

Risques cardiovasculaires de l'hyperuricémie asymptomatique et de la goutte

Thomas Bardin

Professeur émérite Université Paris Cité

Déclarations d'intérêt

- Aucune

Risque cardiovasculaire de l'hyperuricémie

- Nombreuses données expérimentales

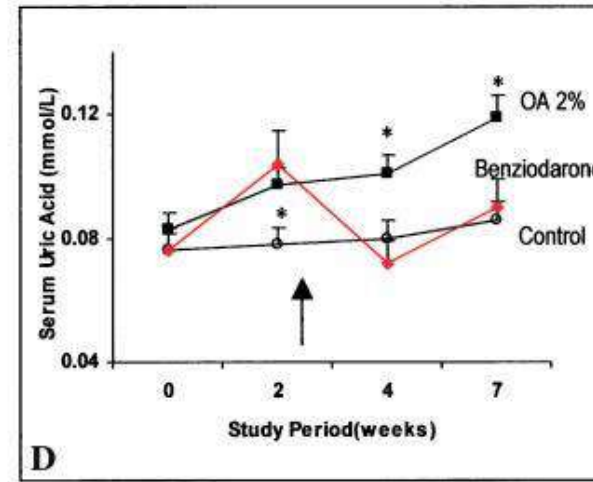
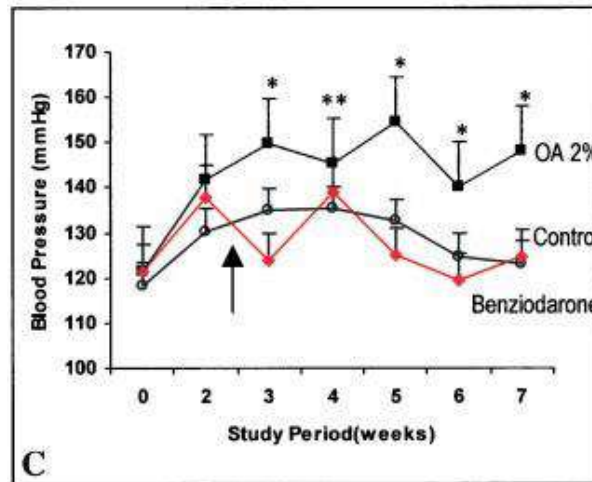
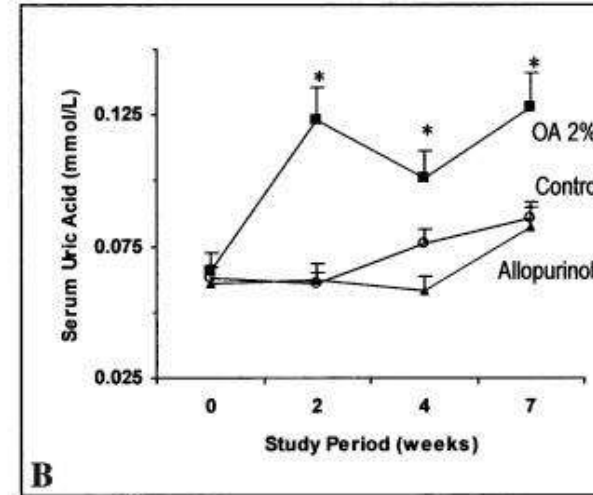
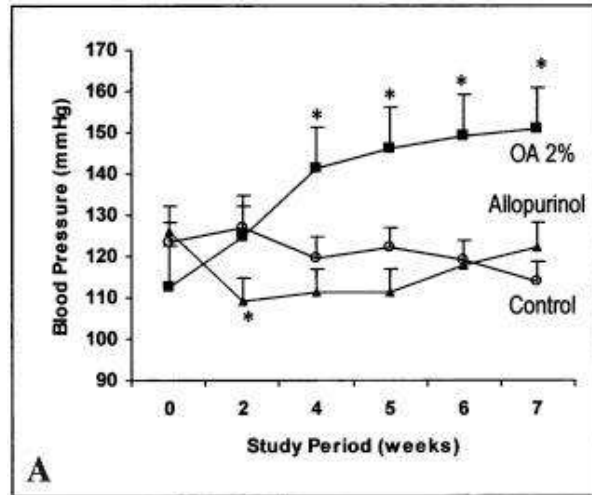
Etudes expérimentales

Chez les rongeurs, l'hyperuricémie cause Hypertension, Vasculopathie rénale et Syndrome Métabolique

- Supplémentation orale d'acide oxonique¹
- Ou de fructose ²
- Délétion intestinale du gene SLC2 (transporteur GLUT 9) ³

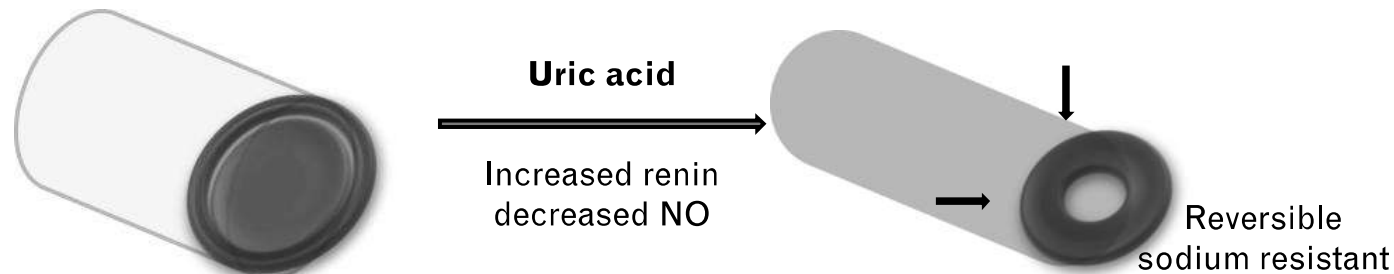
¹ Mazzali *Hypertension* 2001; 38; ²Nagakawa *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; ³ DeBosch *Nature Com* 2014

Effect of ULDs on oxonic-induced hypertension in rats

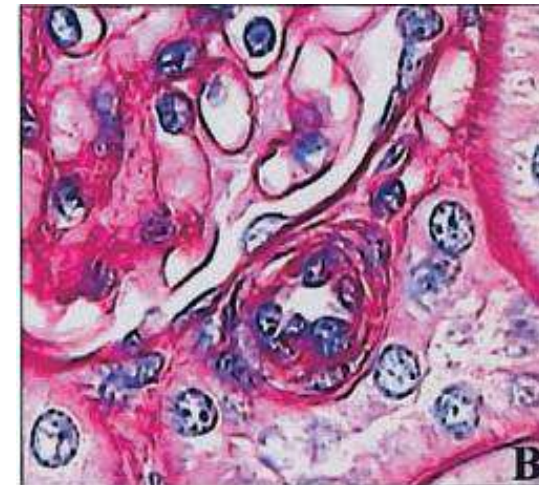
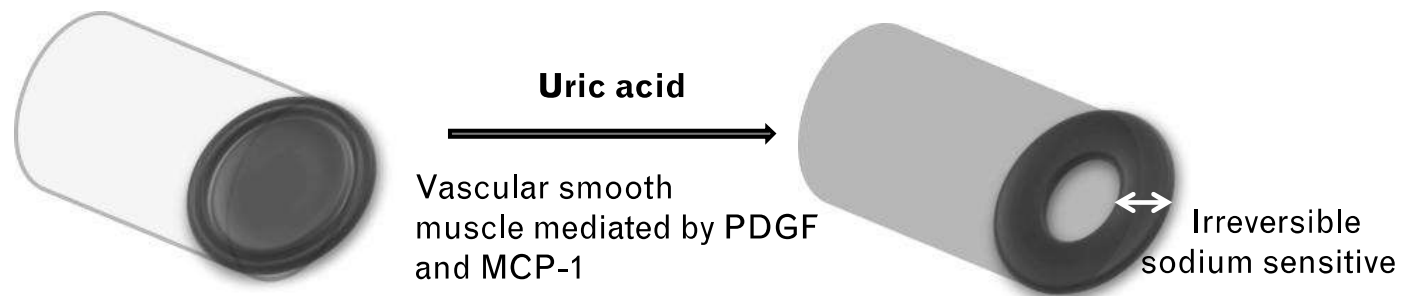


Uric acid-induced hypertension

Phase 1: Acute vasoconstriction



Phase 2: Arteriolar wall hypertrophy



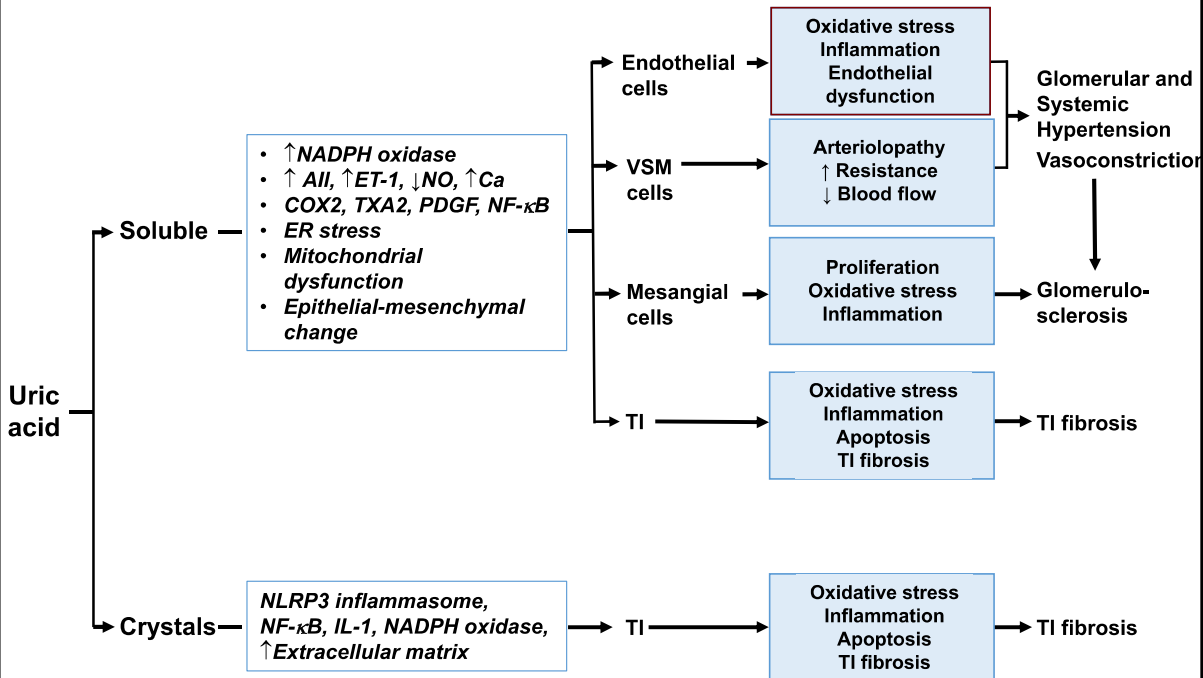
Effets de l'acide urique dans les études expérimentales

Effets pro-athérogènes (AU intracellulaire)

- ↑ Stress oxydatif
- Dysfonctionnement endothélial (↓NO)
- Prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires

Effets rénaux de l'acide urique intracellulaire

Johnson et al. *Am J Kidney Dis*. 2018 71: 851-865



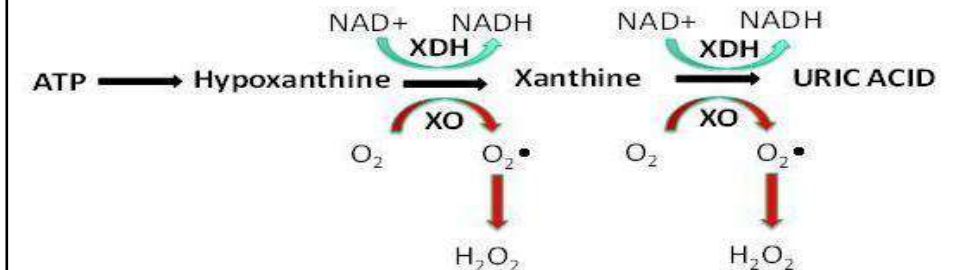
Effets bénéfiques (AU extracellulaire)

- Effet antioxydant
- Effet bénéfique des perfusions d'AU sur AVC ischémiques
- Effet vasodilatateur des perfusions d'AU

Effets de l'hyperactivité de la xanthine oxydase

Favoriserait l'ischémie myocardique par

- ↑ Consommation d'oxygène
- Production de radicaux libres

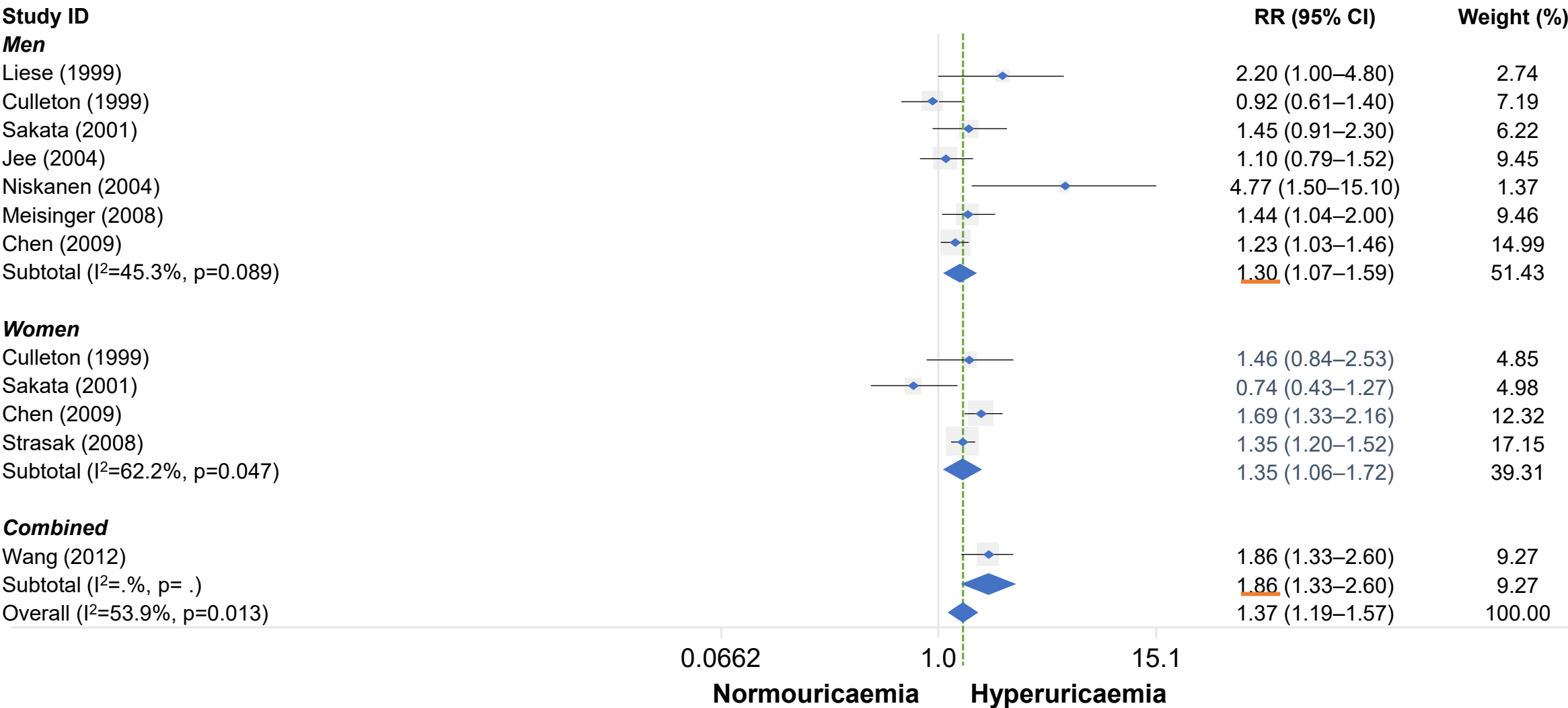


Noman A, Ang DSC, Ogston S, Lang CC, Struthers AD.
Lancet 8 juin 2010

Risque cardiovasculaire de l'hyperuricémie

- Nombreuses données épidémiologiques

Hyperuricémie et Mortalité Cardio-Vasculaire



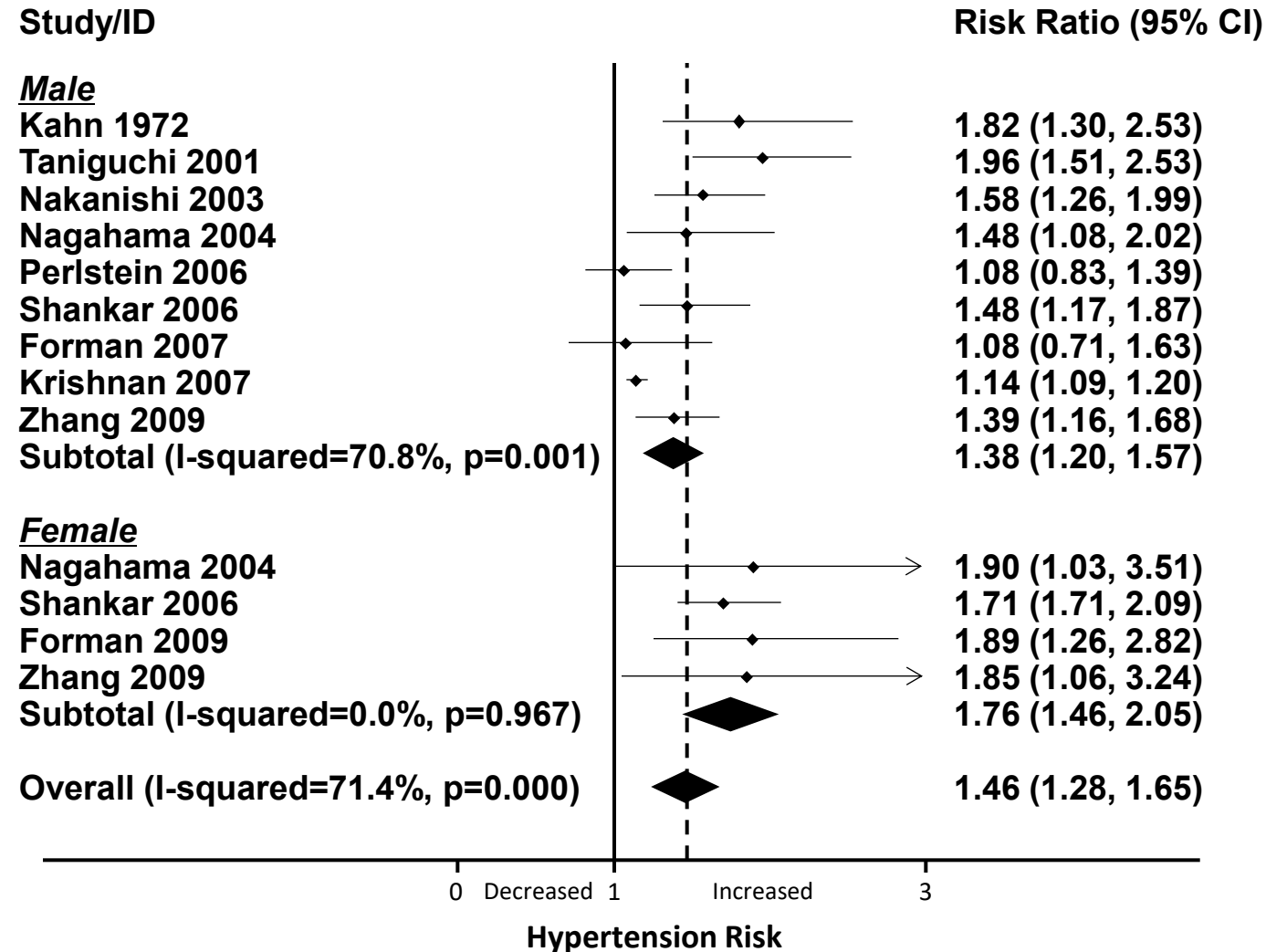
*Note: Weights are from random effects analysis.
RR and 95% CI from the eligible studies of elevated SUA level and cardiovascular mortality comparing the highest SUA to the lowest category group in a random effect model. CI=confidence interval; RR=relative risk; SUA=serum urate.
Zhao G, et al. Atherosclerosis 2013;231:61–8.

Méta-analyses de cohortes prospectives: l'hyperuricémie est un marqueur de risque independant de

- Hypertension ^{1,2},
- Syndrome métabolique et diabète de type 2 ³,
- Insuffisance cardiaque et mauvais pronostic⁴
- Maladie coronarienne ⁵
- Fibrillation atriale⁶
- AVC et mort par AVC⁷
- Insuffisance rénale ⁸, et progression de l'IRC ⁹

¹Grayson *Arthritis Care Res* 2011;63:102-10; ²Wuang J *PlosOne* 2014; ³Tsai CW *PlosOne* 2017; ⁴Huang H, *Eur J Heart Fail* 2014; ⁵Wheeler *PloS Medicine* 2005 ⁶Tamariz L *Heart Rhythm* 2014; ⁷Li M *Atherosclerosis* 2014; ⁸Li et al. *BMC Nephrology* 2014; ⁹Liu X *Renal Failure* 2018

L'hyperuricémie prédit la survenue d'une hypertension



Chaque augmentation de l'uricémie de **10mg/L** est associée à un RR d'hypertension de **1.13** (IC: 1.06,1.20)

HTN, hypertension.

Random-effects analysis of gender-specific adjusted risk ratios of hyperuricaemia associated with incident hypertension

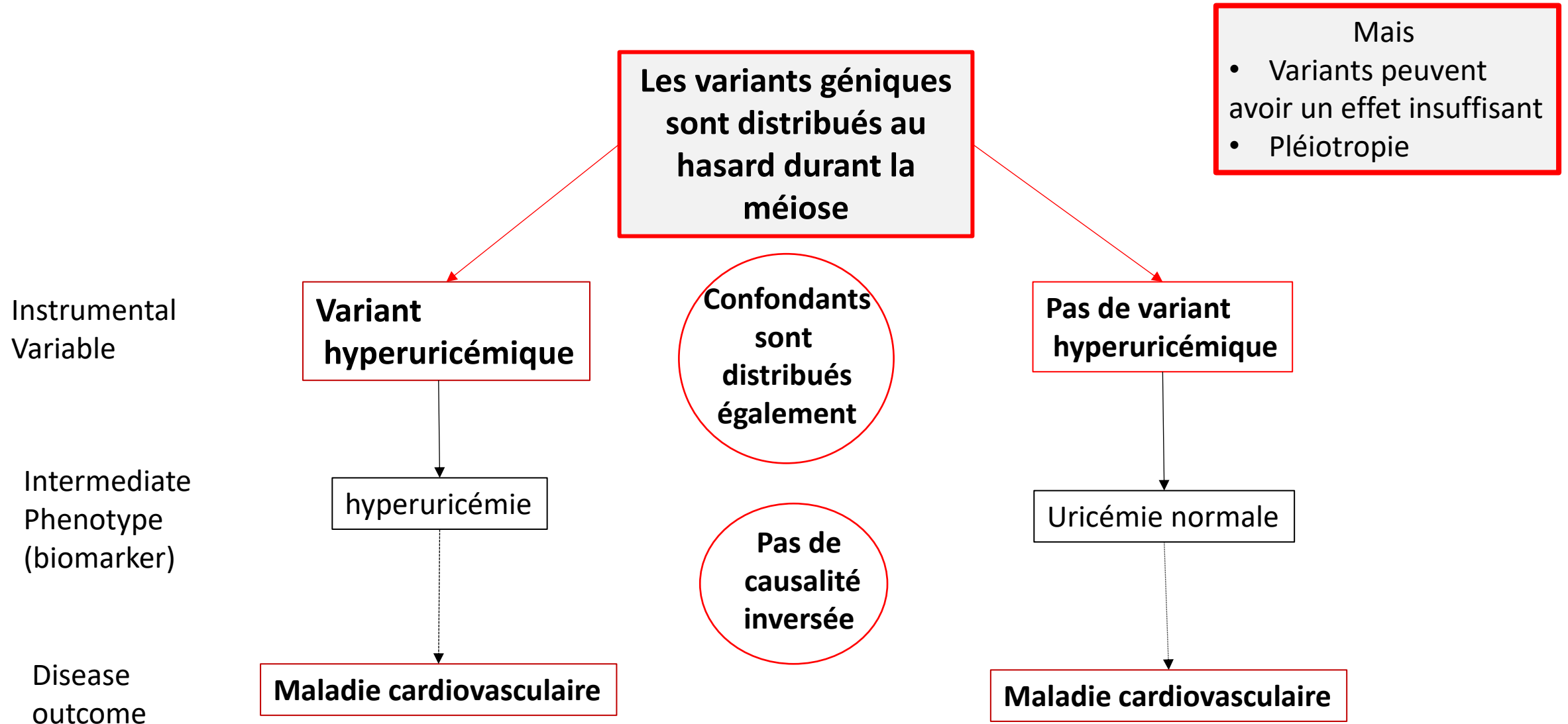
L'hyperuricémie précède (et prédit?) les maladies cardio-vasculaires et rénales

Cela implique-t-il une relation causale?

La causalité est difficile à affirmer sur des études épidémiologiques

- Les grandes cohortes sont souvent mal caractérisées
- Problème des facteurs confondants
- Causalité inverse difficile à exclure

Etudes de Randomisation Mandélienne: En majorité négatives



Essais contrôlés randomisés des hypouricémiants

- Positifs :

- HTA des adolescents obèses américains¹

- Négatifs

- HTA adultes²

- Insuffisance rénale^{3,4}

- Insuffisance coronarienne⁵

- Insuffisance cardiaque⁶

- Athérome carotidien⁷

¹Soletsky B & Feig D. *Hypertension* 2012;60:1148–1156; ²Gaffo AL et al. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1514–1522; ³Doria A et al. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:2493–2503; ⁴Badve SV et al *N. Engl. J. Med.* 2020;382:2504–2513; ⁵Mackenzie IS et al. *Lancet* 2022; 400: 1195–205; ⁶Givertz et al. *Circulation* 2015; Tanaka et al. *PLOS Medicine* April 22, 2020

Uric Acid Reduction Rectifies Prehypertension in Obese Adolescents

Beth Soletsky, Daniel L. Feig

Diastolic and Systolic Blood Pressure Changes

		2 months treatment	4 weeks washout
Placebo	Δ DPB	+ 1.3	- 0.5
	Δ SBP	+ 1	- 1
Allopurinol	Δ DBP	-8	- 2.6
	Δ SBP	- 10.3	- 3.9
Probenecid	Δ DBP	- 8.8	- 1.9
	Δ SBP	- 10.2	- 3.2

Urate-lowering therapy resulted in a highly significant reduction in BP

Essais contrôlés randomisés des hypouricémiants

- Positifs :

 - HTA des adolescents obèses américains¹

- Négatifs

 - HTA adultes²

 - Insuffisance rénale^{3,4}

 - Insuffisance coronarienne⁵

 - Insuffisance cardiaque⁶

 - Athérome carotidien⁷

¹Soletsky B & Feig D. *Hypertension* 2012;60:1148–1156; ²Gaffo AL et al. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1514–1522; ³Doria A et al. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:2493–2503; ⁴Badve SV et al *N. Engl. J. Med.* 2020;382:2504–2513; ⁵Mackenzie IS et al. *Lancet* 2022; 400: 1195–205; ⁶Givertz et al. *Circulation* 2015; Tanaka et al. *PLOS Medicine* April 22, 2020

Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial

5721 Coronariens > 60 ans
Non gouteux
Recrutés en Angleterre et Ecosse
Age moy 72 ans, H 75,5 %

Soins usuels
Randomisés en

- Pas d'allo
- Allo; 300 mg si IR 600 mg si pas d'IR

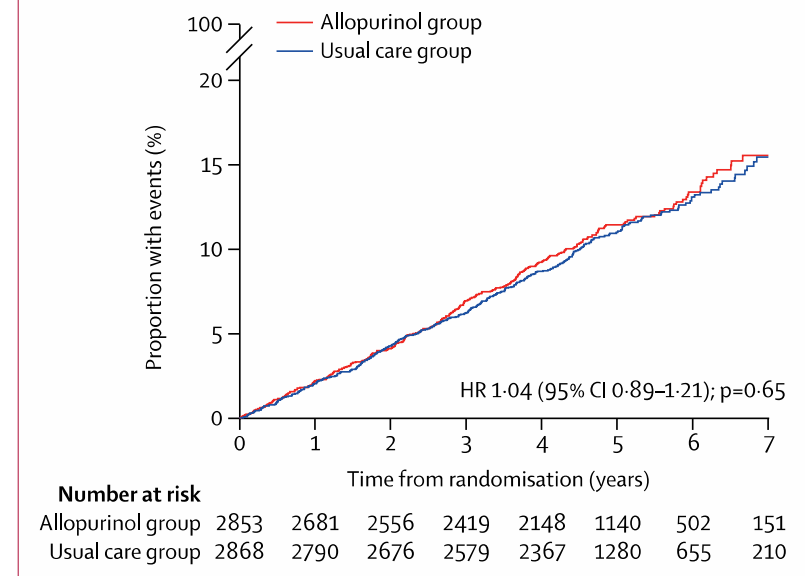
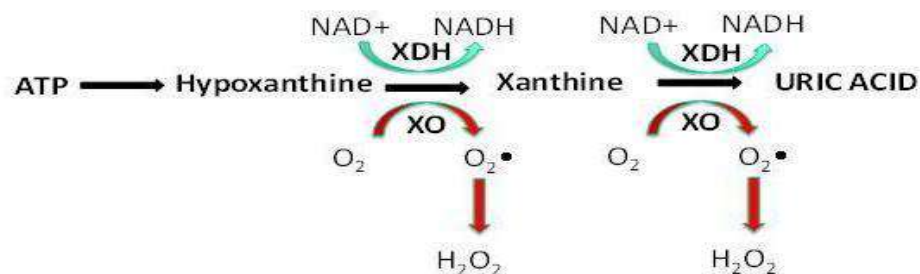
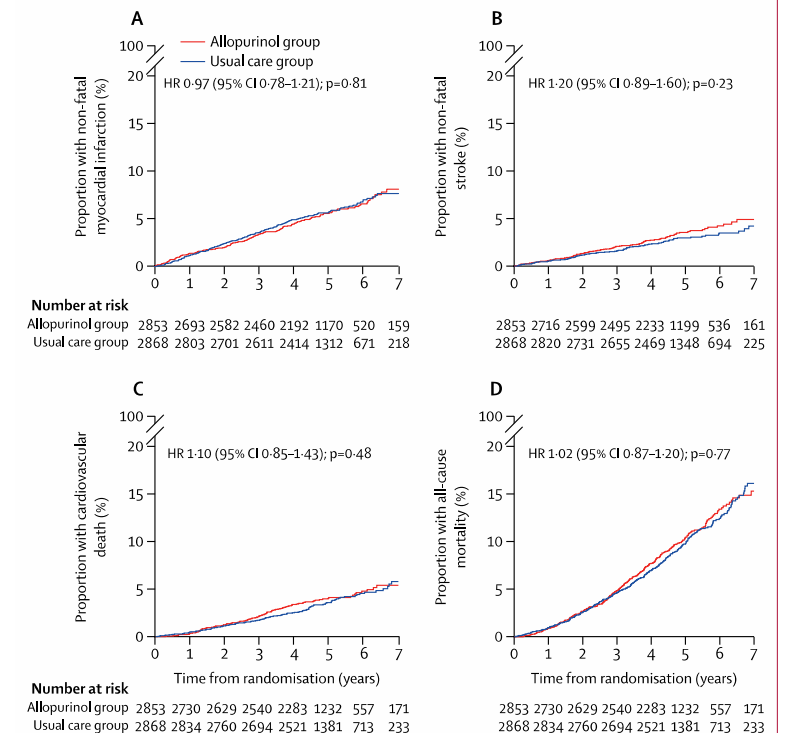


Figure 2: Cumulative incidence functions for the primary composite endpoint of non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or cardiovascular death analysed in the modified intention-to-treat population

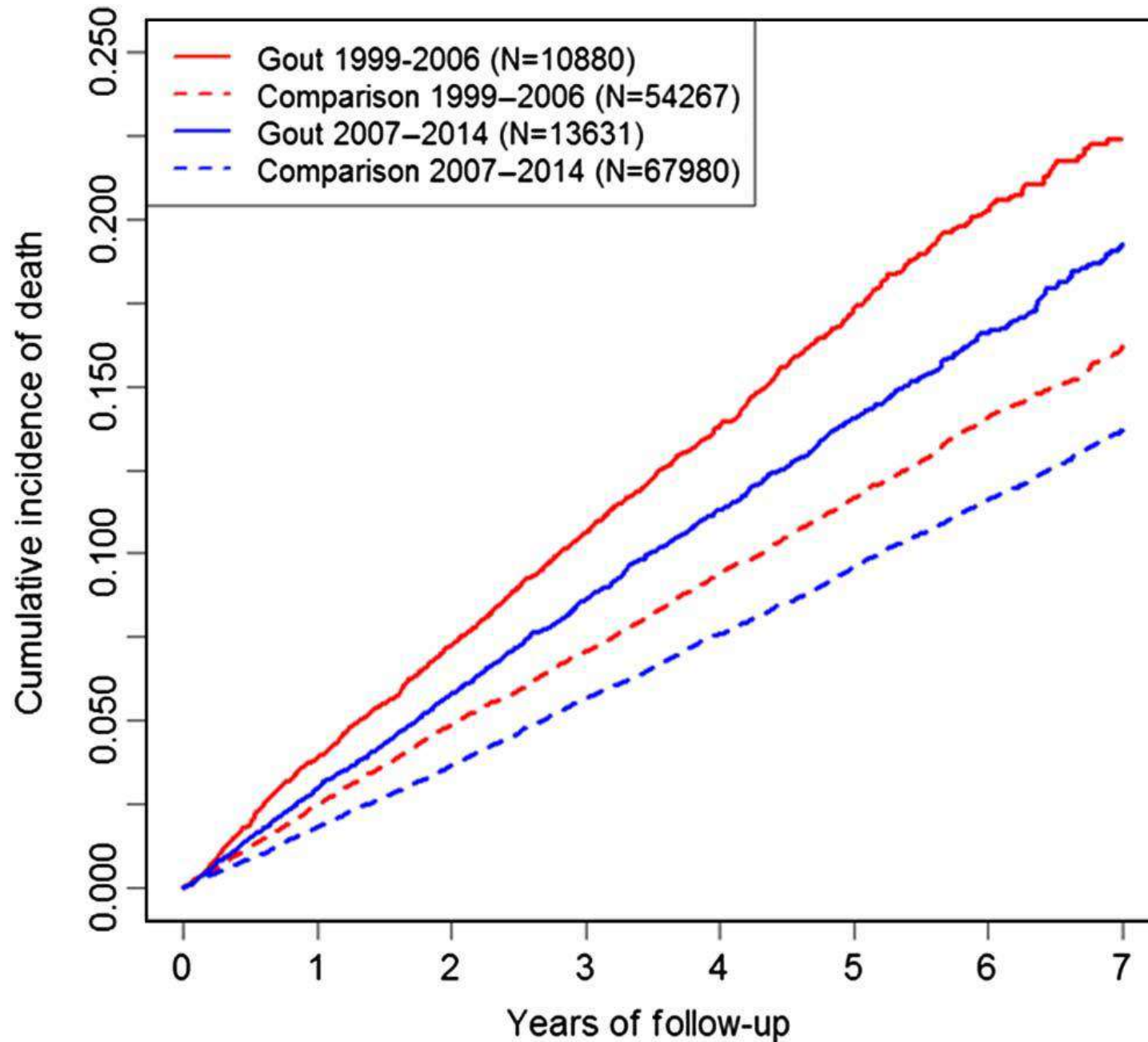


Traitement de l'hyperuricémie asymptomatique

- Pas d'indication aux hypouricémiants
 - Pas de preuve d'un bénéfice
 - Risque augmenté d'accidents cutanés graves de l'allopurinol
- Traitement des facteurs de risque CV
- Adaptation du mode de vie
 - Amaigrissement si surpoids
 - Régime méditerranéen
 - Exercices

Risque Cardio Vasculaire de la Goutte

Goutte : Mortalité globale



Comparaison
1999-2006

Comparaison
2007-2014

**The unclosing premature mortality gap in
gout: a general population-based study**

Fisher et al. *Ann Rheum Dis* 2017

Health Improvement Cohort

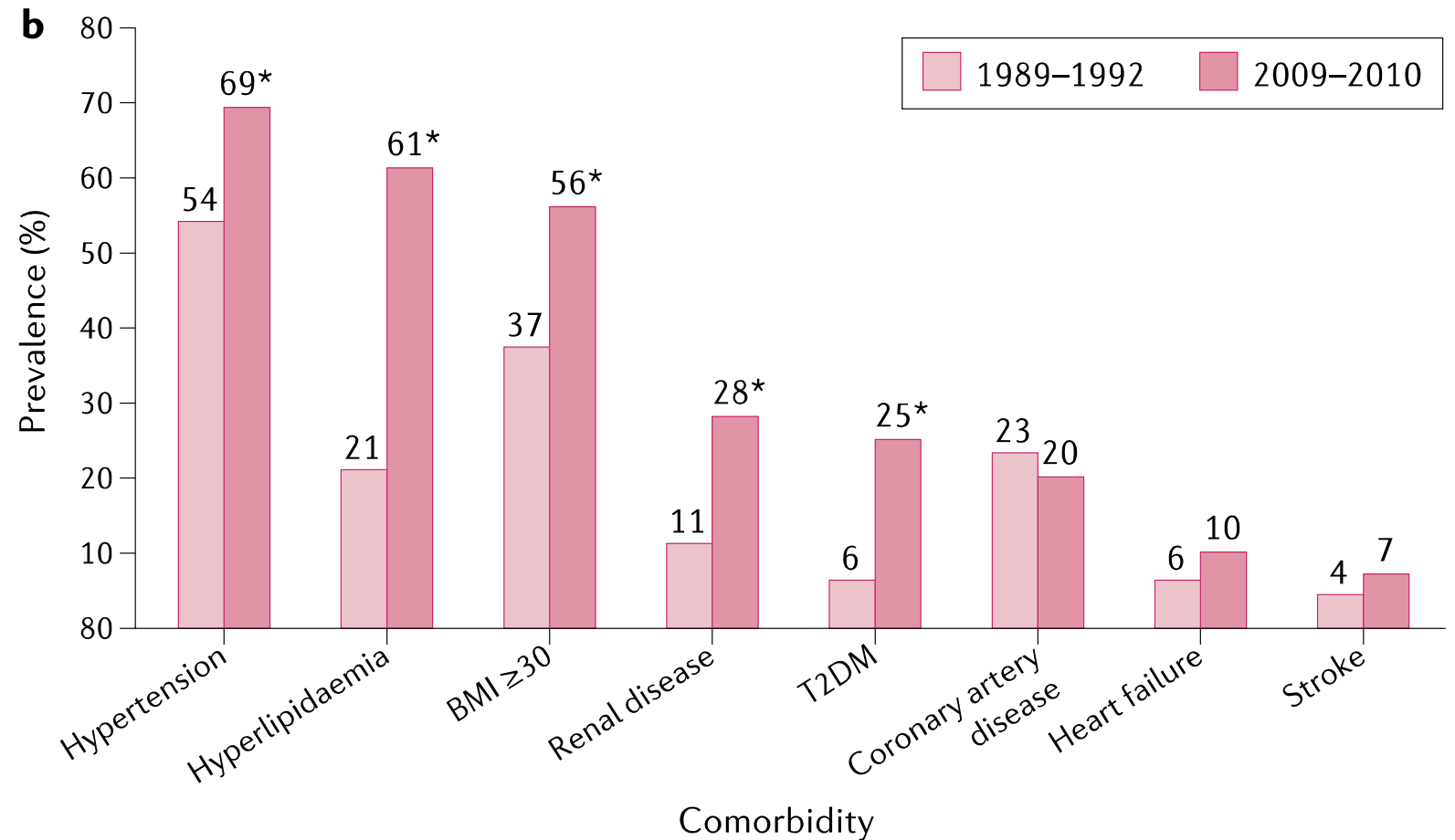
Dates du diagnostic de la goutte:

- 1999-2006
- 2007-2014

Comorbidités de la goutte aux USA

Dépister et traiter

- Les facteurs de risque
- Les maladies CV



Gout is an independent CV risk factor

Prospective 12-year follow-up of 51 529 males (Health Professional cohort)

Multivariate RR for men with gout:

- Mortality: 1.28 (CI: 1.15,1.41)
- CV death: 1.38 (CI: 1.15,1.66)
- CHD death: 1.55 (CI: 1.24,1.93)

Choi. *Circulation*. 2007;116:894-900.

Follow-up (mean 47 months) of 706 patients with gout

- Mortality correlated with gout severity
- High sUA and tophi increased mortality risk in a multivariate analysis

Perez-Ruiz. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:177-82

Gout and incidence of 12 cardiovascular diseases: a case-control study including 152 663 individuals with gout and 709 981 matched controls

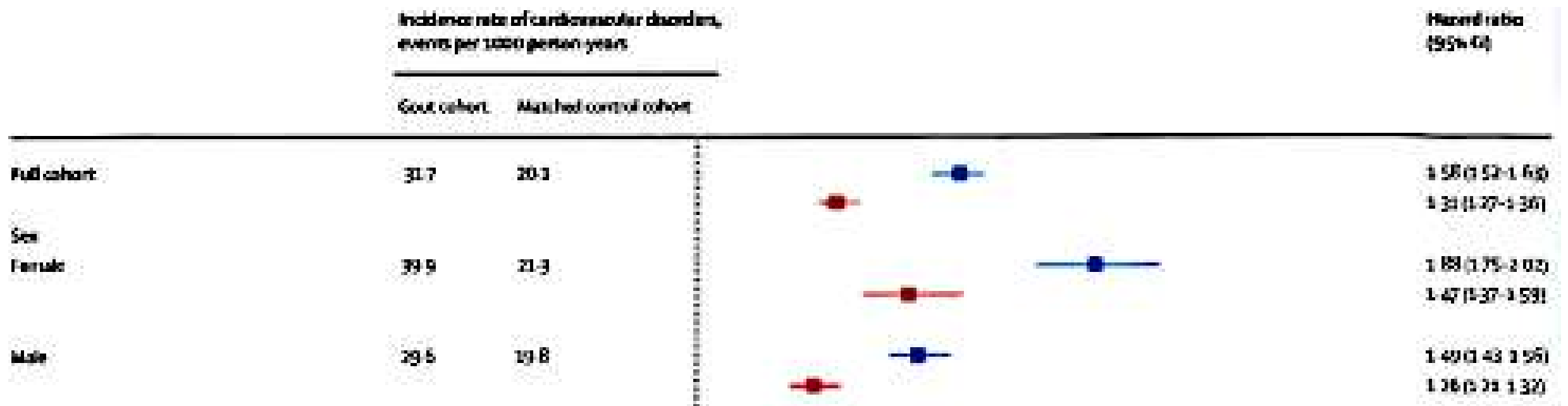
Ferguson et al. *Lancet Rheum* Mars 2024

Dossiers GPRD

Cas: 1^{er} diagnostic de goutte entre 2000 et 2017, âge ≤80 ans, pas de maladie CV jusqu'à 1 an après inclusion

Contrôles : 5/cas, appariés par l'âge et le sexe

Suivi médian: 6,5 ans (IQR: 3,5-10,5)



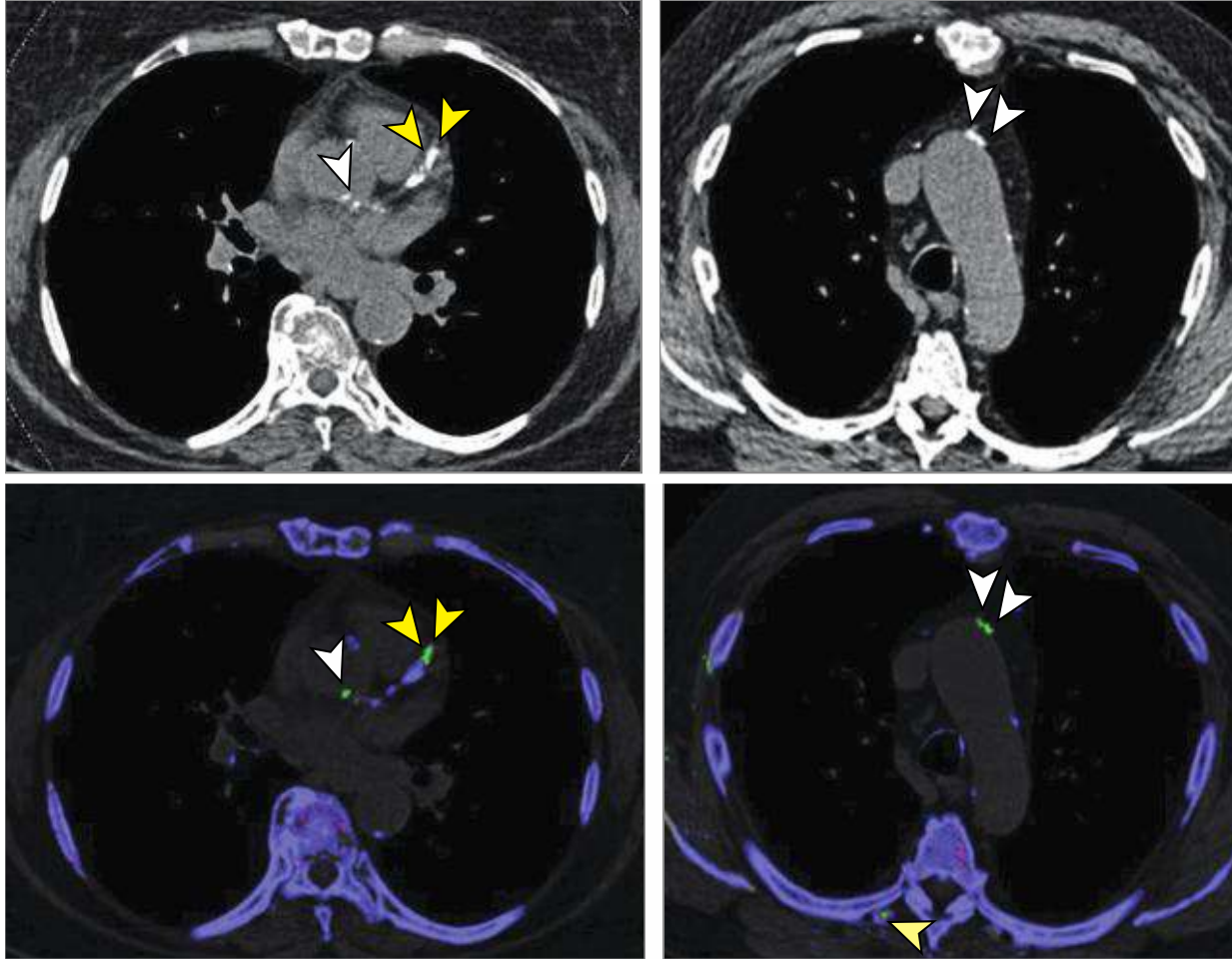
Incidence augmentée de: infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, valvulopathie, fibrillation atriale, flutter, trouble de la conduction, anévrisme aorte, artériopathie des membres inf, mort cardiovasculaire
Particulièrement chez la femme et les sujets < 45 ans

- Ajusté sur âge, sexe, statut socioéconomique, région
- Plus TA, IMC, tabac, cholestérol, diabète type 2
Maladie rénale, antécédent d'HTA
- Pas d'ajustement sur alimentation, alcool, exercice physique, génétique

Risque Cardiovasculaire de la Goutte

- Comorbidités
- Hyperuricémie : remise en cause
- Dépôts d'urate parois artérielle
- Inflammation

Dépôts de microcristaux d'urate dans les parois vasculaires



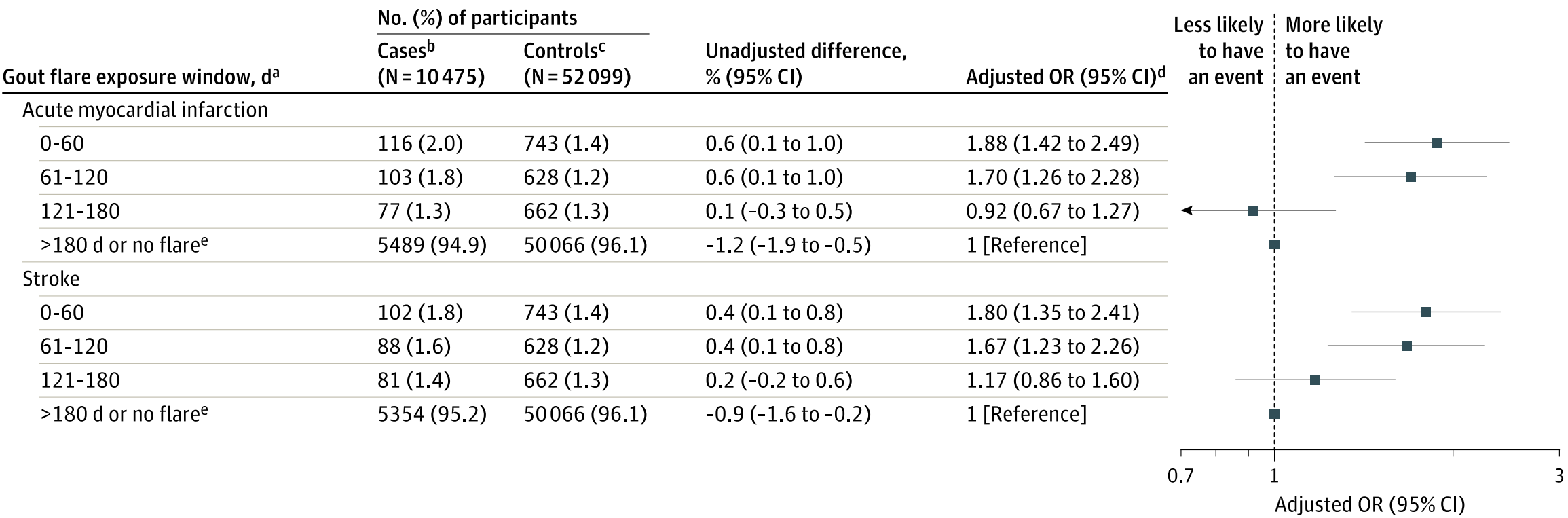
- Mis en évidence par plusieurs techniques
Anatomopathologie^{1,2}
Scanner double énergie³
*Cross-Polarized Micro-OCT*⁴
- Sièges
Aorte
Coronaires
Valves cardiaques
- Fréquence augmentée des dépôts d'urates dans les plaques d'athérome, généralement calcifiées chez les goutteux et de cristaux biréfringents dans quelques études anatomiques
- Activation du NLRP3 et effets délétères in vitro sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux⁵
- Encore controversé

¹Patetsios, P. *Am. J. Cardiol.* 2001; ²Park, JJ et al. *BMJ open* 2014; ³Klauser AS et al. *JAMA Cardiol.* 2019; ⁴Nishimiya K et al. *Circulation* 2019; ⁵Liu-Bryan. *Gout Urate Cryst. Depos. Dis.* 2023

Association Between Gout Flare and Subsequent Cardiovascular Events Among Patients With Gout

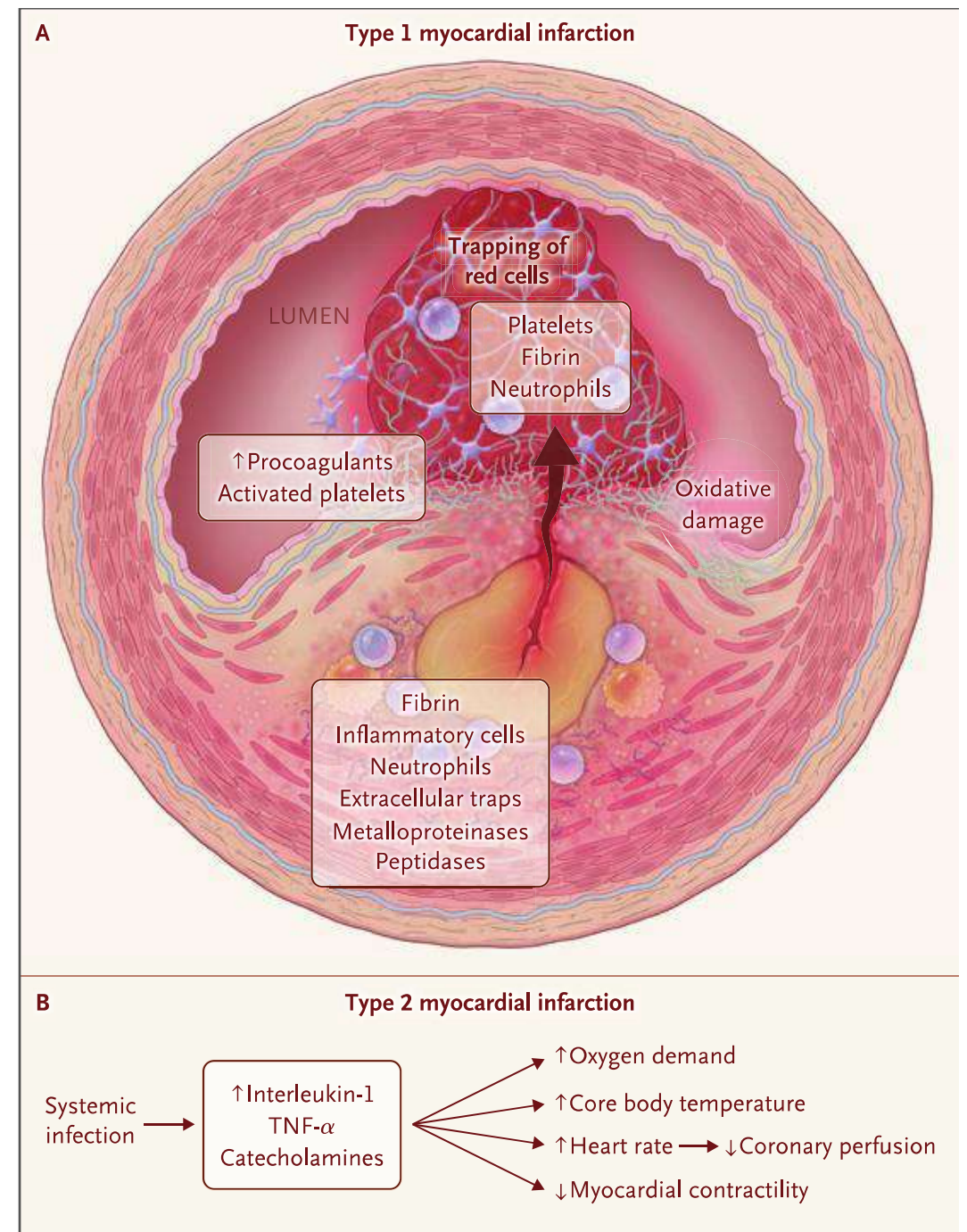
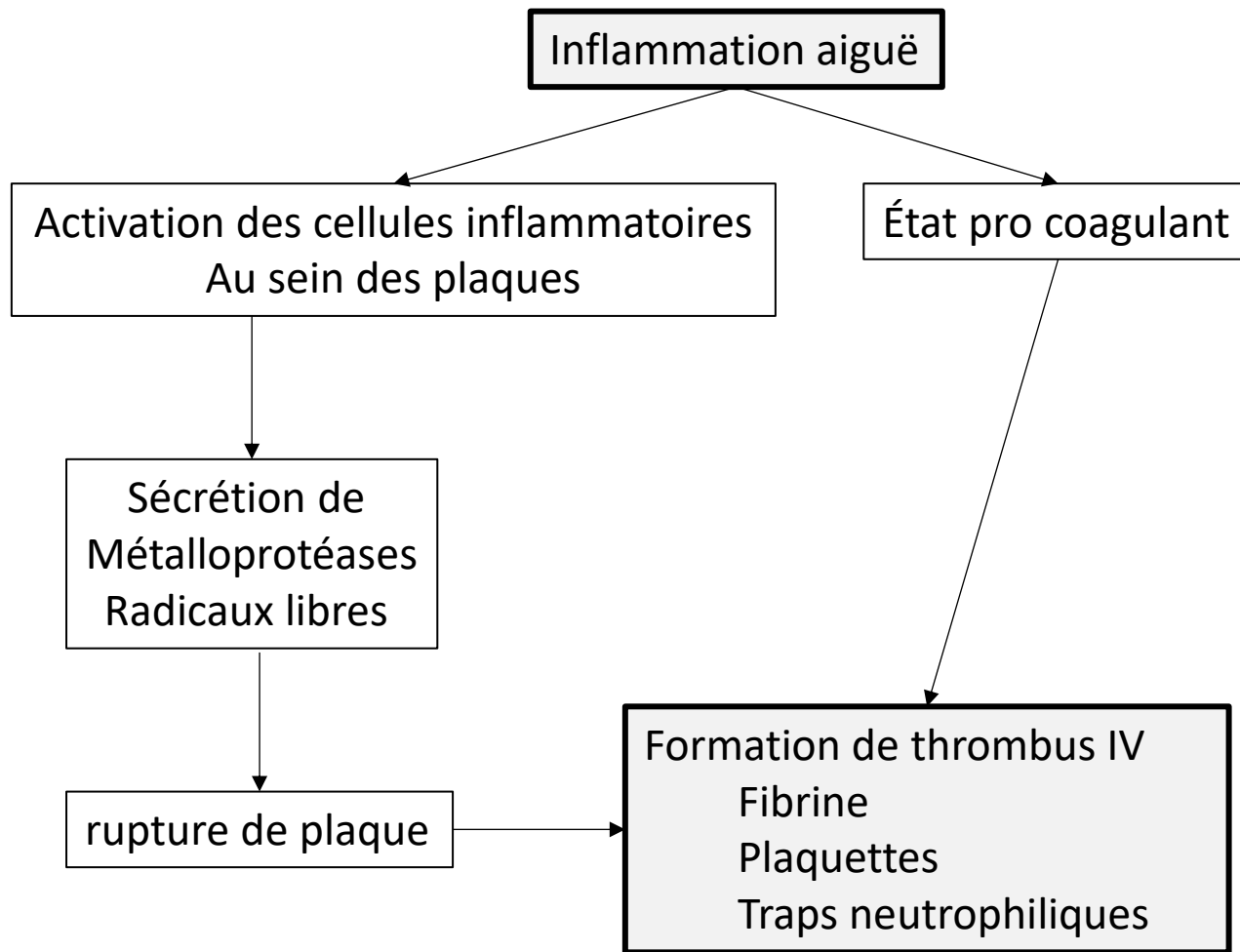
Cipolletta E et al. *JAMA*. 2022;328(5):440-450.

Figure 3. Association Between Acute Myocardial Infarction, Stroke, and Recent Prior Gout Flares in a Nested Case-Control Study



D Lopez et al. Risk of Major Adverse Cardiovascular Event Following Incident Hospitalization for Acute Gout: A Western Australian Population-Level Linked Data Study. *ACR Open Rheumatol*. 2023

Mécanismes des accidents vasculaires au cours de l'inflammation aiguë



Cardiovascular events in patients with gout initiating urate-lowering therapy with or without colchicine for flare prophylaxis: a retrospective new-user cohort study using linked primary care, hospitalisation, and mortality data

Cipolleta E, et al. Lancet Rheum. 2025

Data from the Clinical Practice Research Datalink Aurum, an English primary-care database linked to hospitalisation and mortality records.

99 800 patients with gout initiating urate-lowering therapy were included

A composite of fatal and non-fatal myocardial infarction or stroke within 180 days after urate-lowering therapy initiation regardless of any previous cardiovascular event was the primary outcome

The risk of cardiovascular events was reduced in those prescribed colchicine prophylaxis compared with no prophylaxis

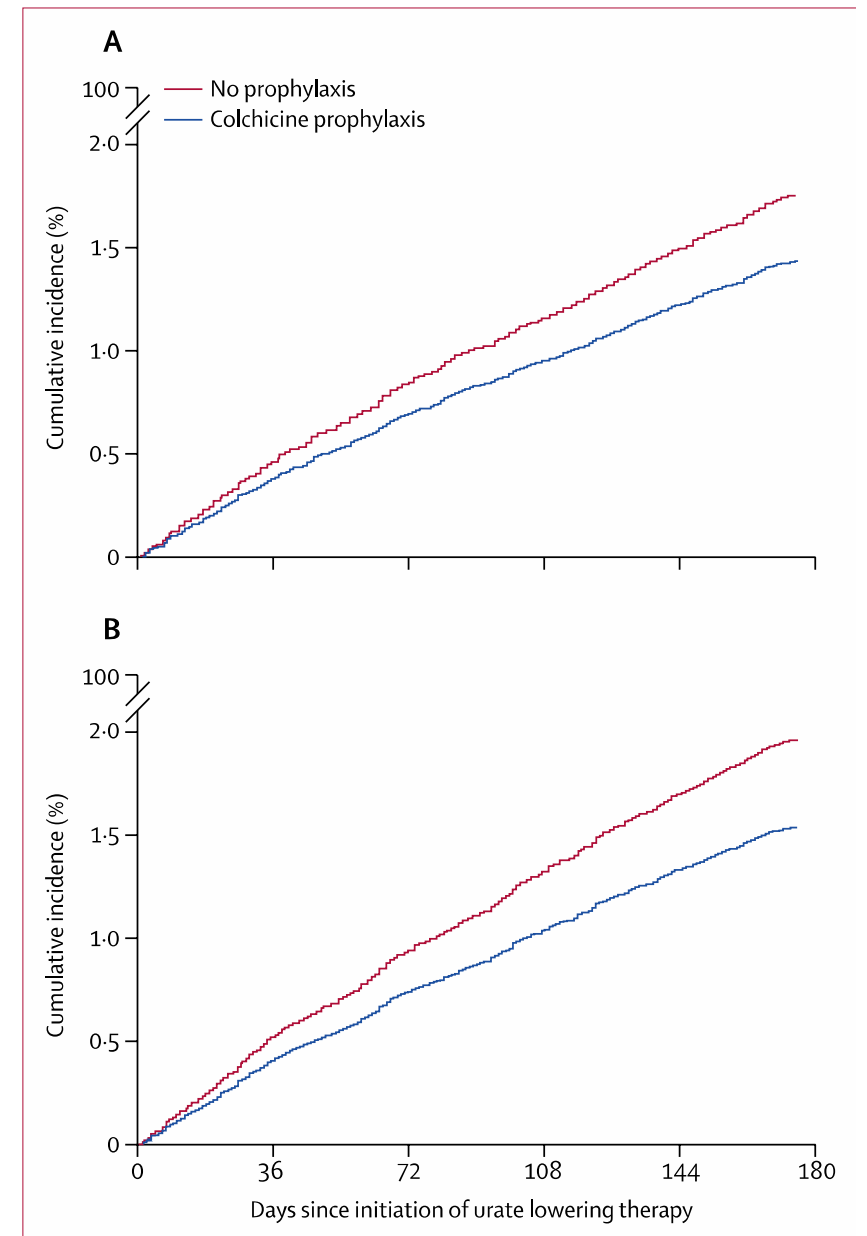


Figure 2: Cumulative incidence of the primary outcome

The cumulative incidence of the primary outcome in the (A) intention-to-treat and (B) per-protocol analysis.

Treat-to-Target Urate-Lowering Treatment and Cardiovascular Outcomes in Patients With Gout

E Cipolleta et al. JAMA 2026

Emulated target trial with up to 5-year follow-up

Using primary care data from the Clinical Practice Research Datalink Aurum linked to hospitalization and mortality records from January 1, 2007, to March 29, 2021.

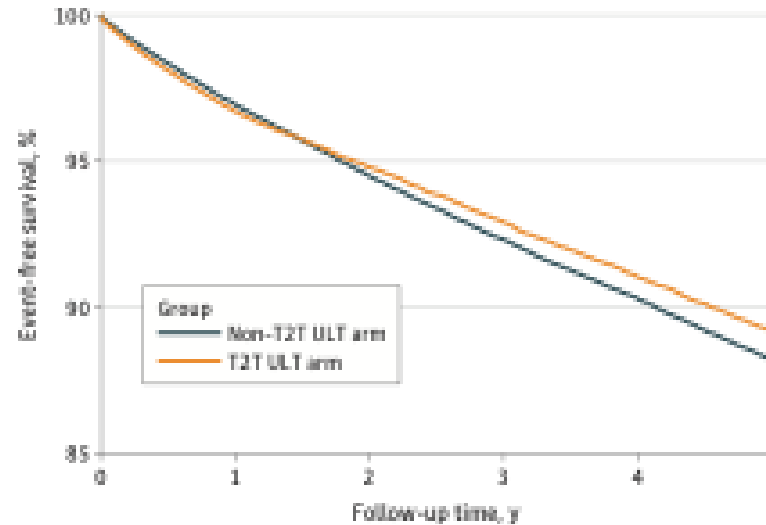
109 504 patients included, > 18 y old, gout, urate > 6mg/l, newly prescribed ULT

Patients were classified in 2 groups: meeting the 6mg/dl target or not, after one year of ULT

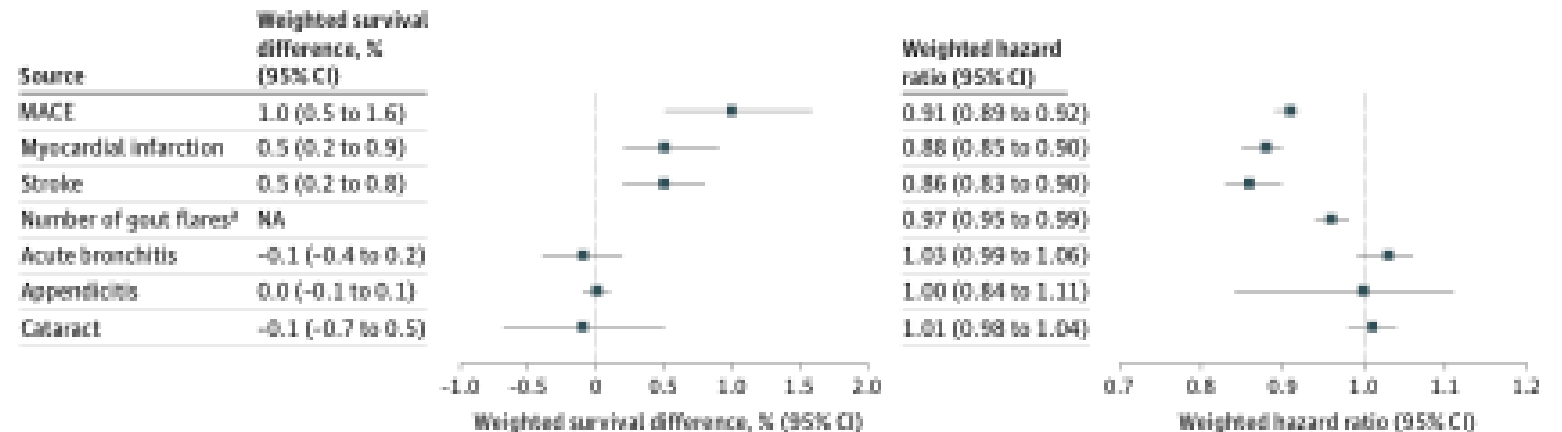
The primary outcome was first major adverse cardiovascular event within 5 years of first ULT prescription

Figure. Survival Outcomes and Risks Among Patients in the Treat-to-Target Urate-Lowering Treatment (T2T ULT) and Non-T2T ULT Arms

A Weighted event-free survival for MACE



B Absolute and relative risk of MACE and control outcomes

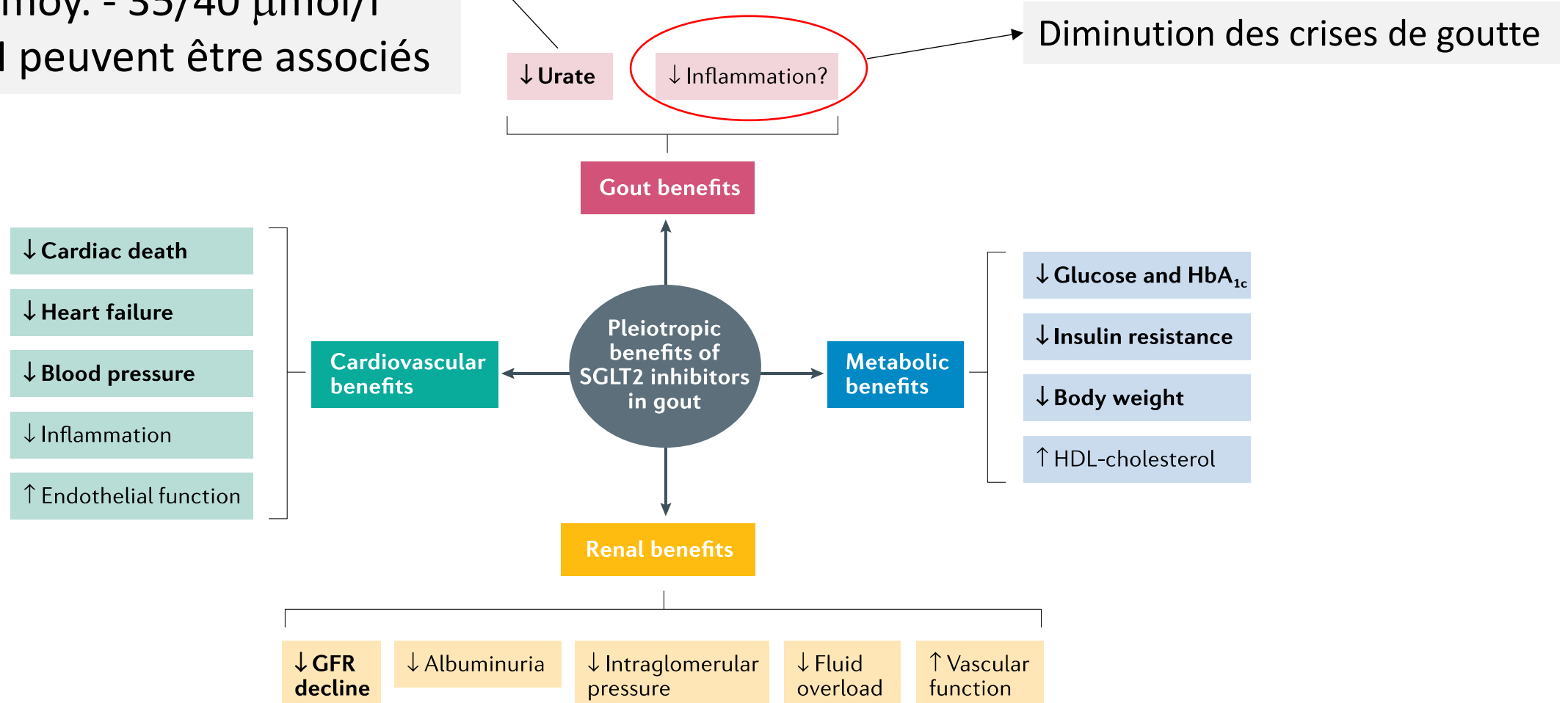


larger risk reduction for patients who achieved an SU level lower than 5mg/dL

Intérêt des SGLT2i dans la goutte

Effet hypouricémiant

- Perte de poids
- Uricosuriques
- En moy. - 35/40 $\mu\text{mol/l}$
- XOI peuvent être associés



Les inhibiteurs de SGLT2 diminuent les événements CV et les crises de goutte chez les goutteux diabétiques

■ J Wei et al. *JAMA Network Open*. 2023

Diminution des crises de 19%

Mortalité diminuée de 29%

■ McCormick N et al. *Ann Int Med* 2024

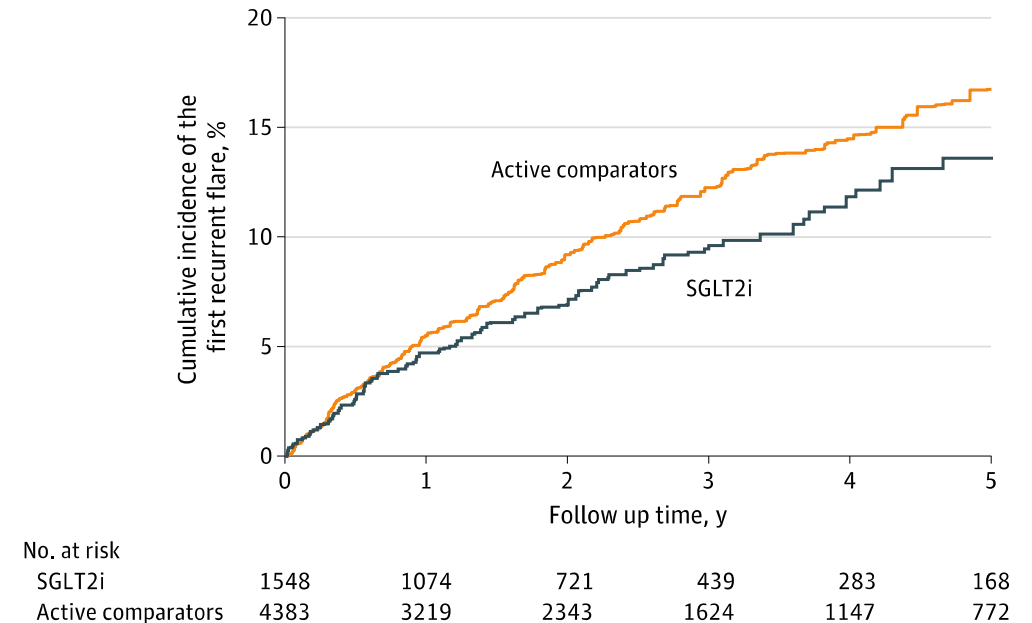
Diminution des crises de 27 %

Diminution des événements CV

IDM : 31%,

AVC :19%

Figure 2. Cumulative Incidence of the First Recurrent Gout Flare After Initiation of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT2i) or Active Comparators



Comparateurs : Agonistes du GLP1R, Inhibiteurs DDP4

Goutte et risque cardiovasculaire: Conclusion

- La goutte est associée à un excès de mortalité cardiovasculaire
- Les crises de goutte exposent aux IM et AVC
- La connaissance de ce risque cardiovasculaire doit faire traiter la goutte tôt et pourrait améliorer le déficit indication du traitement hypouricémiant et l'adhésion thérapeutique
- La colchicine à petites doses doit être prescrite pendant une durée longue
- Les comorbidités doivent être dépistées et traitées
- Les inhibiteurs de SGLT2 diminuent les crises de goutte et les accidents cardio-vasculaires: indications larges en cas de diabète, d'IR ou d'IC (d'HTA?), principalement pour diminuer le risque cardio/métabolique/rénal