

## American Society of Nephrology : La semaine des maladies du rein de 2011

### Le taux sérique d'acide urique apparaît de plus en plus comme un facteur de risque précis de maladie cardiovasculaire, de néphropathie et de décès

**Philadelphie** - Selon les données présentées dans le cadre de la Semaine des maladies du rein de 2011, l'hyperuricémie est une anomalie soignable, mais aussi un marqueur biologique important des néphropathies et des maladies cardiovasculaires. Des chercheurs ont en effet relié l'hyperuricémie à des néphropathies évolutives, à une hausse des taux d'accidents cardiovasculaires et à des décès. Or ces liens ont résisté à une analyse tenant compte des maladies concomitantes. En outre, une étude a permis d'objectiver une hausse du risque de mortalité encore plus marquée chez les patients à la fois hyperuricémiques et goutteux. Le lecteur trouvera dans ce rapport des données qui viennent confirmer l'intérêt du dépistage de l'hyperuricémie et de la mise en place d'interventions efficaces pour la contrer.

#### Le taux sérique d'acide urique : un marqueur biologique utile

Le traitement des cas d'hyperuricémie symptomatique est certes une pratique courante, mais de nouvelles données probantes ont consolidé le lien déjà établi entre l'hyperuricémie et un dysfonctionnement évolutif des organes cibles, même chez les patients asymptomatiques. Les abondantes données selon lesquelles l'hyperuricémie est un marqueur biologique utile et un facteur de risque possiblement soignable d'anomalies de la fonction rénale, d'accidents cardiovasculaires et de décès se sont encore enrichies grâce aux quatre nouvelles études présentées dans le cadre de la Semaine des maladies du rein.

« Des chercheurs ont fait le rapprochement entre l'hyperuricémie et des néphropathies chroniques et l'hypertension. Elle se voit souvent aussi dans les cas de syndrome métabolique. Des données

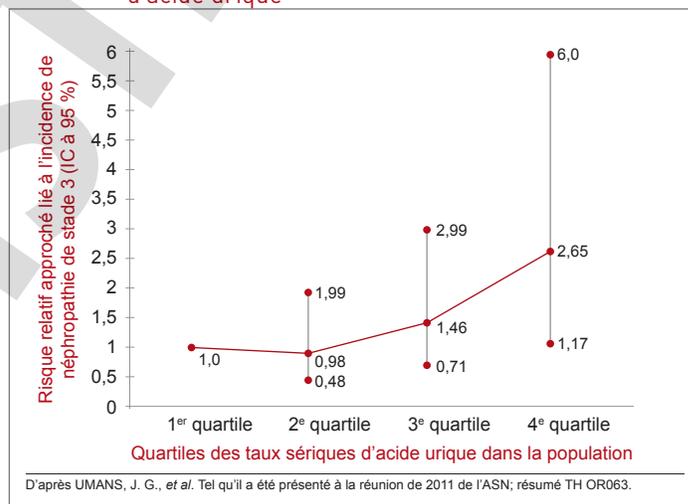
recueillies récemment portent à croire que des variations cumulatives des taux sériques d'acide urique pourraient être des révélateurs plus sensibles que la créatininémie sérique pour détecter une altération de la fonction rénale qui s'aggrave », a déclaré le Dr Jason G. Umans, Ph. D., de l'Institut de recherche en santé MedStar, du Centre des sciences clinique et translationnelle des universités de Georgetown et Howard, de Washington, D.C.

recueillies récemment portent à croire que les variations cumulatives des taux sériques d'acide urique pourraient être des révélateurs plus sensibles que la créatininémie sérique pour détecter une altération de la fonction rénale qui s'aggrave », a déclaré le Dr Jason G. Umans, Ph. D., de l'Institut de recherche en santé MedStar, du Centre des sciences clinique et translationnelle des universités de Georgetown et Howard, de Washington, D.C.

Le Dr Umans et ses collaborateurs ont mené une étude expressément conçue pour évaluer la valeur pronostique de l'hyperuricémie dans les cas de néphropathie chronique. Pour ce faire, ils ont suivi durant cinq ans 2896 sujets qui, au départ, étaient indemnes d'hyperalbuminurie ou dont la fonction rénale ne présentait pas d'anomalies majeures. Ces sujets ont été recrutés au sein de l'effectif de l'étude intitulée *Strong Heart Family Study*, qui est composé de 3665 adultes amérindiens. Cette population, où l'incidence de diabète, d'obésité (IMC supérieur à 30) et d'hypertension se chiffre à 23 %, à 57 % et à 33 %, respectivement, fait souvent l'objet de recherches sur les facteurs de risque modifiables en raison du risque élevé de maladie cardiovasculaire qui pèse sur elle. Après stratification en fonction des taux sériques d'acide urique répartis en quartiles, le risque relatif approché (RRA; *odds ratio*) de néphropathie chronique de stade 3 dans le quartile des valeurs les plus élevées correspondait à plus du double de celui obtenu dans le quartile des valeurs les plus faibles.

Selon le Dr Umans, s'il est vrai que ce groupe était aussi celui où l'incidence d'obésité et de diabète était la plus élevée, l'hyperuricémie est néanmoins demeurée un facteur de risque indépendant après vérification de ces facteurs (Figure 1).

**FIGURE 1 | Risque relatif approché (*odds ratio*) de néphropathie chronique de stade 3 : quartiles des taux sériques d'acide urique**



La mortalité a servi de paramètre d'évaluation dans une autre étude. Y ont participé 80 patients âgés dont l'état était stable sur le plan clinique, mais qui présentaient de nombreux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, y compris l'hypertension (83 %) et le diabète (35 %). Ces patients ont été répartis en deux groupes selon que leur taux sérique d'acide urique était supérieur ou inférieur à la valeur médiane, soit 5,85 mg/dL. La comparaison des taux de mortalité au sein de ces deux groupes a fait ressortir des écarts saisissants.

« Le taux de mortalité était plus de deux fois plus élevé dans le groupe de sujets ayant un taux sérique d'acide urique supérieur à la valeur médiane [70 % vs 32,5 %;  $p = 0,001$ ]. Au terme d'une analyse de régression logistique ayant tenu compte de l'âge, du sexe, de l'indice de comorbidité de Charlson, des antécédents d'insuffisance cardiaque, de la créatininémie sérique, de l'eGFR et du taux sérique d'acide urique, nous avons constaté que seuls ce dernier et l'âge étaient reliés à la mortalité de manière indépendante », a affirmé le

Le taux de mortalité était plus de deux fois plus élevé dans le groupe de sujets ayant un taux sérique d'acide urique supérieur à la valeur médiane.

D<sup>r</sup> Manuel M. Heras, du Département de néphrologie de l'Hôpital général de Ségovie, en Espagne (Tableau 1).

**TABLEAU 1 | Comparaison des variables entre les groupes – taux sérique d'acide urique médian**

	Groupe 1 : taux sérique d'acide urique < 5,85; n = 40	Groupe 2 : taux sérique d'acide urique > 5,85; n = 40	Valeur de p
Taux sérique d'acide urique au départ (mg/dL)	4,77 ± 0,86	7,45 ± 1,27	0,000
Créatininémie (mg/dL)	1,15 ± 0,45	1,46 ± 0,51	0,005
eGFR (mL/min/1,73 <sup>2</sup> )	56,94 ± 15	45,60 ± 16	0,001
Mortalité à 5 ans	32,5 %	70 %	0,001

D'après HERAS, M. M., *et al.* Tel qu'il a été présenté lors de la réunion de 2011 de l'ASN; résumé PUB180.

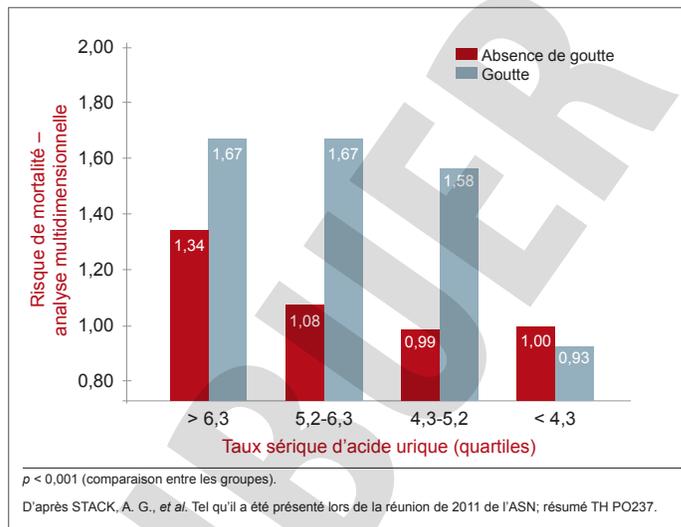
La mortalité a également été évaluée dans une cohorte états-unienne beaucoup plus grande composée de 15 773 sujets âgés de plus de 20 ans ayant participé à la troisième phase de l'étude intitulée *National Health and Nutrition Examination Study* et considérée comme représentative de la population adulte des États-Unis. Les chercheurs ont étudié le taux sérique d'acide urique et les cas de goutte diagnostiqués par un médecin en regard de la fonction rénale après stratification de cette dernière selon l'eGFR (moins de 60 mL/min, de 60 à 90 mL/min ou plus de 90 mL/min). Ils ont ensuite calculé la mortalité toutes causes confondues et la mortalité d'origine cardiovasculaire d'après le taux sérique d'acide urique et l'eGFR au fil du temps.

Au terme d'une période de suivi de 10 ans dans cette population, la mortalité toutes causes confondues se chiffrait à 9,7 %, les maladies cardiovasculaires étant incriminées dans près de la moitié des cas de décès (4,4 %). Les chercheurs ont établi un lien entre la goutte et une hausse significative de 30 % (RRA : 1,3; IC à 95 % : de 1,03 à 1,65) du risque de mortalité toutes causes confondues et une augmentation de 50 % de la mortalité d'origine cardiovasculaire (RRA : 1,5; IC à 95 % : de 1,08 à 2,07) après ajustement en fonction de l'âge et des facteurs de risque connus de maladie cardiovasculaire. Notons toutefois que cette augmentation du risque s'est manifestée uniquement chez les patients dont l'eGFR était inférieure à 90 mL/min (donc ceux des deux groupes dont la fonction rénale était la plus affaiblie). De plus, chaque augmentation de 1 mg/dL du taux sérique d'acide urique mesurée chez les patients dont l'eGFR était inférieure à 90 mL/min s'accompagnait d'une hausse du risque de mortalité toutes causes confondues et de mortalité d'origine cardiovasculaire de 12 % et de 10 %, respectivement (Figure 2).

« Lorsque nous nous sommes attardés à la présence de la goutte en la mettant en relation avec les quartiles de taux sériques d'acide urique, nous avons constaté une forte augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues », a déclaré le D<sup>r</sup> Austin G. Stack, du Centre régional des maladies du rein, de l'Hôpital général Letterkenny, à Donegal, en Irlande. « C'est chez les patients à la fois hyperuricémiques et goutteux que le risque était le plus élevé, même si les deux affections se sont révélées des facteurs de risque indépendants d'une hausse de la mortalité ».

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2011. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MC</sup>

**FIGURE 2 | Mortalité toutes causes confondues**



Une quatrième étude, réalisée au Japon, a servi à examiner le lien entre l'eGFR et le taux sérique d'acide urique chez 16 796 patients s'étant prêtés à la mesure de ces paramètres à deux reprises au cours d'une période de 10 ans. Après ajustement en fonction de l'âge, du sexe et de l'eGFR calculée au départ, les chercheurs ont effectivement établi un lien étroit entre ces deux paramètres de sorte qu'une variation dans l'une ou l'autre direction (en plus ou en moins) était suivie d'une modification de l'autre variable. De l'avis de l'investigateur principal, le D<sup>r</sup> Kunitoshi Iseki, de l'Hôpital universitaire des Ryukyus, d'Okinawa, au Japon, le taux sérique d'acide urique n'est pas seulement un bon critère de substitution pour la fonction rénale, mais « ces résultats laissent suggérer que le maintien du taux sérique d'acide urique à l'intérieur des limites de la normale est important pour conserver une eGFR normale ».

Lorsque nous nous sommes attardés à la présence de la goutte en la mettant en relation avec les quartiles de taux sériques d'acide urique, nous avons constaté une forte augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues.

### Conclusion

À la lumière des nouvelles données, la prévention de l'hyperuricémie présente un intérêt évident pour la prophylaxie des néphropathies. Elle offre également de grandes possibilités du côté de la réduction des accidents cardiovasculaires et de la mortalité, deux issues intimement liées à l'altération de la fonction rénale. En définitive, les données faisant un rapprochement entre l'hyperuricémie et une forte mortalité toutes causes confondues apportent des arguments extrêmement convaincants plaidant en faveur de la mesure systématique des concentrations d'acide urique chez les patients particulièrement exposés et de l'instauration d'un traitement au besoin. ●