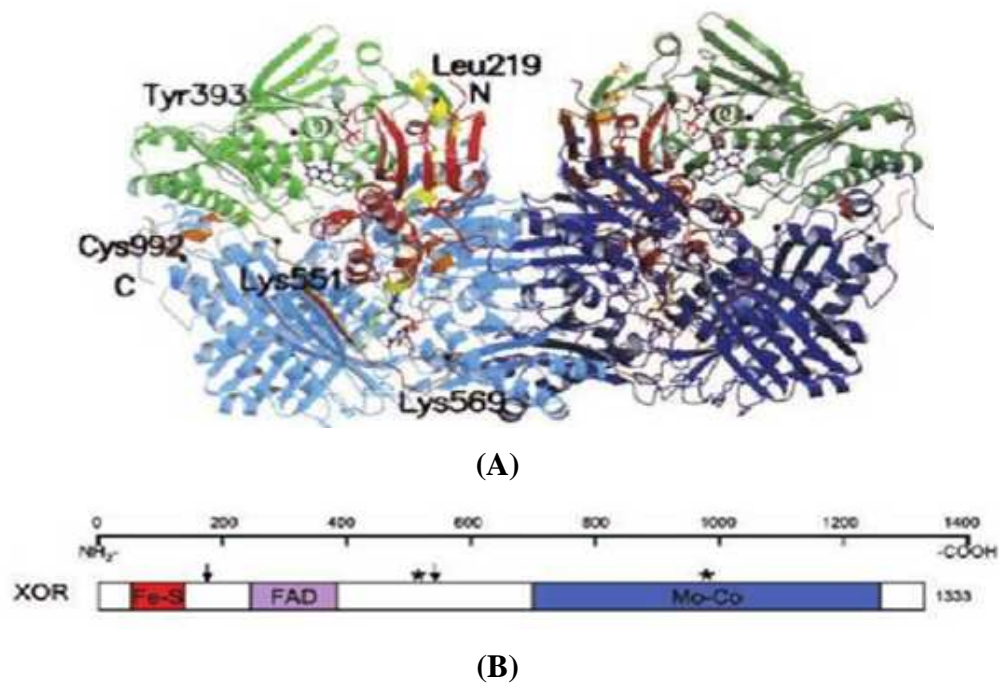
### **1. Propriétés enzymatiques et mécanisme d'action de l'enzyme**

La xanthine oxydase ou XO (EC : 1.1.3.32), est une enzyme qui catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine puis de la xanthine en acide urique [15].

C'est un dimère de poids moléculaire 270 000 Da. Chaque unité est composée d'une molécule de flavine mononucléotide diphosphate (FAD), deux protéines à centre  $Fe^{2+}/S_2$  et un atome de molybdène. Ce dernier étant un cofacteur indispensable à l'activité enzymatique. (figure 8, tableau V) [15].

La XO se présente sous forme dimérique oxydée. C'est une enzyme interconvertible qui peut se présenter sous forme réduite, monomérique : la xanthine déshydrogénase (EC : 1.1.1.204). Ces deux enzymes catalysent les mêmes réactions enzymatiques mais diffèrent par l'accepteur d'électrons. La XDH catalyse la réduction du  $NAD^+$  alors que la XO assure la réduction de l' $O_2$  [15].

La conversion de la XDH en XO se fait via différentes voies. Un premier mécanisme fait intervenir l'action intra-cytoplasmique des protéases sur la XDH qui sera transformée irréversiblement en XO [16, 17]. Ces enzymes provoquent une protéolyse dans le groupe d'acides aminés (Phe 549, Arg 335, Trp 336, Arg 427) d'où la perte de l'interaction Phe-549-Trp-336 et des modifications structurales qui touchent le site actif. Ces changements sont d'autre part responsables de la formation d'un canal facilitant le rapprochement de l'O<sub>2</sub> au site FAD [18].



**Figure 8** : Structure de l'enzyme xanthine oxydoréductase [19]

(A) : Structure cristalline de l'homodimère de la XOR, les domaines identiques des deux sous-unités sont représentés par les mêmes couleurs (claire pour le monomère à gauche, et plus foncées pour celui à droite): en rouge le domaine du Fe<sub>2</sub> / S<sub>2</sub>, en vert le domaine du FAD et en bleu le domaine Mo.

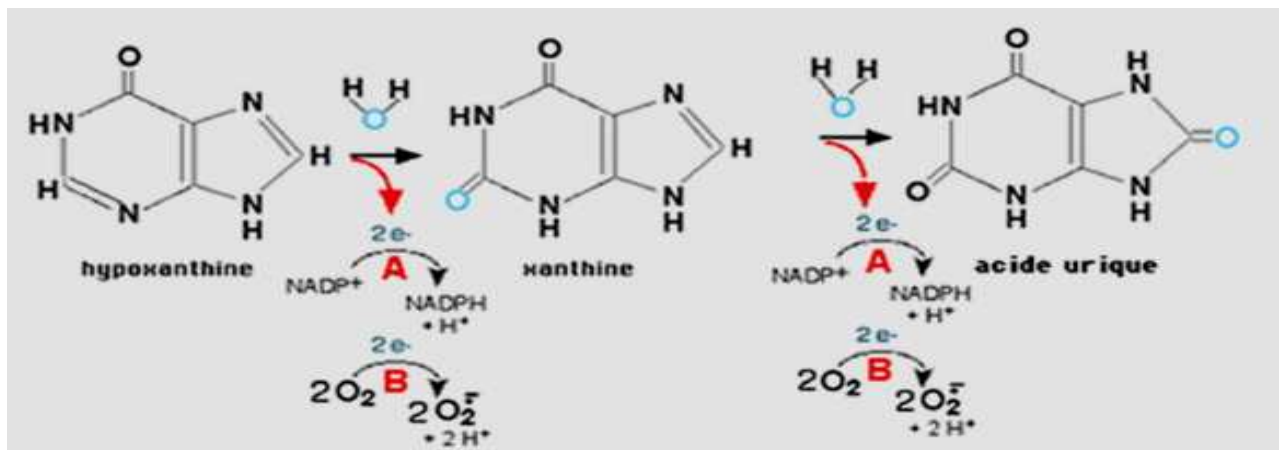
**(B)** : Structure secondaire de la XOR, les flèches indiquent les sites de protéolyse par la trypsine et les étoiles indiquent les résidus cystéines lors de la conversion réversible de la XOR (Cys 535, Cys 992)

**Tableau V** : Présentation des trois domaines des sous unités de la XOR, leurs tailles et leurs cofacteurs associés [19].

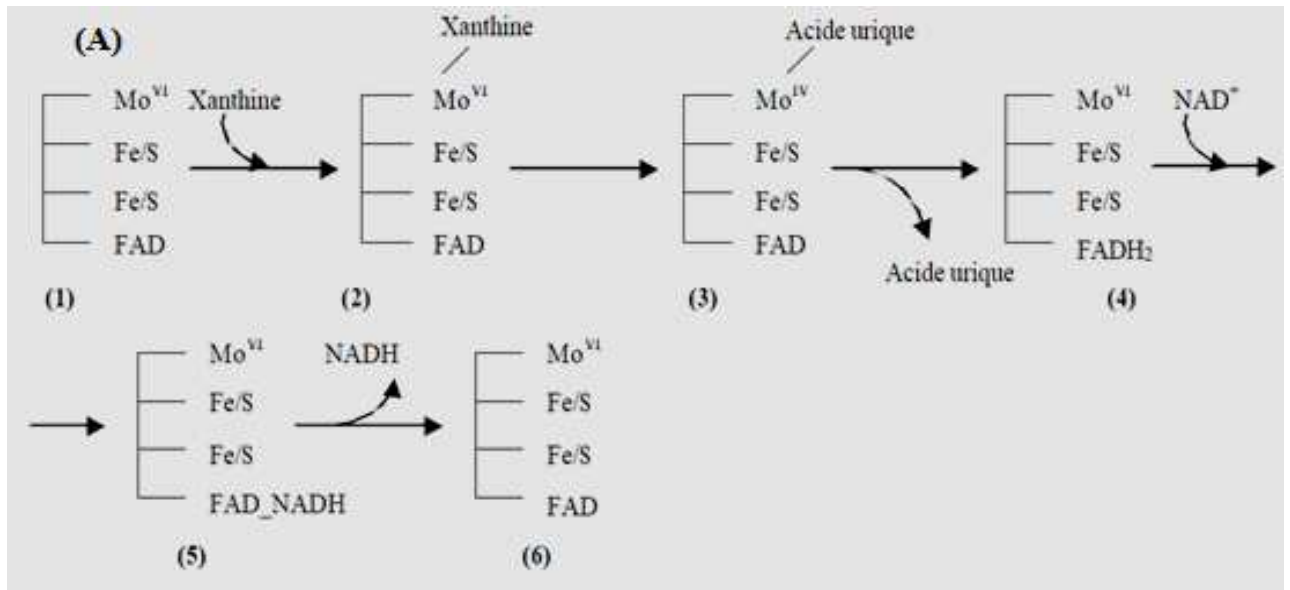
N-terminus	2Fe <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	aa 1-165
Intermediate	FAD	aa 226-531
C-terminus	Mo-Co	aa 590-1332

La deuxième voie de conversion de la XDH est réversible. Elle est due à l'oxydation des groupements thiols de la Cys 535 et la Cys 992 [20] dans des conditions d'incubation à 37 °C [21], après exposition aux agents sulphydryls et l'exposition aux conditions d'anaérobies [21].

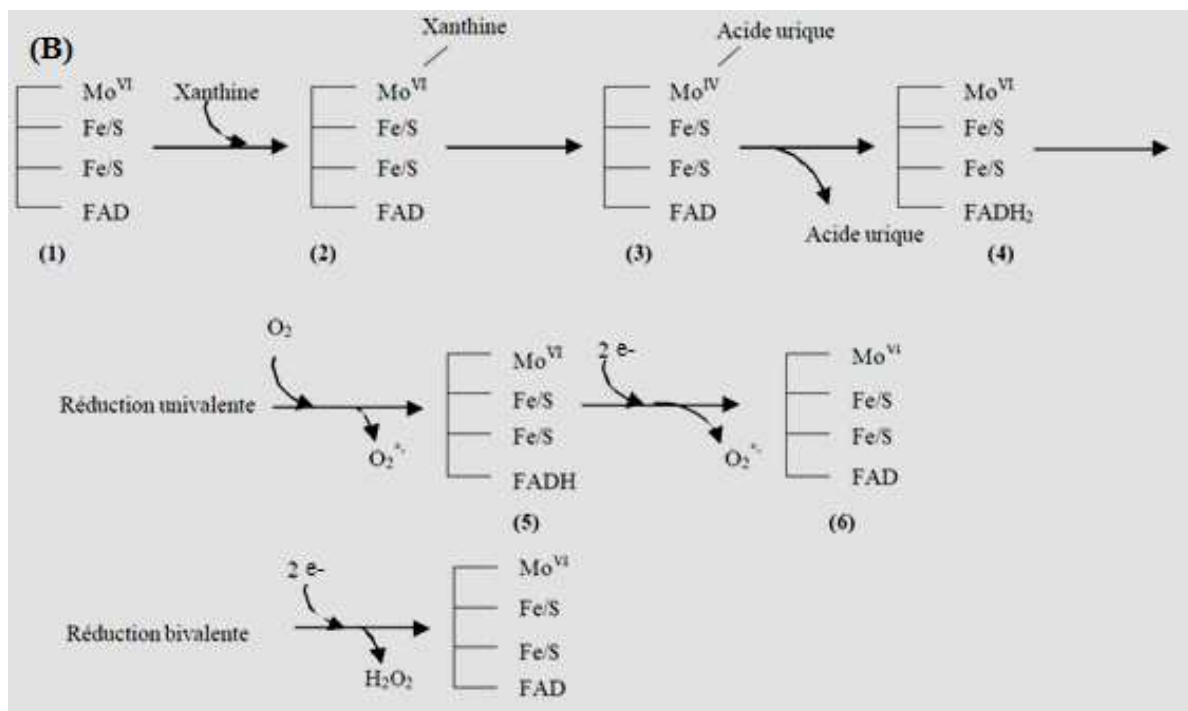
Les réactions catalysées par ces deux enzymes ainsi que leurs mécanismes réactionnels sont présentés dans les figures 9, 10 et 11.



**Figure 9** : Processus enzymatique catalysé par la xanthine oxydase (B) et la xanthine déshydrogénase (A) [22]



**Figure 10** : Mécanisme réactionnel de la XDH (A) [23].



**Figure 11** : Mécanisme réactionnel la XO (B) [23].

## **2. Autres rôles physiologiques de la XO**

A coté du rôle principal dans le catabolisme des purines en acide urique, la XO assure d'autres fonctions physiologiques. En effet, elle intervient dans l'absorption du Fer au niveau de l'intestin et de sa libération à partir de la ferritine au niveau hépatique, grâce au superoxyde ( $O_2\cdot$ ) produit par l'enzyme [23, 24].

La XO est présente aussi dans le lait maternel. Hancock et ses collaborateurs ont pu démontrer l'activité antimicrobienne de cette enzyme. En effet, elle inhibe la croissance bactérienne in vitro d'une manière nitrite-dépendante. La XO catalyse la réduction des nitrites produits par les bactéries en monoxyde d'azote nitrique (NO), ainsi que la génération d'espèces réactives d'azote (RNS), en particulier le peroxyde nitrite à partir du NO et du superoxyde. Ces deux molécules NO et RNS ont un effet bactéricide puissant ce qui explique la présence en concentration importante de l'enzyme dans le lait maternel [25, 26]. Il a été rapporté que les nourrissons qui reçoivent le lait maternel riche en XO ont moins de risques de développer des gastroentérites que ceux nourris par le lait artificiel [26].

D'autre part, la XO possède une action antivirale. Elle catalyse la conversion du rétinaldéhyde en acide rétinoïque. Les dérivés de cet acide ont la propriété d'inhiber la croissance virale empêchant ainsi la propagation de l'infection [27].

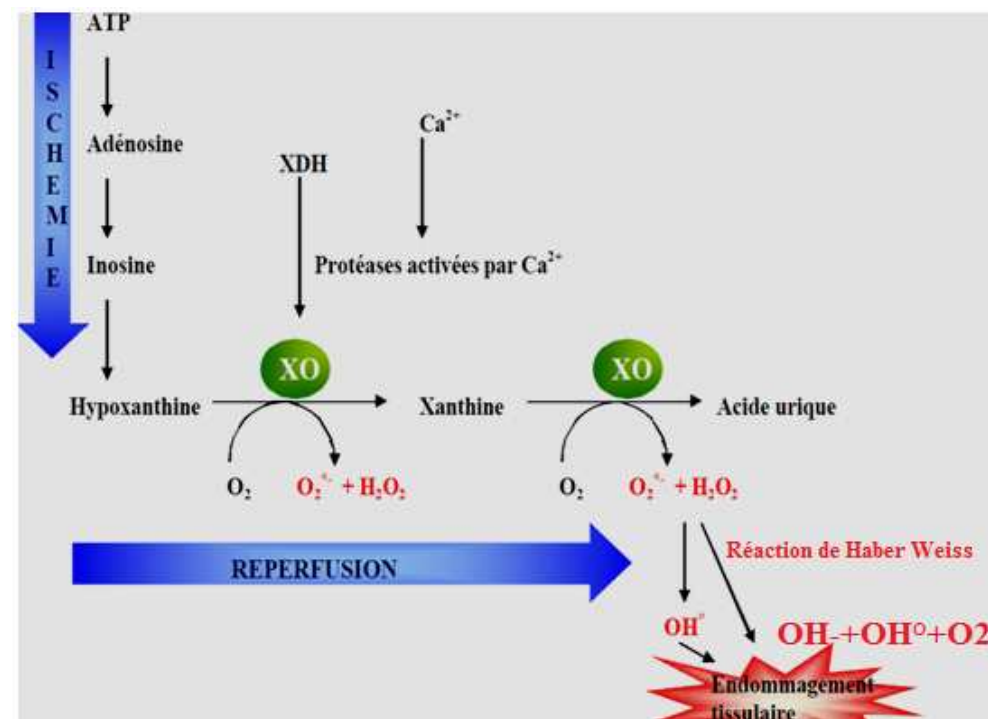
## **3. Rôles pathologiques de la XO**

La xanthine oxydase est impliquée dans de nombreuses maladies par la production importante des espèces réactives d'oxygène ou Reactive oxygen species (ROS) comme le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ).

La production intensive des ROS amplifie d'une manière incontrôlable les maladies inflammatoires et peut causer différents désordres. C'est le cas de l'arthrite rhumatoïde, où la

XO amplifie l'inflammation synoviale conduisant ainsi à l'érosion de l'os et à la propagation de la maladie [28].

Granger et ses collaborateurs (1981), ont émis l'hypothèse que les ROS produits par la XO provoquent des lésions ischémiques en relation avec l'augmentation du catabolisme de l'ATP en hypoxanthine pendant l'hypoxie. (figure 12) [29, 30, 31]. Cette diminution de concentration intracellulaire d'ATP est à l'origine d'un déséquilibre dans le gradient ionique de part et d'autre de la membrane plasmique conduisant ainsi à l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  à l'intérieur de la cellule. Ainsi, l'accumulation de Calcium intra-cytoplasmique provoque l'activation des protéases  $\text{Ca}^{2+}$  dépendantes [29, 32], enzymes qui catalysent la conversion irréversible de la XDH, prédominante in vivo, en XO (Figure 12) [29, 31, 32]. Lors de la reperfusion post ischémique, la XO oxyde l'hypoxanthine accumulée en xanthine puis en acide urique. Elle réduit aussi l' $\text{O}_2$  en  $\text{O}_2^{\cdot-}$  et  $\text{H}_2\text{O}_2$  (Figure 12) [33]. L'interaction entre ces deux espèces par la réaction de Haber-Weiss produit le radical hydroxyle ( $\text{OH}^\circ$ ), provoquant ainsi des lésions tissulaires [34].



**Figure 12** : Mécanisme de génération des ROS par la XO dans les tissus lors du processus d'ischémie / reperfusion [30,34].

## II. LA XANTHINURIE HEREDITAIRE

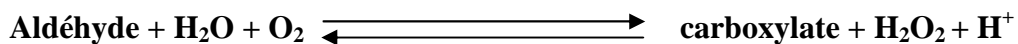
### A. Classification :

La xanthinurie héréditaire se distingue en trois types :

- **la xanthinurie de Type 1** dite aussi xanthinurie classique. Elle est due au déficit isolé en xanthine oxydase suite à une mutation du gène de la xanthine oxydase localisé au niveau du bras court du chromosome 2(2p22) [35, 6]. Plusieurs mutations de ce gène ont été décrites [6,36, 37].

- **la xanthinurie de Type 2** est plutôt caractérisée par un déficit combiné en xanthine oxydase et en aldéhyde oxydase [38]. Elle est secondaire à une mutation du gène du cofacteur molybdène sulfurase (human molybdenum cofactor sulfurase gene ou HMCS), codant pour une enzyme de sulfuration du désulfo molybdène, cofacteur commun à la XO et l'aldéhyde oxydase [35, 37, 38].

Aldéhyde oxydase



La xanthinurie de type 1 et de type 2 sont cliniquement identiques [37].

**La xanthinurie de type 3 :** le déficit en cofacteur du molybdène est à l'origine de la diminution de l'activité de la xanthine oxydase, de l'aldéhyde oxydase et de la sulfite oxydase. Ce déficit touche aussi la voie du catabolisme des acides aminés soufrés ce qui est à l'origine d'une encéphalopathie précoce avec épilepsie néonatale. Il s'agit d'une pathologie héréditaire à transmission autosomique récessive suite à des mutations dans les gènes codant pour les protéines impliquées dans la synthèse du cofacteur à molybdène (*MOCS1*, *MOCS2*, et *GPHN*) [39].

L'incidence réelle de la xanthinurie héréditaire est méconnue vu que c'est une pathologie qui reste sous-diagnostiquée. Certaines études estiment l'incidence à 1/45000 [40]. Sa répartition géographique semble ubiquitaire avec une atteinte plus marquée en Asie et au Moyen orient.

Plus de 150 cas ont été décrits dans 22 pays. Selon les travaux publiés, l'affection est prédominante chez le sujet de sexe masculin [41]. Quand à l'âge des patients colligés, 50% des cas décrits sont pédiatriques [42, 43].

Dans cette étude sont rapportés les deux premiers cas Marocains issus de la même famille. La patiente AS dont le diagnostic a été fortuit et son frère dont le diagnostic a été porté après réalisation de l'enquête familiale. Ces deux patients ont été diagnostiqués à l'âge adulte, respectivement 49 et 43 ans.

### **B. Physiopathologie :**

Malgré les différents rôles physiologiques rapportés et leurs implications dans certains états pathologiques, le déficit en xanthine oxydase se résume en la surcharge en oxypurines [44].

Les manifestations cliniques du déficit enzymatique se déclarent suite à l'accumulation de xanthine et d'hypoxanthine au niveau de différents organes. Cette accumulation s'explique par la grande insolubilité des oxypurines et par l'excès de clairance rénale de la xanthine. Les organes touchés sont principalement les reins puis le muscle squelettique et les articulations [45].

Les complications rénales sont initiées par la formation de cristaux de xanthine dans les tubules lorsque les taux de xanthine sont très élevés. Ces cristaux peuvent se déposer au niveau du parenchyme et / ou participer à la formation de calculs radiotransparents [46].

Les cristaux de xanthine sont responsables d'une hématurie causée par l'irritation de l'épithélium tubulaire. Leur dépôt au niveau du tissu rénal induit une réaction inflammatoire et par conséquent une néphrite interstitielle [47, 48].

La lithiase urinaire est la manifestation clinique la plus fréquente. D'autres complications rénales sont rapportées. Elles peuvent être aiguës telles les coliques néphrétiques fébriles avec risque de choc septique et de destruction du parenchyme rénal, l'insuffisance rénale

obstructive aigue par obstacle bilatéral ou unilatéral sur rein unique et finalement la colique néphrétique hyperalgique par rupture des voies excrétrices. Les complications rénales peuvent être aussi chroniques et donner un tableau d'insuffisance rénale chronique par néphrite interstitielle chronique ou bien une pyélonéphrite xantho-granulomateuse compliquant une lithiase infectée. L'atteinte rénale au cours de la xanthinurie passe par les mêmes stades de la pathologie lithiasique rénale, à savoir l'hydronéphrose unilatérale ou bilatérale jusqu'à l'insuffisance rénale chronique terminale en passant par l'insuffisance rénale aigue [46, 48].

Les myopathies et les arthropathies sont de rares manifestations cliniques de la xanthinurie. Elles ont été décrites essentiellement chez les patients âgés. Les manifestations cliniques de la myopathie sont considérées comme le résultat de l'accumulation à long terme de cristaux de xanthine et d'hypoxanthine dans le muscle [49]. Ceci a été démontré dans des biopsies de muscle squelettique chez quelques patients symptomatiques [44].

L'exercice musculaire intense peut être une circonstance de découverte de la pathologie. En effet, la production d'acide lactique et par conséquent l'acidification de l'environnement intracellulaire favorisent la cristallisation de la xanthine et de l'hypoxanthine et ainsi leur dépôt dans les tissus musculaires [50]. A noter que les taux sériques d'hypoxanthine sont également augmentés après un exercice physique intense. Ceci a été constaté aussi bien chez les sujets sains que chez les patients xanthinuriques [48, 51].

L'arthropathie induite par dépôts de cristaux de xanthine a été démontrée chez les animaux. Même si cette conséquence n'a pas été clairement prouvée chez l'homme, elle serait secondaire au dépôt des oxypurines sur les différentes articulations [44].

Finalement, il a été rapporté une prédominance des lithiases urinaires chez les enfants de moins de 10 ans, alors que les myopathies et les arthropathies ont été décrites plutôt chez les patients les plus âgés [42, 43]. Il est important de mentionner que 20 % des patients sont asymptomatiques [41].

## **C. Diagnostic positif**

### **1. Diagnostic clinique :**

La xanthinurie a été suspectée chez notre patiente sur les données du bilan biochimique notamment les concentrations basses en acide urique. Au moment où elle a été adressée au laboratoire, la patiente était asymptomatique. Elle ne se plaignait ni de douleurs lombaires, ni de myalgies, ni d'arthralgies. L'examen clinique à la recherche de signes physiques associés à la xanthinurie était normal. Le bilan radiologique était sans particularité à l'exception d'une dilatation calicielle gauche, témoin éventuel de la présence d'un calcul radio-transparent non mis en évidence par l'ASP. Des myalgies ont été rapportées par la patiente six mois après le diagnostic de xanthinurie héréditaire. Ces douleurs musculaires se sont accentuées progressivement ce qui a mené la patiente à abandonner son travail en tant que femme de ménage. Une année après avoir porté le diagnostic de XH, la patiente a été revue. Cliniquement, les myalgies se sont accentuées. Son diabète est mal équilibré avec une hémoglobine glyquée à 8 % ce qui constitue un deuxième facteur prédisposant à la survenue d'une insuffisance rénale. A.M, le frère atteint également de xanthinurie héréditaire était asymptomatique à l'interrogatoire. Le complément de bilan clinique et radiologique n'a malheureusement pas pu être fait à cause de son indisponibilité.

Les données de la littérature montrent que la xanthinurie est souvent latente, de découverte fortuite devant une hypo-uricémie ou lors d'une enquête familiale [41]. Dans 30 à 40 % des cas, la maladie est révélée par des calculs urinaires xanthiques [46, 48]. Les manifestations les plus fréquentes de l'urolithiase sont les douleurs abdominales associées aux coliques néphrétiques (44 %), l'hématurie (38 %), la fièvre (15 %) et d'autres symptômes secondaires à l'infection urinaire (brulures mictionnelles, pollakiurie, pyurie en cas de cystite et des douleurs lombaires spontanées ou à la percussion associées à un syndrome infectieux général en cas de pyélonéphrite). La rétention aigue des urines en cas d'obstacle bilatéral ou unilatéral sur rein unique est aussi rapportée [48]. La lithiase urinaire peut se déclarer à tout âge mais prédomine chez les enfants [43]. En effet, 50% des cas de lithiases xanthiques décrits dans la littérature ont été diagnostiqués chez des enfants [42, 43].

Les myopathies peuvent aussi être une expression clinique de la xanthinurie héréditaire. Elles se manifestent par des crampes siègeant au niveau des membres inférieurs. La force musculaire et la sensibilité des muscles à la pression restent conservées. L'étude électrique du muscle confirme l'existence d'une myopathie diffuse [40, 44].

Quant à l'atteinte articulaire rarement décrite, elle revêt l'aspect d'une polyarthrite migratrice à rechute, touchant les grosses articulations. Un tableau comparable à l'arthrite rhumatoïde a été décrit chez une patiente caucasienne âgée de 78 ans. La recherche de cristaux d'hypoxanthine ou de xanthine s'est toujours révélée négative dans le liquide synovial comme dans la membrane synoviale [44].

A noter la similitude clinique des deux types I et II de xanthinurie héréditaire. Néanmoins un cas de type 2 a été rapporté, associant un retard mental, un autisme, la présence de kystes rénaux corticaux, une ostéopénie et finalement des anomalies des phanères [52].

La xanthinurie héréditaire de type 3 se caractérise par un tableau clinique facilement identifiable. En effet, elle associe une altération du tonus musculaire, un retard psychomoteur et des crises d'épilepsie tonico-cloniques intractables. Ces manifestations cliniques sont généralement présentes dès la naissance. Une microcéphalie a également été décrite. Le retard psychomoteur est progressif. Une dislocation bilatérale du cristallin est également caractéristique de la maladie et survient généralement après la période néonatale. L'imagerie par résonance magnétique permet de mettre en évidence une atrophie cérébrale et d'autres lésions en lien avec une ischémie hypoxique [39].

## **2. Diagnostic biologique**

Le diagnostic biologique de xanthinurie chez notre patiente a été orienté par la mise en évidence de concentrations effondrées voire indétectables en acide urique sanguin et urinaire. La confirmation diagnostique a été faite par le dosage des oxypurines urinaires qui a objectivé une accumulation de la xanthine et de l'hypoxanthine avec un rapport xanthine/hypoxanthine supérieur à 3,5.

Chez le frère AM, l'uraturie était de  $11.9\mu\text{mol/l}$  ( $2\text{mg/l}$ ) et la xanthine était de même augmentée alors que la concentration en hypoxanthine tendait vers la limite supérieure. Le rapport xanthine/hypoxanthine était de 6,5.

Le profil biochimique du patient AM pourrait s'expliquer par la différence d'affinité de la XO envers l'hypoxanthine et la xanthine. En effet, la XO a un  $K_m$  plus faible pour l'hypoxanthine. En conséquence la conversion de l'hypoxanthine en xanthine est favorisée par rapport à l'oxydation de la xanthine en acide urique. Un profil semblable à celui de notre patient a été rapporté. L'étude moléculaire a montré une mutation au niveau de la région promotrice du gène de la XDH responsable de la diminution de l'ARN m et de la synthèse de la forme active de l'enzyme [53].

Finalement, le diagnostic de la xanthinurie héréditaire a été retenu chez nos deux patients sans pouvoir distinguer entre le type 1 ou 2 puisque le test à l'allopurinol n'a pas été fait.

Biologiquement, la xanthinurie héréditaire est fortement suspectée devant l'association d'une hypo-uricémie ( $< 60\mu\text{mol/L}$ ) et d'une hypouraturie ( $< 0,5\text{ mmol/24 heures}$ ) [40, 41, 48]. Le diagnostic biologique est basé sur le constat de l'accumulation des oxypurines urinaires, sur l'étude de la composition chimique des cristaux et des calculs et finalement sur la mesure de l'activité enzymatique sur biopsie duodénale [40, 44]. Le test à l'allopurinol permet de distinguer entre les deux types I et II [40, 54].

Les concentrations plasmatiques et urinaires des oxypurines peuvent être déterminées par chromatographie liquide haute performance (HPLC). L'analyse qualitative et quantitative des bases puriques se fait par chromatographie en phase inverse. Les molécules sont détectées et quantifiées à  $254\text{ nm}$ , mais leur identification repose sur l'analyse du spectre complet ( $190 - 320\text{ nm}$ ) et la comparaison avec les spectres de référence contenus dans la bibliothèque. Cette technique est applicable à l'analyse des bases puriques et pyrimidiques au niveau du plasma, du LCR et des urines [55]. Les oxypurines sanguines sont normalement indétectables. Leurs concentrations urinaires ne dépassent pas  $20\text{ mg/24 heures}$  pour chacune soit  $9\mu\text{mol/24h}$ . L'accumulation des oxypurines est plus prononcée chez les homozygotes. Au niveau sanguin, les concentrations dépassent  $1\text{ mg/l}$  chez les homozygotes et peuvent être normales chez les

hétérozygotes. Au niveau urinaire, chez les déficits homozygotes, l'élimination urinaire des oxypurines dépasse 300 mg/24 h, avec un rapport xanthine/hypoxanthine souvent  $> 2$  [44].

La solubilité des oxypurines dans les urines est pH dépendante et la sursaturation en xanthine à pH acide est constamment lithogène [40, 44].

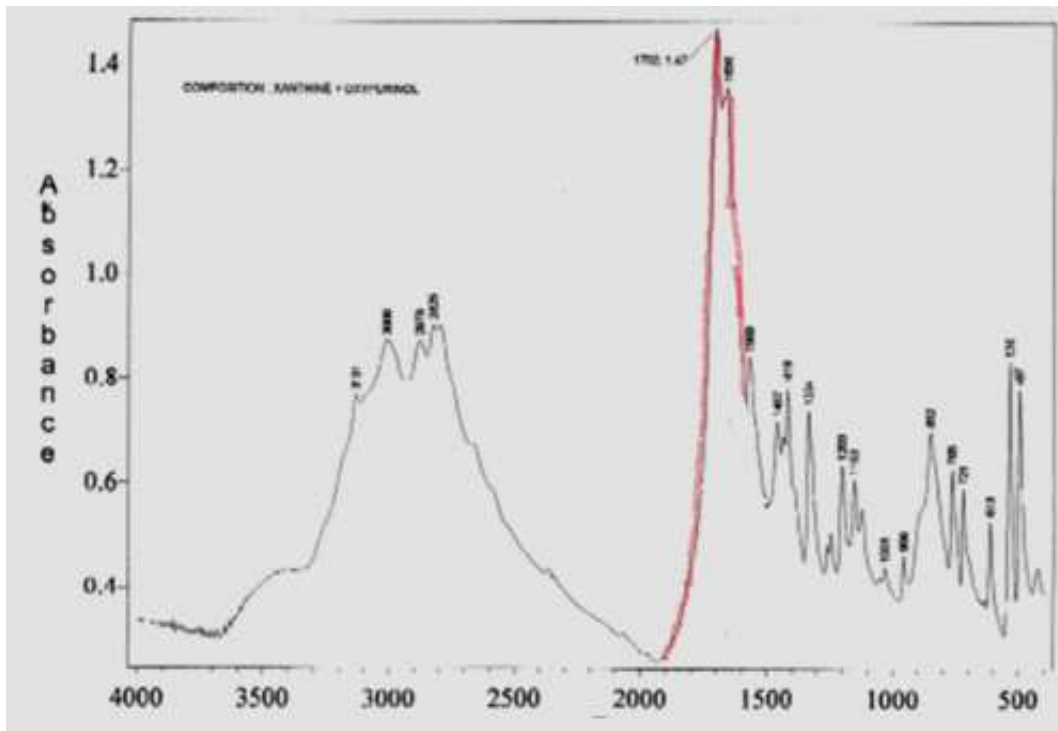
L'étude de la cristallurie utilise un microscope polarisé. Cet examen doit se réaliser sur urines fraîches du matin idéalement émises au laboratoire [56, 57]. Il recherche dans de le cas de la xanthinurie héréditaire des cristaux de xanthine. Ce sont des cristaux atypiques fait de nombreuses granulations polarisantes avec des sphères ayant un centre clair et une coque épaisse. La taille moyenne des sphères est de 6  $\mu\text{m}$  [40, 58].

L'analyse du calcul urinaire débute par l'étude de la morphologie puis l'étude de la composition chimique. L'analyse morphologique passe par l'observation au microscope optique et la description des caractères morphologiques superficiels et internes du calcul avec prélèvement de toutes les zones représentatives telle que la surface, la section ainsi que les couches périphériques et profondes [56]. Les calculs de xanthine sont arrondis et de couleur marron (figure13). Ils sont radio transparents. Les calculs d'acide urique et de 2-8 dihydroxyadénine sont également radio transparents posant ainsi le diagnostic différentiel avec la lithiase xanthique. Cependant, ces deux types de calculs sont caractérisés par une uraturie normale ou élevée [58].



**Figure 13** : aspect morphologique des calculs xanthiques [59]

La composition chimique du calcul est déterminée ensuite par analyse spectrophotométrique infrarouge. Les calculs sont analysés selon un protocole standardisé développé il y a plusieurs années. Les résultats de cette analyse sont exprimés sous forme de pics dont chacun correspond à un constituant du calcul étudié [56, 59]. Un exemple de spectre est présenté dans la figure 14.



**Figure 14** : Analyse spectro-photométrique infrarouge du calcul de xanthine.

Le pic en rouge correspond à l'absorbance maximale au niveau de la bande 1500-2000, qui correspond à la xanthine [59].

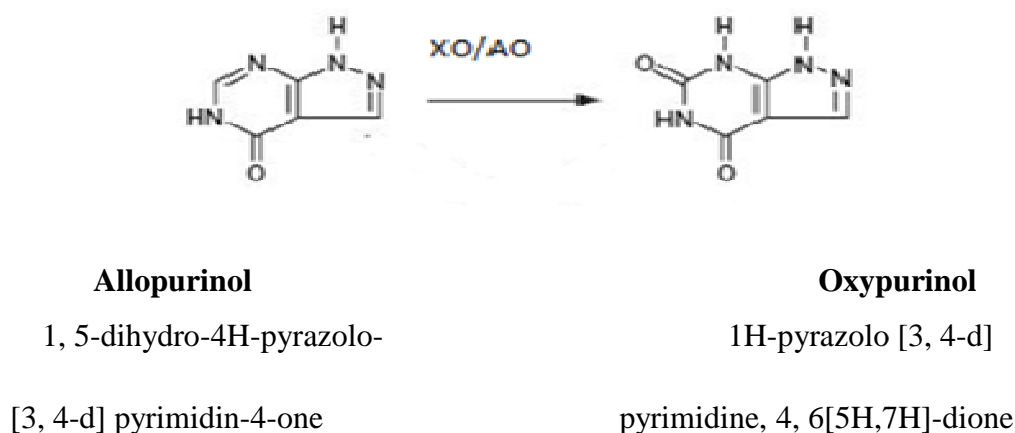
La détermination de l'activité de la xanthine oxydase permet la confirmation du diagnostic. Cette détermination se fait par analyse biochimique, moléculaire ou histologique, le plus souvent sur des biopsies duodénales, plus rarement hépatiques, rénales ou cutanées [44]. L'activité enzymatique de la xanthine oxydase est appréciée par technique immunohistochimique appliquées sur des biopsies des sites où l'enzyme est présente habituellement.

Cette technique se base sur l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-xanthine oxydase et d'une immuno-coloration qui met en évidence la liaison anticorps-antigène. Les biopsies ainsi préparées sont observées au microscope optique. L'activité de l'enzyme est déterminée par appréciation des cellules immunoréactives fixant la coloration par rapport à l'ensemble des cellules du fragment de la biopsie [44]. L'activité de la xanthine oxydase est proche de zéro chez les homozygotes et autour de 50 % chez les hétérozygotes [58].

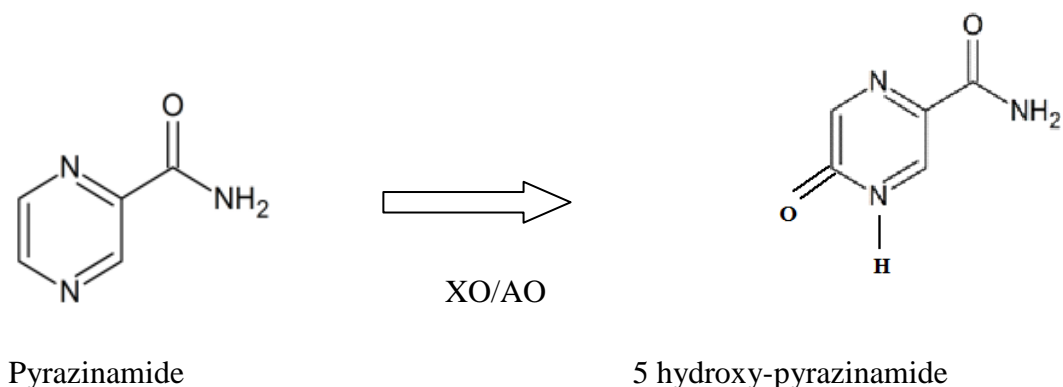
Il est également possible de procéder au dosage de la xanthine oxydase sérique par différentes techniques. La technique ELISA est très utilisée, vu sa sensibilité acceptable qui détecte les formes active et inactive de l'enzyme et vu sa commodité pour les laboratoires d'analyses. La valeur normale sérique est inférieure à 1mg/l de xanthine oxydase [60]. Les techniques chromatographiques sont cependant plus sensibles et plus fiables pour apprécier l'activité de la xanthine oxydase non détectable sur biopsie duodénale puisqu'il s'agit de valeur très faible. L'une des techniques chromatographiques est basée sur le dosage des produits de dégradation du 5, 6, 7,8-tétrahydrobioptérine par la xanthine oxydase. Le test consiste à administrer une dose de 10 mg/kg de tétrahydrobioptérine au sujet. Les ptérine et isoxanthoptérine, issus de l'action catalytique de la XO sur le 5,6,7,8-tétrahydrobioptérine, sont dosées dans les urines par technique HPLC, avant et après ingestion de tétrahydrobioptérine. Chez le sujet sain, le rapport ptérine/isoxanthoptérine dans les urines reste constant avant l'ingestion de tétrahydrobioptérine (0.57-5.32) et après (0.55-4.55) alors qu'il augmente dans des proportions significatives au cours de la xanthinurie héréditaires [45, 61].

En fin, La distinction entre les types I et II de la xanthinurie héréditaire, se fait biologiquement grâce au test à l'allopurinol. Ce dernier est basé sur la capacité d'oxyder ou non l'allopurinol, substrat commun aux deux enzymes xanthine oxydase et aldéhyde oxydase. En effet, l'allopurinol est oxydé en oxypurinol chez les patients atteints de xanthinurie type 1, ce qui n'est pas le cas chez les patients de types 2 qui ont un déficit combiné en xanthine oxydase et en aldéhyde oxydase (figure 15). Cette spécificité enzymatique est appliquée pour faire le diagnostic différentiel entre la xanthinurie de type I et

II. En plus de l'allopurinol, d'autres substrats de l'aldéhyde oxydase notamment le pyrazinamide et N-méthylnicotinamide peuvent être utilisés (figure 16), [54].



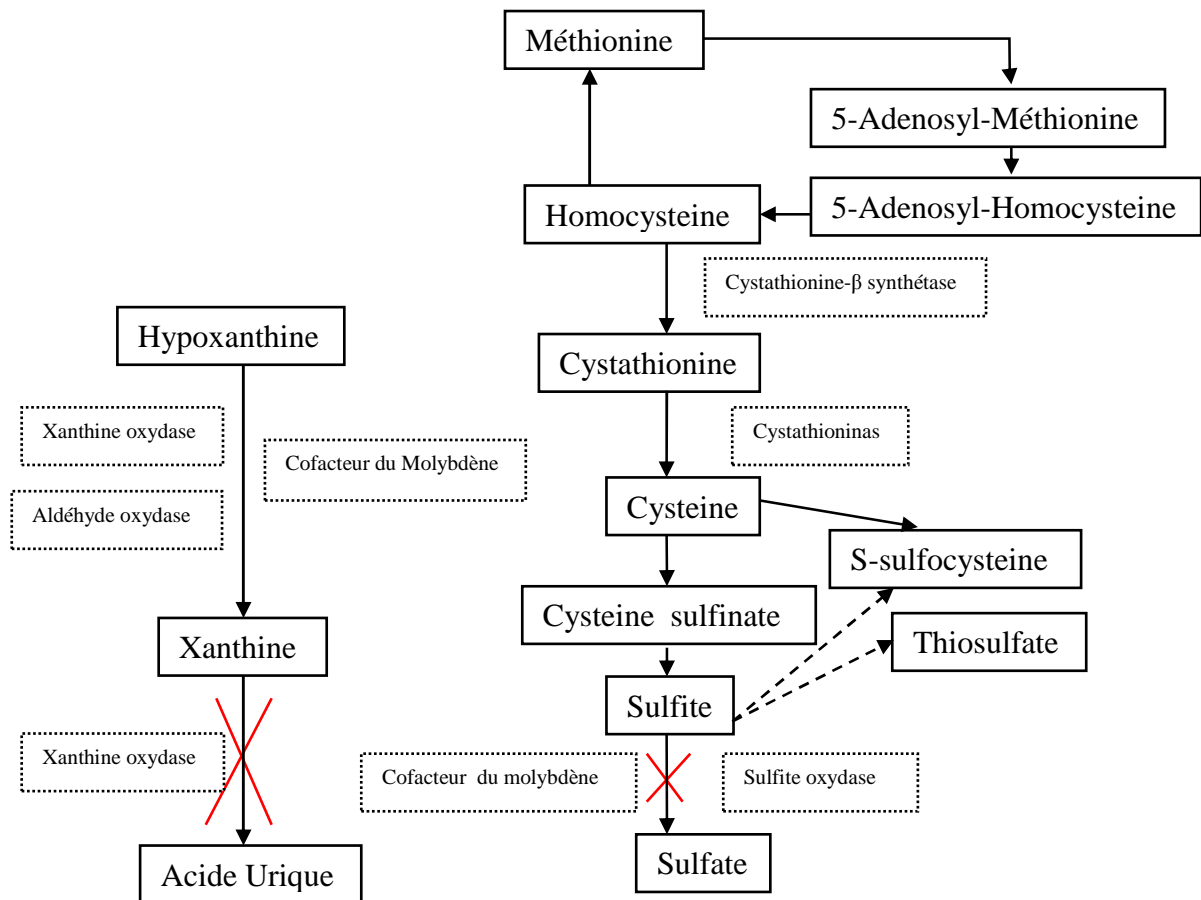
**Figure 15 : Oxydation de l'allopurinol en oxypurinol sous l'action de XO (xanthine oxydase ) et de l'AO (l'aldéhyde oxydase).**



**Figure 16 : Réaction d'hydroxylation du Pyrazinamide sous l'action de XO et de l'AO**

Le diagnostic biologique de la xanthinurie de type 3 est évoqué devant l'association d'une hypo-uricémie et d'une hypo-uraturie, en rapport avec un trouble associé de la voie des purines. La chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires permet de confirmer le diagnostic par la présence d'un pic de S-sulfocystéine associé à une baisse de la concentration plasmatique de cystine et l'homocystéine. Par ailleurs, les activités enzymatiques de la sulfite-

aldéhyde oxydase et de la xanthine oxydase, mesurées dans les fibroblastes sont effondrées [39] (figure 17).



**Figure 17 : Les conséquences métaboliques de la xanthinurie type 3 associant un déficit en xanthine oxydase, aldéhyde oxydase et sulfite oxydase[39].**

Les enzymes clés de la voie sont en italique et en rouge les niveaux de blocage enzymatique.

### 3. Diagnostic moléculaire

La biologie moléculaire ne s'impose pas pour établir le diagnostic positif de la xanthinurie héréditaire, mais elle permet de rechercher la ou les mutations responsables. Elle identifie les anomalies génétiques par PCR sur l'ADN du gène responsable ou sur l'ARN messager obtenu à partir des cellules de la muqueuse duodénale.

Plusieurs mutations ont été identifiées depuis la découverte de la forme classique de la maladie. Ces anomalies génétiques sont recherchées sur le bras court du chromosome 2(2p22). Parmi ces mutations, la substitution c.682 C >T, la délétion c.2567delC [62]. Pour le type 2, les mutations intéressent le gène du cofacteur du molybdène sulphurase humain [63]. Enfin, le troisième type de la xanthinurie s'associe à des mutations dans les gènes codant pour les protéines impliqués dans la synthèse du cofacteur du molybdène (MOSC1 ; MOSC2 ; GPHN) [64].

#### **4. les examens complémentaires :**

Des investigations biologiques, radiologiques et anatomopathologiques sont souhaitables pour déterminer la localisation des cristaux des oxypurines mais aussi de rechercher des éventuelles complications aggravant le tableau clinique de la xanthinurie héréditaire.

##### **4.1. Bilan biologique :**

Le bilan biologique est établi pour compléter les investigations déjà réalisées mais aussi pour rechercher d'éventuelles complications de la maladie [57, 65] :

- Les dosages de l'urée et de la créatinine sanguines et la détermination de la clairance de la créatinine sont réalisés à la recherche d'une insuffisance rénale, stade ultime de la xanthinurie héréditaire en absence de prise en charge.
- La détermination de la clairance de l'acide urique apporte une aide pour le diagnostic étiologique de l'hypouricémie. Elle est diminuée en cas de défaut de production de l'acide urique, c'est le cas de la xanthinurie héréditaire. Elle est augmentée suite à un défaut de sa réabsorption rénale, isolée dans le cas de l'hypo uricémie familiale et associé à toutes les substances de tube proximal au cours de la maladie de Fanconi.
- l'infection urinaire peut venir compliquer la lithiase urinaire, d'où la nécessité de faire un examen cytobactériologique des urines (ECBU) qui confirme l'infection et isole le germe responsable.

Notre patiente A.S a bénéficié de ces examens biologiques complémentaires. Sa fonction rénale était normale (voir le tableau II). L'examen cyto bactériologique des urines était négatif. Il n'y avait pas d'hématurie macroscopique ni microscopique. L'étude des urines au microscope polarisé, n'a pas mis en évidence de cristaux de xanthine.

#### **4.2. Bilan radiologique :**

L'exploration radiologique trouve son intérêt dans le cadre de la mise en évidence de lithiases urinaires et de l'exploration des arthropathies.

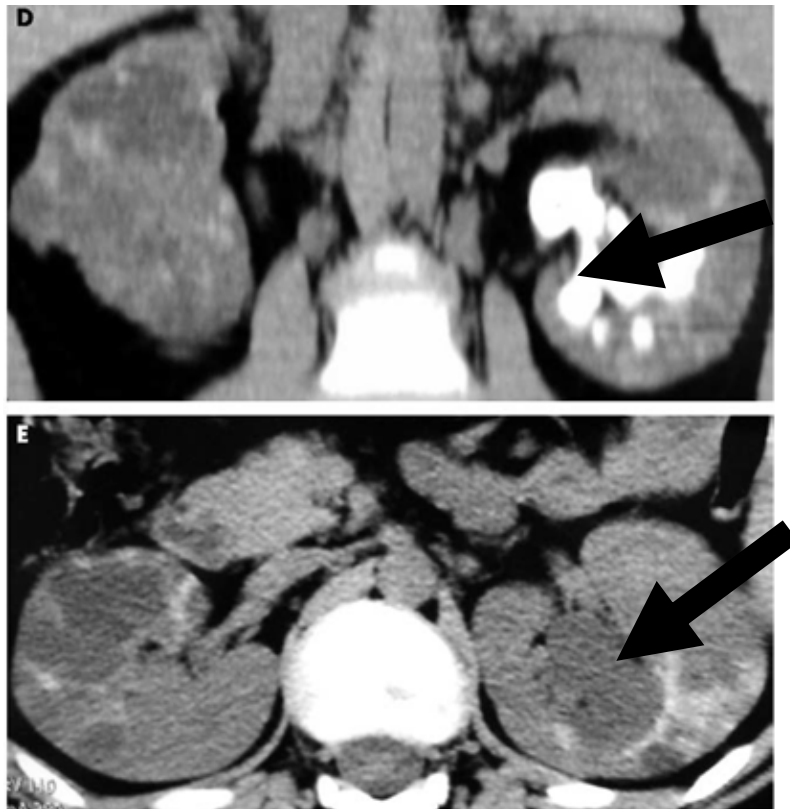
Plusieurs examens radiologiques peuvent être réalisés pour confirmer la présence du calcul urinaire et son retentissement sur tout l'arbre urinaire. De l'examen le plus simple à l'examen le plus invasif, on peut citer l'échographie réno-vésicale, l'ASUP (radiographie de l'arbre urinaire sans préparation) (figure 18), l'urographie intraveineuse et la tomodensitométrie avec ou sans injection (figure 19). Cette dernière représente l'examen de référence pour la recherche de la lithiase urinaire [57, 65]. L'échographie réno-vésicale ou l'ASPU sont indiqués en première intention, suivis des autres examens radiologiques si nécessaire.

Dans le cadre de l'exploration des arthropathies, la radiographie standard des articulations, notamment des grandes articulations, est réalisée à la recherche de pincement de l'interligne articulaire (destruction du cartilage par des dépôts xanthiques), des géodes ou des encoches des épiphyses osseuses correspondant à des tophus intra-osseux ou para-osseux [66].

Dans le cas de la xanthinurie de type 3, L'imagerie par résonance magnétique permet de mettre en évidence une atrophie cérébrale et d'autres lésions secondaires à une ischémie hypoxique [39].



**Figure 18** : ASPU montrant une dilatation pyélocalicielle gauche [59].



**Figure 19** : Cliché d'un uroscanner objectivant une dilatation pyélocalicielle droite [59].

### **4.3. Bilan Anathomopathologique**

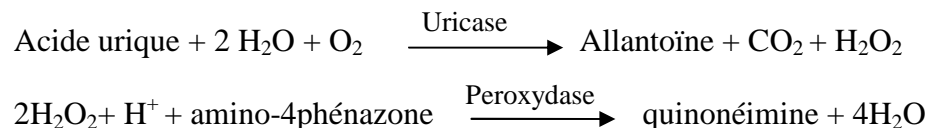
Des biopsies au niveau des muscles squelettiques peuvent être réalisées. L'étude anatomopathologique montre la présence de nombreux cristaux de xanthine et d'hypoxanthine en utilisant les techniques d'immunohistochimie. Le diamètre des fibres musculaire est augmenté, de même que le nombre de noyaux en position centrale [67].

## **D. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Il se pose avec les autres étiologies de l'hypouricémie, après avoir éliminé les interférences de la technique utilisée pour le dosage de l'acide urique.

### **1. Interférences des techniques de dosage :**

La méthode de dosage enzymatique la plus utilisée actuellement est basée sur l'oxydation de l'acide urique en allantoiné en présence d'uricase et d'oxygène [68]. Cette réaction d'oxydation produit de l'eau oxygénée. Une seconde réaction indicatrice est associée. Elle est basée sur la réduction d'un chromogène incolore en chromogène coloré en présence de peroxydase et d' $H_2O_2$  [69]. L'intensité de la coloration est mesurée par spectrophotométrie à 505 nm, elle est proportionnelle à la concentration en acide urique [70].



Les interférences peuvent être inhérentes à la qualité des prélèvements sanguin ou urinaire ou bien à la présence de substances iatrogènes.

Au niveau sanguin, il n'a pas été rapporté d'interférence significative pour les sérums ou plasma hémolysés ou lipémiques. L'ictère n'est pas gênant tant que les concentrations en bilirubine conjuguée et non conjuguée ne dépassent pas 667  $\mu\text{mol/L}$  (39 mg/dL) et 599

$\mu\text{mol/L}$  (35 mg/dL) respectivement. A noter que d'autres dérivés de purines peuvent inhiber la réaction de l'acide urique [71].

Dans de très rares cas, la gammopathie, en particulier de type IgM (macroglobulinémie de Waldenström), peut conduire à des résultats erronés, faussement abaissés.

La présence d'acide ascorbique à des concentrations supérieures à 1,7 mmol/L (30 mg/dL) peut entraîner une diminution significative de la valeur réelle de l'acide urique.

Quant aux médicaments, dans un panel de substances fréquemment administrées, aucune interférence n'a été trouvée aux concentrations thérapeutiques. Exception faite pour le dobésilate de calcium, lequel aux concentrations thérapeutiques, donne des concentrations d'acide urique artificiellement basses [72].

Au niveau des urines, la présence de concentrations élevées d'acide homogentisique conduit à l'obtention de résultats erronés. L'acide ascorbique interfère avec la technique de dosage au-delà de la concentration de 1,7 mmol/L (30 mg/dL). Le dosage de l'acide urique chez les patients sous lévodopa et la méthyldopa peut donner des valeurs faussement basses. Il n'a pas été rapporté d'interférences dans le panel des médicaments fréquemment prescrits. Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens [71, 72].

## 2. **Diagnostic différentiel :**

Les hypouricémies peuvent être modérées ou sévères. Leurs étiologies peuvent être facilement reconnues par simple interrogatoire ou par contre nécessiter d'autres investigations, telle la mesure de la clairance de l'acide urique, afin d'établir le diagnostic étiologique. Elles peuvent être héréditaires ou acquises, associées à la diminution de la production d'acide urique ou à un défaut de réabsorption rénale [45].

## **2.1. Les hypouricémies par diminution de la production d'acide urique :**

Elles sont dues à un déficit primaire ou secondaire en xanthine oxydase

### **2.1.1. Les hypouricémies héréditaires :**

#### **a. Déficit combiné en XO et sulfite oxydase :**

Ce déficit est observé en cas de déficit combiné du cofacteur à molybdène, suite à des mutations dans les gènes codant pour les protéines impliquées dans la synthèse du cofacteur à molybdène (MOCS1, MOCS2 et GPHN). Cliniquement, ce déficit se manifeste dès la naissance par une altération du tonus musculaire, un retard psychomoteur et des crises d'épilepsie tonico-cloniques intractables. L'imagerie par résonance magnétique met en évidence une atrophie cérébrale et d'autres lésions en lien avec une ischémie hypoxique avec microcéphalie. Une dislocation bilatérale du cristallin est également caractéristique de la maladie.

Le diagnostic biologique se base sur la positivité du test de détection des sulfites urinaires, sur la diminution des concentrations plasmatiques de l'homocystéine et de la cystéine, et finalement sur l'augmentation des concentrations urinaires de thiosulfate et de S-sulfocystéine. Le taux sérique d'acide urique est généralement bas [61, 45] alors que les concentrations en xanthine et d'hypoxanthine urinaires ne sont pas élevées.

#### **b. Déficit en PRPP synthétase :**

La 5-phosphoribosyl pyrophosphate synthétase (ou ribose-phosphate pyrophosphokinase) est une enzyme commune à diverses voies de synthèse, dont la synthèse des purines et celle des pyrimidines chez l'Homme. Elle catalyse une réaction de transfert de pyrophosphate sur l' $\alpha$ -D-ribose issu de la voie des pentoses-phosphates. Elle aboutit donc à la synthèse 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphate, puis l'assemblage du noyau purine sur le ribose phosphate (IMP) ; il s'en suit plusieurs réactions qui permettent la synthèse de l'acide urique.

Le déficit héréditaire en cette enzyme clé, rarement rapporté, pourrait être une étiologie d'une baisse de la production de l'acide urique [74].

### **2.1.2. Les déficits immunitaires :**

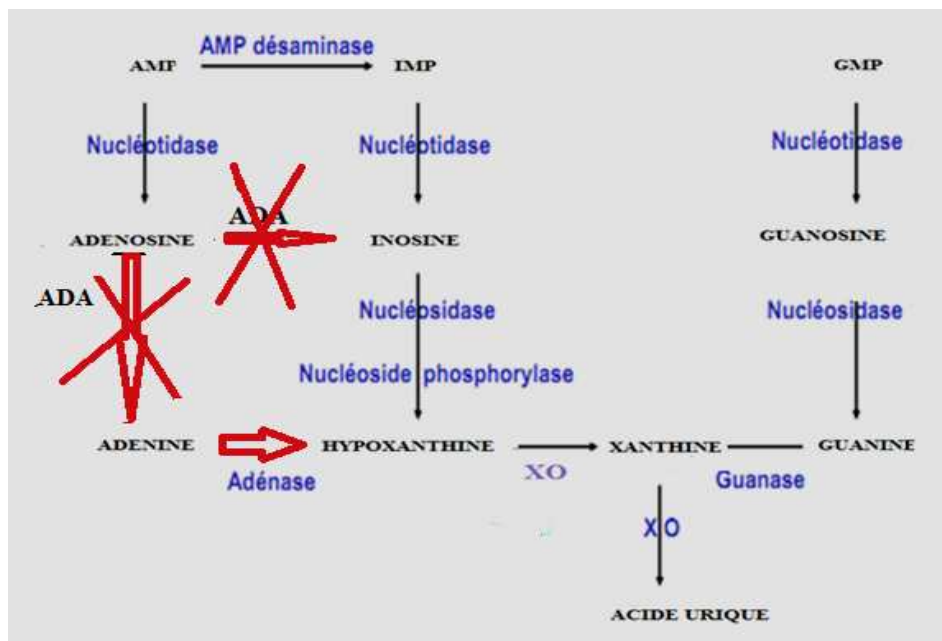
#### **a. Déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP) :**

Il s'agit d'une maladie héréditaire à transmission récessive autosomique (gène porté par le chromosome 14). Elle se traduit essentiellement par des infections récurrentes apparaissant à la fin de la première année de la vie et évoluant en particulier au cours des 5 à 6 premières années. Les malades sont particulièrement sensibles aux infections virales comme la varicelle, les oreillons, le cytomégalovirus et la vaccine, mais on observe aussi des infections bactériennes suppurées. Un tiers des malades présente une anémie et 2/3 des signes neurologiques à type d'ataxie, de tétraplégie spastique et de tremblements. Il existe un déficit immunitaire sévère de l'immunité cellulaire reflété par une diminution marquée des cellules T. Le diagnostic est suspecté sur le déficit des fonctions T associé à une hypouricémie sévère, une élévation des taux urinaires et plasmatiques de guanosine et d'inosine et leurs déoxydérivés. Un effondrement des taux de guanine, d'hypoxanthine et de xanthine est aussi observé. Ce déficit en PNP est confirmé par détermination de l'activité enzymatique érythrocytaire [45, 73].

#### **b. Déficit en adénosine désaminase (ADA) :**

C'est une enzymopathie héréditaire autosomique récessive associée à une immunodéficiência combinée sévère atteignant à la fois l'immunité humorale (lymphocytes B) et l'immunité cellulaire (lymphocytes T). Cliniquement, le déficit en ADA se manifeste par des infections récurrentes dès les premières semaines ou mois de vie. Le diagnostic biologique met en évidence une hypo ou a-gammaglobulinémie avec lymphopénie (B et T majeure), une accumulation d'adénosine et de désoxyadénosine au niveau du plasma ainsi qu'un déficit de l'ADA au niveau des globules rouges. Au cours de cette pathologie, on note également une hypouricémie avec hypouraturie associées à une baisse plasmatique et urinaire des oxypurines [45].

Dans le cas des déficits enzymatiques en adénosine-désaminase ou en nucléoside-phosphorylase, la clairance de l'acide urique est basse. L'adénosine-désaminase et la nucléoside phosphorylase intervenant en amont de la formation de l'hypoxanthine et de la guanine, leurs déficits provoquent une baisse des concentrations sériques d'hypoxanthine et de xanthine, associée à une accumulation sérique soit d'adénosine, soit d'inosine et de guanosine. Ceci fait la différence avec la xanthinurie héréditaire qui s'associe à une augmentation des oxypurines au niveau du sérum et des urines (figure 20) [45, 73].



**Figure 20** : Mécanisme de déficit de l'adénosine-désaminase [45].

### 2.1.3. Les hypouricémies acquises[45] :

#### a. Les hypouricémies iatrogènes

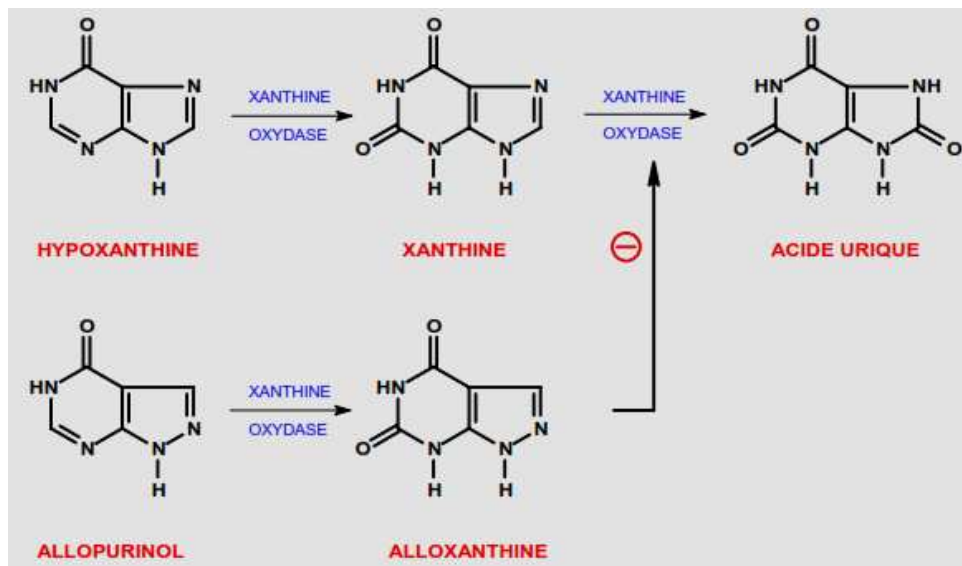
Les hypouricémies d'origine médicamenteuse sont dans la moitié des cas. Elles sont facilement identifiées par simple interrogatoire clinique.

Cette situation se voit chez les patients sous traitement hypo-uricémiant, traitement qui entraîne la diminution des concentrations de l'acide urique au niveau sanguin et urinaire(45).

On différencie trois classes thérapeutiques connues responsables des hypouricémies iatrogènes :

**i. Thérapeutiques inhibant l'uricosynthèse :**

Avec comme chef de file l'allopurinol (figure 21). Ce sont des analogues de l'hypoxanthine utilisés dans le traitement des hyperuricémies mais pouvant être responsables à fortes doses d'hypo-uricémie. Ils se fixent à la xanthine-oxydase avec une affinité 20 fois supérieure à celle de la xanthine et de l'hypoxanthine, constituant un inhibiteur compétitif de la xanthine-oxydase. Leurs actions hypouricémiantes proviennent également, pour une part moins importante, à la réduction de la purino-synthèse attestée par la diminution de l'oxypurinurie totale (acide urique, xanthine et hypoxanthine) [45].



**Figure 21** : Mécanisme d'action de l'Allopurinol sur le métabolisme d'acide urique [45].

**ii. Thérapeutiques uricosurique :**

Elles agissent en inhibant de façon compétitive la réabsorption tubulaire de l'acide urique.

Elles sont représentées principalement par le probénécide et la benzbromarone. Mais d'autres médicaments ont un effet uricosurique secondaire à côté de leur action pharmacologique principale. C'est le cas du losartan, du fénofibrate, de la phénylbutazone et des aminosides.

La responsabilité du sulfaméthoxazole- triméthoprime a fait l'objet d'une publication récente. La responsabilité du sulfaméthoxazole- triméthoprime a fait l'objet d'une publication récente [75, 76].

**iii. Thérapeutiques augmentant l'uricolyse :**

Une uricolyse très importante peut être obtenue par l'injection parentérale d'urate-oxydase lors des hyper-uricémies sévères au cours des hémopathies traitées par les cytolytiques.

Cette uricase végétale entraîne une dégradation de l'acide urique en allantoiné. Cette dernière est 10 fois plus soluble que l'acide urique, et sera éliminée par voie rénale.

Des hypouricémies ont aussi été observées au cours de la nutrition parentale totale. Le mécanisme impliqué est l'augmentation de la fraction de l'excrétion de l'acide urique [77].

**b. Les hypouricémies associées à une pathologie sous jacente :**

C'est le cas des pathologies chroniques entraînant des atteintes systémiques qui s'accompagnent le souvent d'une hypouricémie modérée.

- L'insuffisance hépatocellulaire avancée induit une baisse de l'activité de la xanthine-oxydase. Cette enzyme est principalement hépatique ce qui explique l'hypouricémie observée chez ces patients. Cependant, elle s'associe aussi à une diminution de la réabsorption tubulaire pré et post-sécrétoire d'urates soit isolée, soit dans le cadre d'une tubulopathie proximale par un mécanisme non élucidé [78, 79].

- les tumeurs solides (cancers pulmonaires, adénocarcinomes coliques, mélanomes malins) ou hématologiques (lymphome de Hodgkin) s'accompagnent d'une hypouricémie suite à un défaut isolé du transport rénal de l'urate dont le mécanisme serait, selon les auteurs, soit une augmentation de la sécrétion tubulaire de l'acide urique, soit un défaut de réabsorption post sécrétoire [80].

- l'hypouricémie est souvent observée chez la population diabétique, pour laquelle plusieurs mécanismes ont été discutés. L'hyperfiltration glomérulaire présente au stade précoce de la glomérulopathie diabétique a été longtemps proposée pour expliquer l'augmentation de la clairance de l'acide urique. Mais elle s'associe aussi à une diminution de la réabsorption tubulaire nette de l'acide urique. Cette hypouricémie pourrait avoir un rôle pronostique marquant le début de l'atteinte rénale du diabète [81, 82].

- Le syndrome de sécrétion inapproprié de l'hormone antidiurétique s'accompagne aussi d'hypouricémie. Les travaux de Decaux *et al* ont permis d'établir que la physiopathologie de cette hypo-uricémie du SIADH était probablement mixte. Il avait été initialement proposé que l'expansion volémique contribuerait à cette hypo-uricémie. Decaux *et al.* ont démontré que l'hypouricémie pouvait être expliquée, d'une part, par l'effet inhibiteur de la stimulation des récepteurs V1 sur la réabsorption d'acide urique et, d'autre part, par un effet direct de l'hypo-osmolalité sur la réabsorption tubulaire d'acide urique [83, 84]. Les situations cliniques associées au SIADH sont nombreuses, telles que les causes médicamenteuses, les pneumopathies virales, tuberculeuses ou bactériennes, les affections neurologiques et la production ectopique tumorale d'ADH dans les cancers bronchiques à petites cellules [85].

- La pneumopathie à *Pneumocytis carinii* compliquant le syndrome d'immunodéficience acquise justifie la prescription de sulfaméthoxazole- triméthoprime à forte dose, impliquant souvent la survenue d'une hypo-uricémie. Cependant, l'hypothèse que le VIH a un effet propre sur les cellules tubulaires rénales a aussi été avancée [80].

## 2.2. Les hypouricémies par défaut de réabsorption rénale

L'augmentation de la clairance de l'acide urique est un critère qui oriente vers une anomalie du transport tubulaire proximal d'acide urique. Ces anomalies peuvent être héréditaires ou secondaires.

### **2.2.1. Anomalies héréditaires du transport rénal de l'acide urique :**

C'est le cas de l'hypo-uricémie idiopathique familiale. C'est une affection héréditaire à transmission autosomique récessive caractérisée par un défaut isolé du transfert tubulaire de l'acide urique. . Récemment, on a pu mettre en évidence des mutations homozygotes du gène codant pour l'échangeur Cl/urate (URAT1) luminal, qui constitue l'étape limitante de la réabsorption d'acide urique. Elle est exceptionnelle, plus souvent observée dans les populations juives sépharades et japonaises avec une incidence de 0,12 à 0,20 % [(45, 86)].

Biologiquement, on retrouve une augmentation de la clairance de l'acide urique, associée dans environ 25 % des cas à une hypercalciurie à l'origine parfois d'une diminution de la densité minérale osseuse, de calculs rénaux et de néphrocalcinose. La complication majeure est représentée par le risque d'insuffisance rénale aiguë survenant souvent au décours d'exercices physiques plus ou moins intenses [87, 88].

Deux hypothèses physiopathologiques non exclusives ont été proposées. La première repose sur le fait que la production d'acide urique augmente durant l'exercice physique. Cette hyperuricémie associée à une acidose lactique produite par l'effort favorise la précipitation de l'acide urique excrété en excès dans l'urine. La seconde hypothèse met en cause des phénomènes ischémiques. L'exercice physique génère une relative vasoconstriction rénale au profit des masses musculaires. La fin de l'exercice est marquée par une reperfusion responsable d'une libération de radicaux libres à l'origine de lésions tissulaires. L'acide urique étant un puissant antioxydant qui protégerait physiologiquement le tube proximal des radicaux libres, les patients avec une hypo-uricémie ne bénéficieraient pas de cette protection. En accord avec cette hypothèse, l'analyse anatomo-pathologique révèle également des lésions de type nécrose tubulaire qui s'associent, à la scintigraphie rénale, à un aspect hétérogène évocateur d'ischémie [50, 51].

### **2.2.2. Les Tubulopathies :**

Le syndrome de FANCONI ou DE TONI-DEBRÉ-FANCONI associe une anomalie de la réabsorption de toutes les substances dépendantes de la réabsorption du sodium dans le tubule proximal. Il comprend une hypo-uricémie avec une excrétion urinaire conservée d'acide

urique, une glycosurie normoglycémique, une aminoacidurie pathologique, une acidose et une protéinurie tubulaire proximale, et finalement une hyperphosphaturie .Celle –ci entraîne une hypophosphorémie qui expose au risque de déminéralisation osseuse [45, 86].

**TableauVI** : Tableau récapitulatif des causes héréditaires et acquises des hypouricémies [45]

**1-par diminution de production de l'acide urique :**

**-Les hypouricémies héréditaires :**

- ✓ Déficits enzymatiques : -xanthinurie héréditaire  
-déficit combiné de la XO et la sulfite oxydase
- ✓ Déficits immunitaires : ADA, PNP

**-Les hypouricémies acquises :**

- ✓ **Iatrogènes**:-Allopurinol
- ✓ -Benzbromarone, losortan
- Urate oxydase
- Nutrition parentérale
- ✓ **Secondaires à une pathologie connue :**
  - Insuffisance hépatocellulaire
  - Néoplasies : tumeurs solides, lymphome de hodgkin
  - HIV
  - Diabète
  - SIADH

**2-Défaut de réabsorption de l'acide urique : sa clairance est augmentée**

**-Héréditaires** : hypouricémie idiopathique familiale : défaut isolé de la réabsorption de l'acide urique

**-Acquises** : syndrome de Fanconi, défaut de réabsorption de toutes les substances du tube proximal.

## E. La prise en charge :

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif pour la xanthinurie héréditaire. La prise en charge de cette pathologie se résume en des mesures préventives, pour éviter l'évolution de la maladie et l'apparition de complications graves notamment l'insuffisance rénale chronique terminale.

### 1. Les règles hygiéno-diététiques :

Représentent la pierre angulaire de la prise en charge de la xanthinurie héréditaire. Elles se résument en l'éviction des facteurs qui favorisent la formation des calculs de xanthine, responsables de la physiopathologie de la maladie. Ces règles consistent en une diurèse abondante si possible supérieure à 3 litres/24h et une alcalinisation des urines. Cette dernière doit être accompagnée d'une surveillance du pH urinaire afin d'éviter la cristallisation de l'excès de xanthine au niveau urinaire, et de prévenir la formation de calcul urinaire. L'alcalinisation est assurée par voie orale en utilisant le bicarbonate de sodium ou le citrate de sodium ou de potassium [5, 45].

Le bicarbonate de sodium est administré chez l'adulte à une dose initiale de 4g (48 mmol de bicarbonate) puis 1 à 2g (12 à 24 mmol) chaque 4 heures. Chez l'enfant, la dose est de 1 à 10 mmol/kg/j.

Quant au citrate de potassium, il assure la même alcalinisation que le bicarbonate sans apporter de sodium et doit donc être privilégié. La dose est de 500 à 600 mg/m<sup>2</sup> × 2 fois par jour. Le jus d'organe est riche en citrate de potassium. La tolérance digestive de ces produits n'est pas très bonne. Il est préférable de les donner au milieu des repas et de boire beaucoup d'eau.

BROCK a tenté de réaliser une alcalinisation in situ par voie percutanée et rétrograde et n'a pu obtenir de résultat. Cet échec confirme la très faible solubilité de ce type de lithiase [89, 59].

A coté de l'apport suffisant en eau et de l'alcalinisation, l'éviction des aliments riches en purines est recommandée (abats, gibier, fruits de mer, fromages très fermentés). En effet ses aliments représentent une source importante de bases puriques, dont la dégradation incomplète consécutive au déficit en xanthine oxydase entraînera l'accumulation plasmatique des oxypurines.

Finalement, l'effort physique intense est à éviter car il favorise un environnement intracellulaire acide suite à l'acidose lactique, d'où la cristallisation de la xanthine et de l'hypoxanthine et leur dépôt au niveau musculaire [5, 44].

## **2. Le traitement symptomatique [41] :**

Ce traitement vise à traiter les symptômes de cette pathologie :

### **2.1. Traitement des coliques néphrétiques :**

Les coliques néphrétiques constituent le mode de révélation le plus fréquent de la lithiase urinaire. Leur traitement associe la prescription des antispasmodiques (phloroglucinol et triméthylphloroglucinol,...) et des anti-inflammatoires (Kétoprofène, Diclofénac, Acide niflumique...). Le plus souvent, le traitement per os suffit. En cas de crise hyperalgique ou récidivante, le traitement par voie parentérale est nécessaire.

La colique néphrétique fébrile est une urgence urologique nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie à large spectre.

## **2.2. Traitement des arthropathies et des myalgies :**

La prise en charge des arthropathies et des myalgies se résume en la prescription de traitement symptomatique tels les myorelaxants pour soulager les myalgies et les anti-inflammatoires toute famille confondue pour calmer les arthralgies.

Il est important de noter que pour ralentir l'apparition des ces deux symptômes, il faut éviter de façon stricte les efforts physiques intenses, qui favorisent l'accumulation des oxypurines au niveau articulaire et musculaire [50, 51].

## **3. Le Traitement chirurgical [84]**

Plusieurs techniques chirurgicales peuvent être utilisées pour le traitement des lithiases urinaires. De la plus invasive à la moins, on cite :

**\*La lithotripsie extracorporelle** qui est une technique rénovante, permettant la fragmentation et l'élimination des calculs sans intervention directe. Le principe du traitement repose sur l'effet physique d'une onde de choc qui est focalisée sur le calcul. Habituellement entre 1500 à 3000 coups pour une durée de traitement de 30 à 45 minutes. Il y a différents types de machines qui diffèrent essentiellement par le mode de repérage du calcul, la méthode utilisée pour créer l'onde de choc, le degré d'anesthésie nécessaire pour faire le traitement, le système de couplage entre le patient et le milieu où est créée l'onde de choc (cuve remplie d'eau ou coussin appliqué sur le corps), la possibilité de mobiliser l'appareil, le prix. La plupart des machines permettent désormais un traitement avec une simple analgésie intraveineuse. Chaque machine a ses avantages et ses inconvénients, ce qui rend les lithotripteurs pratiquement équivalents. Le principe est de fragmenter le calcul, les fragments s'éliminent dans les jours ou les semaines qui suivent et être recueillis par filtration des urines [90]. Les complications du traitement sont minimales, si l'on fait attention de ne pas traiter les patients présentant une obstruction de la voie urinaire ou une bactériurie non contrôlée.

\* **L'urétéroscopie** : Par voie rétrograde, après une éventuelle dilatation du méat urétéral, l'urétéroscopie est montée dans l'uretère jusqu'au niveau du calcul. Les urétéroscopes actuels sont rigides ou flexibles, et ils permettent le traitement des calculs de l'uretère sous contrôle de la vue. Les calculs de petit diamètre sont extraits en une pièce à l'aide d'un panier introduit par l'appareil tandis que les calculs plus volumineux, dont le diamètre est supérieur à 7 ou 8 mm, sont fragmentés dans l'uretère avant d'être extraits. Cette lithotritie intra-urétérale peut être faite soit par les ultrasons, soit par le laser pulsé à colorant soit par ondes de choc locales. L'urétéroscopie se fait généralement sous anesthésie locorégionale. Cette technique est la plus efficace pour les calculs de l'uretère distal où le taux de succès est de 98%. L'intervention se fait au cours d'une hospitalisation de un à deux jours. Contrairement à la lithotritie extracorporelle, le taux de succès de cette technique varie beaucoup selon l'expérience de l'opérateur.

On peut procéder dans certaines conditions à la percutanée. Il s'agit, après ponction directe des cavités rénales, de dilater le trajet ainsi créé pour pouvoir introduire dans le rein un système optique dont le diamètre est d'environ 1 cm. Ce système permet de voir l'intérieur des cavités et de fragmenter, sous contrôle de la vue, les calculs intra-rénaux. Cette technique ne concerne plus guère que les calculs volumineux de diamètre est supérieur à 30 mm et la fragmentation se fait le plus souvent à l'aide d'ultrasons.

Après l'intervention, on laisse une sonde de néphrostomie pendant 3 à 4 jours. Cette technique reste employée quand les calculs sont volumineux, surtout quand les cavités rénales sont dilatées. Les complications, rares, sont essentiellement hémorragiques. L'intervention se fait sous anesthésie générale ou parfois péridurale.

\* **La chirurgie invasive** proprement dite soit laparoscopique mini-invasive soit ouverte.

Malgré ce grand choix de techniques, la chirurgie ne représente pas le traitement idéal pour ce type de lithiase d'origine métabolique, puisque les taux de réussite sont médiocres. MORINO rapporte tout de même un cas de succès thérapeutique de la lithotripsie

extracorporelle mais sur une lithiase de petite taille. Ce type de traitement ne peut pas être proposé pour des calculs de grande taille ou coralliforme. Dans ce dernier cas, la chirurgie ouverte trouve son indication principale [89, 90].



# *Conclusion*



La xanthinurie héréditaire est une pathologie métabolique rare, dont le diagnostic est le plus souvent fait de façon fortuite. Le pronostic de cette pathologie, rend le diagnostic de la maladie obligatoire devant toute hypourécémie associée à une hypouraturie ainsi que devant les signes cliniques décrits.

Notre travail rapporte les premiers cas décrits de xanthinurie héréditaire au Maroc. Les deux cas S.A et M.A étaient cliniquement asymptomatiques au moment du diagnostic de la pathologie.

Etant une pathologie qui évolue à bas bruit pendant longtemps, il existerait obligatoirement de nombreux autres cas non diagnostiqués dans notre pays où la consanguinité constitue un facteur de risque majeur de la transmission de cette maladie héréditaire.

Le diagnostic de xanthinurie héréditaire reste facilement évocable devant l'association d'une hypouricémie et d'une hypouraturie. La preuve diagnostique est apportée par la mise en évidence de l'accumulation des oxypurines au niveau sanguin et/ou urinaire.

La prise en charge reste symptomatique et vise surtout à guetter l'évolution vers les complications de la maladie notamment l'insuffisance rénale terminale.

Un suivi pluridisciplinaire impliquant biologiste, urologue, néphrologue, radiologue, interniste et rhumatologue ainsi que diététicien se voit nécessaire pour la prise en charge et le suivi de ces malades afin d'éviter les complications.



# *Résumés*



## **RESUME**

**Titre:** La xanthinurie héréditaire chez une famille marocaine : découverte fortuite.

**Auteur :** Labaali Asma

**Mots clés :** hypo-uricémie, hypo xanthine, xanthine, xanthine oxydase

**Introduction :** La xanthinurie héréditaire est une maladie rare de transmission autosomique récessive. Elle est liée au déficit en xanthine oxydase appelée aussi xanthine déshydrogénase, enzyme intervenant dans le métabolisme des bases puriques.

**Observation :** il s'agit d'une patiente diabétique, âgée de 49 ans qui s'est présentée au laboratoire pour un bilan biochimique sanguin dans le cadre de la surveillance de sa maladie. Les résultats étaient sans particularité à l'exception de l'acide urique qui était indétectable. Un second prélèvement a été réalisé pour vérifier ce premier résultat. Le dosage de l'acide urique urinaire était de même bas, de l'ordre de 4 mg/24 heures. Les taux élevés d'hypoxanthine et de xanthine dans les urines ont permis de retenir le diagnostic de xanthinurie héréditaire. L'enquête dans la fratrie de la patiente, a dépisté un frère porteur de la même pathologie. Il s'agit d'un sujet de sexe masculin âgé de 43ans, asymptomatique avec un bilan biologique caractéristique de la xanthinurie héréditaire.

**Discussion:** Il s'agit d'une découverte fortuite chez une famille marocaine. L'examen clinique n'a trouvé aucun signe décrit pour cette pathologie telle que des myalgies ou des arthropathies. La présence de lithiase rénale n'a pas été rapportée par l'échographie abdominale chez les deux patients.

La xanthinurie héréditaire est une pathologie rare. Le déficit en xanthine oxydase est à l'origine de l'accumulation des oxypurines dont le risque majeur est la formation de calculs de xanthine et l'évolution du sujet atteint vers une insuffisance rénale. Il est rapporté que 20% des cas décrits sont asymptomatiques. Par conséquent, c'est une pathologie diagnostiquée le plus souvent de façon fortuite comme il est le cas de nos patients. Les complications graves de cette pathologie imposent une prévention précoce par des mesures hygiéno-diététiques en absence de traitement spécifique.

## ملخص

**أطروحة :** الكزونتيجيا الوراثي عند عائلة مغربية: اكتشاف إعتباطي

من طرف : اسماء لباعلي

**الكلمات الأساسية :** نقص حمض اليوريك، لكزونتين، لبيوكزونتين، أكزونتن أكسيداز

**المقدمة:** يتعلق الأمر بمرض وراثي نادر متحدي، مرتبط بنقص في أنزيم يدعى أكزونتن أكسيداز أو ديزيدوغوناز: أنزيم يساهم في استقلاب القواعد البيرونية.

**ملاحظة:** سيدة مريضة بالسكري، عمرها 49 عاما، تقدمت لمصلحة التحاليل الطبية من أجل القيام بتحاليل لمراقبة مرض السكري. النتائج المخبرية كانت اعتيادية ماعدا حمض اليوريك، الذي كان شبه منعدم. قمنا بقياس آخر لهذا الحمض لنتحقق من النتيجة الأولى.

قياس حمض اليوريك البولي كان أيضا ضعيفا جدا بمعدل 4ملغ/24ساعة. وجود معدلات مرتفعة بالنسبة لكزونتين و لبيوكزونتين في البول مكننا من تشخيص مرض الكزونتيجيا الوراثي. بما ان الأمر يتعلق بمرض وراثي، قمنا بتشخيص طبي لجميع أفراد العائلة، مما مكننا من الكشف عن أخ حامل لنفس المرض. يتعلق الامر برجل ذو 43 سنة، بدون علامات مرضية، لكن التحاليل الطبية تنطبق على مرض الكزونتيجيا الوراثي.

**مناقشة:** يتعلق الأمر باكتشاف إعتباطي لعائلة مغربية مصابة بمرض الكزونتيجيا الوراثي. التشخيص السريري لم يجد أي علامة للمرض، كآلام العضلات أو المفاصل. لم يتم أيضا العثور بواسطة الموجات الصوتية على أي تحصي بولي عند السيدة س أ.

الكزونتيجيا الوراثي مرض نادر؛ نقص أنزيم كزونتين أكسيداز يعد سببا لتراكم الأوكسيبيرونين مما يؤدي لتكون الحصي و تطور الحالة الى القصور الكلوي. 20% من الحالات تبقى بدون علامات مرضية. لهذا فالمرض يشخص في الغالب بطريقة إعتباطية؛ كما هو الحال عند مريضينا. مضاعفات خطيرة تصاحب هذا المرض وتستوجب وقاية مبكرة بواسطة الأنظمة الغذائية المناسبة في غياب دواء خاص.

## **ABSTRACT**

**Thesis: the hereditary xanthinuria a Moroccan family: fortuitous discovery**

**Author:** Labaali Asma

**Key words:** hypo-uric acid, hypo-xanthine, xanthine, xanthine oxidase.

**Introduction :** The xanthinuria is a rare hereditary autosomal recessive disease. It is related to xanthine oxidase deficiency also known as xanthine dehydrogenase : An enzyme involved in the metabolism of purine bases.

**Case report:** A.S, diabetic patient, aged 49 years old, who presented to the laboratory for a blood chemistry tests to check in her illness. The results were normal but uric acid was undetectable. A second analysis was done to verify this result. The determination of urinary uric acid was also low, about 3 mg/24 hours. High levels of hypoxanthine and xanthine in urine led to the diagnosis of hereditary xanthinuria. The family inquiry has detected a brother with the same disease. It is AM, 43 years old, asymptomatic

**Discussion:** It is a fortuitous discovery in a Moroccan family. The clinical examination did not find any signs described for this pathology such as myalgia or arthropathies. The presence of kidney stones

The xanthinuria is a rare hereditary disorder. Xanthine oxidase deficiency is causing the accumulation of oxypurines which major risk is the formation of xanthine calculi and progression to renal failure. 20% of the reported cases are asymptomatic. Therefore, it is a disease most often diagnosed incidentally as it is the case in our patients. Serious complications of this disease require early prevention by dietary measures in the absence of specific treatment.



# *Bibliographie*

- 1-** Fernandes J, Saudubray JM, van den Bergue G. Inborn metabolic diseases. Berlin : Springer-Verlag, 2000 : 468 p.
- 2-** Scriver CR, Beaudet AL, Sly WY, Valle D. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. New York : MacGraw-Hill, 1995 : 2 284 p.
- 3-** Holmes EW, Wyngaarden JB. Hederitary Xanthinuria.In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 1989. p. 1085-94.
- 4-** Parker R, Snedden W, Watts RWE. The quantitative determination of hypoxanthine and xanthine (oxypurines) in skeletal muscle from two patients with congenital xanthine oxidase deficiency (xanthinuria). *Biochem J.*1970; 116: 317.
- 5-** Mayaudon H, Bauduceau B, Dudy O, Cepa F, Roul G, Burnat P. Acide urique indosable dans le sang et les urines : déficit en xanthine déshydrogénase (ou xanthiurie héréditaire). *Rev Med Int.* 1999.20: 445-9.
- 6-** Ichida K, Amaya Y, Kamatani N, Nishino T, Hosoya T, Sakai O: Identification of two mutations in human xanthine dehydrogenase gene responsible for classical type I xanthinuria. *J Clin Invest .*1996.99:2391±2397.
- 7-** Daryl - k Granner , Robert - K Murray , Victor - W Rodwell.*Biochimie de Harper de boeck.*3ème edition.2008.p122-125.
- 8-** Adrien Nedelec.Métaboilsme de l'acide urique.MémoBio.fr. universite claudes bernard – lyon 1.2008.
- 9-**H.Verneuil. Métabolisme des bases puriques et pyrimidiques. *Annales de biologie.*2005.p23-33.
- 10-**H.Moussard. La biochimie en bref.3<sup>ème</sup> édition.2001.p95-100.
- 11-**Linder N, Rapola J and Raivio K.O. Cellular expression of xanthine oxidoreductase protein in normal human tissues. *Laboratory Invest.* 1999. 79, 967-974.
- 12-** Usuda N, Reddy M.K, Hashimoto T, Rao M.S. and Reddy J.K. Tissue specificity and species differences in the distribution of urate oxidase in peroxisomes. *Laboratory Invest.* 1988. **58**, 100-111.

- 13-**Jarasch E.D., Grund C., Bruder G., Heid H.W., Keenan T.W. and Franke W.W. Localization of xanthine oxidase in mammary-gland epithelium and capillary endothelium *Cell*. 1981. 25, 67-82.
- 14-** Mather I.H. A review and proposed nomenclature for major proteins of the milk fat globule membrane. *J. Dairy Sci.* 2000. 83, 203-247.
- 15-** Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radical Biology and Medicine*. 2000. 33, 774-797.
- 16-** Della Corte E., Gozzetti G., Novello F. and Stirpe F. Properties of the xanthine oxidase from human liver. *Biochem. Biophys. Acta*. 1969. 191, 164-166.
- 17-** Stirpe F. and Della Corte E. The regulation of rat liver xanthine oxidase – conversion in vitro of the enzyme activity from dehydrogenase (type D) to oxidase (type O). *J. Boil.Chem.* 1969. 244, 3855-3863.
- 18-** Kuwabara Y., Nishino T., Okamoto K., Matsumara T., Eger B.T., Pai E.F. and Nishino T. Unique amino acids cluster for switching from the dehydrogenase to oxidase form of xanthine oxidoreductase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. 100, 8170-8175.
- 19-**Nishino T. and Nishino T. The conversion from the dehydrogenase type to the oxidase type of rat liver xanthine dehydrogenase by modification of cysteine residues with fluorodinitrobenzene. *J. Biol. Chem.* 1997. 272, 29859-29864.
- 20-** Della Corte E. and Stirpe F. The regulation of rat liver xanthine oxidase: involvement of thiol groups in the conversion of the enzyme activity from dehydrogenase (type D) into oxidase (type O) and purification of the enzyme. *Biochem. J.* 1972.126, 739-745.
- 21-**Waud W.R. and Rajagopalan K.V. The mechanism of conversion of rat liver xanthine dehydrogenase from an NAD<sup>+</sup>-dependent form (type D) to an O<sub>2</sub>-dependent form (type O). *Arch. Biochem, Biophys.* 1976. 172, 365-379.
- 22-** Hille R. The mononuclear molybdenum enzymes. *Chem. Rev.* 1996.96, 2757-2816.
- 23-** Bray R.C. Molybdenum iron-sulfur flavin hydroxylases and related enzymes. In "oyer P.D (Eds.), the enzymes" 3rd Ed. Academic Press, New York. 1975. pp: 299-419.
- 24-** Topham R.W., Walker M.C. and Calish M.P.Liver xanthine dehydrogenase and iron mobilization. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* . 1982. 109, 1240-1246.

- 25-** Brunelli, L.; Crow, J. P; Beckman, J. S. The comparative toxicity of nitric oxide and peroxynitrite to *Escherichia coli*. *Arch. Biochem. Biophys.* 1995.316:327–334.
- 26-** Stevens C.R., Miller T.M., Clinch J.G., Kanczler J.M., Bodamyali T. and Blake D.R.. Antibacterial properties of xanthine oxidase in human milk. *Lancet.* 2000. 356, 829-830.
- 27-** Taibi G., Paganini A., Gueli M.C., Ampola F. and Nicotra C.M. Xanthine oxidase catalyzes the synthesis of retinoic acid. *J. Enz. Inh.* 2001. 16, 275-285.
- 28-** Blake D.R., Stevens C.R., Sahinogla T.M., Ellis G., Gaffney K., Edmonds S., Benboubetra M., Harrison R., Jawed S., Kanezler J., Miller T.M., Winyord P.G. and Zhang Z..Xanthine oxidase; four roles for the enzyme in rheumatoid pathology. *Biochem. J.* 1997.P158-160.
- 29-** Della Corte E. and Stirpe F. The regulation of rat liver xanthine oxidase: activation by proteolytic enzymes. *European Journal of Biochemistry Letters.* 1968. 2, 83-84.
- 30-** Granger D.N., Rutili G. and McCord J.M. Role of superoxide radical in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology. Soc.Trans.* 1981. 25, 812-816.
- 31-** Kooij A., Bosch K.S., Frederiks W.M. and Van Noorden C.J.F. High levels of xanthine oxidoreductase in endothelial, epithelial and connective tissue cells in rat tissues. A relation between localization and function. *Virchows Archiv [B] Cell Pathology.*1992. 62,143-150.
- 32-** Mc Cord J.M. Oxygen-derived free radicals in post ischemic tissue injury. *New England Journal of Medicine.* 1985. 312, 159-163.
- 33-** Hille R. and Massey V.). Studies on the oxidative half-reaction of xanthine oxidase. *J. Boil. Chem.*1981. 256, 9090-9095.
- 34-** Huang Y.T., Ghio A.J., Nozik-Grayck E. and Piantadosi C.A. Vascular release of nonheme iron in perfused rabbit lungs. *American Journal of Physiology.*2001. 280, 474-481.
- 35-**Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease.* Reviewed in Simmonds HA, Reiter S, Nishino T. Hereditary Xanthinuria. Chapter 54. New York: Mc Graw-Hill; 1995. p. 1781- 97 (7th edition).
- 36-**David levardovsky,Ayala lagziel,Oded sperling,uri liberman,Michael yaron,Tatsuo hosoya,Kimiyoshi ichida, and Hava peretz.XDH gene mutation is the underlying cause of classical xanthinuria: a second report. *Kidney International,* Vol. 57 .2000, 2215±2220

- 37-**Kono, S., T. Hosoya, K. Kodama, A. Matsumoto, Y. Oda, Y. Ogura, S Intern. Med. (Tokyo).Sakai, and T. Miyahara. Two cases of xanthinuria in brothers. Naikagakkaizasshi. 1984. 73:33–38.
- 38-** Reiter S, Simmonds HA, Zoller N. braun S, Knedel M. Demonstration of a combined deficiency of xanthine oxidase and aldehyde oxidase in xanthinuric patients not forming oxipurinol. Clin Chim Acta. 1990; 187:221-34.
- 39-**Simmonds. HA,Hoffman.GF,Pérignon.JL,Micheli.V, Van Geunip.AH .Diagnosis of molybden cofactor deficiency.The lancet. 1999,353,675.
- 40-**Mayaudon H, Bauduceau B, Dudy O, Ceba F,Roul G, Burnat P. Acide urique indosable dans le sang et les urines : déficit en xanthine déshydrogénase (ou xanthiurie héréditaire). Rev Med Int. 1999.20: 445-9.
- 41-** Mayaudon H, Burnat P, Eulry F *et al.* La xanthinurie héréditaire, cause rare d’hypo-uricémie. 2 observations. Presse Med. 1998; 27: 661-3..
- 42-**AL-Eisa.A,AL-Hunayyan.A,Gupta.R.Pediatric urolithiasis in Kuwait.Int Urol nephrol. 2002.33:3,
- 43-**Badertscher E, Robson WL, Leung AKC,Trevenen CL. Xanthine Calculi presenting at 1 month of age. Eur J Pediatr. 1993.252-4.
- 44-** Kawachi M, Kono N, Mineo I, Yamad Y,Tarui S. Decreased xanthine oxidase activities and increased urinary oxypurines in heterozygotes for hereditary xanthinuria. Clin Chim Acta. 1990.188: 137-46.
- 45-**Bordier L, Blanchard A, Sarret D, Herody M,Nedelec G, Duvic C. Hypo-uricémie, un vieux sujet et de nouveaux concepts. Presse Med. 2004. 33: 555-63
- 46-**Gargah.T,Essid.A,Labassi.A,Hamzaoui.M,Lakhoua.MR. Xanthine urolithiasis.SaoudiJ Kidney.Dis transpl. 2010.21(2) :328-331.
- 47-** Matos P, Maherzi M, Pinto E, Guighard J-P. Approche pratique de la lithiase urinaire chez l’enfant. Rev Med Suisse Romande. 1994.114: 889-94
- 48-** Frayha R, Salti I, Abu Haidar G, Al-Khalidi U, Hemady K. Hereditary xanthinuria and xanthine urolithiasis : an additional 3 cases. J Urol. 1972. 109: 871-3

- 49-** Ylva Hellsten, Ulrik Frandsen, Niels Orthenblad , Bertil Sjudint and Erik A. Richter. Xanthine oxidase in human skeletal muscle following eccentric exercise: a role in inflammation. *Lancet*.2000.26-56
- 50-** Kurihara I, Soma J, Sato H *et al.* A case of exercise induced acute renal failure in a patient with enhanced renal hypouricaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2000.15: 104-6.
- 51-** Ohta T, Sakano T, Ogawa T *et al.* Exercice-induced acute renal failure with renal hypouricemia : a case report and a review of the literature. *Clin Nephrol*. 2002.58: 313-16.
- 52-** R Zannolli et all. Hereditary xanthinuria type II associated with mental delay,autism, cortical renal cysts, nephrocalcinosis, osteopenia, and hair and teeth defects. *J Med Genet*. 2003.40:121
- 53-**Tetsuya Yamamoto , Yuji Moriwaki , Yuichi Shibutani , Kiyoshi Matsui , Taro Ueo , Sumio Takahashi , Zenta Tsutsumi , Toshikazu Hada. Human xanthine dehydrogenase cDNA sequence and protein in an atypical case of type I xanthinuria in comparison with normal Subjects. *Clinica Chimica Acta* 304.2001, 153 –158.
- 54-**Yamamoto T, Higashino K, Kono N, Kawachi M, Nanahoshi M, Takahashi S, Suda M, Hada T. Metabolism of pyrazinamide and allopurinol in hereditary xanthine oxidase deficiency. *Clin Chim Acta*. 1989.180:169–75.
- 55-** Bory C, Chantin C, Boulieu R. Comparison of capillary electrophoretic and liquid chromatographic determination of hypoxanthine and xanthine for the diagnosis of xanthinuria. *J Chromatograph A*. 1996.730: 329-31.
- 56-**Analyse des calculs urinaires par spectrophotométrie infrarouge à propos de 218 cas au Maroc. Site du laboratoires de recherche et d’analyses médicales de la gendarmerie royale.2006.
- 57-** O. Traxer, E. Lechevallier, C. Saussine. Bilan métabolique d’un patient lithiasique. Le rôle de l’urologue. *Progrès en urologie* .2008. 18, 849—856.
- 58-** Afef Bahlous, Manef Gasmi, Amira Mohsni, Jaouida Abdelmoula. Lithiases urinaires récidivantes révélant une xanthinurie héréditaire. *Presse Med , Elsevier Masson SAS*.. 2007. 36: 1203–6 /2007

- 59-** Pascal VOLPE, Alex PEYROTTE, Markus LAMMLE, Daniel SAQUET, Christian CHOQUENET. Calcul urinaire de xanthine chez un patient porteur d'un syndrome de Lesh Nyhan. A propos d'un cas. Progrès en Urologie .1997, 7, 74-77.
- 60-**Xanthine oxidase Assay Kit.Cayman Chemical Company Ann Arbor.2011
- 61-** Blau N, De Klerk JB, Thöny B et al. Tetrahydrobiopterin loading test in xanthine deshydrogenase and molybdenum cofactor deficiencies. Biochem Mol Med .1996. 58: 199-203.
- 62-**Kimiyoshi Ichida,Yoshihiro Amaya,Naoyuki Kamatani, Takeshi Nishino, Tatsuo Hosoya, and Osamu Sakai.Identification of Two Mutations in Human Xanthine Dehydrogenase Gene Responsible for Classical Type I Xanthinuria. J. Clin. Invest. Volume 99, Number 10, May 1997. 2391–2397.
- 63-** Tomohiro Matsumura.Ryouzo Sakuma.Tatsuo Hosoya, and Takeshi Nishino. Kimiyoshi Ichida.Mutation of Human Molybdenum Cofactor Sulfurase: Gene Is Responsible for Classical Xanthinuria Type II. BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS. 2001.Vol. 282, No. 5,
- 64-** Jochen Reiss, Rita Hahnewald.Molybdenum cofactor deficiency: Mutations in *GPHN*, *MOCS1*, and *MOCS2*. Human Mutation. January 2011.volume 32, Issue 1, pages 10–18.
- 65-** JUNGERS P., DAUDON M., LE DUC A. Lithiase urinaire. Médecine Sciences, Flammarion, Paris, 1989, 325-33.
- 66-** Lioté .F. Actualité rhumatologique.Press med . 1997. Page 118.
- 67-** BROCK W.A., GOLDEN J., KAPLAN G.W. Xanthine calculi in the Lesh Nyhan syndrome. J. Urol., 1983. 130, 157-159.
- 68-** H. Jung and A. C. Parekh An Improved ReagentSystemfor the Measurement of Serum Uric Acid D. 1989.165-195
- 69-** DiGiorgio J; Henry RJ, et al, éditeurs. Clinical Chemistry. Principles and Technics. 2e édition New York, NY:Harper and Row. 1974.532
- 70-** Kim EK, Waddel LD, Sunderland MLE et al. Observations on Diagnostic Kits for the Determination of Uric Acid.Clin Biochem .1971. 4:279-286
- 71-** Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation.Clin Chem. 1986.32:470-474

- 72-** Sonntag O, Scholer A. Drug interferences in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001.38:376-385
- 73-** Brault D, Etienne J, Ragot J, Yonger Ph, Laruelle P. Déficit en xanthine-oxydase : dépistage systématique par dosage des oxypurines urinaires. Deux nouveaux cas. *Nouv Presse Med* .1982. 11:1059-61
- 74-** A. Raisonnier. Composés azotés. *Biochimie métabolique et régulation* .édition2004.p44-139.
- 75 -**Bairaktari ET, Kakafika AI, Pritsivelis N *et al*. Hypouricemia in individuals admitted to in an inpatient hospital-based facility. *Am J Kidney D* .2003. 41: 1225-32.
- 76-** Chertow GM, Seifter JL, Christiansen CL, O'Donnell WJ. Trimethoprim-sulfamethoxazole and hypouricemia. *Clin Nephrol* .1996. 46: 193-8.
- 77-** Derus CL, Levinson DJ, Bowman B *et al*. Altered fractional excretion of uric acid during total parenteral nutrition. *J Rheumatol*. 1987.14: 978-81.
- 78-** Bairaktari E, Liamis G, Tsolas O, Elisaf M. Partially reversible renal tubular damage in patients with obstructive jaundice. *Hepatology* .2001. 33: 1365-9.
- 79-** Lesmes A, Diaz-Curiel M, Castrillo JM. Tumoral hypouricemia. *Adv Exp Med Biol*. 1980. 122A :145-8.
- 80-** Maesaka JK, Cusano AJ, Thies HL, Siegal FP. Hypouricemia in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Kidney Dis* 1990. 15: 252-7.
- 81-** Shichiri M, Iwamoto H, Marumo F. Diabetic hypouricemia as an indicator of clinical nephropathy. *Am J Nephrol* .1990. 10: 115-22.
- 82-** Golik A, Weissgarten J, Cotariu D *et al*. Renal uric acid handling in non-insulino-dependent diabetic patients with elevated glomerular filtration rates. *Clin Sci (Lond)*. 1993. 85: 713-16.
- 83-** Decaux G, Namias B, Gulbis B, Soupart A. Evidence in hyponatremia related to inappropriate secretion of ADH that V1 receptor stimulation contributes to the increase in renal uric acid clearance. *J Am Soc Nephrol* .1996.7: 805-10.

- 84-** Decaux G, Prospert F, Soupart A, Mush W. Evidence that chronicity of hyponatremia contributes to the high urate clearance observed in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Kidney Dis* .2000. 36: 745-51.
- 85-** Adroge HJ, Madias NE, Decaux G, Namias B, Gulbis B, Soupart A. Hyponatremia. *N Engl J Med* .2000. 342:1581-9.
- 86-** Lichter-Konecki U, Broman KW, Blau EB *et al.* Genetic and physical mapping of the locus for autosomal dominant renal Fanconi syndrome, on chromosome 15q15.3. *Am J Hum Genet*. 2001. 68: 264-8.
- 87-** Yeun JY, Hasbargen JA. Renal hypouricemia: prevention of exercise-induced acute renal failure and a review of the literature. *Am J Kidney Dis*. 1995.25:937-46.
- 88-** Uribarri J, Oh MS. Renal hypouricemia and absorptive hypercalciuria : a real syndrome. *Nephron*. 1993.63: 172-5.
- 89-** BROCK W.A., GOLDEN J., KAPLAN G.W. Xanthine calculi in the Lesh Nyhan syndrome. *J. Urol*. 1983,. 130, 157-159
- 90-** MORINO M., SHIIGAIN N., KUSUYAMA H., OKADA K.Extracorporeal shock wave lithotripsy and xanthine calculi in Lesh Nyhan syndrome. *Pediat. Radiol.*.1992. 22, 304.

## *Serment d'Hippocrate*

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < كما هذا الأمر . كما اختار من قبله .

جامعة محمد الخامس – السويسي-

كلية الطب و الصيدلة بالرباط

اطروحة رقم : 13/13

سنة : 2013

## الكزونتيجا الوراثي عند عائلة مغربية: اكتشاف إعتباطي

اطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم: 2013/01/07

من طرف

**السيدة : اسماء لباعلي**

المزادة في 14 شتنبر 1984 بمراكش

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية: نقص حمض اليوريك، لكزونتين، لبيوكزونتين، أكزونتن أكسيداز .

**تحت اشراف اللجنة المكونة من الاساتذة**

رئيس

السيد: ل. الشبراوي

أستاذ في بيوكيمياء - كيمياء

مشرفة

السيدة : ليلى شابعي

أستاذة في بيوكيمياء - كيمياء

السيدة: ن. اوزدون

استاذة في أمراض الكلى

السيد: ل. بالوش

أستاذ في بيوكيمياء - كيمياء

السيد: آ. بزة

أستاذ في أمراض الروماتيزم

أعضاء