

Hyperuricémie : mise au point sur la physiopathologie

Focus on the physiopathology of hyperuricemia

Corinne Isnard Bagnis

Service de néphrologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
<corinne.bagnis@psl.aphp.fr>

Résumé. L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines chez l'homme et provient des purines alimentaires, du catabolisme des acides nucléiques cellulaires et de la purinosynthèse *de novo*. Deux tiers de l'acide urique sont éliminés par voie rénale et un dernier tiers est éliminé par voie digestive. La régulation rénale de l'acide urique est donc essentielle, mais elle est également très complexe. En effet, elle dépend de nombreux transporteurs de nature différente. La goutte résulte d'une hyperuricémie chronique, cette dernière étant secondaire à une formation accrue en acide urique au cours de maladies enzymatiques rares. Cependant, dans un grand nombre de cas, l'hyperuricémie résulte d'un défaut d'élimination rénale de l'acide urique associée (ou non) à un apport alimentaire excessif. Cette diminution peut être due à de multiples causes.

Mots clés : physiopathologie, goutte, hyperuricémie

Abstract. Uric acid is the final product of purine metabolism in humans from the purine of the food, the cellular nucleic acid catabolism and the *de novo* purinosynthesis. Two thirds of uric acid are excreted renally and one third is removed by the digestive tract. Thus, renal regulation of uric acid is essential. But it is also very complex. In fact, it depends on many different types of transporters. Gout results from chronic hyperuricemia, rarely secondary to an increased formation of uric acid. In most cases, hyperuricemia is the result of an impaired renal excretion of uric acid, associated (or not) to excessive food intake. This decrease may be due to multiple causes.

Key words: physiopathology, gout, hyperuricemia

La maladie goutteuse et ses facteurs de risque sont connus depuis Hippocrate... mais le lien entre la goutte et l'hyperuricémie, la physiopathologie de l'hyperuricémie, les causes (en particulier génétiques) de l'hyperuricémie et les liens entre les fonctions rénales et cardiaques et l'hyperuricémie sont de description beaucoup plus récente [1, 2].

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines chez l'homme, mais aussi chez les grands primates, certains reptiles et les oiseaux. Chez d'autres mammifères, les purines sont métabolisées en allantoïne. En effet, l'homme a perdu au cours de l'évolution, par deux mutations inactivatrices du gène, l'enzyme dont l'activité est l'urate oxydase. Cette modification a pu être intéressante au plan physiopathologique pour l'homme

vivant dans des conditions de stress ou de privation de nourriture, mais s'associe à l'augmentation des taux plasmatiques d'urate qui favorise la lithiase rénale et la formation de cristaux d'acide urique et d'urate de sodium. Le seuil de solubilité de l'urate de sodium dans les conditions physiologiques de pH et de concentration sodée du plasma correspond à une concentration de 420 μ moles/L en acide urique.

Le taux d'urate de sodium dépend de l'équilibre entre l'acide urique apporté par l'alimentation, formé par l'organisme et son élimination par voie rénale et digestive.

On appelle pool miscible de l'acide urique, la quantité de l'acide urique échangeable de l'organisme qui varie de 600 à 1 600 mg. Près de 650 mg d'acide urique s'échangent chaque jour. L'homme a un pool d'acide urique deux fois supérieur à celui de la femme qui, sous l'effet des oestrogènes, a une élimination urinaire de l'acide urique supérieure.

Tirés à part : C. Isnard Bagnis

Comment se forme l'acide urique ?

L'acide urique n'est pas ingéré. Il est produit par le foie après catabolisme des purines alimentaires ou endogènes, métabolisme des acides nucléiques cellulaires et purinosynthèse *de novo*. L'ensemble de ces voies alimente le pool miscible de l'acide urique. Les purines endogènes et alimentaires constituent respectivement 2/3 et 1/3 de l'acide urique entrant (figure 1).

La purinosynthèse de novo

C'est la synthèse de molécules puriniques à partir de composés non puriniques qui a principalement lieu dans les cellules hépatiques avec pour objectif la création d'acides ribonucléiques et désoxyribonucléiques. Elle nécessite l'action de plusieurs enzymes. La voie de sauvetage de la purinosynthèse est activée si les acides nucléiques générés ne sont pas utilisés aboutissant à la récupération de l'hyxanthine et la guanine grâce à l'action de l'hypoxanthine-ganosine pyrophosphoribosyl transférase (HGPRT)

Les purines alimentaires

Les facteurs alimentaires pouvant moduler l'uricémie en apportant des précurseurs de l'acide urique sont la consommation de bière (y compris sans alcool qui contient de la guanosine), d'alcools forts, de sodas sucrés contenant du fructose, de viande ou de fruits de mer

de façon excessive. Le fructose augmente l'uricémie au cours de sa phosphorylation par la fructokinase qui génère de l'AMP précurseur de l'acide urique et par le biais de l'hyperinsulinisme [3, 4]. Le métabolisme de l'alcool augmente également la production d'AMP, mais il augmente en outre l'acide lactique qui a une activité anti-uricosurique [5]. Les apports en produits laitiers allégés, vitamine C et en café ont tendance à diminuer l'uricémie. Les apports alimentaires sont à l'origine de la synthèse d'environ 40 % de l'acide urique [2-6].

Comment est éliminé l'acide urique ?

Aucun tissu humain n'a la capacité de métaboliser l'acide urique. L'acide urique est donc éliminé par voies rénale et digestive. L'acide urique est donc éliminé pour environ 70 % par le rein et pour 30 % par voie digestive.

Élimination digestive

L'acide urique entre dans l'intestin par voie passive. Les bactéries intestinales peuvent dégrader l'acide urique, cette uricolyse intestinale étant responsable d'environ 1/3 de l'élimination d'urate. Dans les conditions normales, l'acide urique est totalement dégradé dans les selles [2].

Élimination rénale

Le rein est responsable de l'élimination des 2/3 d'acide urique restant. La régulation rénale de l'urate est

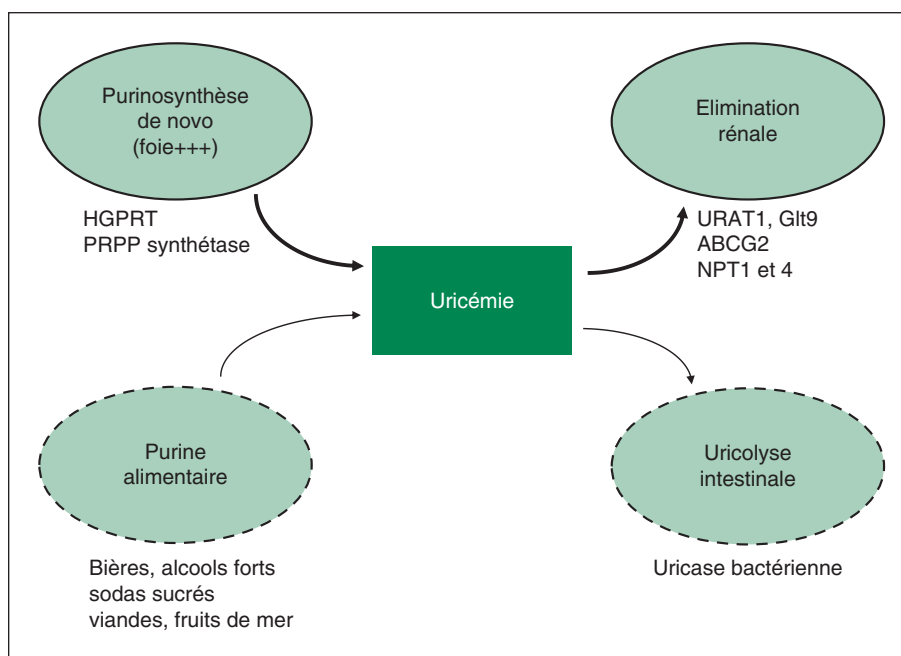


Figure 1. Régulation de l'uricémie [2]. Glut9 : glucose transporter 9 ; HGPRT : hypoxanthine-guanosine phosphoribosyltransférase ; NPT 1 et 4 : sodium dependent phosphate transporter 1 et 4 ; PRPP : phosphoribosyl-purophosphate ; Urat1 : urate transporter 1.

Tableau 1. Principales causes des hyperuricémies [1].

Augmentation de la production de l'acide urique
Idiopathique Déficit enzymatique avec accélération de synthèse des purines Apport alimentaire excessif en purines Augmentation du métabolisme des purines (syndromes myélo/lymphoprolifératifs, psoriasis) Déficit enzymatique avec accélération de la synthèse des purines (syndrome de Lesh Nyhan ou déficit en HGPRT) Accélération de la dégradation de l'ATP (maladies de stockage du glycogène. . .) Chimiothérapies
Diminution de l'excrétion de l'acide urique
Néphropathie hyperuricémique familiale Maladie rénale chronique (par réduction de la masse fonctionnelle) Inhibition de la sécrétion tubulaire d'urates (acidose lactique, acidocétose, pré éclampsie, salicylates à faible dose, thiazidiques, ciclosporine. . .) Augmentation de la réabsorption tubulaire d'urates (déshydratation, diurétiques, résistance à l'insuline) Mécanisme inconnu (exposition au plomb, HTA, hyperparathyroïdie, beryllose)

complexe, réalisant un modèle à 4 compartiments avec une étape de filtration glomérulaire, une étape de réabsorption tubulaire présécrétoire, une étape de sécrétion, une étape en fin de réabsorption tubulaire postsécrétoire. Les trois dernières étapes ont lieu dans le tubule proximal [7].

L'acide urique n'est que très peu lié aux protéines. Il est donc disponible pour être filtré. La clairance rénale de l'acide urique n'est que de 7 à 12 % de la charge filtrée, ce qui indique qu'il existe une réabsorption nette de 90 % de la charge filtrée. La majorité de la charge filtrée est donc réabsorbée dans le tubule proximal puis sécrétée dans le segment S2 et réabsorbée dans le segment S3.

Les mécanismes moléculaires présidant à ces phénomènes sont incomplètement connus, mais impliquent de nombreux transporteurs tubulaires dont ceux de la famille OAT (*organic anion transporter*) comme URAT1, OAT1 et 3 et de la famille des transporteurs glucidiques comme Glut9, ou enfin comme ABCG2 et NTP1 et 4. Les médicaments uricosuriques disponibles inhibent l'activité de URAT1. Des études ont montré que certains polymorphismes de ces transporteurs sont associés à une partie de la variance de l'uricémie dans la population.

Cause d'hyperuricémie et de goutte

L'hyperuricémie dépend donc de facteurs génétiques et diététiques, sauf dans de rares cas d'enzymopathies familiales ou dans les syndromes prolifératifs.

Dans 90 % des cas, l'hyperuricémie est secondaire à une altération de l'élimination rénale de l'acide urique

associée ou non à un apport excessif en purines. La diminution de l'élimination rénale de l'acide urique est secondaire à des causes multiples : génétiques, vieillissement, maladie rénale, alimentation, médicaments (*tableau 1*).

Le risque de goutte augmente de façon parallèle au taux plasmatique d'acide urique. Il est estimé à 0,01 % pour un taux d'acide urique inférieur à 420 $\mu\text{mol/L}$, et 4,9 % si elle dépasse 540 $\mu\text{mol/L}$.

Les deux enzymopathologies pouvant être responsables d'hyperuricémie et d'hyperuricémie majeures sont deux maladies génétiques récessives liées à l'X. Elles sont dues soit à un déficit complet ou partiel de l'activité enzymatique HGPRT (maladie de Lesch-Nyhan) soit à une activité accrue en PRPP synthétase ou encore à un déficit en glucose-6-phosphate (glycogénose de type 1 ou maladie de Von Gierke).

Conclusion

La goutte est une pathologie douloureuse dont l'impact sur la qualité de vie est important. La fréquence de la goutte a augmenté ces dernières décennies et plusieurs facteurs de risques ont été identifiés, hyperuricémie, facteurs alimentaires, génétiques, insuffisance rénale. . . Les mécanismes conduisant à cette pathologie sont complexes et font intervenir plusieurs éléments. Cependant, il est possible de traiter/prévenir la maladie grâce à des traitements non pharmacologiques et des règles hygiéno-diététiques comme la perte de poids, des modifications d'habitudes alimentaires, ainsi que grâce à des traitements médicamenteux [8].

Liens d'intérêts : aucun.

Références

1. Chalès G. De l'hyperuricémie à la goutte : épidémiologie de la goutte. *Rev Rhuma* 2011 ; 78 : S109-S115.
2. Ea HK. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. *Rev Rhuma* 2011 ; 78 : S103-S108.
3. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men : prospective cohort study. *BMJ* 2008 ; 336 : 309-12.
4. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men : a prospective study. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 2049-55.
5. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, *et al.* Alcohol intake and risk of incident gout in men : a prospective study. *Lancet* 2004 ; 363 : 1277-81.
6. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, *et al.* Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1093-103.
7. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1791-9.
8. Richette P. Goutte : mise en place et suivi du traitement hypouricémiant. *Rev Rhuma* 2011 ; 78 : S142-S147.