



Quel rôle joue l'acide urique en cardiologie ?

| par Jean-Paul VANKEERBERGHEN, journaliste médical

On trouve souvent un taux élevé d'acide urique chez les personnes présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

Dans quelle mesure contribue-t-il à l'augmentation du risque ? Le débat est encore ouvert.

Les facteurs contribuant aux maladies cardiovasculaires sont nombreux. Mais on constate un phénomène commun aux malades présentant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire : un dysfonctionnement de l'endothélium.

Ce dernier est constitué d'une couche semipermeable de cellules situées sur la paroi interne des vaisseaux sanguins, couche en contact direct avec les éléments circulant du sang. L'endothélium intervient dans la régulation et l'équilibre du tonus vasculaire en libérant des substances vasoactives, les unes ayant un effet vasodilatateur, les autres un effet vasoconstricteur.

Parmi elles, l'oxyde nitrique (NO) joue un rôle protecteur important. Le NO est un vasodilatateur qui relaxe les cellules musculaires lisses situées dans les vaisseaux, qui inhibe leur prolifération tout en stimulant celle des cellules endothéliales et qui exerce un effet antiagrégant. Le NO est aussi un puissant antioxydant qui neutralise les « espèces réactives d'oxygène » (notamment les radicaux libres), nocives pour les

cellules et qui peuvent endommager l'endothélium.

La dysfonction endothéliale est le résultat d'un déséquilibre des facteurs homéostasiques qui assurent un tonus vasculaire optimal. La libération de NO est diminuée, avec pour résultat un tonus vasculaire anormal (tendance à la vasoconstriction), une augmentation de la croissance des cellules musculaires lisses et l'apparition d'un stress oxydant et de l'inflammation qui favorisent l'oxydation et le passage dans la paroi vasculaire des lipoprotéines de basse densité (LDL), dont la fonction est de transporter le cholestérol. Ce déséquilibre est néanmoins difficile à investiguer et à mettre en évidence chez l'être humain.

La dysfonction endothéliale provoque une réaction inflammatoire et une plus grande perméabilité de l'endothélium. Les globules blancs et les LDL oxydés pénètrent dans la paroi vasculaire et entretiennent un climat inflammatoire. C'est une des premières étapes menant à l'athérosclérose, qui se caractérise par l'épaississement de la paroi des

CAUSES D'HYPERURICÉMIE

Consommation d'alcool

Apport élevé en fructose, fruits de mer, viandes grasses

Diurétiques

Mutation génétique

Insulino résistance

Obésité

Maladie rénale chronique

Maladie de l'intestin grêle

Destruction cellulaire massive (néoplasie et chimiothérapie)

→ L'acide urique est un puissant antioxydant. Mais un taux sanguin trop élevé pourrait favoriser la dysfonction endothéliale.

artères et la formation de plaques d'athérome sur leur face interne, ce qui peut à terme diminuer le calibre de celles-ci.

L'augmentation de l'agrégation plaquettaire contribue également à la réduction du calibre vasculaire par la formation d'amas de plaquettes à la surface de ces plaques de cholestérol qui se fissurent et se rompent parfois. Ces derniers mécanismes sont les bases de la physiopathologie de l'infarctus du myocarde.

Une molécule insoluble

Parmi les facteurs qui favorisent le dysfonctionnement endothélial, le rôle de l'acide urique a été mis en évidence par des études épidémiologiques récentes. D'où la question: en agissant sur l'acide urique et son métabolisme, peut-on contribuer à réduire les risques de maladie cardiovasculaire ?

C'est sur cette hypothèse que travaille le Docteur Benjamin De Becker, cardiologue en formation à l'hôpital Erasme (ULB) et aspirant au Fonds national de la recherche scientifique (FNRS). Il a entrepris un travail de recherche sur les effets différentiels de l'acide urique et d'une des enzymes qui y est associée, la xanthine oxydoréductase, sur la fonction endothéliale et sur le stress oxydatif.

L'acide urique est un des déchets du métabolisme cellulaire, une molécule quasiment insoluble dans l'urine et le plasma, produite par la dégradation de bases nucléiques, les purines.

La xanthine oxydoréductase est une enzyme essentielle dans la voie métabolique de l'acide urique. Elle intervient dans la dégradation des purines et leur transformation en acide urique.

Chez la plupart des mammifères, une autre enzyme, l'uricase, intervient dans l'oxydation de l'acide urique et catalyse sa transformation en allantoïne, une molécule beaucoup plus soluble, facilement excrétée dans l'urine.

Ce n'est pas le cas chez les grands primates (dont l'homme), en raison d'une série de mutations génétiques survenues il y a une quinzaine de millions d'années ; ils ne peuvent plus transformer l'acide urique en allantoïne. Ceci implique un taux d'acide urique plus important que chez nos ancêtres lointains, mais également plus important que chez les autres espèces animales.

Ni trop, ni trop peu

L'acide urique est constamment présent en faible quantité dans le sang humain, où il se révèle un puissant antioxydant, ce qui lui

MORTALITÉ TOTALE

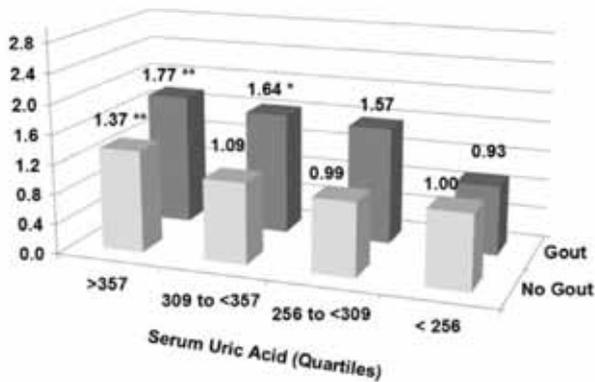


Figure 1. Joint associations of serum uric acid and gout with total mortality in the general population.

MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE

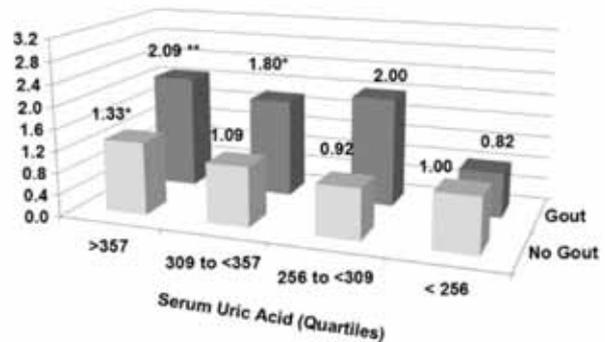


Figure 2. Joint associations of serum uric acid and gout with cardiovascular mortality in the general population.

L'étude Stack et al. (2013) montre que plus le taux d'acide urique augmente, plus le risque de mortalité est grand, dans la population générale comme dans la population de patients gouteux.

→ L'une des causes majeures d'hyperuricémie est notre régime alimentaire occidental.

donne un effet protecteur. Toutefois, si la concentration d'acide urique est trop élevée dans le plasma sanguin (hyperuricémie), il peut être responsable de douleurs articulaires (crise de goutte) ou de calculs rénaux, par formation de cristaux.

Les études épidémiologiques montrent que l'hyperuricémie est souvent associée à l'hypertension artérielle, aux maladies cardiovasculaires, au diabète de type 2 et à l'obésité. Notre régime alimentaire occidental est une des causes majeures d'hyperuricémie.

« En fait, des études récentes ont montré que la relation entre taux d'acide urique dans le sang et risque cardiovasculaire se manifeste dans deux directions, précise le chercheur: si ce taux est trop faible (uricémie inférieure à 1 mg/dl), il se révèle délétère, sans doute par une perte de l'effet antioxydant de l'acide urique. A l'inverse, une hyperuricémie est associée à des événements cardiovasculaires de tout type. Le lien entre acide urique et risque cardiovasculaire reste toutefois controversé car il n'est pas clairement établi qu'il est un facteur de risque indépendant.

En effet, il pourrait être un marqueur de risque lié à la production de radicaux libres

ou un marqueur protecteur produit pour contrecarrer un stress oxydant. »

Benjamin De Becker s'intéresse aussi au rôle de la xanthine oxydoréductase (XOR), cette enzyme qui dégrade les purines en acide urique, car elle génère des produits oxydants. L'enzyme existe sous deux formes : la xanthine déshydrogénase (XDH) et la xanthine oxydase (XO). Ces formes sont interconvertibles: la XDH, qui prédomine dans le foie et l'intestin, se transforme rapidement en XO dans le plasma sanguin.

La différence entre les deux enzymes se situe au niveau de l'accepteur d'électrons pour la réaction d'oxydation : la XDH n'utilise pas d'oxygène, tandis que la XO oui. De ce fait, la XO libère des dérivés de l'oxygène, comme les radicaux libres, qui peuvent déclencher une cascade oxydante qui peut être délétère pour d'autres protéines. Par exemple, les lipoprotéines LDL qui s'oxydent jouent un rôle très néfaste dans les processus inflammatoires et dans la formation des plaques d'athérome. On constate d'ailleurs que la forme XO est prédominante dans certaines conditions, comme une chirurgie majeure, des infections, des phénomènes d'ischémie, l'insuffisance cardiaque ou les coronaropathies.

Le travail de recherche de Benjamin De Becker nécessite la collaboration de différents centres de recherche de l'ULB, notamment la plateforme analytique de la faculté de pharmacie, la plateforme protéomique de l'Institut de recherche interdisciplinaire en biologie humaine et moléculaire (IRIBHM) et le laboratoire de médecine expérimentale du CHU Vésale à Charleroi.

Les analyses réalisées dans ces laboratoires nécessitent un large soutien financier au vu des techniques de pointe utilisées. Le Fonds pour la chirurgie cardiaque participe à ce soutien à hauteur de 24.000 €.

Une cible accessible

Les enzymes responsables de la production de radicaux libres sont la NADPH oxydase, la NO synthase, les enzymes mitochondriales et la XOR. La XOR est la cible la plus facilement accessible. En effet, il existe déjà des médicaments, utilisés notamment pour prévenir les crises de goutte, qui agissent sur les XOR en vue de faire baisser le taux d'acide urique.

C'est le cas de l'allopurinol et du fébuxostat, qui inhibent l'action de la XOR. Il existe aussi deux autres classes médicamenteuses : les uricosuriques, qui diminuent la réabsorption par le rein d'une partie de l'acide urique et accroissent donc son excrétion, et la rasburicase, une uricase recombinante produite par génie génétique qui dégrade l'acide urique en allantoiné, beaucoup plus soluble dans le sang et l'urine.

Des études interventionnelles ont déjà tenté de déterminer l'impact de ces médicaments sur la réduction de l'uricémie et sur la fonction endothéliale et le stress oxydant. Mais il s'agit de phénomènes complexes. « Ces études, note Benjamin De Becker, présentent une limitation importante, à savoir qu'elles n'ont pas été en mesure de départager les effets de variations d'activité de la XOR sur la production de radicaux libres, des effets de variations de l'acide urique sur les propriétés antioxydantes du plasma. De plus, certaines interventions ont une activité pro- ou anti-oxydante propre. »

En effet, l'acide urique est un antioxydant puissant, tandis que sa production par la XOR génère des radicaux libres. En outre, à un taux élevé, l'acide urique pénètre dans les cellules endothéliales et musculaires lisses, où il accentue les réactions inflammatoires et oxydatives.

Quant aux médicaments, ils peuvent avoir des effets contradictoires. « Par exemple, l'allopurinol diminue le stress oxydatif et améliore la fonction endothéliale mais, en réduisant le taux

d'acide urique, il diminue le potentiel antioxydant du plasma. De plus, c'est un inhibiteur non sélectif de la XOR ; il exerce de nombreux autres effets non spécifiques et mal connus. »

C'est pourquoi Benjamin De Becker s'est tourné vers un inhibiteur plus sélectif de la XOR : le fébuxostat, encore assez peu étudié. Les effets suivants ont cependant déjà été démontrés : une amélioration de la fonction endothéliale chez le rat et chez le patient dialysé, une réduction des radicaux libres plus importante qu'avec l'allopurinol et une inhibition plus importante de la XOR.

Dans son étude, Benjamin De Becker utilise le fébuxostat pour inhiber l'activité de la XOR, tandis qu'il fait varier les concentrations plasmatiques d'acide urique par le biais de perfusions d'uricase. Il espère donc pouvoir mesurer les effets de ces variations expérimentales de l'uricémie sur la fonction endothéliale, indépendamment de l'activité de la XOR. La comparaison des résultats en l'absence de fébuxostat permettra aussi de déterminer le rôle spécifique qu'exerce la XOR sur la dysfonction endothéliale.

L'étude se déroule en deux phases. La première, qui a démarré en janvier 2018, étudie le métabolisme et ses modifications sur un échantillon de sujets sains. La deuxième phase, qui se déroulera en 2019, portera sur un échantillon de sujets malades présentant une dysfonction endothéliale.

Le Dr De Becker espère ainsi établir de manière plus spécifique les effets des variations du taux plasmatique d'acide urique sur la fonction endothéliale et sur l'oxydation. « A terme, ceci nous permettra de mieux comprendre les mécanismes de la cascade oxydative à la base des maladies cardiovasculaires et d'affiner d'éventuelles cibles thérapeutiques. » ■



Chercheur, mais aussi clinicien

| par Jean-Paul VANKEERBERGHEN, journaliste médical

A tout juste trente ans, Benjamin De Becker bénéficie déjà d'un beau bagage scientifique.

Après un parcours en latin-math puis sciences-math à l'athénée Bracops-Lambert à Anderlecht et des études de médecine brillantes à l'ULB, il poursuit sa spécialisation en cardiologie, qu'il devrait terminer prochainement dans le réseau ULB.

Parallèlement à sa formation médicale, Benjamin De Becker s'est très tôt intéressé à la recherche.

C'est ainsi qu'il a réalisé un mémoire de recherche de six mois dans le laboratoire de cardiologie de l'Hôpital Erasme en 2013. Le sujet en était : « Exposition aiguë aux émissions de diesel et hémodynamique pulmonaire ».

Depuis octobre 2017, il a obtenu un mandat d'aspirant FNRS de deux ans pour son projet de recherche sur les effets de l'acide urique et de la xanthine oxydoréductase sur la fonction endothéliale.

Ce choix pour la recherche n'est cependant pas exclusif. Il aime aussi soigner. « Déjà à l'âge de cinq ans, je désirais être médecin, dit-il. Sans doute sous l'influence de mon grand-père et de ma marraine, tous deux médecins. Au fil du temps s'est affirmé mon désir de mieux comprendre le fonctionnement du corps humain. Puis, quand j'ai commencé à faire des stages, j'ai découvert et apprécié le contact avec les patients. Je crois que c'est indispensable. Je ne pourrais pas faire de la médecine sans voir des patients. Je ne me vois pas consacrer toute ma vie à la recherche. Je sais que ma carrière se fera en clinique. »

A côté de la médecine, quels sont ses centres d'intérêt ?

Le sport (natation et fitness) et beaucoup de cinéma. « J'adore aussi voyager, découvrir d'autres cultures, d'autres populations, d'autres façons de faire. Avec une attirance particulière pour l'Asie, sans doute favorisée par le fait que mon épouse, pédiatre, est d'origine vietnamienne.

Autre passion : la cuisine, surtout la pâtisserie car elle exige une grande précision, au niveau des ingrédients et de leur quantité. Ah, la rigueur ! Je suis méticuleux, parfois trop. Elle me colle à la peau, je ne peux pas m'en cacher. Elle représente un gros avantage dans mon travail ; mais il me faut être plus souple dans la vie quotidienne. » ■