

# LA VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

## Hyperuricémie et risque potentiel de pathologie cardio-vasculaire et rénale

R. SCHILS (1), J-M. KRZESINSKI (2)

**RÉSUMÉ :** S'il ne fait pas de doute qu'il faille traiter l'hyperuricémie associée à la maladie goutteuse pour prévenir les crises, quelques larges études observationnelles et de petites études prospectives thérapeutiques ont insisté sur l'intérêt de normaliser aussi le taux d'acide urique en cas d'hyperuricémie asymptomatique. Le but est, ici, de réduire le risque cardio-vasculaire et rénal, notamment par inhibition de la xanthine oxydase, enzyme intervenant dans la synthèse d'acide urique. Cet article passe en revue cette littérature potentiellement prometteuse, mais qui mérite d'être encore validée de façon prospective.

**MOTS-CLÉS :** *Hyperuricémie asymptomatique - Allopurinol - Fébuxostat - Insuffisance rénale chronique - Risque cardio-vasculaire*

### HYPERURICEMIA AND POTENTIAL RISK OF CARDIOVASCULAR AND RENAL DISEASES

**SUMMARY :** Besides the well accepted need to treat hyperuricemia associated with gout, some large observational studies and small prospective therapeutic trials have suggested that treating asymptomatic hyperuricemia, especially by xanthine oxidase inhibition, the enzyme producing uric acid, could be beneficial for cardiovascular and renal risk prevention. This article discusses the literature about this promising approach, which, however, requests prospective validation.

**KEYWORDS :** *Asymptomatic Hyperuricemia - Allopurinol - Febuxostat - Chronic renal disease - Cardiovascular risk*

### INTRODUCTION

L'hyperuricémie est fréquemment rencontrée dans nos populations, notamment chez les patients insuffisants rénaux, mais aussi chez les hypertendus, les diabétiques ou ceux présentant un syndrome métabolique. En règle générale, l'élévation de la concentration plasmatique d'acide urique (AU) peut résulter soit d'une augmentation de sa production, soit d'une diminution de son élimination, soit encore de la combinaison de ces deux mécanismes. La forme symptomatique la plus fréquente de l'hyperuricémie est la goutte, arthropathie inflammatoire connue depuis l'antiquité, dont la prise en charge a été rappelée dans cette revue en 2012 (1). Une autre manifestation est la colique néphrétique liée à une lithiase urinaire d'acide urique. Il a, en outre, été suggéré, dans beaucoup d'études observationnelles ou expérimentales, que l'AU serait un facteur possible de risque de développer une hypertension artérielle, une insuffisance rénale, un syndrome métabolique et même des pathologies cardio-vasculaires. Le but de cet article est de discuter de l'intérêt potentiel de traiter une hyperuricémie, même asymptomatique, pour réduire le risque cardio-vasculaire et/ou rénal et du choix de l'arsenal thérapeutique.

### MÉTABOLISME DE L'ACIDE URIQUE

L'AU circule dans le sang sous forme d'urate, à pH de 7,40. L'espèce humaine ne possède plus le gène qui code pour l'uricase, enzyme convertissant l'AU en allantoïne hydrosoluble, facilement excrétée dans les urines. Certains y voient une adaptation qui a permis à l'homme d'allonger son espérance de vie via une élévation des taux plasmatiques d'AU qui possède des propriétés anti-oxydantes, pouvant inhiber les radicaux libres et prévenir la dégradation de la superoxyde dismutase. Cependant, on attribue aussi à l'AU une action pro-oxydante et pro-inflammatoire quand ses concentrations sanguines s'élèvent trop, notamment via une stimulation de l'inflammasome NALP3 et de l'IL1 bêta (2).

L'AU est produit dans le foie et provient soit de la dégradation des aliments riches en purines, soit, surtout, du métabolisme endogène des composants riches en purines, comme l'ADN, l'ARN ou encore l'ATP (Figure 1). Comme l'AU ne peut pas être métabolisé dans les tissus humains, le maintien du taux sérique dépend de la balance entre production et excrétion. Cette dernière est assurée pour 30 % par l'intestin et pour 70 % par les reins. Les taux d'AU augmentent lorsque la fonction rénale diminue. Les urates sont aisément filtrés au niveau du glomérule, puis réabsorbés à près de 100 % au niveau de la bordure en brosse du tubule proximal. Ils sont ensuite sécrétés pour 50 %, puis réabsorbés pour 40 %, dans la lumière du tubule proximal. L'excrétion d'AU correspond donc à 10 % de la charge filtrée. Plusieurs transporteurs sont responsables de la réabsorption de l'urate; l'un, appelé URAT1, échange l'AU contre un anion intracellulaire tel que, par exemple, le lactate.

(1) Etudiant, Université de Liège.

(2) Professeur ordinaire, Université de Liège. Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension et Transplantation, CHU de Liège, Belgique.

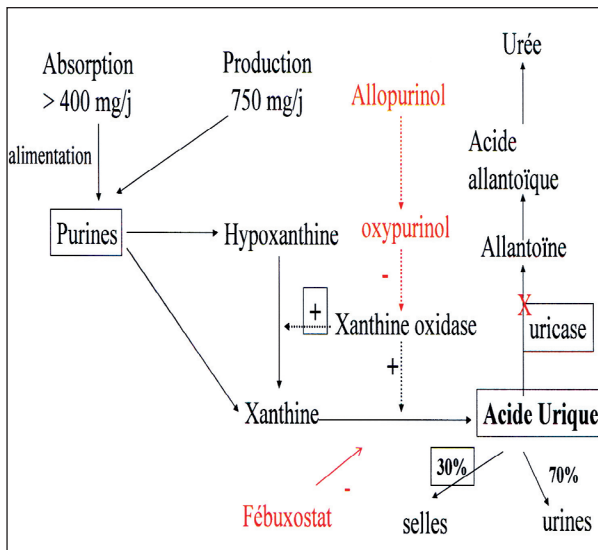


Figure 1. Voies métaboliques de l'acide urique.

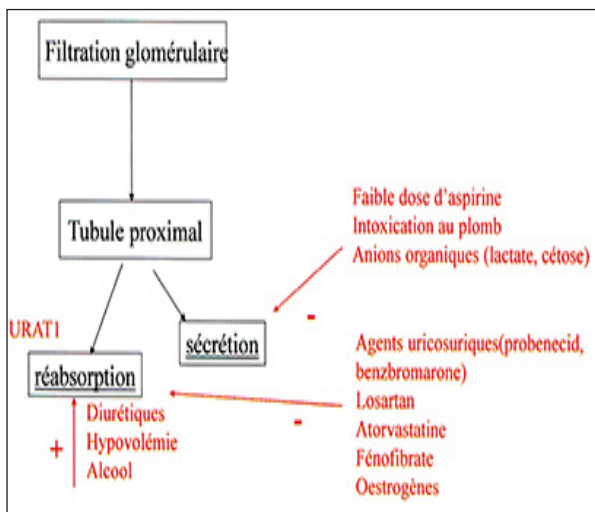


Figure 2. Régulation de l'excrétion d'acide urique par le rein.

Le sodium participe aussi à cette réabsorption. La déplétion volumique favorise la réabsorption de l'acide urique qui est couplée avec celle du Na<sup>+</sup> au niveau du tubule proximal. Cette dernière est stimulée en cas d'hypovolémie ou de déplétion sodée, ce qui fait de l'évolution du taux sérique d'AU un bon marqueur de la déplétion volumique. Un autre transporteur est le GLUT9, 40 fois plus rapide pour la réabsorption d'AU que pour celle du glucose.

Le transporteur URAT1 peut être bloqué par des médicaments uricosuriques comme le benzbromarone, le probénécid ou, plus souvent utilisé, le losartan (Figure 2). A l'inverse, l'alcool, en augmentant les lactates, active la réabsorption d'urate. Les oestrogènes ont aussi

TABLEAU I. LES PRINCIPALES SOURCES D'ACIDE URIQUE POUR 100 G D'ALIMENTS

Ris de veau : 990 mg Rognons et foie de veau : 290 mg Cervelle : 195 mg
Viande : 110 mg Volaille : 90 mg Jambon : 75 mg
Anchois : 465 mg Sardine : 360 mg Thon et hareng : 225 mg Truite : 165 mg Saumon, coquillages : 120 mg Crustacés : 130 mg
Légumes (en général) : 50 mg
Un apport excessif en protéines animales, en graisse, en fructose (sodas sucrés) et en alcool (bière et alcool fort surtout) doit être évité car générant de l'acide urique. Les crustacés et les mollusques sont également à consommer avec modération (huîtres, homard, crabe,...).

une action uricosurique par blocage de la réabsorption de l'AU suite à l'inhibition du transporteur d'anion organique. Ceci explique le taux sérique d'AU plus bas chez la femme que chez l'homme et les variations observées avec l'âge chez la femme. L'uricémie normale est < 6 mg/dl et l'excrétion est d'environ 1 g d'AU par 24 heures.

#### ALCOOL ET ALIMENTS

L'alcool (surtout la bière, riche en guanosine, (3)) est connu depuis longtemps comme facteur de risque de la goutte, par une production accrue d'AU et un déficit de son élimination rénale. Certains aliments sont également à surveiller, voire à éviter, chez les patients à risque, tels que les abats, le gibier, les viandes rouges, les fruits de mer, les sardines, anchois, certains poissons (Tableau I).

La consommation excessive en fructose (composant du sucre de table, de sodas sucrés et de sirop à base de fruits) s'accompagne aussi d'une hyperuricémie.

#### PRÉSENTATION DE LA VIGNETTE

*Un patient, âgé de 72 ans, aux antécédents de syndrome métabolique avec hypertension artérielle et affecté de goutte, est suivi depuis quelques années en Néphrologie pour une insuffisance rénale chronique de stade 3 dans un contexte d'atteinte tubulo-interstitielle et de néphroangiosclérose. L'état général du patient est correct. Il n'a plus fait de crises de goutte depuis l'introduction, fin 2014, d'allopurinol.*

Le reste du traitement comprend du losartan, 50 mg/j et de la metformine, 500 mg/j. L'examen clinique révèle une obésité abdominale, avec un poids de 104 kilos pour une taille de 177 cm, soit un indice de masse corporelle de 33,2 kg/m<sup>2</sup>. La circonférence abdominale est de 105 cm. La pression artérielle mesurée à la consultation est de 140/80 mmHg.

À la biologie de novembre 2015, le débit de filtration glomérulaire est estimé aux alentours de 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, non modifié depuis le début de l'année 2015, alors que cette filtration s'abaissait précédemment (perte de 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> annuellement sur les 3 dernières années). Le seul changement thérapeutique a été l'introduction d'un agent hypouricémiant (allopurinol) permettant à l'uricémie de se normaliser. À part une protéinurie modérée (mais < 300 mg/g de créatinine urinaire), il n'y a rien d'autre de particulier à la biologie récente.

#### QUESTIONS POSÉES

1. La normalisation des taux d'acide urique peut-elle abaisser le risque cardio-vasculaire et ralentir la dégradation fonctionnelle rénale ?
2. Quels médicaments utiliser pour traiter une hyperuricémie et quels en sont les risques ?
3. Faut-il traiter l'hyperuricémie asymptomatique, que la fonction rénale soit altérée ou non ?

#### RÉPONSES PROPOSÉES

##### 1. LA NORMALISATION DES TAUX D'ACIDE URIQUE PEUT-ELLE ABAISSER LE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE ET RALENTIR LA DÉGRADATION FONCTIONNELLE RÉNALE ?

Il semble que l'acide urique participe à la genèse de l'hypertension artérielle et au risque cardio-vasculaire et rénal.

##### a) Hyperuricémie et hypertension artérielle

À côté de nombreuses preuves expérimentales animales quant au rôle de l'hyperuricémie dans la pathogénie de l'hypertension artérielle (HTA), chez l'homme, force est de constater que l'HTA est fréquemment associée à l'hyperuricémie : le taux d'AU est élevé chez 25 % des patients hypertendus non traités, chez 50 % des patients hypertendus traités par diurétiques et, même, chez 75 % des patients présentant une hypertension maligne.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer la fréquence de cette association : la

première est une diminution du débit plasmatique rénal (caractéristique du patient hypertendu) qui favoriserait la réabsorption de l'AU couplé au sodium. La deuxième est liée au développement d'une artérioloscélrose induisant une ischémie tissulaire, avec relargage d'ADN et d'ARN et augmentation secondaire de la synthèse endogène d'AU. Finalement, l'ischémie tissulaire notée chez les hypertendus augmenterait l'activité de la xanthine oxydase, enzyme impliquée dans la formation de l'AU.

C'est surtout par le biais d'une action sur la microcirculation rénale (vasoconstriction), sur la fonction endothéliale (inhibition) et le système rénine angiotensine-aldostérone (activation) que l'hyperuricémie jouerait son réel rôle pathogène (4). Il a, par ailleurs, été démontré que la correction de l'hyperuricémie chez le rat souffrant d'hypertension permettait de normaliser la pression artérielle (5). La correction des taux sanguins d'AU par l'allopurinol, chez des adolescents obèses avec un statut de pré-hypertension, peut également normaliser les valeurs de pression sanguine (6).

L'hyperuricémie serait prédictive, indépendamment d'autres facteurs, du développement d'HTA chez les enfants et les adultes et jouerait aussi un rôle dans la variabilité de la pression artérielle chez les patients hypertendus non traités (7).

C'est, en outre, un puissant marqueur de risque de complications cardio-vasculaires et de mortalité, toutes causes confondues, chez les patients hypertendus.

##### b) Hyperuricémie et risque cardio-vasculaire

L'AU est, depuis plus de cent ans, étroitement associé à la pathologie cardio-vasculaire. Plusieurs études ont noté une relation entre l'hyperuricémie et l'incidence de pathologies cardio-vasculaires et de mortalité, notamment chez l'insuffisant rénal chronique aux stades 3 et 4 (8). Cependant, l'hyperuricémie n'est pas encore acceptée en tant que facteur de risque de maladie cardio-vasculaire (9). Pour beaucoup, l'hyperuricémie n'est pas réellement un facteur de risque indépendant de maladie cardio-vasculaire et, donc, une cible thérapeutique potentielle; elle constituerait plutôt un marqueur de risque (10). Wen et coll. ont, par exemple, évalué une cohorte de près de 500.000 personnes participant à un dépistage à Taiwan (10). Plus de 26 % avaient un taux d'AU supérieur à 7 mg/dl. Cette population a été suivie pendant plus de 8 ans et 3,4 % des sujets décéderont en cours

de suivi. Plus d'un tiers des décès sont survenus chez les sujets avec hyperuricémie. Les taux les plus élevés en AU (> 8 mg/dl) ont été le mieux corrélés avec l'accroissement de la mortalité de toutes causes (Risque Relatif ou RR 1,10) et de la mortalité cardio-vasculaire (RR 1,38). Ce risque se majorait encore davantage chez les patients qui avaient un très faible risque cardio-vasculaire au départ. Cette association entre risque de mortalité cardio-vasculaire et concentration d'AU était, cependant, fortement atténuée après ajustement pour le niveau de filtration glomérulaire.

A ce stade, il est possible, mais non certain, que l'hyperuricémie significative puisse jouer un rôle dans la morbidité cardio-vasculaire.

### c) *Hyperuricémie et insuffisance rénale*

Un certain nombre de travaux récents suggèrent que l'hyperuricémie possède un rôle pathogène sur les reins en provoquant, notamment, une hypertension glomérulaire. Les expérimentations animales ont permis de proposer le mécanisme physiopathologique suivant : l'acide urique engendrerait une artériolopathie au niveau des vaisseaux pré-glomérulaires, entraînant une dysfonction de l'autorégulation du débit vasculaire rénal et, ainsi, une hypertension glomérulaire. D'autres mécanismes sont également proposés, à savoir la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'adhésion plaquettaire accrue, la dysfonction endothéliale avec moins de production d'oxyde nitrique (NO), l'entrée directe de l'AU dans les cellules endothéliales et les fibres musculaires lisses vasculaires, avec anomalies mitochondriales et la stimulation de médiateurs de l'inflammation. Chez l'homme, Obermayr et coll. (11) ont, en effet, suivi plus de 21.000 patients pendant 7 ans afin de déterminer si l'hyperuricémie était un facteur de risque indépendant de développement *de novo* de pathologie rénale. Il en ressort que les patients qui avaient un taux d'AU au-dessus de 9 mg/dl au départ avaient 3 fois plus de risque de développer un problème rénal que les patients avec une uricémie dans les normes. Bellomo et coll. ont, de leur côté, noté une association entre concentration d'AU et abaissement de la filtration glomérulaire chez 900 donneurs de sang sains en Italie (12). Ceci a aussi été constaté par Sonada et coll. (13). Dans ce travail, ils ont suivi de façon prospective, pendant 5 ans, 7.000 patients avec une fonction rénale normale au départ. Dans cette cohorte, 560 patients vont développer une insuffisance rénale. L'AU interviendrait dans

ce phénomène, mais aussi dans la progression vers l'insuffisance rénale terminale (14, 15).

Notons toutefois que l'idée que l'hyperuricémie participerait à la dégradation de la fonction rénale n'est pas acceptée par tous les auteurs. Dans une étude récente, l'hyperuricémie n'a pas été associée à un déclin plus rapide de la fonction rénale ou à un recours plus précoce à la dialyse chez les patients avec une insuffisance rénale chronique de stades 3 à 5 au départ (16). Cette divergence de résultats pourrait, en partie au moins, s'expliquer par le fait que les patients avec une insuffisance rénale chronique, à ces stades avancés, ont déjà subi des dégâts rénaux importants, s'auto-entretenant et laissant, ainsi, peu de place pour la démonstration d'un lien entre l'AU et la dégradation plus rapide de la fonction rénale. L'effet controversé pourrait aussi s'expliquer par l'interférence potentielle de certains traitements pris par ces patients, comme, par exemple, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine qui abaissent la pression intra-glomérulaire, un des mécanismes par lequel l'hyperuricémie a été incriminée dans le développement de la maladie rénale.

## 2. *QUELS MÉDICAMENTS UTILISER POUR TRAITER UNE HYPERURICÉMIE ET QUELS EN SONT LES RISQUES ?*

À côté de la diététique, l'arsenal thérapeutique médicamenteux hypouricémiant peut agir par la dégradation de l'AU via l'administration d'uricase (rasburicase). Cette approche est utilisée lors de problèmes hématologiques graves, traités par chimiothérapie, avec lyse cellulaire massive et hyperuricémie sévère (prévention du syndrome de lyse tumorale par l'uricase). Une autre approche hypouricémiant peut être via une élimination urinaire accrue d'AU (comme obtenu avec le probénécid, mais difficile d'utilisation en cas d'insuffisance rénale) ou certains médicaments comme le losartan (seul antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ayant des propriétés uricosuriques) ou, prochainement, par l'utilisation d'un inhibiteur du transport tubulaire proximal d'AU (le lésinurad). Le plus souvent, cependant, l'approche thérapeutique porte sur l'inhibition de la synthèse d'AU par les inhibiteurs de la xanthine oxydase (IXO). Pour rappel, il en existe deux, largement prescrits dans la prévention de la crise de goutte. Il s'agit de l'allopurinol et du fébuxostat (1, 17).

Ces molécules ont des avantages et des inconvénients qu'il convient de rappeler. Le princi-

pal avantage de l'allopurinol sur le fébuxostat est qu'il est environ 5 à 10 fois moins cher. Le fébuxostat présente, cependant, un intérêt non négligeable, en termes d'efficacité sur l'abaissement du taux d'AU et de prévention de la goutte en tout cas (1). En cas d'insuffisance rénale significative (débit de filtration glomérulaire au-dessus de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), le fébuxostat ne nécessite pas d'adaptation de dose, contrairement à l'allopurinol dont l'excrétion est principalement rénale et dont la posologie est à réduire dès que la filtration glomérulaire est en-dessous de 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (1).

De plus, l'inhibition de la xanthine oxydase par le fébuxostat est plus sélective et puissante, entraînant une efficacité meilleure de la molécule, qui, de surcroît, n'est pas altérée par la prise des repas. Cependant, le fébuxostat est soumis à des conditions de remboursement très strictes en Belgique (1). Par ailleurs, ces deux médicaments IXO ne peuvent pas être prescrits en même temps que la théophylline, la 6-mercaptopurine et l'azathioprine, en raison d'un blocage de la métabolisation de ces médicaments et, donc, de leur accumulation potentiellement toxique lors de l'utilisation d'IXO.

### 3. FAUT-IL TRAITER L'HYPERURICÉMIE ASYMPTOMATIQUE, QUE LA FONCTION RÉNALE SOIT ALTÉRÉE OU NON ?

S'il est habituellement admis qu'il faut traiter une hyperuricémie symptomatique (avec normalisation du taux d'AU comme objectif), démarrer un traitement par IXO ne fait pas partie des recommandations de bonnes pratiques dans les situations asymptomatiques. Pourtant, il y a d'abord un risque accru de goutte. La prévalence augmente de façon exponentielle plus le taux d'AU s'élève (< 1 % si l'AU est < 7 mg/dl *versus* 49 % si > 9 mg/dl). Il y a aussi les effets possibles de l'AU trop élevé dans le plasma sur le risque rénal et cardio-vasculaire. L'allopurinol et le fébuxostat font donc actuellement l'objet de diverses études quant aux bénéfices et risques à traiter une hyperuricémie asymptomatique, quelle que soit la fonction rénale du patient.

Ces études aboutissent souvent à des résultats encourageants en termes de diminution d'événements cardio-vasculaires ou d'amélioration de la fonction rénale, comme détaillé ci-dessous.

Cependant, toutes ces études favorables signalent leurs limites et la nécessité d'analyser avec précaution la pertinence des résultats, en raison soit d'un faible nombre de patients étu-

diés, soit d'un suivi trop court ou de paramètres cliniques non pris en compte pouvant interférer sur les observations.

Quelques données de la littérature sont passées en revue.

L'allopurinol, prescrit à un petit groupe de 72 patients avec un suivi de 4 mois, a amélioré la fonction endothéliale et maintenu le débit de filtration glomérulaire de patients avec une fonction rénale normale et une hyperuricémie asymptomatique (AU > 7 mg/dl) (18). Cet IXO serait même capable de ralentir la progression de la maladie rénale à court et à long termes chez des patients insuffisants rénaux traités de façon prospective par allopurinol (19-21) et ce, aussi, chez les patients diabétiques de type 2 (22), et de diminuer la fréquence d'événements pathologiques cardio-vasculaires (20, 21).

De manière similaire, le fébuxostat, à la posologie de 40 mg/jour, a ralenti la progression des dommages rénaux chez 45 patients insuffisants rénaux chroniques de stades 3 et 4 par comparaison à un groupe de 48 patients recevant un placebo pendant 6 mois (23).

Tout récemment, une étude portant sur l'hypertension artérielle chez des patients de plus de 65 ans a remarqué, sur un suivi de plus de 6 ans, que les patients sous allopurinol (n = 2.032) bénéficiaient d'une protection contre l'accident vasculaire cérébral (moins 50 %) et l'infarctus myocardique (moins 39 %) par rapport à une population d'hypertendus non traités par IXO (appariés pour les facteurs de risque cardio-vasculaires à partir d'une cohorte de plus de 44.406 hypertendus). Les sujets sous allopurinol étaient plus souvent diabétiques, recevant plus souvent des inhibiteurs d'enzyme de conversion et moins d'antagonistes calciques, mais avaient la même pression artérielle que les patients sans IXO. Cet effet protecteur était proportionnel à la dose de l'IXO reçue (24).

Une autre étude rétrospective observationnelle a remarqué que les patients avec hyperuricémie au départ qui étaient placés sous traitement hypouricémiant et qui parvenaient à normaliser leur taux d'acide urique, avaient une réduction de 37 % du risque de voir leur fonction rénale se dégrader (25).

Cependant, des études très récentes sont moins enthousiastes à l'égard de cette prise en charge de l'hyperuricémie asymptomatique. Elles rappellent qu'il n'y a pas de preuves actuelles suffisantes justifiant un tel traitement hypouricémiant quand le sujet est asymptomatique (26). Dans

cet ordre d'idées, citons un travail dans l'insuffisance cardiaque publié récemment (27). Il s'agit de l'étude EXACT-HF portant sur 253 patients décompensés cardiaques à fonction systolique abaissée avec hyperuricémie (AU > 9,5 mg/dl). Chez la moitié de ces patients, on a tenté d'abaisser le taux d'AU par de l'allopurinol (jusqu'à 600 mg/j) pour réduire le stress oxydant qui jouerait un rôle dans la progression de la maladie cardiaque. Après 24 semaines, la fraction d'éjection du ventricule gauche (tout comme la situation clinique ou la qualité de vie) n'était pas améliorée dans le bras allopurinol comparée à celle dans le groupe placebo.

Signalons également la possibilité d'effets secondaires parfois très inconfortables, voire dangereux, majoritairement avec l'allopurinol, ce qui en a toujours freiné l'usage et les posologies élevées, même en présence de formes symptomatiques d'hyperuricémie (1). Rappelons la survenue possible de diarrhée, nausée, céphalée, altération des tests hépatiques, parfois trouble de la formule sanguine et rash cutané pour les deux médicaments (allopurinol et fébuxostat). La présence de ce rash impose un arrêt du traitement. Un syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol est aussi à craindre, heureusement très rare, mais parfois mortel : la nécrolyse épidermique (syndrome de Lyell dans sa forme étendue ou de Stevens Johnson, plus limitée). Il semblerait, par ailleurs, que l'usage de l'allopurinol chez les patients avec comorbidités rénales, cardio-vasculaires et une hyperuricémie asymptomatique, s'accompagnerait d'un risque augmenté de faire une réaction d'hypersensibilité (28). Si, dans l'étude EXACT-HF, il n'y a pas eu de différence entre les groupes allopurinol et placebo quant au pourcentage d'effets secondaires sérieux (20 % *versus* 15 %, NS), le rash cutané a été significativement plus fréquent sous allopurinol (10 % *versus* 2 %,  $p < 0,01$ ) (27).

Toutes ces études montrent, donc, qu'actuellement, il n'y a pas encore d'unanimité quant à la prise en charge de l'hyperuricémie asymptomatique.

## DISCUSSION ET CONCLUSION

Outre le fait qu'elle soit associée à la goutte, l'hyperuricémie est indéniablement rencontrée en présence d'une HTA, d'un syndrome métabolique, de complications cardio-vasculaires comme la décompensation cardiaque, ou encore d'une insuffisance rénale; l'AU n'a cependant jamais vraiment été démontré, chez l'homme, comme étant un facteur causal direct de ces pathologies.

Un faisceau d'arguments tend à orienter le praticien vers le choix d'un traitement hypouricémiant en présence d'une hyperuricémie asymptomatique, d'autant que le fébuxostat apparaît moins «dangereux» que l'allopurinol. Cependant, après une revue assez complète de la littérature actuelle disponible, il apparaît que les recommandations internationales ne proposent toujours pas de traiter une hyperuricémie asymptomatique, notamment lorsque les taux d'AU ne sont pas démesurément augmentés.

Que l'hyperuricémie soit symptomatique ou non, le praticien s'attachera, de manière logique, à insister d'abord, auprès du patient, sur l'importance des règles hygiéno-diététiques. Bien que celles-ci ne puissent probablement pas suffire à corriger une hyperuricémie sévère, elles aideront, dans les cas plus modérés, à atteindre une valeur cible de < 6 mg/dl. Ainsi, il faudra éviter au maximum les aliments incriminés (Tableau I) et, notamment, réduire la consommation d'alcool, en particulier de bière. La perte de poids, une hydratation suffisante (> 2 l/jour) et la pratique d'une activité physique seront bien entendu bénéfiques et viendront compléter ces conseils thérapeutiques. Dans le même ordre d'idées, et pour autant que l'état clinique du patient le permette, il conviendra de revoir les doses d'éventuels diurétiques à la baisse (notamment les diurétiques de l'anse et les thiazidiques), ces molécules étant bien connues pour leur effet hypouricémiant.

Quand il s'envisage, un traitement hypouricémiant se discute au cas par cas, en fonction de l'âge, de la sévérité des comorbidités et du taux sanguin d'acide urique. Il est clair qu'une uricémie sévère (> 13 mg/dl chez l'homme, > 10 mg/dl chez la femme) semble logiquement redevable d'un traitement hypouricémiant au vu du risque théorique de précipitation tissulaire, notamment articulaire et rénal, mais aussi des méfaits potentiels décrits d'une hyperuricémie significative prolongée non traitée.

Dans cette indication d'hyperuricémie asymptomatique fort élevée, le premier choix restera, en Belgique et en l'absence d'allergie antérieure, l'allopurinol, qui sera prescrit à très faible dose au départ (50 mg/j en général) pour évaluer la tolérance (sous couverture de colchicine à faible dose si antécédent goutteux) et sera ensuite (après 1 mois), majoré très progressivement afin d'obtenir, si possible, une uricémie dans les normes (< 6 mg/dl). Pendant toute la durée du traitement hypouricémiant, il conviendra de suivre le patient cliniquement (à la recherche d'effets secondaires exprimés, parfois tardifs) et biologiquement (en

particulier, la fonction rénale pour l'allopurinol afin d'en adapter la posologie et la fonction hépatique pour les deux IXO). Des études seront encore, cependant, nécessaires pour montrer réellement quel profil de patients tirerait le plus de bénéfices d'un traitement hypouricémiant pour des taux d'AU pathologiques, mais moins élevés et à partir de quel seuil. Elles nécessiteront, pour ce faire, un suivi de nombreux patients à long terme. Pour l'instant, l'expectative armée est toujours recommandée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Delanaye P, Bouquegneau A, Dubois B-E, André B.— Le médicament du mois : Febuxostat (Adenuric®). *Rev Med Liege*, 2012, **67**, 202-209.
2. Wright AF, Rudan I, Hastie ND, et al.— A «complexity» of urate transporters. *Kidney Int*, 2010, **78**, 446-452.
3. Gibson T, Rodgers AV, Simmonds HA, et al.— Beer drinking and its effect on uric acid. *Br J Rheumatol*, 1984, **23**, 203-209.
4. Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, et al.— Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int*, 2004, **66**, 1465-1470.
5. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al.— Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*, 2005, **67**, 1739-1742.
6. Soletsky B, Feig DI.— Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*, 2012, **60**, 1148-1156.
7. Çağlı K, Turak O, Canpolat U, et al.— Association of serum uric acid level with blood pressure variability in newly diagnosed essential hypertension. *J Clin Hypertens* (Greenwich), 2015, **17**, 929-935.
8. Madero M, Sarnak M, Wang X, et al.— Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*, 2009, **53**, 796-803.
9. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, et al.— Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, 1999, **131**, 7-13.
10. Wen CP, David Cheng TY, Chan HT, et al.— Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? *Am J Kidney Dis*, 2010, **56**, 273-288.
11. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, et al.— Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2008, **19**, 2407-2413.
12. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, et al.— Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis*, 2010, **56**, 264-272.
13. Sonada H, Takase H, Dohi Y and Kimura G.— Uric acid levels predicts future development of chronic kidney disease. *Am J Nephrology*, 2011, **33**, 352-357.
14. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al.— Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis*, 2004, **44**, 642-650.
15. Li YL, Wang L, Li J, et al.— The correlation between uric acid and the incidence and prognosis of kidney diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2011, **50**, 555-561.
16. Nacak H, van Diepen M, Qureshi AR, et al.— Uric acid is not associated with decline in renal function or time to renal replacement therapy initiation in a referred cohort of patients with Stage III, IV and V chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, **30**, 2039-2045.
17. Burns CM, Wortmann RL.— Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *Lancet*, 2011, **377**, 165-177.
18. Kanbay M, Huddam B, Azak A, et al.— A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, **6**, 1887-1894.
19. Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al.— Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*, 2006, **47**, 51-59.
20. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al.— Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, **5**, 1388-1393.
21. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al.— Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events : long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*, 2015, **65**, 543-549.
22. Liu P, Chen Y, Wang B, et al.— Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia : 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol*, 2015, **83**, 475-482.
23. Sircar D, Chatterjee S, Wikhom R, et al.— Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia : a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 2015, **66**, 945-950.
24. MacIsaac R, Salatzki J, Higgins P, et al.— Allopurinol and cardiovascular outcomes in adults with hypertension. *Hypertension*, 2016, **67**, 535-540.
25. Levy GD, Rashid N, Niu F, et al.— Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol*, 2014, **41**, 955-962.
26. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, et al.— Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease : systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*, 2015, **16**, 58.
27. Givertz M, Anstrom K, Redfield M, et al.— Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients. *Circulation*, 2015, **131**, 1763-1771.
28. Yang CY, Chen CH, Deng ST, et al.— Allopurinol use and risk of fatal hypersensitivity reactions : a nationwide population-based study in Taiwan. *JAMA Intern Med*, 2015, **175**, 1550-1557.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. J-M. Krzesinski, Service de Néphrologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.  
Email : jm.krzesinski@chu.ulg.ac.be