



Avancées récentes dans la physiopathologie de l'hyperuricémie et de la goutte

Rev Med Suisse 2007 ; 3 : 720-4

A. So

Pr Alexander So
Service de rhumatologie,
médecine physique et rééducation
Département de médecine
CHUV, 1011 Lausanne
AlexanderKai-Lik.So@chuv.ch

Recent advances in the pathophysiology of hyperuricemia and gout

Gout is due to the formation and tissue deposition of MSU crystals. Hyperuricemia promotes crystal formation and results from the disequilibrium between the synthetic and elimination rates of uric acid. Recent studies have elucidated the mechanisms of renal handling of uric acid by specific transporters (URAT1 and OAT) which play a role in uric acid excretion.

MSU crystals provoke inflammation by activating leukocytes to produce inflammatory cytokines. One mechanism is through the TLR2 and TLR4 receptors, which form part of the innate immune system. MSU crystals can also activate a protein complex called the inflammasome, which in turn activates IL-1 processing to yield the secreted mature form of IL-1 β . The inflammatory effects of MSU can be blocked by IL-1 inhibitors. These advances could provide new targeted therapeutic approaches to treat hyperuricemia and gout.

La formation et le dépôt des cristaux de monosodium urate (MSU) provoquent l'inflammation de la goutte. L'hyperuricémie favorise cette formation et s'explique par un déséquilibre entre la synthèse et l'élimination d'acide urique. La physiologie de l'excrétion rénale d'acide urique est mieux connue avec l'identification des transporteurs rénaux d'acide urique (URAT1 et les OAT).

Les cristaux de MSU activent les leucocytes par les récepteurs TLR2 et TLR4, décrits auparavant comme les récepteurs du système immunitaire inné. Les cristaux sont aussi capables d'une activation directe du complexe intracellulaire qui s'appelle l'inflammasome. Ce complexe est responsable du clivage de pro-IL-1 β en IL-1 β mature. La sécrétion d'IL-1 induit les effets inflammatoires qui sont inhibés par les antagonistes d'IL-1. Ces progrès physiopathologiques ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques de l'hyperuricémie et de la goutte.

INTRODUCTION

La goutte est un accès inflammatoire aigu secondaire aux dépôts de cristaux d'acide urique sous forme de MSU (monosodium urate) dans les tissus. Un accès de la goutte se caractérise par les signes classiques de l'inflammation aiguë, typiquement dans une articulation comme la première métatarsophalangienne (MTP), mais cette inflammation peut également surgir dans tout tissu où le MSU est déposé, comme on l'observe dans la goutte tophacée. L'acide urique est le produit final de la voie métabolique des purines chez l'homme et, normalement, il est soluble dans le plasma. Cependant, cette solubilité est rapidement en excès dans l'hyperuricémie, raison de la formation de cristaux capables de provoquer une réponse inflammatoire leucocytaire. Cet article résumera les progrès récents dans la compréhension du métabolisme de l'acide urique, ainsi que les mécanismes qui induisent l'inflammation après le dépôt de MSU.

BREF RAPPEL

L'acide urique est le produit final de la voie métabolique des purines. L'adénine et la guanine sont des éléments essentiels pour la synthèse de l'acide nucléique quand ils se sont convertis en ribonucléosides et ribonucléotides. Ces deux dernières molécules sont des précurseurs de l'ARN, l'ADN et l'AMP cyclique. Donc la synthèse des purines est une activité cellulaire essentielle et présente dans toute cellule de l'organisme. Durant l'état où il y a une augmentation de la prolifération cellulaire, comme une leucémie ou après une chimiothérapie, il y a une augmentation de la synthèse de l'acide urique. La voie métabolique est résumée dans la **figure 1** et démontre que l'oxydase de xanthine joue un rôle clé dans cette voie métabolique. Elle est responsable de la conversion de la xanthine en acide urique. Cet enzyme se localise principalement dans le foie et dans l'intestin grêle, sites de synthèse de la majorité de l'acide urique circulant.

Une différence entre les grands primates et les autres mammifères est l'absence de l'enzyme uricase chez le premier groupe. Cet enzyme convertit l'acide

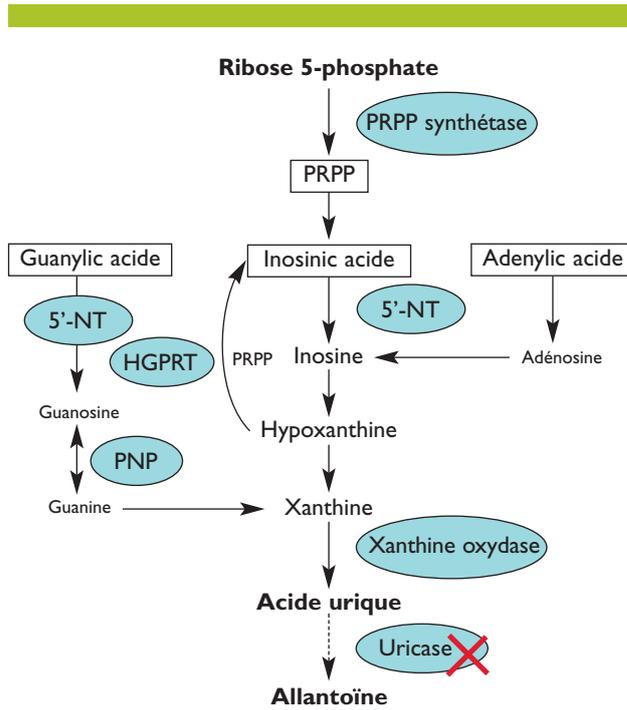


Figure 1. Voie métabolique des purines et synthèse de l'acide urique

La conversion d'acide urique en allantoïne est absente chez les primates, en raison d'une mutation d'uricase. Les enzymes principaux impliqués sont indiqués.

PRPP: phosphoribosyl pyrophosphate.
PNP: purine nucléoside phosphorylase.
5'-NT: 5' nucléotidase.
HGPRT: hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase.

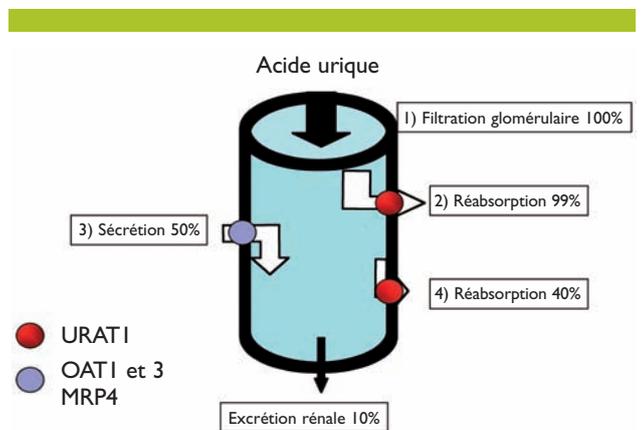
urique en allantoïne, qui est beaucoup plus soluble dans le plasma. En l'absence d'uricase chez l'homme, la concentration plasmatique d'acide urique est plus élevée que chez les autres mammifères et le maintien d'un taux stable reflète une balance délicate entre la synthèse de l'acide urique et son élimination. L'acide urique est un acide faible avec un pH de 5,75 et existe principalement dans le plasma sous forme ionisée. Chez l'homme, 98% d'acide urique se trouve sous sa forme de MSU. Lorsqu'on dépasse la solubilité plasmatique, qui se trouve aux alentours de 420 $\mu\text{mol/l}$, il y a une formation de cristaux de MSU, éléments qui entraînent l'inflammation de la goutte.

L'élimination d'acide urique passe principalement par les reins et la voie urinaire est responsable de l'excrétion d'environ deux tiers de l'acide urique journalier chez l'homme. L'autre tiers passe par le tube digestif. Après un processus de filtration dans les glomérules, la réabsorption et la sécrétion sont toutes les deux impliquées dans la régulation du transport rénal. Environ 10% de l'acide urique filtré est finalement retrouvé dans les urines. Durant ces dernières années, notre compréhension de la physiologie rénale d'acide urique s'est améliorée et un nombre élevé de transporteurs de l'acide urique rénal sont maintenant identifiés.¹ Le transporteur URAT1 est un exemple. Il est membre d'une famille de transporteurs d'ions organiques et se trouve sur la surface apicale des cellules tubulaires

rénales. Dans le syndrome de l'hyperuricémie rénale familiale, les mutations de ce transporteur induisent une excrétion augmentée de l'acide urique par les reins qui peut entraîner une lithiase rénale à l'acide urique ou même une insuffisance rénale aiguë après un effort physique. Cette dernière s'explique par l'augmentation de la production d'acide urique par les muscles durant l'exercice. L'efficacité de ce transporteur est influencée par des médicaments qui utilisent le même transporteur et explique l'effet hyperuricémique du pyrazinamide, de l'acide nicotinique, du lactate et d'autres. Par le même biais, les médicaments uricosuriques comme le probénécide, le benzbromarone et le losartan augmentent l'excrétion de l'acide par son action inhibitrice sur ce transporteur.² D'autres transporteurs d'acide urique rénal incluent les OAT et le MRP4, mais leur rôle physiopathologique n'est pas encore élucidé. La figure 2 résume la fonction de ces transporteurs d'acide urique.

EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'ACIDE URIQUE

Comme les grands primates sont les seuls mammifères à qui il manque l'uricase, différentes hypothèses ont été émises quant à l'évolution de cette différence génétique. On se pose la question si l'acide urique pourrait avoir un rôle physiologique bénéfique chez les primates. En 1981, Ames et coll. ont démontré que l'acide urique a un effet



Nom	Fonction	Localisation	Commentaire
URAT1	Réabsorption d'acide urique	Tubule proximal Segment S1	Mutation dans le syndrome de l'hyperuricémie rénale
OAT1	Sécrétion d'anion organique et médicament	Tubule proximal Segment S2	
OAT3	Sécrétion d'anion organique et médicament	Tubule proximal Segment S2	
MRP4	Sécrétion d'anion	Tubule proximal	Dépend de l'adénosine organique triphosphate (ATP)

Figure 2. Transporteurs principaux d'acide urique dans le rein



antioxydant et ont émis l'hypothèse que l'acide urique pourrait avoir un effet protecteur contre le stress oxydatif. Dans les modèles animaux, un tel effet a été démontré dans l'endothélium vasculaire soumis au stress de l'hypoxie et de reperfusion et dans un modèle de lésions neuronales induites par peroxy-nitrite, l'application d'acide urique a démontré également un effet protecteur. Un deuxième rôle suggéré pour expliquer le taux plus élevé d'acide urique est le lien entre l'acide urique et la régulation de la tension artérielle.³ Il y a une corrélation nette entre l'hyperuricémie et la tension artérielle chez les jeunes patients hypertendus et les rats, chez qui on a provoqué une hyperuricémie. L'effet est dû à l'augmentation de la sécrétion d'angiotensine et de rénine surtout par les cellules juxtaglomérulaires. Les chercheurs proposent que l'absence d'uricase provoque une hyperuricémie, qui facilite l'adaptation des primates à une posture verticale grâce à l'augmentation de la tension artérielle.

Finalement, il a été découvert que l'acide a probablement un rôle important dans la régulation de la réponse inflammatoire. Dans une série d'expériences à la recherche d'éléments biochimiques qui sont responsables de l'effet immunostimulateur des cellules nécrotiques, on a pu identifier que l'acide urique joue un rôle d'adjuvant endogène.⁴ Lorsque l'acide urique est ajouté aux cellules de présentation d'antigène durant une immunisation in vitro, il en résulte une augmentation de la réponse des cellules T. Lorsque l'acide urique est administré aux animaux, il stimule également les cellules dendritiques et les réponses des cellules T. Sur la base de ces résultats, on a proposé que l'acide urique stimule la réponse immunitaire dans les situations d'infection et de mort cellulaire afin de provoquer une réponse immune efficace.

ACIDE URIQUE ET INFLAMMATION ARTICULAIRE

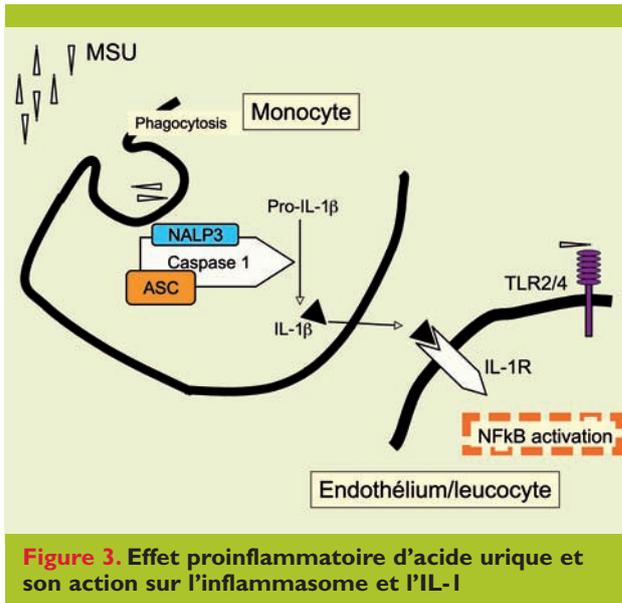
Les signes classiques de l'inflammation qui accompagne un accès de goutte impliquent la production locale des médiateurs de l'inflammation. Parmi les médiateurs provoqués durant un accès, on trouve des petites molécules comme les kinines et les prostaglandines. Depuis 1983, nous reconnaissons que l'acide urique est également capable de stimuler la production des cytokines. Duff et coll. ont décrit la production d'IL-1 (aussi appelé le pyrogène endogène) par les monocytes qui sont incubés avec les cristaux de MSU. Les travaux du même groupe démontrent que les cristaux MSU possèdent également des effets mitogéniques sur les cellules T et les fibroblastes synoviaux. A part l'IL-1, l'autre cytokine proinflammatoire, le TNF- α , est aussi relâchée par les fibroblastes après stimulation par les cristaux de MSU. Les actions cellulaires des deux cytokines sont multiples, mais dans le contexte de la goutte, leurs actions sur les cellules endothéliales sont importantes. Après exposition aux cytokines inflammatoires, il y a une augmentation de l'expression endothéliale des molécules d'adhésion, qui sont responsables du recrutement des leucocytes au site de l'inflammation. Les molécules d'adhésion sont des sélectines, et leur expression est sensible aux taux locaux d'IL-1 et de TNF.⁵

Par quel biais les cristaux de MSU activent-ils les monocytes et les fibroblastes ? Au moins deux mécanismes ont été démontrés ; le premier par la phagocytose des cristaux de MSU qui provoque la production des médiateurs inflammatoires et le deuxième par liaison des cristaux de MSU à un récepteur sur la surface des leucocytes appelé le TLR (*Toll-like receptor*). Les TLR sont une famille de récepteurs transmembranaires présents sur les surfaces des phagocytes et autres leucocytes et qui constituent un élément clé de la défense immunitaire qu'on appelle le système immunitaire inné. Ces récepteurs capables de capter les fragments de bactéries et de virus, comme le LPS (*lipopolysaccharide*) ou les ARN, mènent à une activation des cellules par la voie Nf κ B. Les cristaux de MSU sont capables de se fixer aux récepteurs TLR-2 et TLR-4 et suite à cette liaison provoquent la sécrétion d'IL-1 β par les monocytes.⁶

L'effet proinflammatoire des cristaux MSU après phagocytose est également mieux connu depuis deux ans et explique l'effet adjuvant endogène cité ci-dessus. Il s'agit d'une nouvelle voie de signalisation intracellulaire découverte par l'équipe du Pr J. Tschopp à l'Institut de biochimie de l'Université de Lausanne.⁷

INFLAMMASOME

L'inflammasome est un complexe cellulaire protéinique qui est responsable de l'activation du caspase-1. Cet enzyme à son tour est responsable du clivage de procytokines IL-1, IL-18 et IL-33 et les transforme dans des formes actives qui sont sécrétées par les cellules. Ce complexe moléculaire possède au moins trois composants qui sont identifiés comme le NALP-3, l'ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*) et le caspase-1. Ce complexe se rassemble suite au contact avec des agents provocateurs de l'inflammation, mais la biochimie de ce processus reste encore inconnue. Ceci dit, on reconnaît que les cristaux de MSU, de CPPD (*calcium pyrophosphate dihydrate*), ainsi que les composants bactériens comme le MDP (*muramyl dipeptide*) et l'ARN bactérien sont capables de provoquer la formation de l'inflammasome et le démarrage du «processing» d'IL-1. L'importance de ce complexe dans l'inflammation humaine est reconnue depuis la découverte que les défauts dans l'un de ces composants, notamment le NALP-3, sont responsables d'un groupe de maladies appelé le syndrome périodique auto-inflammatoire. Dans ce groupe de maladies, les mutations de NALP-3 sont identifiées dans le syndrome de Muckle Wells et le syndrome de l'urticaire froid. Les manifestations cliniques incluent une fièvre périodique, des arthralgies et des arthrites, une éruption cutanée typiquement urticaire et dans les cas les plus sévères, des problèmes neurologiques. Ce groupe de maladies touche surtout les enfants et ne répond que partiellement aux traitements par AINS et par corticostéroïdes. Le défaut de NALP-3 provoque une activité non contrôlée de caspases, et un traitement par un inhibiteur de l'IL-1 a donné des résultats spectaculaires.⁸ L'administration d'anakinra a pu contrôler rapidement les signes et les symptômes de ces maladies avec une baisse rapide du syndrome inflammatoire. Ces résultats démontrent que l'inflammasome est responsable de l'effet inflammatoire par une surproduction d'IL-1.



Dans les études *in vitro*, les cristaux de MSU sont capables de provoquer la production d'IL-1 par les monocytes et cette capacité est perdue lorsque la stimulation est appliquée aux cellules qui proviennent des souris déficientes en ASC ou en NALP3.⁹ Ces mêmes souris déficientes ne développent pas de réponse neutrophilique si les cristaux de MSU sont injectés dans le péritoine. Ces résultats confirment que les cristaux de MSU sont capables d'activer l'inflammasome directement et d'induire la production d'IL-1 β , qui à son tour entraîne des effets inflammatoires (figure 3).

CONCLUSION

Notre compréhension de la physiopathologie de l'hyperuricémie et de la goutte pourrait avoir des conséquences sur son traitement. Par exemple, une forme recombinante de l'uricase a été employée comme traitement de la goutte et de l'hyperuricémie réfractaire avec succès. Le febuxostat, un nouvel inhibiteur de la xanthine oxydase, a déjà été testé en étude clinique au stade III et pourrait compléter l'allopurinol comme traitement de l'hyperuricémie. Finalement, la dissection des voies moléculaires pro-inflammatoires ouvre de nouvelles possibilités thérapeutiques qui agissent sur l'inflammasome et sur l'IL-1. ■

Implications pratiques

- L'excrétion rénale est la voie principale d'élimination d'acide urique et passe par les transporteurs rénaux
- Les cristaux de MSU activent directement les leucocytes qui produisent les cytokines inflammatoires
- Les cristaux de MSU induisent l'activité d'un complexe de protéines intracellulaires qui transforme le pro-IL-1 dans une forme active
- L'inhibition d'IL-1 limite les phénomènes inflammatoires provoqués par MSU

Bibliographie

- 1 ** Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology* 2005;20:125-33.
- 2 Enomoto A, Endou H. Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease. *Clin Exp Nephrol* 2005;9:195-205.
- 3 * Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40:355-60.
- 4 Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003;425:516-21.
- 5 Chapman PT, Yarwood H, Harrison AA, et al. Endothelial activation in monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation: In vitro and in vivo studies on the roles of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1. *Arthritis Rheum* 1997;40:955-65.
- 6 * Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 2005;52:2936-46.
- 7 Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases: Linking an intracellular innate immune system to autoimmune diseases. *Cell* 2004;117:561-74.
- 8 * Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004; 50:607-12.
- 9 ** Martinon F, Petrilili V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237-41.

* à lire

** à lire absolument