



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Article original

# La réponse rénale aux variations de l'uricémie est différente chez les patients goutteux comparativement aux sujets sains<sup>☆</sup>

Sha Liu<sup>a,\*</sup>, Fernando Perez-Ruiz<sup>b</sup>, Jeffrey N. Miner<sup>a</sup><sup>a</sup> Service de biologie, Ardea Biosciences Inc., 9390, Towne Centre Drive, CA 92121 San Diego, CA, États-Unis<sup>b</sup> Hôpital universitaire Cruces, Biocruces Health Research Institute, and Basque Country University, 48903 Biscaye, Espagne

## INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 9 avril 2016

Disponible sur Internet le 15 juillet 2017

Mots clés :

Goutte

Taux sérique d'acide urique

Fraction d'excrétion de l'acide urique

## R É S U M É

**Objectif.** – Le but de ce travail était de déterminer si un changement du taux sérique d'acide urique (AUs) entraînait une modification de la fraction d'excrétion de l'acide urique (FEAU) et si une réponse rénale différente était observée chez les patients atteints de goutte par rapport aux sujets sains.

**Méthodes.** – La FEAU a été calculée sur la base d'études déjà publiées et de quatre essais de phase I portant sur des sujets sains et/ou des patients goutteux, avant et après un traitement visant à réduire ou augmenter le taux d'acide urique dans le sang. Les traitements comprenaient des inhibiteurs de la xanthine oxydase ayant pour rôle de réduire l'AUs ainsi que des injections d'acide urique et un régime riche en purines pour augmenter l'AUs. Des tracés illustrant la FEAU et l'AUs avant et après traitement ont été réalisés. Pour les essais de phase I, le pourcentage de variation de la FEAU pour chaque modification de l'AUs en mg/dL a été calculé séparément pour les sujets sains et les patients goutteux, puis comparé à l'aide du test *t* de Student.

**Résultats.** – L'analyse des données publiées et celles des essais cliniques de phase I montre que la modification de l'AUs par un mécanisme non rénal entraîne une variation de la FEAU. On retrouve un changement de plus grande ampleur chez les sujets ayant une FEAU initiale élevée comparativement aux patients goutteux. La quantité d'urate excrété est plus importante chez les sujets sains que chez les patients goutteux lorsque la charge urique filtrée est physiologique ; toutefois, cette différence disparaît lorsque la charge filtrée est réduite à ~ 5000 mg/24 h.

**Conclusion.** – Ces observations sont cohérentes avec le système de réabsorption de l'urate moins saturé chez les patients goutteux comparativement aux sujets sains, avec pour conséquence une rétention élevée de l'acide urique. Des analyses supplémentaires pourraient permettre de découvrir les mécanismes responsables de l'étiologie de l'hyperuricémie ou de la goutte.

© 2017 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

## 1. Introduction

La quantité d'acide urique dans le corps dépend de la synthèse endogène, de l'apport nutritionnel en bases puriques et de l'excrétion tandis que la concentration sérique d'acide urique est fonction de l'équilibre entre la production et l'excrétion de l'acide urique. La synthèse endogène représente environ les deux tiers de la production de purine et l'apport nutritionnel en représente un tiers [1,2]. L'acide urique est en grande partie excrété par les reins

(70%), le reste (30%) étant éliminé par l'intestin [1,3]. L'acide urique plasmatique est librement filtré au niveau glomérulaire. Chez le sujet sain, approximativement 90 % de l'urate filtré est réabsorbé dans le tubule contourné proximal et environ 10 % est excrété dans l'urine [1,2].

La goutte est déclenchée par l'hyperuricémie qui est définie comme une concentration sérique d'acide urique (AUs) supérieure à 6,8 mg/dL [4,5]. Une hyperuricémie prolongée peut entraîner la précipitation de cristaux d'urate monosodique dans les structures musculosquelettiques et autres tissus à l'origine d'une réaction inflammatoire chronique, de crises de goutte aiguës et d'un possible arthrite chronique accompagnée de dommages articulaires et de tophus déformants [4,5]. L'hyperuricémie résulte principalement (dans 80 à 90 % des cas) d'une excrétion rénale diminuée d'acide urique, le régime alimentaire et la production excessive d'urate étant des facteurs importants de contribution à une hyperuricémie

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.04.007>.

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [liusha168@gmail.com](mailto:liusha168@gmail.com) (S. Liu).<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2017.07.011>

1169-8330/© 2017 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

chez environ 10 à 20 % des sujets [6]. La combinaison de ces deux mécanismes peut toutefois être retrouvée chez un même individu [7].

La fraction d'excrétion de l'acide urique (FEAU) est définie comme le pourcentage d'acide urique filtré par les reins et excrété dans l'urine. Il a été démontré que la FEAU influence le taux sérique d'AU, une FEAU élevée étant corrélée à un faible taux sérique d'AU chez les sujets ne souffrant d'aucune insuffisance rénale. La plupart des études publiées ont observé des changements dans la prise en charge par le rein de l'acide urique lorsque les taux sériques de l'AU sont modifiés, mais toutes n'ont pas systématiquement calculé ou rapporté la FEAU [8–11]. Dans le cadre de notre travail, nous avons mené une analyse complémentaire des résultats de ces précédentes études afin de mesurer la FEAU. De plus, nous rapportons et comparons la réponse rénale aux variations de l'AUs chez des sujets sains et des patients goutteux traités par un inhibiteur de la xanthine oxydase (IXO) au cours d'essais cliniques de phase I. Ce travail avait pour objectif de déterminer :

- si la variation de l'AUs modifie la FEAU et ;
- si la réponse rénale diffère chez les patients atteints de goutte comparativement aux sujets sains.

## 2. Méthodes

### 2.1. Analyse complémentaire des études précédentes

Parmi les quatre études précédentes ayant rapporté des changements dans la prise en charge par le rein de l'acide urique lorsque le taux d'AUs était modifié, une rapportait la FEAU, et une rapportait uniquement la clairance de l'acide urique, tandis que les deux autres études disposaient de données suffisantes pour permettre le calcul de la FEAU. La FEAU est calculée en divisant la clairance de l'acide urique par la clairance de l'inuline ou de la créatinine. Berliner et al. [8] ont injecté de l'acide urique chez des sujets sains afin d'augmenter le taux plasmatique d'acide urique et ont rapporté le taux d'urate excrété et le taux d'urate filtré. La FEAU a été calculée en divisant l'urate excrété par l'urate filtré. Khosravan et al. [9] ont abaissé les taux d'AUs chez des sujets sains en leur administrant pendant 14 jours des doses croissantes de fébuxostat, un inhibiteur de la XO, puis ont rapporté la clairance de l'acide urique sans la clairance de l'inuline ou de la créatinine. En supposant l'absence de modification du débit de filtration glomérulaire au cours de l'étude, la variation de la clairance de l'acide urique doit donc suivre celle de la FEAU. Nugent et Tyler [10] ont augmenté la concentration d'AUs chez des sujets sains par un régime riche en purine ou la prise d'acide ribonucléique (ARN) en gélules, tandis que les patients atteints de goutte ont été analysés sans modification de leurs habitudes alimentaires. Aucun calcul n'a été nécessaire puisque les résultats ont été rapportés sous la forme du rapport entre la clairance de l'acide urique ( $C_U$ ) et celle de l'inuline ( $C_{IN}$ ), ce qui correspond à la FEAU. Puig et al. [11] ont augmenté le taux d'AUs chez des sujets sains en leur administrant des gélules d'ARN par voie orale, et ont diminué la concentration sérique d'acide urique chez des sujets sains et goutteux par l'intermédiaire d'un inhibiteur de la XO, l'allopurinol. Le taux d'acide urique dans le sang et les urines et la clairance de la créatinine ont été rapportés. Pour le calcul de la FEAU, la clairance de l'acide urique a tout d'abord été mesurée en divisant le taux d'acide urique dans les urines par le taux d'AUs (après conversion des unités) ; la clairance de l'acide urique a ensuite été divisée par la clairance de la créatinine ce qui permettait d'obtenir la FEAU.

### 2.2. Analyse des essais de phase I

Les participants ayant terminé l'une des quatre études de phase I/II et dont on connaissait l'AUs et la FEAU au départ puis à 7 jours, ont été inclus dans cette analyse. Aucun d'entre eux ne prenait de diurétiques. Il a été administré chez tous les participants un inhibiteur de la XO à raison d'une prise par jour pendant 7 jours. Les sujets sains ont reçu du fébuxostat 40 ou 80 mg et les patients goutteux du fébuxostat 40 ou 80 mg ou de l'allopurinol 300 mg. Les sujets sains d'âge  $\geq 18$  et  $\leq 45$  ans, avaient un indice de masse corporelle  $\geq 18$  et  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>, et un taux d'AUs  $\geq 5$  mg/dL. Les patients goutteux étaient âgés de 18 à 80 ans, avec un diagnostic de goutte et un taux d'AUs  $\geq 8$  mg/dL. Le diagnostic de goutte était basé sur les critères de l'Association américaine contre le rhumatisme pour la classification de l'arthrite aiguë dans la goutte primitive [12].

Le recueil urinaire et sanguin a été effectué à des heures précises pendant une période de 24 heures, pour la mesure de l'AUs, la créatinine sérique, la concentration urinaire de l'acide urique et de la créatinine. Le dosage de l'acide urique et de la créatinine a été réalisé par méthode enzymatique standard. Le recueil des échantillons a été effectué pendant 24 heures le jour 1 (au départ) puis le jour 7. La FEAU a été calculée en divisant la clairance de l'urate ( $CL_{UR}$ ) par la clairance de la créatinine ( $CL_{Cr}$ )  $\times 100$ , à partir des urines recueillies pendant 24 heures. Des diagrammes ont été réalisés afin de représenter la FEAU modifiée par rapport à la FEAU initiale, la FEAU par rapport à l'AUs puis l'excrétion de l'acide urique dans les urines par rapport à la charge urique filtrée. L'excrétion de l'acide urique dans les urines (mg) est la quantité d'acide urique excrétée dans les urines en 24 heures. La charge urique filtrée (mg/min) est calculée à partir du débit de filtration glomérulaire (mL/min, estimé par la  $CL_{Cr}$ )  $\times$  AUs (mg/mL). La modification de la FEAU selon la variation de l'AUs en mg/dL a été calculée séparément pour les sujets sains et les patients goutteux, et les résultats comparés à l'aide du test t de Student.

### 2.3. Rôle de la source de financement

Une subvention a été accordée par Ardea Biosciences/AstraZeneca. Sous la direction des auteurs, un soutien rédactionnel a été apporté par Tom Claus de PAREXEL et financé par AstraZeneca.

## 3. Résultats

### 3.1. Analyse des données publiées

Nous avons analysé la FEAU ou la clairance de l'acide urique à partir de quatre études publiées puis comparé la FEAU ou la clairance de l'acide urique par rapport aux taux sériques (AUs) ou plasmatiques (AUp) de l'acide urique dans chaque étude (Fig. 1). Comme attendu, les patients goutteux participant à ces études avaient une FEAU globalement moins élevée au départ que celle des sujets sains. Pour l'ensemble des études, les résultats ont montré l'existence d'un lien direct entre les variations de l'AUs (ou de l'AUp) et celles de la FEAU. Lorsque l'AUs est augmenté après un régime riche en purines ou l'injection d'acide urique, la FEAU augmente. Inversement, lorsque l'AUs est abaissé, la FEAU est réduite. Cette constatation a été observée chez tous les sujets/groupes, à l'exception d'un des 11 groupes de l'étude Khosravan [9], pour lequel la réduction de l'AUs par fébuxostat 160 mg s'est accompagnée d'une augmentation de la clairance de l'acide urique (Fig. 1D). Si les données permettant de comparer les patients atteints de goutte et les sujets sains restent limitées, elles semblent mettre en évidence une différence de la pente de réponse (Fig. 1C) [11]. Cette différence observée entre les patients goutteux et les sujets

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8743365>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8743365>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)