

Revue Médicale Suisse

L'hyperuricémie dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale : facteur causal ou épiphénomène ?

Auteur : S. Hadjeres P. Saudan

Numéro : 3192
Sujet: Néphrologie

La relation entre l'acide urique, l'HTA et l'insuffisance rénale est connue de longue date. En raison de l'association de l'hyperuricémie avec les facteurs de risque cardiovasculaire classiques (FRCV), il est difficile de déterminer si celle-ci est un facteur de risque indépendant pour la survenue de l'HTA ou d'une insuffisance rénale. Des études sur des modèles animaux ont récemment démontré que l'hyperuricémie pourrait induire une HTA et des études humaines épidémiologiques et cliniques mettent en évidence un rôle pathogène de l'acide urique dans l'HTA et l'insuffisance rénale. Avant de recommander un traitement de l'hyperuricémie asymptomatique, des études randomisées à grande échelle doivent être entreprises afin de déterminer si la diminution du taux d'acide urique entraîne un bénéfice clinique dans la prévention ou le traitement de l'HTA et des maladies rénales.

introduction

Une association entre l'acide urique (AU), l'hypertension artérielle (HTA) et les dysfonctions rénales a été proposée déjà à la fin du XIX^e siècle. En 1897, le Dr Davis écrivait : «L'HTA dans la goutte est due en partie à l'AU ou à d'autres substances toxiques dans le sang qui augmentent le tonus des artérioles rénales».¹

Dans la célèbre étude épidémiologique de Framingham, l'AU est cependant considéré comme un bystander, sans rôle dans le développement des maladies cardiovasculaires.² L'association fréquente d'une hyperuricémie avec les facteurs de risque cardiovasculaire classiques rend difficile l'interprétation d'un lien causal entre l'AU et la présence de pathologies cardiovasculaires ou rénales.

Récemment, des études sur des modèles animaux ont apporté une lumière nouvelle sur le rôle pathogène de l'acide urique en identifiant les mécanismes à travers lesquels l'AU pourrait induire une maladie cardiovasculaire et rénale. Des essais cliniques récents ont également rapporté une amélioration de l'HTA ou de la fonction rénale en baissant les taux plasmatiques d'AU.³

Les pathologies rénales liées à un excès d'AU dans l'ultrafiltrat, comme la lithiase uratique ou la néphropathie uratique aiguë, ne seront pas ou que très brièvement abordées dans cet article.

définition, étiologie et prévalence de l'hyperuricémie

L'hyperuricémie est une anomalie biochimique fréquente, résultant d'une production

excessive d'urate et/ou d'une excrétion rénale diminuée d'acide urique. La définition de l'hyperuricémie se base sur la limite de solubilité de l'urate dans les liquides corporels et a été définie comme une concentration d'urate supérieure à 416 $\mu\text{mol/l}$.

L'acide urique provient de la synthèse de novo des purines, de la dégradation des acides nucléiques et de nos apports alimentaires (figure 1).

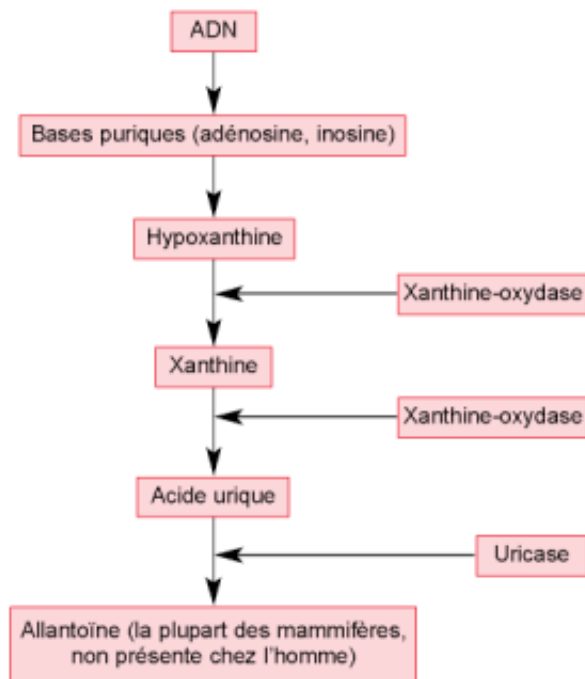


Figure 1. Métabolisme des purines

Les êtres humains ne peuvent pas métaboliser l'urate, qui est éliminé par les intestins (uricolyse intestinale par les bactéries gastro-intestinales) et le rein. Pratiquement tout l'acide urique est filtré dans les glomérules, puis il est réabsorbé presque entièrement dans le tubule contourné proximal (TCP). Il s'ensuit une sécrétion tubulaire dans le segment S2 du TCP (50% de l'urate filtré) puis une réabsorption au niveau du segment S3 du TCP.⁴

Dans la majeure partie des cas, l'hyperuricémie est primaire et ne peut donc pas être expliquée par une maladie concomitante ou un médicament qui modifie la production ou l'excrétion d'acide urique. Une prédisposition héréditaire est retrouvée chez 30% des sujets. Elle est souvent associée à l'obésité, l'HTA, l'abus d'alcool, le diabète et l'hypertriglycéridémie.

L'augmentation d'AU peut provenir d'une diète riche en purines ou en fructose, d'une exposition au plomb, ou d'un nombre réduit de néphrons, secondaire à un retard de croissance intra-utérin (RCIU). En effet les mères hyperuricémiques suite à une diète riche en purines, ou ayant une hyperuricémie associée à une obésité, une HTA préexistante ou une prééclampsie peuvent transférer l'AU dans la circulation fœtale via le placenta. Les propriétés antiangiogéniques de l'AU pourraient ainsi contribuer à un RCIU et à une réduction du nombre de néphrons. Les enfants nés avec ce nombre réduit de néphrons seraient plus sensibles ultérieurement à l'influence de facteurs génétiques ou environnementaux et développeraient secondairement également une hyperuricémie (figure 2).⁵

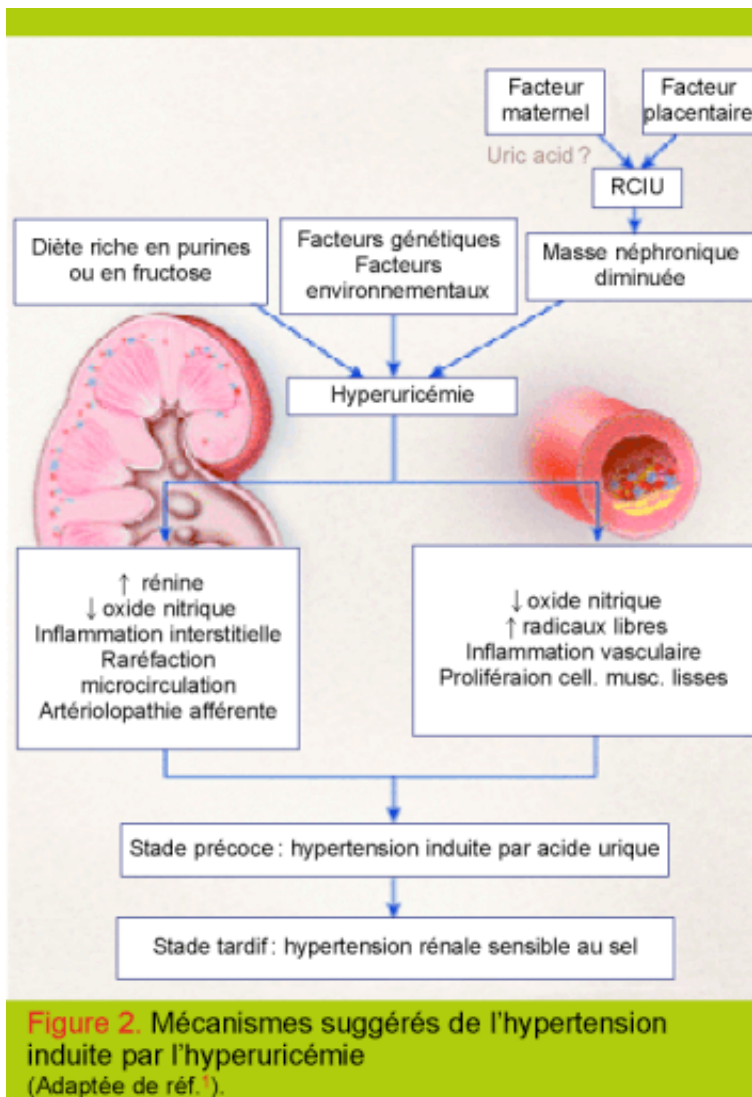


Figure 2. Mécanismes suggérés de l'hypertension induite par l'hyperuricémie (Adaptée de réf.).

mécanismes pathogéniques de l'hyperuricémie

L'hyperuricémie induirait une dysfonction endothéliale via deux mécanismes. En premier lieu, l'AU inhibe la production d'oxyde nitrique (NO) induite par le VEGF (vascular endothelial growth factor) dans les cellules endothéliales.^{1,6}

Secondairement, l'AU a également une action sur la cellule vasculaire musculaire lisse impliquant de multiples messagers intracellulaires. Il pénètre dans la cellule grâce à un transporteur organique anionique (URAT1), active par la suite des kinases spécifiques et des facteurs de transcription nucléaire qui vont mener à la synthèse de thromboxane (TXA2) et de PDGF (platelet-derived growth factor) permettant la prolifération cellulaire. L'AU agit également sur des médiateurs de l'inflammation, comme le MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) et stimule les macrophages à produire les IL 1-6 et le TNF- α .⁶

Au niveau rénal, l'hyperuricémie induit une artériopathie des vaisseaux préglomérulaires, qui empêche la réponse autorégulatrice des artéioles afférentes, résultant en une hypertension glomérulaire. L'oblitération de la lumière induite par l'épaississement de la paroi vasculaire produit une hypoperfusion rénale. L'ischémie qui en résulte induit une inflammation tubulo-interstitielle et une fibrose.⁷

De plus, l'AU stimule directement le système rénine-angiotensine et induit une vasoconstriction rénale.⁸ Bien que l'AU ait donc des propriétés vasoconstrictrices, pro-inflammatoires, pro-oxydatives et antiangiogéniques qui peuvent promouvoir le développement d'une insuffisance rénale, l'AU est aussi connu pour être un antioxydant. En particulier, il réagirait avec l'anion superoxyde et le peroxyde d'azote et aiderait ainsi à maintenir élevés les taux de dismutase superoxyde extracellulaire en prévenant sa dégradation oxydative.⁹ Dans des conditions particulières de stress oxydatif sévère, une

augmentation d'AU pourrait donc avoir certains effets antioxydants et bénéfiques à court terme, mais une hyperuricémie prolongée serait délétère.⁶

hyperuricémie et hypertension artérielle (tableau 1)

La présence de l'uricase chez tous les mammifères à l'exception de l'homme et du singe a empêché pendant longtemps l'établissement d'un modèle animal avec une hyperuricémie. En effet, les doses additionnelles d'AU administrées aux rats étaient rapidement métabolisées en allantoiné, sans en modifier les taux sériques. A la fin des années 1990, un modèle utilisant un inhibiteur pharmacologique de l'urate oxidase, l'acide oxonique, a été développé et l'adjonction d'acide oxonique à une diète pauvre en sel chez des rats Sprague-Dawley a permis d'élever leur concentration d'AU sérique.¹⁰ Après sept semaines, les rats développaient une hypertension qui pouvait être entièrement prévenue par la coadministration d'un inhibiteur de la xanthine oxydase (allopurinol) ou par un agent uricosurique (benziodarone). Cette hypertension était donc résistante au sel (elle se présentait en présence d'une diète pauvre en sel) et répondait à l'abaissement de l'AU. Les taux d'AU et la pression artérielle se normalisaient au bout de trois semaines si l'administration d'acide oxonique était suspendue. Cependant, si ultérieurement, ces mêmes rats recevaient une diète riche en sel, ils devenaient hypertendus même en l'absence d'hyperuricémie. Dans ce modèle animal, l'hyperuricémie mène donc à une HTA irréversible sensible au sel.¹¹

Tableau 1 Preuves démontrant un rôle causal de l'acide urique dans la survenue d'une HTA (Adapté de réf.²⁵).

Evidences expérimentales

- L'AO augmente la TA
- L'AO induit une sensibilité au sel
- L'AO aggrave la néphropathie à la ciclosporine
- L'allopurinol antagonise l'AO
- L'uricase antagonise l'AO
- L'AU induit une dysfonction endothéliale
- L'AU inhibe la NO synthétase
- L'AU stimule le système rénine-angiotensine

Evidences chez l'homme

- La plupart des patients hypertendus sont hyperuricémiques (25-75%)
- L'hyperuricémie est présente chez les patients avec un syndrome métabolique
- L'hyperuricémie augmente le RR pour développer une HTA
- Abaisser l'AU permet de réduire la TA chez les adolescents

AO : acide oxonique ; AU : acide urique ; NO : monoxyde d'azote ;
RR : risque relatif ; HTA : hypertension artérielle.

Les lésions histologiques rénales de ces rats sont semblables à celles que provoque l'HTA essentielle chez l'homme. Cette artériolosclérose peut être prévenue par l'allopurinol mais non par l'hydrochlorothiazide, qui normalise la TA sans abaisser l'AU, indiquant que l'AU et non l'HTA est le facteur causal des atteintes histologiques.⁷

Des récentes études épidémiologiques indiquent que l'AU est un facteur de risque indépendant pour l'HTA. Dans un sous-groupe de l'étude Framingham, les taux d'AU étaient un facteur prédictif indépendant de l'HTA et de la progression de celle-ci sur quatre ans.¹²

Chez les adolescents, l'association entre un taux élevé d'AU et la survenue de l'HTA est même plus frappante, avec une corrélation linéaire entre les taux sériques d'AU et les valeurs tensionnelles chez ceux référés pour une HTA essentielle nouvellement diagnostiquée.¹³

Dans une étude interventionnelle récemment publiée, portant sur 30 adolescents hyperuricémiques avec une HTA de stade I nouvellement diagnostiquée, le traitement avec l'allopurinol a permis une réduction significative de leur pression artérielle.¹⁴ La relation avec le système rénine-angiotensine a été mise en évidence dans cette étude, puisque l'activité de la rénine plasmatique était diminuée dans le groupe allopurinol, ainsi que l'index de résistance vasculaire systémique (baisse moyenne de 14%), par rapport au groupe placebo.¹⁴

hyperuricémie et insuffisance rénale aiguë

La néphropathie aiguë à l'AU est bien connue et se voit principalement chez les patients souffrant d'un syndrome de lyse tumorale. La libération rapide de nucléotides liée à la lyse cellulaire résulte en une génération importante d'AU par le foie et une augmentation rapide des taux sériques. L'hyperuricosurie résulte en une sursaturation des urines, et une obstruction de la lumière tubulaire par cristallurie avec survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA). La prévention consiste en l'administration d'allopurinol ou de rasburicase, associée à une hydratation.¹⁵ En cas d'oligo-anurie sévère, une épuration extrarénale peut se justifier pour diminuer rapidement l'AU circulant.¹⁶

Vu certaines similitudes entre la pathogenèse de la néphropathie à l'AU (activation du système RAA, augmentation de l'endothéline-1 et inhibition du système NO) et celle au produit de contraste (NPC), l'acide urique a été dosé chez 266 patients devant subir une coronarographie. Quinze pour cent des patients hyperuricémiques contre 2,9% de ceux avec un AU normal ont développé une NPC.¹⁷

hyperuricémie et progression vers l'insuffisance rénale chronique

Le rôle de l'AU dans la progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC) et dans la «néphropathie chronique à l'AU» chez les patients avec une goutte ou une hyperuricémie asymptomatique est controversé.

Jusqu'à récemment, différentes études observationnelles, non randomisées ou rétrospectives, ont eu tendance à exclure un effet bénéfique d'agents hypouricémiants dans la préservation de la fonction rénale.³

Des études récentes sur des cohortes comportant un nombre limité de patients suggèrent cependant que l'hyperuricémie induirait un moins bon contrôle de l'HTA et une aggravation de la progression de l'IRC. Deux travaux portant sur 50 et 54 patients hyperuricémiques avec une IRC démontrent un effet protecteur de l'allopurinol et une détérioration plus rapide de la fonction rénale dans le groupe non traité ou quand l'allopurinol est arrêté.^{18,19}

Deux études observationnelles récemment publiées ont démontré une augmentation du risque de développer une IRC en fonction du taux d'AU. La première étude rapporte le suivi, pendant huit ans et demi, de 13 338 patients avec une fonction rénale intacte ; leur risque de développer une maladie rénale était augmenté proportionnellement au degré d'élévation du taux plasmatique d'AU, et ceci après ajustement pour les facteurs démographiques et de risque cardiovasculaire traditionnels.²⁰

La seconde a étudié 21 475 volontaires sains, suivis prospectivement pendant en moyenne sept ans et a permis de démontrer qu'un taux élevé d'AU augmente indépendamment le risque de survenue d'une insuffisance rénale. Un taux élevé d'AU (415-530 $\mu\text{mol/l}$) était associé avec un risque doublé d'insuffisance rénale et un taux > 535 $\mu\text{mol/l}$ avec un risque triplé.¹⁵

Dans les glomérulonéphrites chroniques comme la néphropathie à IgA (la plus fréquente forme de glomérulonéphrite), l'AU pourrait avoir un rôle indépendant dans le

développement de lésions tubulo-interstitielles et contribuer à l'inflammation dans le parenchyme rénal observé chez ces patients.^{21,22}

En expérimentation animale, deux modèles de progression d'IRC ont été étudiés : le modèle du «rein restant» (remnant kidney, RK model) et le modèle de la néphropathie à la ciclosporine. Dans le modèle du rein restant, les rats subissaient une néphrectomie unilatérale et la ligature de deux des trois artères rénales controlatérales. Le groupe de rats rendus hyperuricémiques (recevant de l'acide oxonique) avait une TA plus haute, une protéinurie plus importante et une créatinine sérique plus élevée que le groupe contrôle. Au niveau histologique, ces rats développaient des lésions des artérioles afférentes, de fibrose tubulo-interstitielle, d'hypertrophie glomérulaire et de sclérose glomérulaire débutante.²³ Des résultats semblables ont été obtenus avec le modèle de néphropathie à la ciclosporine.²⁴

conclusion

De plus en plus de preuves, tant en recherche fondamentale qu'épidémiologique, indiquent que l'acide urique pourrait être un facteur pathogène dans le développement d'une HTA ou d'une insuffisance rénale. Quelques études interventionnelles à l'aide de molécules hypouricémiantes, semblent également suggérer que le traitement d'une hyperuricémie asymptomatique serait bénéfique chez des patients à risque de développer une HTA ou une insuffisance rénale. La plupart des études cliniques mentionnées n'ont étudié que des collectifs réduits de patients et sur une période limitée. L'effet de l'allopurinol pourrait également être dû, non seulement à la réduction de l'AU, mais aussi à la réduction d'agents oxydants associés à la xanthine oxydase. Une meilleure compréhension des fonctions biologiques de l'AU sur l'endothélium vasculaire (en particulier ses effets anti- et pro-oxydants) est nécessaire afin de mieux cibler d'éventuelles cibles thérapeutiques.

Actuellement, il n'y a donc pas suffisamment de données pour recommander le traitement de l'hyperuricémie asymptomatique. L'allopurinol est d'un emploi peu aisé chez certains patients, fréquemment allergisant, et peut occasionnellement précipiter un syndrome d'hypersensibilité dont l'évolution peut être fatale.

Au vu des données récentes accumulées sur l'association de l'hyperuricémie avec l'HTA et l'insuffisance rénale, des études randomisées à grande échelle semblent cependant nécessaires pour déterminer si la diminution du taux plasmatique d'AU a un bénéfice clinique sur la prévention ou le traitement de ces affections.

Bibliographie : 1 ** Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-21. 2 Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death : The Framingham heart study. *Ann Intern Med* 1999; 131:7-13. 3 Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease ? *Hypertension* 2003;41: 1183-90. 4 Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)* 2005;20:125-33. 5 Franco MC, Christofalo DM, Sawaya AL, Ajzen SA, Sesso R. Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children : Implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension* 2006;48:45-50. 6 Ejaz AA, Mu W, Kang DH, et al. Could uric acid have a role in acute renal failure ? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:16-21. 7 Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:F991-7. 8 Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int* 2004;66:1465-70. 9 Hink HU, Santanam N, Dikalov S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase : Role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1402-8. 10 Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38: 1101-6. 11 Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40:355-60. 12 Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005;45:28-33. 13 Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247-52. 14 ** Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension : A randomized trial. *JAMA* 2008;300:924-32. 15 Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2407-13. 16 Ronco C, Inguaggiato P, Bordoni V, et al. Rasburicase therapy in acute hyperuricemia and renal dysfunction. *Contrib Nephrol* 2005;147:115-23. 17 Toprak O, Cirit M, Esi E, et al. Hyperuricemia as a risk factor for contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67:227-35. 18 Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51-9. 19 Talaat KM, el-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007;27:435-40. 20 Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1204-11. 21 Myllymaki J, Honkanen T, Syrjanen J, et al. Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:89-95. 22 Wu J, Chen X, Xie Y, et al. Characteristics and risk

factors of intrarenal arterial lesions in patients with IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2005;20:719-27. 23 Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. Am J Physiol Renal Physiol 2002;283: F1105-10. 24 Mazzali M, Kim YG, Suga S, et al. Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy. Transplantation 2001;71:900-5. 25 Mene P, Punzo G. Uric acid : Bystander or culprit in hypertension and progressive renal disease ? J Hypertens 2008;26:2085-92. * à lire ** à lire absolument

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse

www.medhyg.ch

L'adresse de cet article est :

www.medhyg.ch/formation/article.php3?sid=33881