



Physiologie
Biologie Intégrative
S • P • B • I



La néphropathie uratique existe-t-elle ?

Emmanuel Letavernier

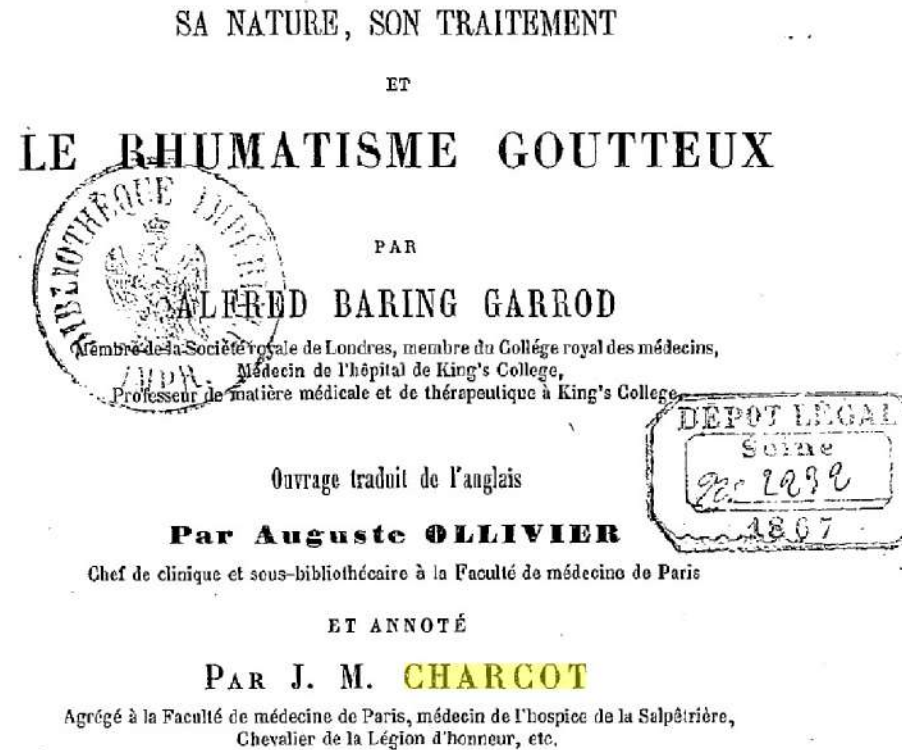
Hôpital Tenon-Sorbonne Université

18 juin 2026

Liens et conflits d'intérêt

- Aucun en rapport avec cette présentation
- Consultant pour Biocodex, AskBio et IKI

Un sujet ancien



Alfred Baring GARROD, 1848/1862

Un sujet ancien

Il y a quelques années, le docteur Todd a appelé l'attention des médecins sur ce qu'il nomme le **rein goutteux**; c'est une altération particulière du **rein** qui, suivant lui, se rencontrerait fréquemment dans les cas de goutte chronique invétérée. On n'a pas encore, que je sache, étudié d'une manière suivie l'état des **reins** dans la goutte aiguë. Je me suis occupé tout particulièrement de ce sujet dans ces derniers temps, et je crois être arrivé à éclairer certains points jusqu'ici restés obscurs. Je montrerai, entre autres particularités, que les **reins** peuvent être sérieusement affectés, même dans les formes légères et dès les premières périodes de la goutte.

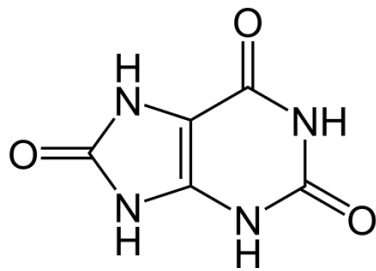
ont modifié mon opinion à cet égard. Dans le **rein**, les cristaux d'urate de soude, plus volumineux, en général, que ceux qui incrustent les cartilages ou les ligaments, paraissent souvent déposés au sein du tissu cellulo-fibreux plutôt que dans la cavité des tubuli. Il serait à désirer que de nouvelles recherches fussent entreprises sur ce sujet (1).



Le couple acide urique/urate

La solubilité de l'acide urique augmente quand le pH urinaire diminue

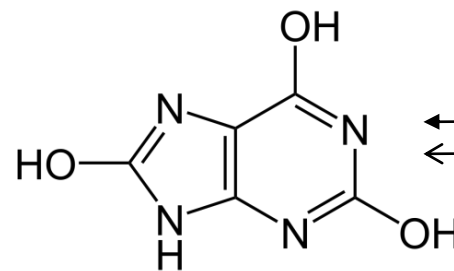
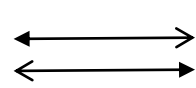
- pH 5.0 → 90 mg/L
- pH 6.0 → 220 mg/L
- pH 7.0 → 1500 mg/L



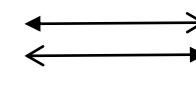
Acide urique
lactame



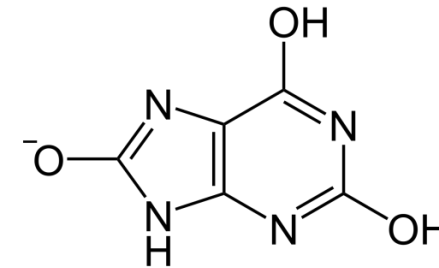
Cristaux urinaires d'acide urique



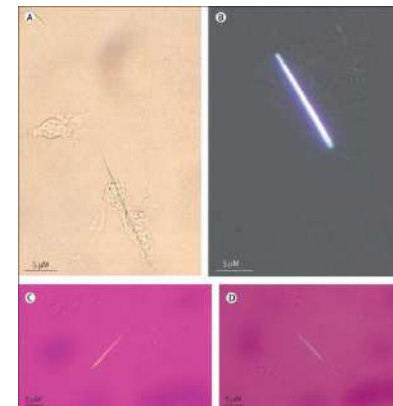
Acide urique
lactime



pKa
5.3



urate

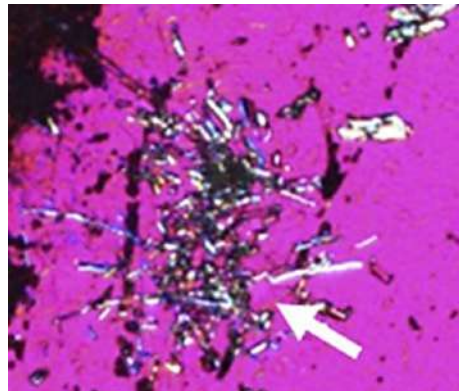
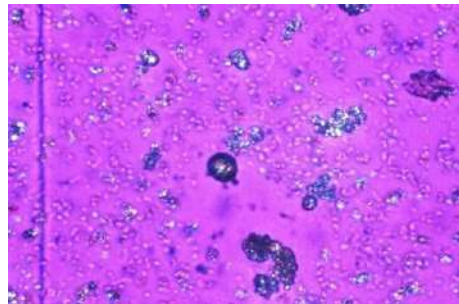


Cristaux articulaires d'urate de sodium
Richette & Bardin Lancet 2010

Définitions: 3 entités différentes

Pathologie

- Calculs d'acide urique
- Néphropathie urique/uratique *aigue*
- Néphropathie uratique *chronique*



Contexte

- Syndrome métabolique: pH urinaire acide (<5.5)
- Hyperuraturie massive
- Hyperuricémie et goutte

Néphropathie uratique aiguë

- Facteurs de risque:
Hyperuricémie/hyperuraturie majeure

Causes:

- syndrome de lyse tumorale (rare désormais)
- Mutations de *URAT1* et *SLC2A9*
- Mutations de *HGPRT* et augmentation d'activité de PRPS1

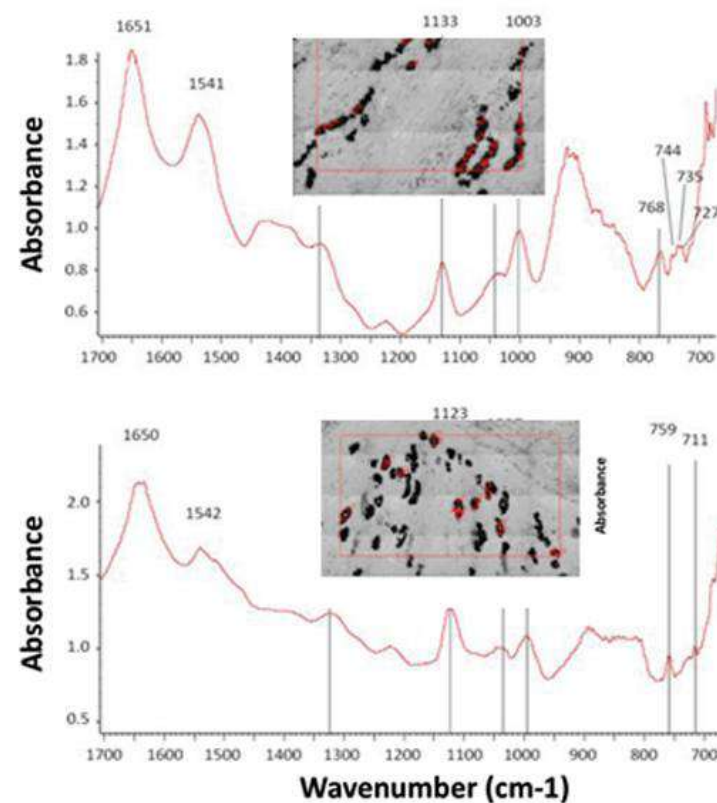


Figure 1: Infrared spectra of medullary crystals (upper part) mainly revealed ammonium urate, with peaks at 1338, 1133, 1041, 1003, 768 and 727 cm⁻¹; in papilla, crystals mainly consisted of uric acid (lower part of the figure- typical absorption peaks at 1123 and 993 cm⁻¹), in either the dihydrate (predominant), amorphous, or anhydrous forms.

Néphropathies uratiques aiguës d'origine génétique

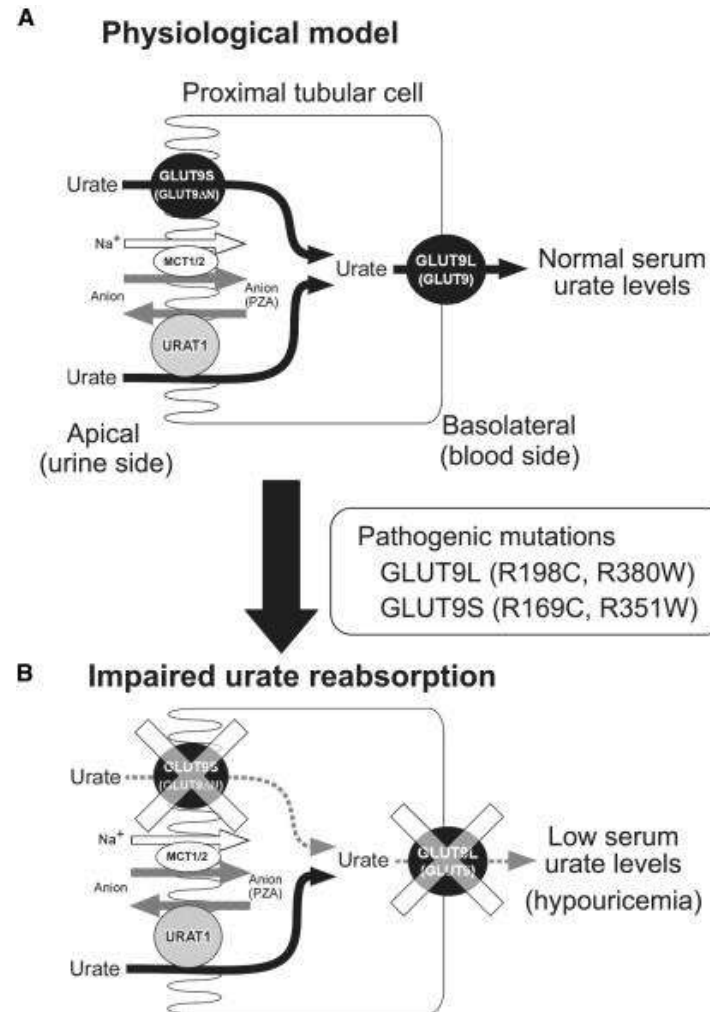
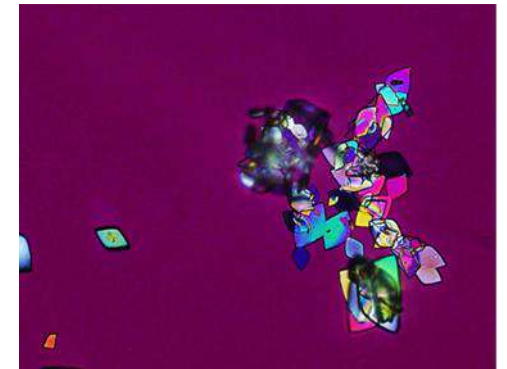


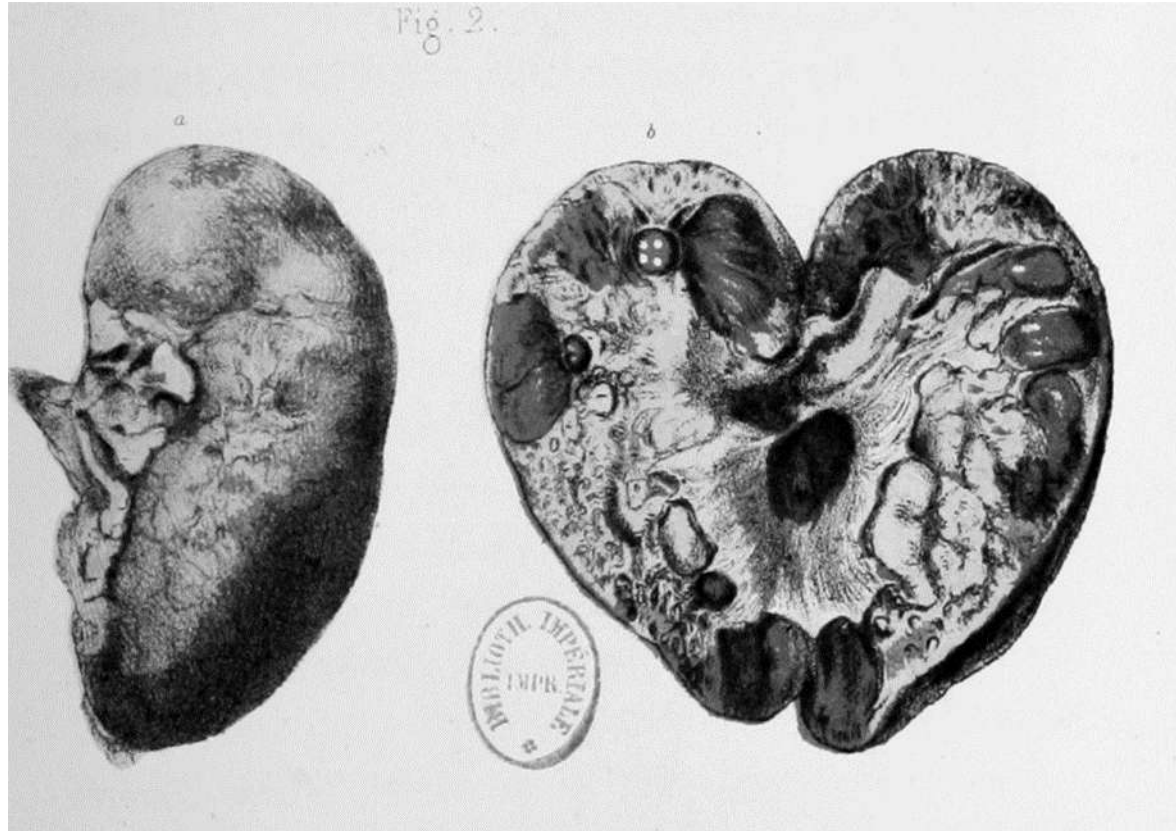
Tableau évocateur:

- Insuffisance rénale aigüe après un effort: urine concentrée et probable production d'acide urique augmentée
- Hypouricémie
- Uraturie élevée
- Cristallurie positive



Néphropathie uratique chronique

La néphropathie uratique au XIXème siècle



Les deux reins étaient petits et pâles. Le rein droit pesait 85 grammes et le gauche 78 grammes. Lorsqu'on eut enlevé les capsules fibreuses, on reconnut que la surface des reins présentait l'aspect granuleux, et une coupe permet de constater une atrophie de la substance corticale. Des amas de cristaux d'urate de soude étaient déposés sous forme de points ou de stries aux sommets des pyramides et dans la direction des tubes urinifères. L'urine ne fut pas examinée.

goutte chronique. La figure 2, a, montre l'aspect que présentait la surface de ce rein. Sur la même figure, on distingue en b les stries et les points, et l'on peut voir en outre jusqu'où était portée l'atrophie de la substance corticale.

Examinée au microscope, la matière blanche des dépôts du rein parut constituée par des cristaux prismatiques d'urate de soude. D'ailleurs l'analyse chimique vint confirmer les résultats obtenus à l'aide du microscope;

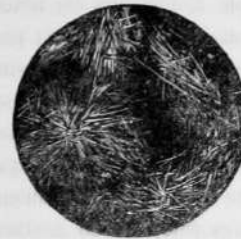


FIG. 20. — Cristaux d'urate de soude observés dans la substance médullaire d'un rein gouteux. Grossissement de 220 diamètres et lumière polarisée.

Alfred Baring GARROD, 1862

La néphropathie uratique: disparition au XXème siècle

CLINICAL COMMENTARY www.jasn.org

Posing the Question Again: Does Chronic Uric Acid Nephropathy Exist?

Orson W. Moe

University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

ABSTRACT

The question of whether hyperuricemia can induce chronic direct renal injury has been argued for many decades. Despite continued efforts and strong motivations to seek an answer, the current evidence still cannot definitively prove or refute the hypothesis. Recent data in rodents do favor causality between hyperuricemia and renal disease. Human epidemiologic data are quite varied, but positive studies do exist. Pathophysiologic models of biology for this entity are sparse in animals and nonexistent in humans.

J Am Soc Nephrol 21: 395–397, 2010. doi: 10.1681/ASN.2008101115

moting excretion or degradation) from the current modest pool of gouty arthritis sufferers and hyperuricosuric stone formers to virtually a generous fraction of the Western world. If such is the magnitude of the driving force on multiple fronts, why is the answer still so ethereal?

By stating that *Mycobacteria* should

Nephrol Dial Transplant (1997) 12: 1832–1838

Personal Opinion

Uric acid nephropathy and end-stage renal disease— Review of a non-disease

V. Nickeleit and M. J. Mihatsch

Institute of Pathology, University of Basel, Kantonsspital, Basel, Switzerland

**Nephrology
Dialysis
Transplantation**

Personal Opinion

**Uric acid nephropathy and end-stage renal disease—
Review of a non-disease**

V. Nickleit and M. J. Mihatsch

Institute of Pathology, University of Basel, Kantonsspital, Basel, Switzerland

**Prevalence of renal uric acid deposits in the Basel
series**

To determine the overall frequency of urate deposits in the kidney and to correlate morphological findings with renal function, we evaluated 11 408 consecutive autopsies performed at the Institute of Pathology in Basel from 1968 to 1976. Only 39 cases (=0.34%) displayed renal urate deposits, two of which were classified as acute hyperuricaemic nephropathy and the

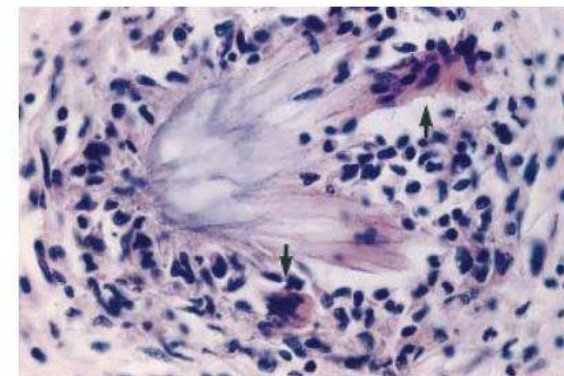
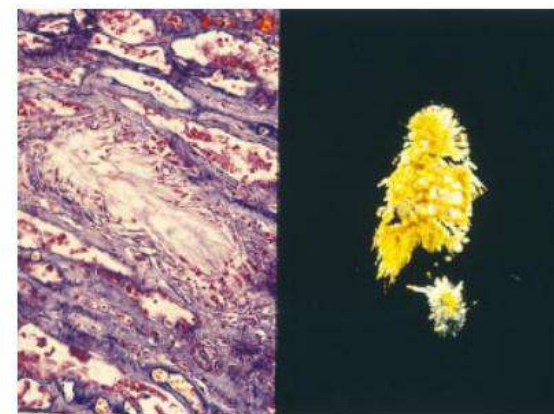


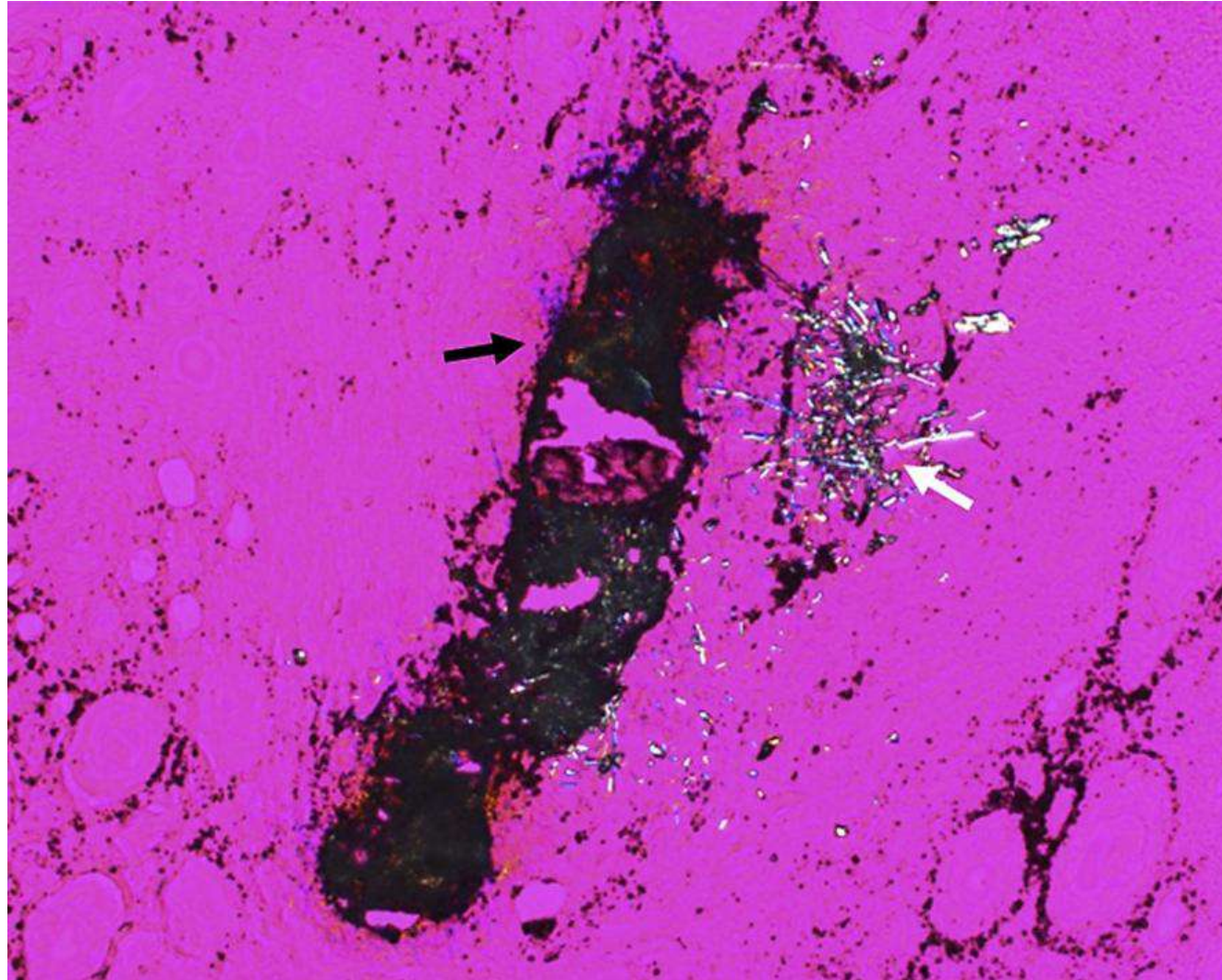
Fig. 3. High-power view of a tophus, with central urate deposition surrounded by mononuclear inflammatory cells and scattered giant cells (arrow). H&E stained section, $\times 160$ original magnification.



Comment expliquer la disparition de la néphropathie uratique ?

- Les gouttes (tophacées) sont mieux traitées: inhibiteurs de la xanthine oxydase
- On ne « voit » plus les cristaux d'urate dans les reins car:
 - l'urate précipite dans la médullaire (théoriquement non biopsiée)
 - Les méthodes de préparation des biopsies (formaldéhyde, déparaffinage au xylène) font disparaître les cristaux d'urate

Néphropathie uratique au XXI^{ème} siècle: le retour



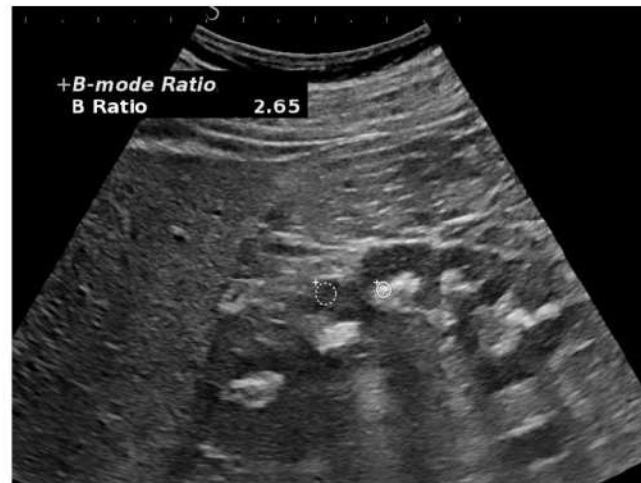
XXIème siècle

La goutte au Vietnam

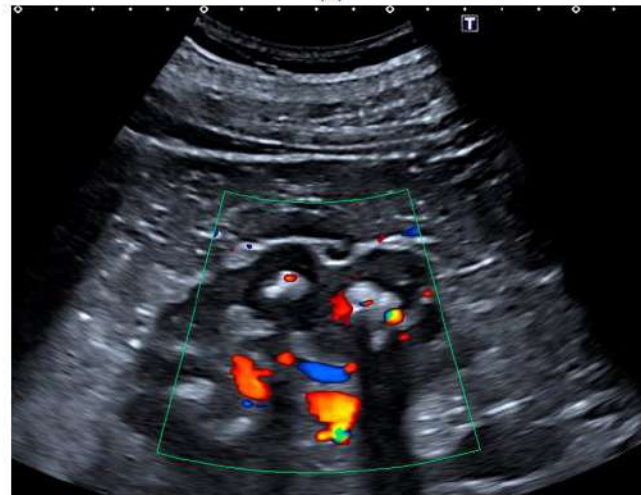


Photos T. Bardin & Vien Gut

Médullaire hyperéchogène chez les patients atteints de goutte tophacée



(A)



(B)

Figure 3. Severe gouty nephropathy. (A) B mode US: the medulla becomes strongly hyperechoic. (B) Power Doppler US: twinkling artifact can be detected.

Association entre médullaire hyperéchogène et insuffisance rénale chez les patients goutteux

Médullaire hyperéchogène

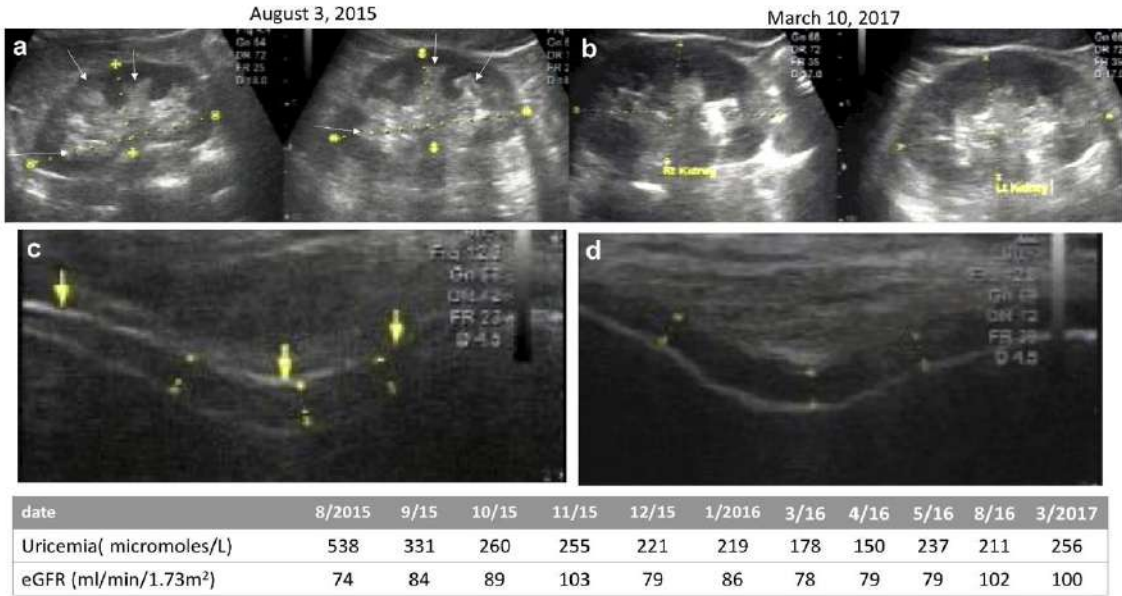
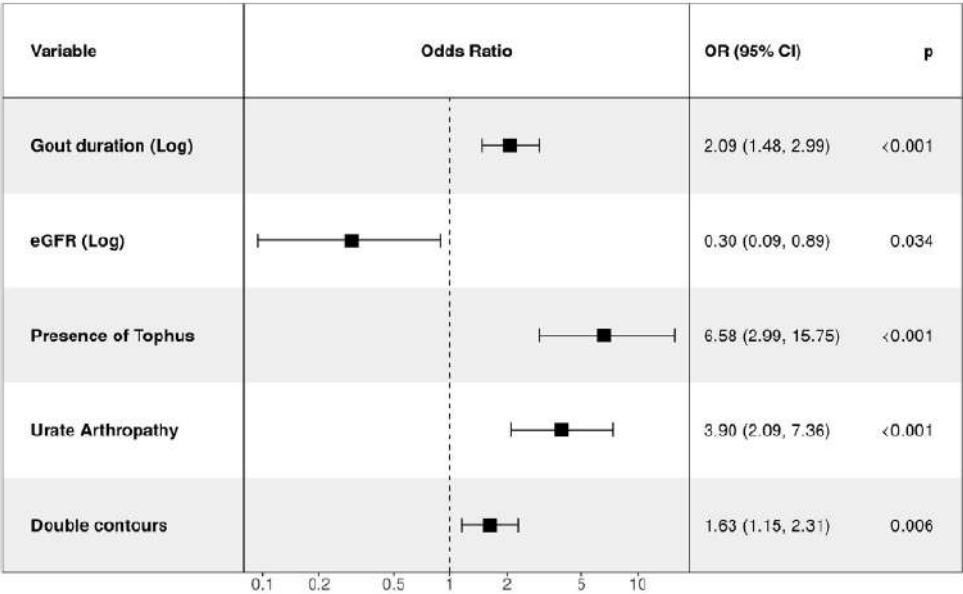
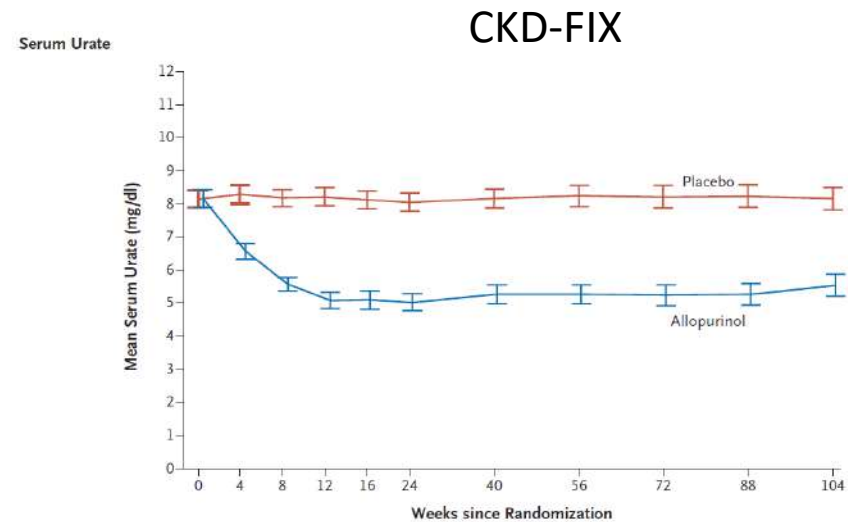
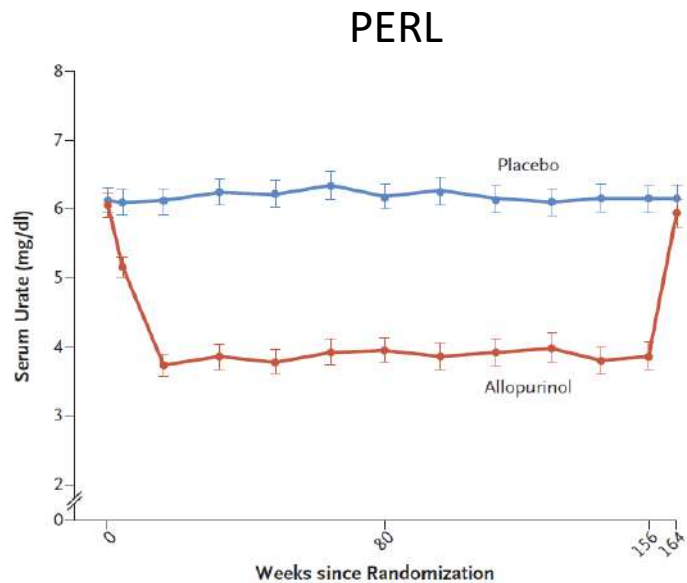


Figure 4 | Follow-up of a Vietnamese patient with gout. Note the improvement of the hyperechogenicity of the renal medullae between August 2015 (a, white arrows) and (b) March 2017, together with disappearance of the double contour at the patellofemoral joint between August 2015 (c, yellow arrows) and March 2017 (d), obtained under persistent uricemia lowering below the 300 µmol/L target (table) by allopurinol therapy. The eGFR seems to parallelly improve (see table below the figure).

Rappel: diminuer l'uricémie ne protège pas contre le déclin du DFG

Mais.....

- Beaucoup d'arrêts de protocole
- Exclusion des patients gouteux
- Inclusion de patients avec uricémie peu élevée



Diminuer l'uricémie protège-t-il contre le déclin de la fonction rénale chez les patients insuffisants rénaux ET gouteux?

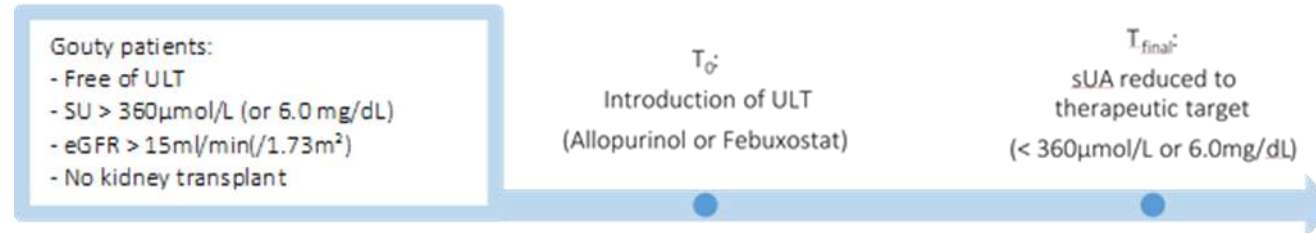


Table 2: Evolution of renal function by initial eGFR

eGFR calculated according to	Initial eGFR		P
	< 45 ml/min/1.73m ²	≥ 45 ml/min/1.73m ²	
Cockcroft and Gault	- 2.6 ml/min	+ 3.5 ml/min	0.140
	- 7.3%	+ 4.7%	0.019
MDRD	- 1.4 ml/min/1.73m ²	+ 3.8 ml/min/1.73m ²	0.178
	- 4.9%	+ 6.3%	0.053
CKD-EPI	- 1.6 ml/min/1.73m ²	+ 3.6 ml/min/1.73m ²	0.078
	- 5.3%	+ 6.2%	0.032

Table 1 Baseline characteristics of patients (n=63)

Age, years	59 (± 12)
Sex, n (%)	7 (11) women, 56 (89) men
Initial serum creatinine level, μmol/L	108.2 (± 36.9)
Initial eGFR	C-G: 84.2 (± 36.3) ml/min MDRD: 71.4 (± 26.1) ml/min/1.73m ² CKD-EPI: 69.9 (± 24.3) ml/min/1.73m ²
ULT, n (%)	Allopurinol = 42 (67) Febuxostat = 21 (33)
Length of ULT, days	278 (± 185)
Initial SU level, μmol/L	541 (± 86)
Hypertension, n (%)	36 (57)
Type 2 diabetes mellitus, n (%)	14 (22)
BMI, kg/m ²	28 (± 5)

Data are mean (± SD) unless indicated

eGFR: estimated glomerular filtration rate, ULT: urate-lowering therapy, C-G: Cockcroft and Gault, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, CKD-EPI: Chronic Kidney Disease–EPIdemiology Collaboration. SU: serum urate; BMI: body mass index

Urate de sodium, plaque de Randall et calcul

- La majorité des calculs rénaux sont faits d'oxalate de calcium
- Près de la moitié des calculs oxalocalciques (type Ia) sont générés sur des plaques de Randall (calcifications papillaires faites d'apatite en général)
- 3-4% des plaques de Randall contiennent de l'urate de sodium



Courtesy Vincent Estrade, Bordeaux, France



Plaques de Randall: urate de sodium vs apatite

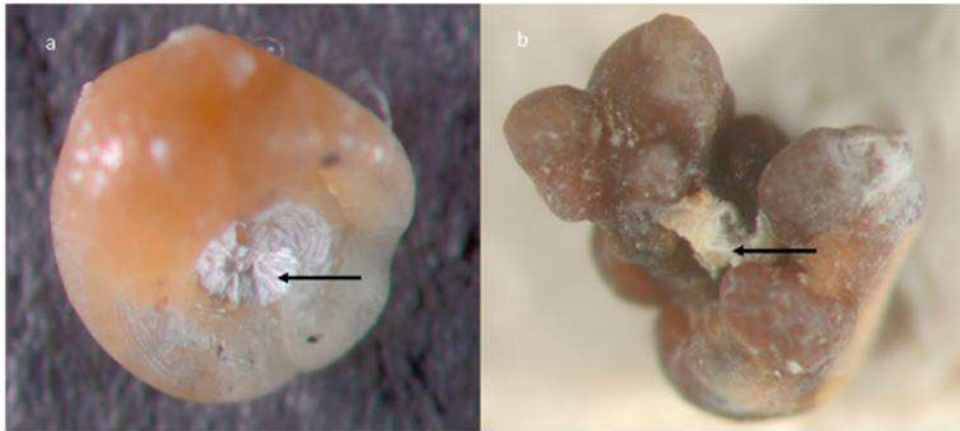


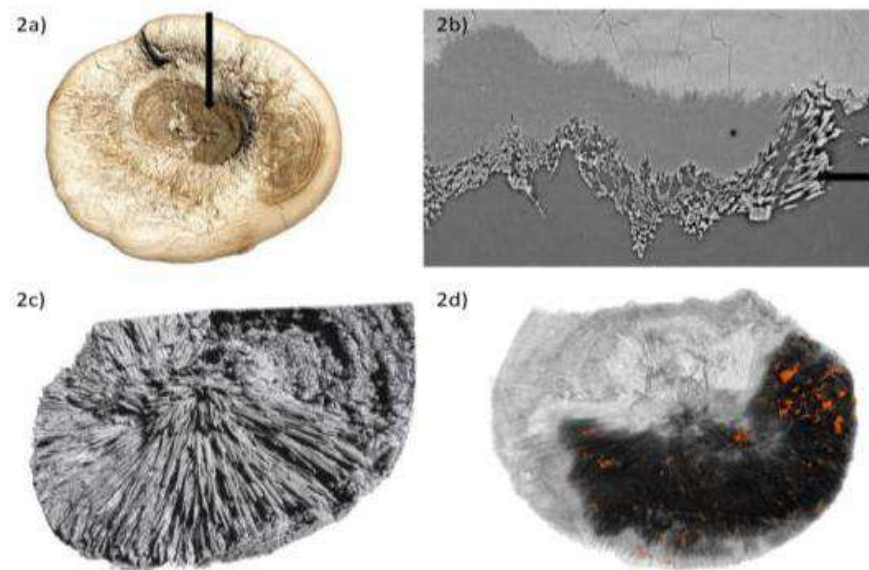
Table 2 Demographic characteristics and clinical data of NaUr^{pos} RP - and NaUr^{neg} RP - associated kidney stone formers

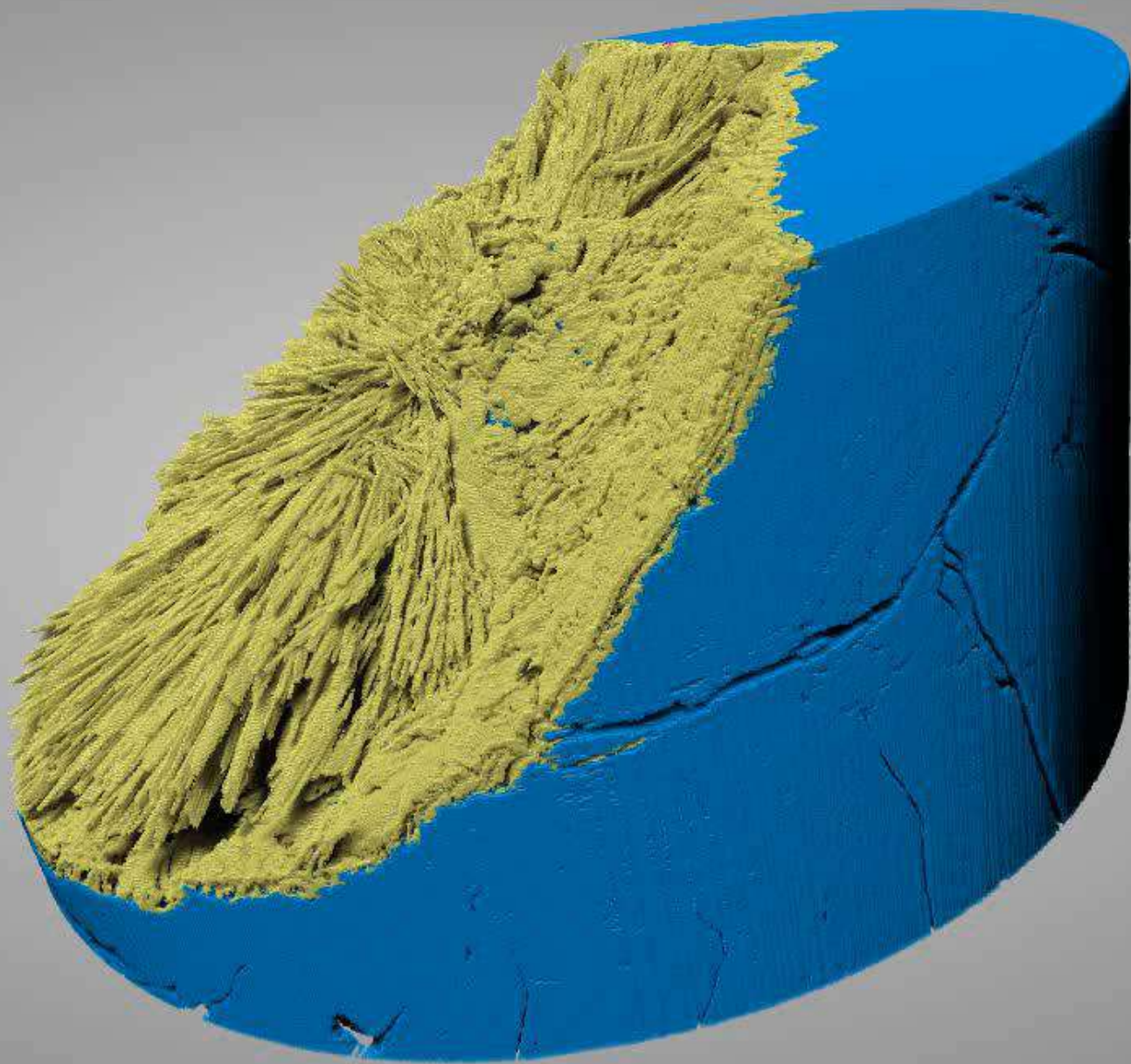
	NaUr ^{pos} RP (n = 14)	NaUr ^{neg} RP (n = 67)	p value
Male, n (%)	13/14 (92.9%)	47/67 (70.1)	0.10
BMI, median (IQR), kg/m ²	26.6 (22.3–29.9)	23.2 (21.7–26.3)	0.16
Age at onset, median (IQR)	53.5 (34.0–59.0)	27.5 (20.0–39.0)	<0.001
Recurrent stone former, n (%)	12/12 (100.0)	61/66 (92.4)	1.00
History of urological interventions for nephrolithiasis, n (%)	11/13 (84.6)	35/52 (67.3)	0.32
Age at metabolic evaluation, median (IQR)	62.0 (55.0–67.0)	44.0 (29.0–51.0)	<0.001
Obesity, n (%)	2/10 (20.0)	7/66 (10.6)	0.34
Type 2 diabetes, n (%)	2/10 (20.0)	5/51 (9.8)	0.32
Hypertension, n (%)	9/10 (90.0)	8/51 (15.7)	<0.001
Dyslipidemia, n (%)	6/10 (60.0)	4/51 (7.8)	0.001
CV disease, n (%)	3/10 (30.0)	1/51 (2.0)	0.01
Gout, n (%)	3/10 (30.0)	0/51 (0.0)	0.003

Obesity was defined as BMI ≥ 30 kg/m²

CV disease: cardiovascular disease

Une plaque d'urate de sodium





X
5

Conclusion

- La néphropathie uratique existe
- Distinguer hyperuricémie et goutte
- Sa fréquence reste difficile à déterminer (pas de biopsies, si biopsies: non contributives): dépistage ?
- Impact des dépôts d'urate sur la fonction rénale ?
- Impact des dépôts d'urate sur la lithiase ?
- Bénéfice de l'allopurinol et du febuxostat dans ce contexte ?
- **Sait on diagnostiquer la goutte chez les patients atteints de MRC ?**

Remerciements

- Thomas Bardin
- Frédéric Lioté
- Hang Korng Ea
- Pascal Richette
- Mathieu Resche-Rigon
- Els Van de Perre
- Hubert Chevreau
- Michel Daudon

