



Republique algérienne démocratique et populaire



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Constantine 1

Faculté des sciences de la nature et de la vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de biochimie et Biologie cellulaire et Moléculaire

قسم: الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

Mémoire présenté en vue de l'obtention de diplôme de master

Domaine : Science de la Nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Intitulé :

**Uricémie et risques cardio-métaboliques : Etude
biochimique auprès des adultes de la région d'Ali
Mendjeli, Constantine**

Présenté et soutenu par : BAHLOUL Yasmine

Le :06/07/2017

Jury d'évaluation :

Président du jury : ROUABAH. L

Professeur -UFM Constantine

Rapporteur : DAOUDI. H

MAB - UFM Constantine.

Examineurs : Mr TEBANI. F

MCB – UFM Constantine.

: Mme OUNIS. L

MAB – UFM Constantine.

Année universitaire 2016/2017

Remerciements et dédicace



AU TOUT PUISSANT ALLAH:

Le grand et le Miséricordieux qui m'a aidé et muni de force et de patience pour réaliser cette thèse. Merci de m'avoir tenu en bonne santé pour la réalisation de cette thèse. Merci de m'avoir donné la force et le courage d'entreprendre ce travail. Que gloire et louanges vous soient consacrées pour l'éternité

Remerciements

Je veux adresser tous mes remerciements aux personnes avec lesquelles j'ai pu échanger et qui m'ont aidé pour la rédaction de cette thèse

Cette thèse n'aurait vu le jour sans la confiance, la patience et la générosité de mon encadreur
Mme. DAOUDI Hadjer

Je remercie Madame le Professeur **ROUABAH Laila**, Présidente du jury Merci de me faire l'honneur de présider la soutenance de cette thèse et de juger ce travail.

Je remercie chaleureusement les membres du jury, **Mme. OUNIS Laila**,
Mr. TEBBANI Fathi d'avoir accepté de consacrer de leur temps pour juger ce travail

Je remercie **Dr. DJOUDI Ibrahim**. Pour son aide surtout dans la réalisation de l'étude statistique de cette thèse

Je voudrais remercier aussi toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à mes recherches et à l'élaboration de ce mémoire.



Dédicace

A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu Réaliser ce travail que je dédie :

♥ Ma mère, LEILA, qui a œuvré pour ma réussite, de par Son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux Conseils, pour toutes on assistance et sa présence dans ma vie, reçois a Travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et De mon éternelle gratitude. ♥

♥ Mon père, ABD ELKADER, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien Permanent venu de toi. ♥

♥A ma très chère belle-sœur LOUBNA qui ma aidé dans ma journée et partager avec moi toute mes rêves et mes sentiments je remercie profondément ♥

♥A mon Adorable frère et sœur MOUSSA et CHAHD RYM ♥

♥A mes chères grand-mères pour son soutien et son prière, ma tante Mounira pour l'assistance qu'il ma donné et ses précieux vœux ♥

♥A tous mes Chères amies sans eux je ne s'étais pas capable de réaliser ce travail

Merci pour votre soutien et votre amitié Asma, Romeissa, imene, Jojo, Amel



♥ A toute personne qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail♥



TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé

Abstract

ملخص

Introduction.....1

Chapitre1 : Revue Bibliographique

I. Acide urique : une molécule physiologique.....3

I.1. Définition..... 3

I.2. Propriétés chimiques3

I.2. Propriétés physiques3

I.3. Métabolisme de l'acide urique3

I.4. Synthèse..... 4

I.4.1 la purinosynthèse de nov 4

I.4.1.1 biosynthèses de l'inosine monophosphate (IMP)5

I.4.1.2 Synthèse de l'AMP ou du GMP à partir de l'IMP..... 6

I.5. Catabolisme7

I.5.1. Des ribonucléotide puriques en nucléosides puriques.....7

I.5.2. Des nucléosides puriques en bases puriques.....8

I.5.3. Récupération des bases puriques.....9

I.5.4. Catabolisme des purines en acide urique.....10

I.5.5. Les bases puriques d'origine exogène.....10

I.6. Distribution dans l'organisme.....11

I.7. variations physiologiques.....11

I.8. Stockage.....12

I.9. Elimination de l'acide urique.....12

I.9.1 Élimination urinaire.....12

I.9.1.1 La filtration glomérulaire.....	12
I.9.1.2 La réabsorption et la sécrétion tubulaire.....	13
I.9.2 Uricolyse.....	15
II. acide urique et facteurs de risque cardiovasculaires.....	15
II.1 Facteurs de risque cardiovasculaires.....	15
II 1.1 Diabète.....	15
II 1.2 HTA (hypertension artériel)	16
II.1.3 Obésité.....	16
II.1.4 L'insulino-résistance.....	16
II.1.5 Syndrome métabolique.....	17
II.1.6 La dyslipidémie.....	18
II.1.7 L'effet métabolique du fructose.....	19
II.2. la pathogénèse de l'acide urique lié aux facteurs de risque cardiovasculaires. ...	19
II.2.1 Hyperuricémie.....	19
II.2.2 Diabète et hyperuricémie.....	19
II.2.3 HTA et hyperuricémie	20
II.2.4 Obésité et hyperuricémie.....	20
II.2.5 L'hyperinsulinisme et hyperuricémie.....	21
II.2.6 Syndrome métabolique et hyperuricémie.....	21
II.2.7 Dyslipidémie et hyperuricémie.....	22
II.2.8 Fructose et hyperuricémie :.....	22
II.3 Hypouricémie.....	22
II.3.1 Diabète et hypouricémie.....	22

Chapitre 2 : Matériels et Méthodes

I .Méthodologie	24
I .1 .Population et lieu d'étude.....	24
I .2. Echantillonnage.....	24
I .3. Méthodes de collecte des données.....	24
II. Mesures anthropométriques.....	24
III. Mesure de variable indépendante.....	25

IV. Examens biologiques.....	25
IV. 1. Prélèvement et échantillon.....	25
IV. 2. Dosage de la glycémie.....	26
IV. 3. Dosage du cholestérol total.....	26
IV.4. Dosage des triglycérides.....	27
IV. 5. Dosage de l'acide urique.....	27
IV. 6. Dosage de HDL.....	28
IV. 7. Calcul du cholestérol LDL selon la formule de Friedewald.....	29
V. Analyses statistiques des données.....	29
V.1. Analyses uni variées.....	29
V.2. Analyses bi variées.....	29
V.3.Corrélations et régressions linéaires simples	29

Chapitre 3 : Résultats

<u>Première Partie : analyse descriptive</u>	30
I .Caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon global.....	30
I.1 Répartition selon la population d'étude.....	30
I.2 Répartition selon le sexe et les tranches d'âge.....	30
1.3. Répartition de la population d'étude selon la corpulence (OMS, 2007).....	31
II .Caractéristiques épidémiologiques des sujets sains.....	32
II.1 Répartition des sujets sains selon le sexe et les tranche d'âge	32
II.2 Répartition des sujets sains selon la corpulence (OMS, 2007).....	33
III .Caractéristiques épidémiologique des sujets diabétiques.....	34
III.1 Répartition des sujets diabétiques selon le sexe et les tranches d'âge.....	34
III.2. Répartition des sujets diabétique selon la corpulence (OMS, 2007)	35
IV .Caractéristique épidémiologique des sujets diabétiques hypertendus.....	36
IV.1. Répartition des sujets diabétiques hypertendus selon le sexe et les tranches d'âge..	36
IV.2 Répartition des sujets diabétiques hypertendus selon la corpulence (OMS, 2007)....	37
V .Caractéristiques épidémiologiques des sujets hypertendus.....	37
V.1 Répartition des sujets hypertendus selon le sexe et les tranches d'âge.....	37
V.3 Répartition des sujets hypertendus selon la corpulence (OMS, 2007)	38

Deuxième partie : Etude analytique

I .Etude analytique de la population d'étude.....	39
I.1 Étude de la relation entre les Moyennes de l'acide urique (AU) selon le sexe	39
I.2 Étude de la relation entre la moyenne de l'acide urique (AU) selon les tranches d'âge .	39
I.3. Etude de la relation des moyennes de l'acide urique (AU) selon la corpulence.....	40
II .Etude analytique des sujets sains	40
II.1 Étude de la relation de la moyenne de l'acide urique (AU) selon le sexe chez les sujets sains	40
II.2 Étude de la relation de la moyenne de l'acide urique (AU) selon les tranches d'âge chez les sujets sains.....	41
II.3 Étude de la relation de la moyenne de l'acide urique (AU) selon la corpulence chez les sujets sains.....	41
III .Etude analytique des sujets diabétiques.....	41
III.1. Étude de la relation de la moyenne de l'acide urique (AU) selon le sexe chez les sujets diabétiques.....	41
III.2. Étude de la relation de la moyenne de l'acide urique (AU) selon les tranches d'âge chez les sujets diabétiques.....	42
III.3. Étude de la relation de la moyenne de l'acide urique (AU) selon la corpulence chez les sujets diabétiques.....	42
IV .Etude analytique des sujets diabétique hypertendus.....	43
IV.1. Étude de la relation de la moyenne d'acide urique selon le sexe chez les sujets diabétiques hypertendus.....	43
IV.2. Étude de la relation de la moyenne d'acide urique selon les tranches d'âge chez les sujets diabétiques hypertendus.....	43
IV.3 Étude de la relation de la moyenne d'acide urique selon la corpulence chez les sujets diabétiques hypertendus.....	43
V .Etude analytique des sujets hypertendus.....	43
V.1. Étude de la relation des moyennes de l'acide urique selon le sexe chez des sujets hypertendus.....	44
V.2. Étude de la relation des moyennes de l'acide urique selon les tranches d'âge chez les sujets hypertendus.....	44
V.3. Étude de la relation des moyennes de l'acide urique selon la corpulence chez les sujets hypertendus.....	45

Troisième partie : données biologiques

I.	Etude de la relation de l'acide urique avec le bilan lipidique et la glycémie dans la population d'étude.....	45
II.	Etude de la relation de l'acide urique avec le bilan lipidique et la glycémie chez les Sujets seins.....	46
III.	Etude de la relation de l'acide urique avec le bilan lipidique et la glycémie chez les sujets diabétiques	46
IV.	Etude de la relation de l'acide urique avec le bilan lipidique et la glycémie sujets diabétique hypertendus.....	47
V.	Etude de la relation de l'acide urique avec le bilan lipidique et la glycémie chez les sujets hypertendus.....	47
VI.	Tableau clinique des population d'étude.....	48

Chapitre 4 : discussion

Discussion	51
Conclusion	64
Références bibliographiques	67
Annexes	81

Liste des abreviations

AACE: American Academy of Clinical Endocrinologist	XMP: xanthylate monophosphate
AMP : adénosine monophosphate	VEC : volume extracellulaire
APRT : l'adénine phospho-ribosyl transférase	TCP : tube contourné proximal
ATPIII: Adult Treatment Panel III	GLY : glycémie
AVC : accident vasculaire cérébrale	CHOL : cholestérol
DT2 : diabète de type 2	TRI : triglycéride
EGIR : Groupe Européen d'Etude de la résistance à l'Insuline	
GMP: guanine monophosphate	
HDL : High Density Lipoprotein	
HTA : hypertension artérielle	
IMC : indice corporelle de la masse	
IMP : inosine monophosphate	
IR : Insulino-résistance	
LDL : low Density Lipoprotein	
MCV : maladies cardiovasculaires	
NCEP: National Cholestérol Education Program	
OMS : organisation mondial du diabète	
PRPP : phosphoribosyl pyrophosphate	
SUA : acide urique sérique	
AU : acide urique	
TA : traitement antihypertenseur	

Listes des figures

Figure.1 : la synthèse du 5-PRPP (5-phospho- α -D-ribosyl 1-pyrophosphate).....	5
Figure .2 : voie de la biosynthèse d'IMP.....	6
Figure .3 : synthèse de l'AMP et du GMP.....	7
Figure .4 : catabolisme des bases purines.....	9
Figure .5 : élimination rénale de l'acide urique.....	13
Figure .6 : répartition de la population d'étude selon l'état de santé.....	30
Figure .7 : répartition de la population d'étude selon le sexe.....	31
Figure .8 : répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge.....	31
Figure .9 : répartition de la population d'étude selon la corpulence.....	32
Figure .10 : répartition des sujets seins selon le sexe	33
Figure .11 : Répartition des sujets seins selon les tranches d'âge.....	33
Figure .12 : répartition des sujets seins selon la corpulence.....	34
Figure .13 : Répartition des sujets diabétique selon le sexe.....	34
Figure .14 : répartition selon des sujets diabétique selon les tranches d'âge.....	35
Figure .15 : répartition des sujets diabétiques selon la corpulence.....	35
Figure .16 : répartition des sujets diabétique hypertendus selon le sexe.....	36
Figure .17 : répartition des sujets diabétique hypertendus selon les tranches d'âge.....	36
Figure .18 : répartition des sujets diabétique hypertendus selon la corpulence.....	37
Figure .19 : répartition des sujets hypertendus selon le sexe.....	38
Figure .20 : répartition des sujets hypertendus selon les tranches d'âge.....	38
Figure .21 : répartition des sujets hypertendus selon la corpulence.....	39

Liste des tableaux

Tableau. 1 : Ionisation de l'acide urique urinaire selon le pH.....	12
Tableau. 2 : Répartition de la moyenne de l'acide urique selon le sexe.....	39
Tableau. 3 : Répartition de la moyenne de l'acide urique selon les tranches d'âge.....	40
Tableau. 4 : Répartition de la moyenne de l'acide urique selon la corpulence.....	40
Tableau. 5 : Répartition des moyennes de l'acide urique selon le sexe chez les sujets sains.....	41
Tableau. 6 : Répartition des moyennes de l'acide urique selon les tranches d'âge chez les sujets sains.....	41
Tableau. 7 : Répartition de des moyennes de l'acide urique selon la corpulence chez les sujets sains.....	41
Tableau. 8 : Répartition des moyennes de l'acide urique selon le sexe chez les sujets diabétique.....	42
Tableau. 9 : Répartition des moyennes de l'acide urique selon les tranches d'âge chez des sujets diabétique.....	42
Tableau. 10 : Répartition des moyennes de l'acide urique selon la corpulence chez des sujets diabétiques.....	43
Tableau. 11: Répartition des moyennes de l'acide urique selon le sexe chez les sujets diabétiques hypertendus.....	43
Tableau. 12: Répartition des moyennes de l'acide urique selon les tranches d'âge chez les sujets diabétiques hypertendus.....	43
Tableau. 13: Répartition des moyennes de l'acide urique selon la corpulence chez des sujets diabétiques.....	44
Tableau. 14: Répartition des moyennes de l'acide urique selon le sexe chez les sujets hypertendus.....	44
Tableau. 15: Répartition des moyennes de l'acide urique selon les tranches d'âge chez les sujets hypertendus.....	44
Tableau 16: Répartition des moyennes de l'acide urique selon la corpulence chez les sujets hypertendus.....	45
Tableau 17: la corrélation de l'acide urique et le bilan glucido- lipidique et IMC et age dans la population d'étude.....	46

Tableau 18: la corrélation de l'acide urique et le bilan lipidique et IMC et age chez les Sujets sains.....	46
Tableau 19: la corrélation entre l'acide urique et le bilan glucido- lipidique et IMC et age chez les sujets diabétiques.....	46
Tableau. 20: la corrélation entre l'acide urique avec le bilan glucido- lipidique et IMC et age des sujets diabétiques hypertendus.....	47
Tableau. 21 : la corrélation entre l'acide urique et le bilan glucido- lipidique et IMC et age chez les sujets hypertendus.....	47
Tableau 22 : Tableau clinique des populations d'étude.....	47

Résumé

Objectif : Notre étude vise à évaluer les associations des niveaux d'acide sérique chez une population d'adultes à risque cardio-métaboliques en comparaison avec une population d'adultes sains. En parallèle discuter le métabolisme de l'AU dans notre organisme, les principales causes influencent son augmentation et les principales conséquences de cette augmentation, constitue un de nos objectifs de cette étude.

Méthode/Résultats : Nous avons réalisé une étude transversale auprès de 150 adultes habitant dans la région d'Ali Mendjeli, Constantine, âgés entre 20 et 65 ans. La moyenne de l'uricémie dans un groupe de sujets sains et de sujets malades considérés à risque cardio-métabolique, soit, des diabétiques de type 2, des diabétiques hypertendus et des hypertendus, est respectivement de 43.80 ± 13.34 mg/l, de 53.36 ± 14.93 mg/l, de 52.73 ± 17.16 mg/dl et de 52.73 ± 17.16 mg/l. La moyenne d'uricémie est plus élevée chez les hommes que chez les femmes dans toutes les populations d'étude sauf dans la population des hypertendus. Notre étude montre chez la population générale et celle des diabétiques hypertendus, que la moyenne d'uricémie augmente avec l'âge, le plus souvent chez les hommes entre 40 et 60 ans et chez les femmes en ménopause, tandis qu'on a observé chez la population des diabétiques et des hypertendus une diminution de la moyenne d'uricémie après l'âge de 55 ans. La moyenne de l'uricémie augmente avec l'IMC, soit de $41,71 \pm 13,77$ mg/l chez les normo-pondérés vs $56 \pm 9,48$ mg/l chez les sujets souffrant d'obésité morbide (population générale), avec une différence très significative ($P < 0,01$), les mêmes constatations ont été révélées chez les sujets sains et les diabétiques hypertendus. Une corrélation positive a été notée entre l'acide urique et les triglycérides ($P < 0,05$; $r=0,244$) chez les sujets sains. En outre nous avons observé chez les diabétiques une corrélation positive très significative entre l'AU, le cholestérol total, l'IMC ($P < 0,005$; $r_1=0,431$; $r_2=0,431$; $r_3=0,576$ respectivement) et le cholestérol LDL ($P < 0,05$; $r=0,316$). Chez les diabétiques hypertendus une corrélation positive significative entre l'AU et le cholestérol total est observée ($P < 0,01$; $r=0,464$). Une corrélation négative non significative entre l'AU et le cholestérol HDL a été observée chez les quatre populations d'étude.

Conclusion : Selon notre étude un taux élevé d'AUS peut constituer avec l'âge, le sexe, l'IMC, et/ou une dyslipidémie un facteur de risque cardio-métabolique. Ces résultats pourraient constituer une nouvelle cible et/ou un nouveau traitement possible pour les maladies cardiovasculaires en abaissant le taux sérique de l'acide urique.

Mots clés : Acide urique, Facteurs de risque cardiovasculaires, IMC, HTA, Syndrome métabolique, Diabète de type 2.

Abstract

OBJECTIVE: Our study aims to evaluate the associations of serum levels in a population of cardio-metabolic risk adults compared to a healthy adult population. In parallel to discuss the metabolism of UA in our body, the main causes influence its increase and the main consequences of this increase, constitutes one of our objective of this study.

METHODS / RESULTS: A cross-sectional study was conducted among 150 adults living in the Ali Mendjeli area of Constantine, aged between 20 and 65 years. Mean uricemia in a group of healthy subjects and patients considered to be at risk for cardio-metabolism, ie, type 2 diabetics, hypertensive diabetics and hypertensive patients, were respectively 43.80 ± 13.34 mg / l, 53.36 ± 14.93 mg / l, 52.73 ± 17.16 mg / dL and 52.73 ± 17.16 mg / l. Mean uricemia is higher in men than in women in all study populations except in the hypertensive population. Our study shows in the general population and in hypertensive diabetics that mean uric acid levels increase with age, mostly in men between 40 and 60 years of age and in menopausal women, The population of diabetics and hypertensive a decrease in the mean uric acid after the age of 55 years. The mean uric acid level increased with BMI, ie 41.71 ± 13.77 mg / l in normo-weighted vs 56 ± 9.48 mg / l in morbidly obese subjects (general population) , With a very significant difference ($P < 0.01$), the same findings were revealed in healthy subjects and hypertensive diabetics. A positive correlation was found between uric acid and triglycerides ($P < 0.05$; $r = 0.244$) in healthy subjects. In addition, we observed a very significant positive correlation between AU, total cholesterol, BMI ($P < 0.005$, $r_1 = 0.431$, $r_2 = 0.431$ $r_3 = 0.576$ respectively) and LDL cholesterol ($P < 0, 05$; $r = 0.316$). In hypertensive diabetics a significant positive correlation between AU and total cholesterol was observed ($P < 0.01$, $r = 0.464$). A non-significant negative correlation between AU and HDL cholesterol was observed in all four study populations.

CONCLUSION: According to our study, a high level of AUS may constitute a cardio metabolic risk factor with age, sex, BMI, and / or dyslipidemia. These results could be a new target and / or a possible new treatment for cardiovascular disease by lowering serum uric acid levels.

Key words: Uric acid, Cardiovascular risk factors, BMI, HTA, Metabolic syndrome, Type 2 diabetes.

ملخص

الهدف : تهدف هذه الدراسة الى تقييم الجمعيات من مستويات الحمض اليوري في عدد السكان البالغ

للفي منظمتنا، الأسباب الرئيسية زيادة نفوذها والنتائج الرئيسية لهذه الزيادة هي واحدة من أهدافنا في هذه الدراسة

الطرق/النتائج: أجرينا دراسة مستعرضة من 150 من البالغين الذين يعيشون في المنطقة الذين يعيشون في منطقة علي ميندجيلي ، قسنطينة، الذين تتراوح أعمارهم بين 20 و 65 سنة .

قمنا بدراسة مستعرضة مع 150 البالغين الذين يعيشون في منطقة ميندجيلي علي، قسنطينة، الذين تتراوح أعمارهم بين 20 و 65 سنة. متوسط سو في مجموعة من مواضيع صحية ومواضيع تعتبر المرضى للخطر كارديوميثابوليك، مع داء السكري من النوع 2 ومرضى ارتفاع ضغط الدم وبعض مرضى ارتفاع ضغط الدم، على التوالي 13.34 ± 43.80 مغ/لتر، مغ/لتر و 17.16 ± 52.73 مغ/لتر. متوسط سو أعلى في الرجال أكثر من النساء في جميع 14.93 ± 53.36 mg/dl، 17.16 ± 52.73 السكان من الدراسة ما عدا في السكان ارتفاع ضغط الدم. وتبين دراستنا انخفاضاً في متوسط سو بين السكان بصفة عامة، وأن مرضى السكري ارتفاع ضغط الدم، أن سو متوسط يزيد مع التقدم في العمر، في معظم الأحيان من الرجال بين 40 و 60 عاماً، والنساء في سن إلياس، بينما كان هناك سكان مرضى السكري وارتفاع ضغط الدم بعد سن ال 55. متوسط الزيادة سو... يزيد متوسط سو مع مؤشر كتلة الجسم، أو 41، 13 ± 71 ، 77 مغ/لتر في 9 ± 56 مقابل المرجحة عادي، 48 مغ/لتر في أشخاص يعانون من السمنة المرضية (عموم السكان)، مع اختلاف كبير جداً (ف > 0.01)، كشفت النتائج نفسها في مواضيع ، $r = 0$ ؛ صحية وارتفاع ضغط الدم السكري. ولوحظ وجود ترابط إيجابي بين حمض البوليك والدهون الثلاثية (ف > 0.05) في مواضيع صحية. وبالإضافة إلى ذلك شهدنا في مرضى السكري علاقة متبادلة إيجابية كبيرة جداً بين إجمالي نسبة (244 على التوالي) $r_1 = 0, 431$ ؛ $r_2 = 0, 431$ ؛ $r_3 = 0.576$ الكوليسترول في الدم، مؤشر كتلة الجسم (ف > 0.005؛ والكوليسترول (ف > 0.05؛ والبحث والتطوير = 0، 316). في مرضى ارتفاع ضغط الدم ارتباط إيجابي كبير بين الكوليسترول ولوحظ مجموع (ف > 0.01؛ والبحث والتطوير = 0، 464). علاقة سلبية غير هامة بين لنسبة الكوليسترول في الدم والكوليسترول الجيد قد لوحظ في المجموعات الأربعة.

الاستنتاج: وفقاً لدراستنا نسبة عالية من أستراليا يمكن أن تكون عاملاً من عوامل الخطر كارديوميثابوليك مع العمر، والجنس، ومؤشر كتلة الجسم، و/أو دسليبيديميا. يمكن أن تكون هذه النتائج هدفاً جديداً أو لعلاج جديد لأمراض القلب والشرابيين عن طريق خفض حمض اليوريك في مصل الدم.

الكلمات المفتاحية : اليوريك حمض القلب والأوعية الدموية، وعوامل الخطر، مؤشر كتلة الجسم، ، متلازمة الأيض، داء السكري من النوع 2

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde (OMS, 2007). Il a été démontré par Castela et Gago-Domingez, en 2008, que de nombreux facteurs de risque cardio-métaboliques (diabète, hypertension artérielle, obésité, dyslipidémie... etc.) favorisent la survenue des maladies cardiovasculaires. Le rôle de l'acide urique comme facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires a été largement débattu pendant plusieurs années, sans que l'on puisse trouver un consensus entre les cliniciens et les chercheurs. Si un taux d'uricémie élevé peut être considéré comme néfaste dans un certain nombre de contextes pathologiques, l'impact de la réduction de l'uricémie sur le risque cardiovasculaire reste à déterminer de manière précise et mériterait d'être éclairci par d'autres études.

L'association entre l'acide urique et les maladies cardiovasculaires a été largement ignorée jusqu'au milieu des années 1950, et au début des années 1960. Plusieurs (Cannon PJ *et al.*, 1966) études épidémiologiques ont rapporté un lien entre l'acide urique sérique et une grande variété d'affections cardiovasculaires, notamment l'hypertension artérielle, le syndrome métabolique (Ford ES *et al.*, 2007), les maladies coronariennes, les maladies cérébro-vasculaires (Lehto S *et al.*, 1988) la démence vasculaire, le pré éclampsie (Schretlen DJ *et al.*, 2007) et les maladies rénales (Siu YP *et al.*, 1998). La relation entre les maladies cardiovasculaires et l'acide urique est observée non seulement avec une hyperuricémie (défini comme plus de 60 mg/l chez les femmes et de plus de 70 mg/l chez les hommes), mais aussi avec des niveaux élevés d'acide urique, soit > 52 ou à 55 mg/l (Feig DI *et al.*, 2003).

L'importance relative de ces associations reste controversée. Certains experts, tels le groupe Framingham Heart Study, ont indiqué que l'acide urique n'est pas un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires et que les cliniciens ne devraient compter que sur les facteurs de risque classiques dans l'évaluation des patients (Culleton BF *et al.*, 1999) Les niveaux d'acide urique sérique n'étaient pas considérés comme un facteur de risque cardiovasculaire par les principales sociétés professionnelles (Pearson TA *et al.*, 2002) Toutefois, il semble y avoir une preuve suffisante pour justifier des essais cliniques visant à déterminer si l'abaissement des niveaux d'acide urique serait de bénéfice clinique dans la prévention ou le traitement des maladies cardiovasculaires et rénales.

Le risque accru de maladies cardiovasculaires observées avec l'occidentalisation des peuples indigènes, l'immigration de pays occidentaux et le mouvement des zones rurales vers les communautés urbaines aussi est en corrélation avec une augmentation des niveaux d'acide urique. Par ailleurs, l'augmentation de la prévalence de l'hypertension artérielle, de l'obésité, du

diabète, et des maladies rénales aux États-Unis au cours des 100 dernières années a été également associée à une augmentation progressive du taux sérique d'acide urique (Johnson RJ et al., 2005) et . . La moyenne de l'acide urique chez l'homme est passée progressivement de moins de 35 mg/l dans les années 1920 à 60/65 mg/l en 1970 (Freedman DS et al., 1995) Les femmes tendent à avoir des niveaux sériques plus faibles (de 5 à 10 mg/l que les hommes) probablement en raison de l'effet uricosérique des œstrogènes (Adamopoulos D et al., 1997)

L'objectif de notre étude, est la mesure à laquelle l'acide urique sérique peut contribuer à l'apparition et à l'aggravation du risque cardiovasculaire au sein d'un groupe de sujets adultes sains et malades. Nous voulons par la présente étude donc, identifier la relation entre l'hyperuricémie avec certains facteurs de risque cardiovasculaires (diabète, hypertension, obésité, dyslipidémie...Etc).

Chapitre 1 :

Revue bibliographique

I. Acide urique

I.1. Définition :

L'acide urique est un acide azoté de nature chimique a été isolé des calculs rénaux en 1776 par le chimiste suédois Carl Wilhelm Scheele (Scheele., 1776).

L'acide urique est un composé hétérocyclique de carbone, azote, oxygène et hydrogène avec la formule $C_5H_4N_4O_3$. Elle forme des ions et sels appelés urates et urates acides, tels que l'urate acide d'ammonium.

I.2. Propriétés chimiques :

L'acide urique est un composé chimique de formule brute $C_5H_4N_4O_3$ et dont la masse molaire est de $168,1103 \pm 0,006$ g/mol. C'est un acide faible de pKa 5,7. Selon le pH du milieu dans lequel se trouve l'acide urique, l'équilibre sera déplacé vers la formation de la forme moléculaire pour un $pH < pKa$ ou vers la forme ionisée pour un $pH > pKa$.

I.3. Propriétés physiques :

Au pH physiologique (7,35-7,45), l'acide urique est à 98% sous forme ionisée. Il est présent à 37°C dans le plasma sous forme d'urate de sodium à une concentration d'environ 420 $\mu\text{mol/L}$. En se fixant en partie sur les protéines plasmatiques, l'urate peut même atteindre des concentrations de sursaturation d'environ 450 $\mu\text{mol/L}$ sans précipiter.

L'acide urique et l'urate sont des molécules relativement insolubles qui précipitent facilement dans des solutions aqueuses telles que l'urine ou le liquide synovial, pouvant provoquer des lithiases ou des arthrites.

Le rapport acide urique/urate augmente lorsque l'acidité du milieu diminue. Dans une urine à pH 5,7 le rapport est de 50% alors qu'il est de 90% dans une urine à pH 4,7. Cela n'est pas négligeable dans la formation des calculs urinaires car l'acide urique est 20 fois moins soluble que l'urate de sodium.

I.4. Métabolisme de l'acide urique :

L'acide urique est un produit final de la dégradation métabolique des nucléotides puriques, qui peut être d'origine endogène ou exogène.

L'origine des bases puriques est :

Les bases puriques ont 2 principales origines :

✓ Endogènes :

Le métabolisme des bases puriques endogènes constitue environ les deux tiers du pool d'acide urique circulant.

- dégradation des acides nucléiques endogènes lors du renouvellement cellulaire ou de lyse cellulaire,

- purinosynthèse de novo : Elle se déroule essentiellement dans le foie Le ribose-5-phosphate en présence d'ATP et sous l'action de la Phosphoribosyl-pyrophosphate-synthétase donne du phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP).

✓ Exogènes :

Le métabolisme des bases puriques d'origine exogène, issues de l'alimentation, constitue environ le tiers restant.

Les acides nucléiques issus de l'alimentation sont dégradés en nucléotides par des nucléases puis en nucléosides par les nucléotidases puis en bases puriques (adénine ou guanine) par des nucléosidases.

I.4. Synthèse :

I.4.1 la purinosynthèse de novo :

La plupart des cellules sont capables de métaboliser les nucléotides. Cette aptitude de la cellule à catalyser la synthèse de nucléotides de purine de novo lui permet de s'affranchir d'un approvisionnement externe en recyclant les produits du catabolisme des acides nucléiques.

La synthèse complète du noyau des purines à partir du ribose-5-phosphate, produit de la voie des pentoses-phosphates Cette synthèse aboutit à l'inosine monophosphate (IMP), carrefour métabolique conduisant à la synthèse de l'AMP et du GMP.

Les purines sont dégradées en substances potentiellement toxiques : le métabolisme des purines (synthèse des purines et dégradation des nucléotides de purine) participe à l'élimination de l'azote sous forme d'acide urique (uricogénèse).

La biosynthèse de novo des purines commencent par l'utilisation d'un sucre activé : le 5-phospho- α -D-ribosyl 1-pyrophosphate ou 5-PRPP.

La synthèse du 5-PRPP s'effectue à partir du ribose 5-phosphate et de l'ATP (donneur de groupement pyrophosphate et d'énergie). Elle est catalysée par la ribose-phosphate pyrophosphokinase, Cette enzyme est inhibée par les nucléotides de purine ADP et GDP. (Raisonnier., 2003-2004)

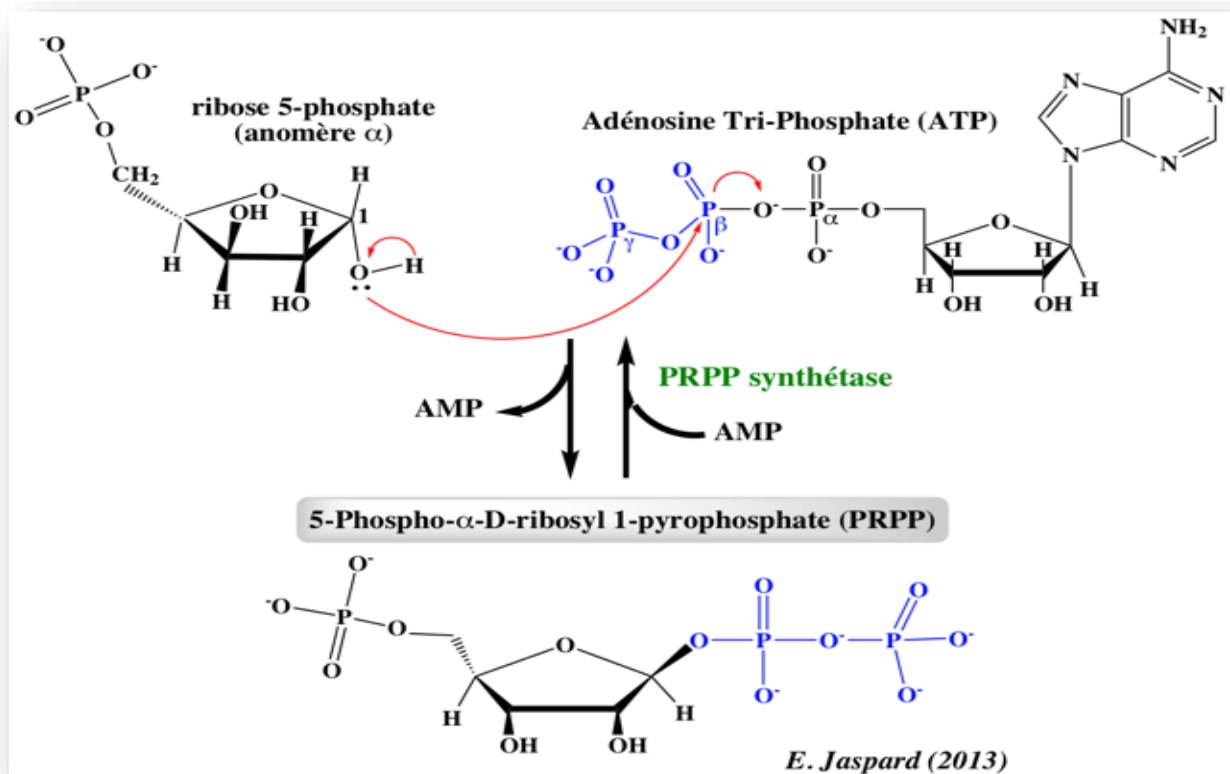


Figure. 1 : la synthèse du 5-PRPP (5-phospho- α -D-ribosyl 1-pyrophosphate)

(Jaspard., 2013)

I.4.1.1 biosynthèses de l'inosine monophosphate (IMP) :

Le principal site de la biosynthèse des nucléotides de purine est le foie, l'IMP est synthétisé à partir du 5-phospho- α -D-ribosyl 1-pyrophosphate (5-PRPP). Dix réactions se succèdent afin de synthétiser l'IMP (Elsevier Masson SAS., 2011).

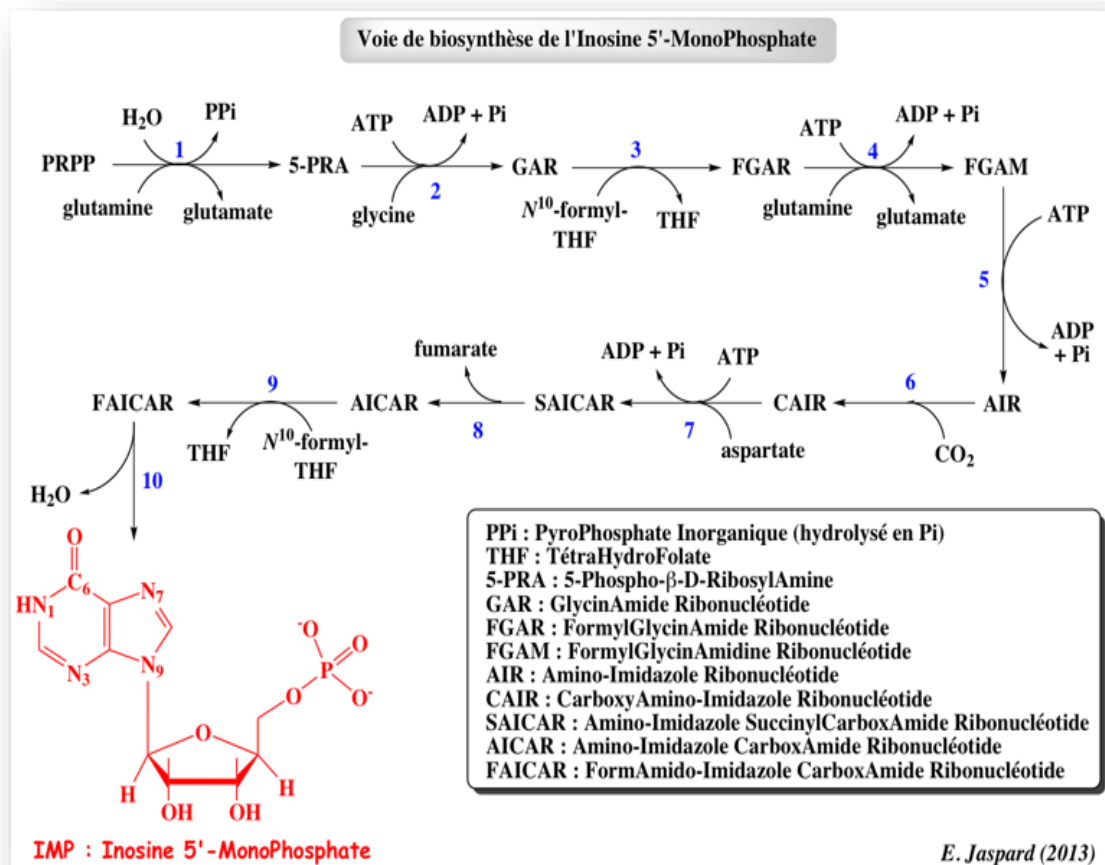


Figure. 2 : voie de la biosynthèse d'IMP (Jaspard., 2013).

I.4.1.2 Synthèse de l'AMP ou du GMP à partir de l'IMP :

L'IMP formé peut être utilisé comme un précurseur dans la synthèse de l'AMP et du GMP via deux suites de réactions distinctes. On parle alors de cycle long du métabolisme des purines.

Dans le cas où l'IMP est directement métabolisé en acide urique sans passer par l'adénine ou la guanine On parlera de cycle court.

Les réactions suivantes :

- ✓ L'IMP en AMP : le groupement cétone c-6 (IMP) est remplacé par le groupement aminé grâce a une réaction double comparable a la réaction 7 (aspartate est le donneur de groupement aminé, l'énergie nécessaire est apportée par l'hydrolyse d'un GTP).
- ✓ L'IMP en GMP : l'IMP est d'abord oxydé par des hydrogénases en présence des coenzymes NAD et H₂O en xanthylate monophosphate (XMP). Puis la GMP synthétase

catalyse le transfert du groupe amido de la glutamine sur le C-2 du XMP pour donner du GMP et du glutamate en présence de l'ATP (Raisonnier., 2003-2004).

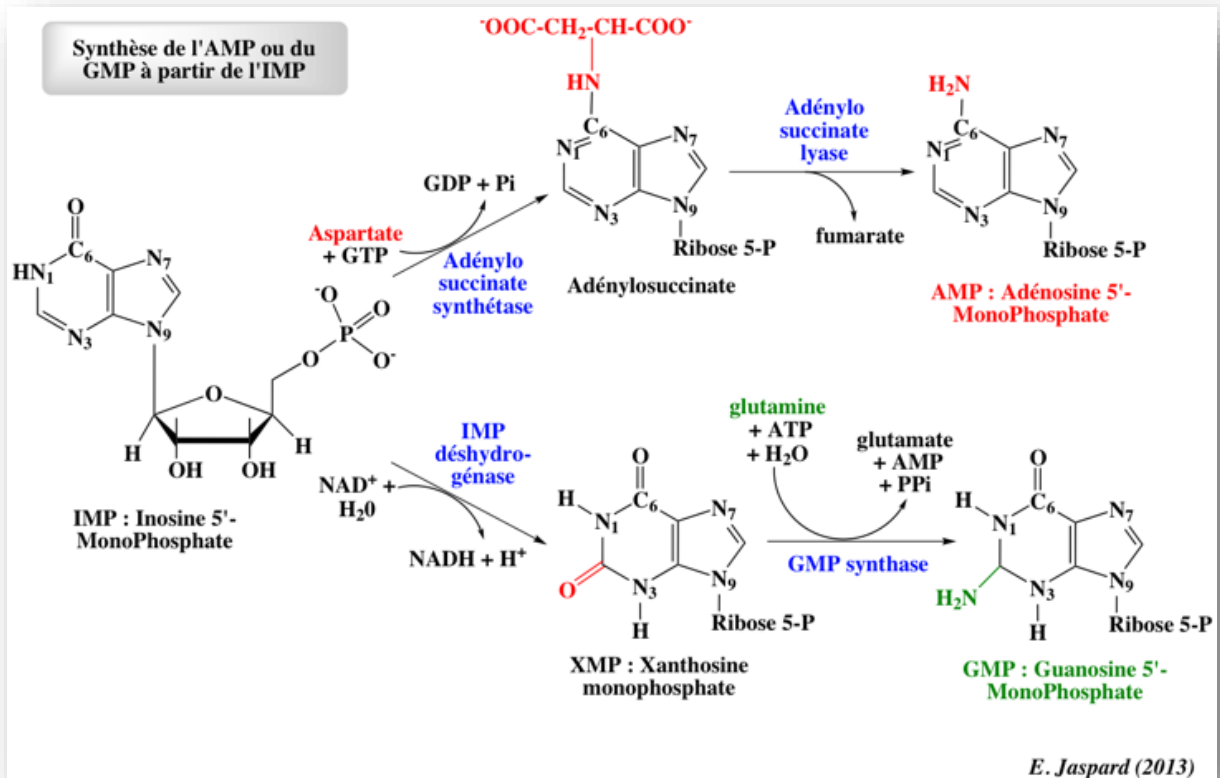


Figure. 3 : synthèse de l'AMP et du GMP (Jaspard.E, 2013).

I.5. Catabolismes :

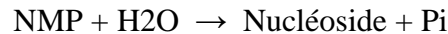
Une autre source de synthèse des bases puriques se fait par le catabolisme des ribonucléotide puriques lors du renouvellement cellulaire ou de la lyse cellulaire a lieu principalement dans le foie et le cerveau.

Toutes les cellules possèdent l'équipement enzymatique permettant de dégrader les acides nucléiques en nucléosides puis en purines. Ces purines libres sont soit éliminées après transformation en acide urique, soit réutilisées pour redonner des nucléotides (Elsevier., 2011).

I.5.1. Des ribonucléotides puriques en nucléosides puriques :

Les acides nucléiques sont dégradés en nucléotides monophosphate sous l'action de diverses nucléases et phosphodiesterases. Puis ces nucléotides sont convertis en nucléosides

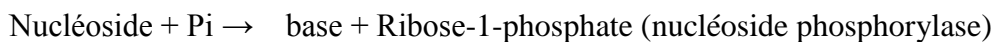
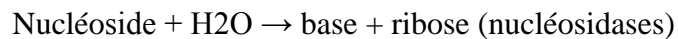
par hydrolyse de la liaison ester liant le phosphate au nucléoside sous l'action de nucléotidases spécifiques et de phosphatases non spécifiques.



Ces nucléotidases sont strictement soumises à une régulation métabolique de sorte que les concentrations en NMP, qui sont des intermédiaires de nombreux processus vitaux, ne descendent pas en dessous d'un seuil critique.

I.5.2. Des nucléosides puriques en bases puriques :

Les nucléosides sont hydrolysés par des nucléosidases ou des nucléosides phosphorylases, ce qui libère la base purique :



L'adénine et la guanine sont dégradées en acide inosinique puis en hypoxanthine. Par l'intermédiaire de la xanthine oxydase, l'hypoxanthine est transformée en xanthine et la xanthine en acide urique. La guanine peut directement donner de la xanthine grâce à une guanase.

La xanthine oxydase peut exister comme xanthine déshydrogénase et xanthine oxireductase, qui a également été purifiée de la rate et le lait de vache extraits (Hori *et al.*, 1992).

L'acide urique est libéré dans des conditions d'hypoxie (Baillie *et al.*, 2007).

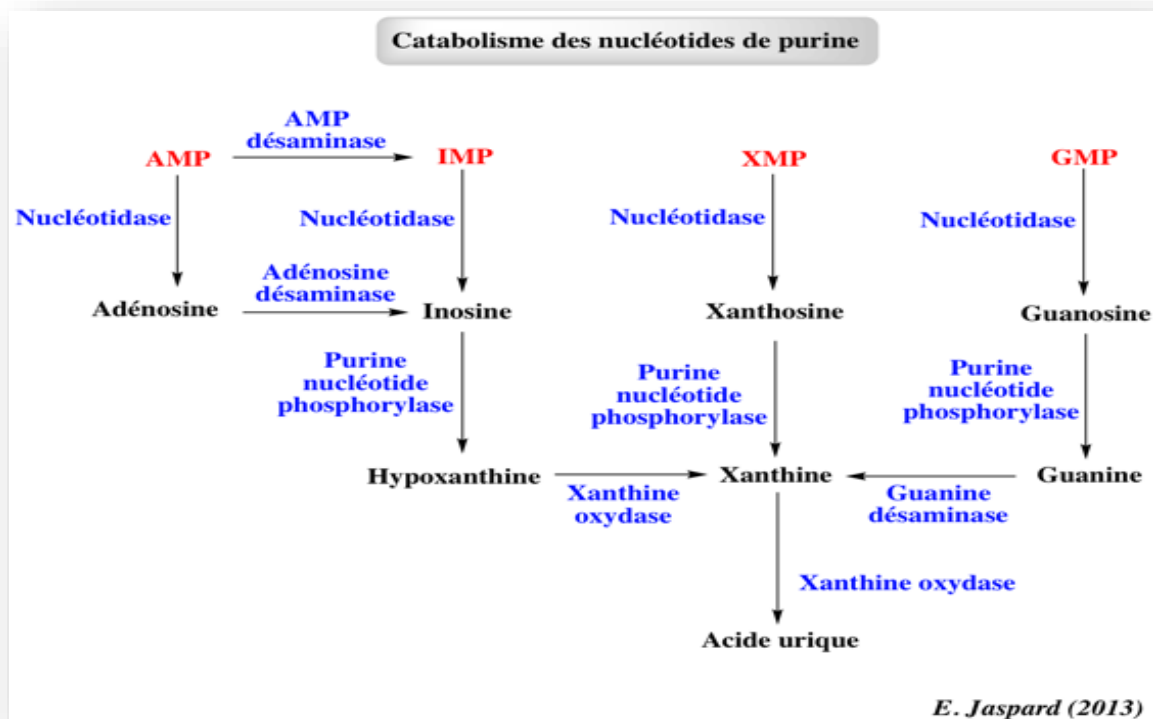


Figure. 4 : catabolisme des bases purines (Jaspard., 2013)

I.5.3. Récupération des bases puriques :

Après le catabolisme des nucléotides une grande partie des bases puriques est récupérée pour synthétiser des nouveaux nucléotides celles-ci ne sont pas encore définitivement engagées vers la synthèse de l'acide urique.

Il existe des voies de récupération des purines et de reformation des nucléotides sources.



L'hydrolyse par des pyrophosphatase du PPi en phosphate minéral rend cette réaction irréversible.

Pour l'adénine, la cellule peut faire l'économie d'une synthèse en la régénérant en AMP grâce à l'adénine phospho-ribosyl transférase (APRT) qui condense l'adénine avec un 5 phosphoribosyl pyrophosphate (5-PRPP).

Pour la guanine et l'hypoxanthine, l'hypoxanthine-guanine phospho-ribosyl transférase (HGPRT) permet de régénérer respectivement le GMP et l'IMP. Bien que cette enzyme, l'HGPRT, (Chalès., 2011)

I.5.4. Catabolisme des purines en acide urique :

La guanine qui provient soit de la dégradation du GMP, soit de la digestion des acides nucléiques alimentaires est transformée en xanthine, carrefour métabolique des bases puriques, par la guanine désaminase.

De même, l'hypoxanthine est transformée en xanthine, puis en acide urique sous l'action d'une seule enzyme: la xanthine oxydase. C'est le premier substrat qui s'engage réellement dans l'élimination des bases puriques (Doherty., 2010).

L'adénine quant à elle, provient soit de la dégradation de l'AMP dans les cellules où le rapport ATP/ADP est très abaissé, soit de la digestion des acides nucléiques alimentaires. Comme on l'a vu précédemment, elle est métabolisée en hypoxanthine sous l'action de l'adénine désaminase, afin de poursuivre sa dégradation vers la synthèse d'acide urique.

Chez les humains, l'acide urique (en réalité l'ion hydrogène urate) est le produit d'oxydation finale (ventilation) du métabolisme des purines et est excrété dans l'urine. Dans la plupart des autres mammifères, l'enzyme uricase plus oxyde de l'acide urique à l'allantoïne Merriman *et al.*, 2010).

La perte d'uricase chez les primates plus élevés correspond à la perte semblable de la capacité de synthétiser l'acide ascorbique, conduisant à la suggestion qu'urate peut substituer partiellement à ascorbate chez ces espèces (Bardin *et al.*, 2011).

L'acide urique et l'acide ascorbique sont les agents réducteurs forts (donneurs d'électrons) et puissants antioxydants. Chez l'homme, plus de la moitié la capacité antioxydante du plasma sanguin provient de l'ion hydrogène urate (Hurtes *et al.*, 2011).

I.5.5. Les bases puriques d'origine exogène :

Les bases puriques d'origine exogène sont issues du catabolisme des acides nucléiques alimentaires. La plus grande partie est ingérée sous forme de nucléoprotéines dont les acides nucléiques sont libérés dans le tractus intestinal par l'action d'enzymes protéolytiques.

Les nucléosides ainsi produits sont soit réabsorbés et incorporés dans les acides nucléiques, soit dans leur grande majorité, dégradés en bases puriques et éliminés sous forme d'acide urique.

L'alimentation peut constituer un apport journalier en purines non négligeable selon le régime alimentaire de chaque individu. Parmi les aliments très riches en purines on retrouve. Notamment les aliments carnés, les abats, les poissons, les volailles, les tomates et les boissons alcoolisées avec notamment la bière qui contient de grande quantité de guanosine. L'alimentation joue ainsi un rôle non négligeable sur le métabolisme des bases puriques et sur l'élimination de l'acide urique.

I.6. Distribution dans l'organisme :

L'acide urique est distribué dans l'organisme à 80% dans les liquides extracellulaires et pour les 20% restant dans le plasma. Cette proportion élevée explique pourquoi l'uricémie est étroitement liée à la valeur du pool d'acide urique.

Dans le plasma, l'acide urique est plus largement présent à l'état libre, sous forme d'urate en raison du pH sanguin d'environ 7,40, très supérieur à la valeur du pKa de l'acide urique qui est de 5,75. Seule une faible proportion de l'acide urique est liée aux protéines plasmatiques telles que l'albumine, les LDL, les β -globulines (Dr Bennesser *et al.*, 2010).

I.7. Variations physiologiques :

Le pool total d'acide urique dans l'organisme dépend du rapport entre la formation (à partir des différentes sources) et l'excrétion. Il est renouvelé à raison de 65% par jour provenant exclusivement de la purinosynthèse de novo. Chez l'Homme, la production quotidienne d'acide urique est comprise entre 600 et 800 mg.

Les valeurs de l'uricémie sont variables et fonctions :

- du sexe : l'uricémie est en général plus élevée chez l'homme que chez la femme d'environ 20 à 30%. Les valeurs usuelles sont chez l'homme de 180-420 $\mu\text{mol/L}$ (42-70 mg/L) et chez la femme de 150-360 $\mu\text{mol/L}$ (25-60 mg/L).
- de l'âge : l'uricémie a tendance à être élevée à la naissance, puis à diminuer et à se stabiliser.

Une augmentation importante survient chez l'homme au moment de la puberté (en comparaison, l'augmentation chez la femme est moindre que chez la femme en péri-ménopause. En effet, chez la femme, les œstrogènes ont un effet uricosurique expliquant qu'après la ménopause le niveau d'acide urique augmente.

- du poids : il existe une corrélation positive avec le poids des adultes, surtout pour des poids supérieurs à 80 Kg.

- de la grossesse : l'acide urique diminue pendant les cinq premiers mois, par augmentation de la clairance rénale.
- de l'ethnie : il existe des variations considérables, génétiquement déterminées, entre les différents groupes ethniques.

d'autres facteurs comme l'alimentation, l'exercice physique, l'état d'hydratation, les médicaments, etc.

I.8. Stockage :

Le stockage de l'acide urique est pathologique et survient dans certaines pathologies telles que la goutte.

I.9. Elimination de l'acide urique :

A) Urinaire

L'acide urique subit une filtration glomérulaire, une réabsorption tubulaire au niveau du tube contourné proximal et une sécrétion tubulaire au niveau du tube contourné distal, (environ 70% par voie rénale.)

B) Intestinale (Uricolyse)

Les êtres humains se métabolisent l'acide urique en allantoïne par la flore bactérienne (30% par voie digestive)

I.9.1 Élimination urinaire :

L'excrétion rénale constitue la principale voie d'élimination de l'acide urique.

Dans les urines, l'acide urique existe sous deux formes, en proportions variables suivant le pH du milieu :

Tableau. 1 : ionisation de l'acide urique urinaire selon le pH

pH urinaire	Acide urique%	Urates %
7.4	5	95
6.0	20	80

Les urates sont soumis à une régulation rénale complexe qui fait intervenir quatre mécanismes : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire post sécrétoire. Les trois dernières étapes ont lieu dans le tube contourné proximal.

I.5.1.1 La filtration glomérulaire :

L'acide urique est peu lié aux protéines plasmatiques, il est donc facilement disponible pour la filtration. 95% de l'acide urique est filtré au niveau des glomérules (Bordier *et al.*, 2004).

I.5.1.2 La réabsorption et la sécrétion tubulaire :

Dans un premier temps, on estime qu'au niveau du segment S1 du tube contourné proximal (TCP), 98 à 100% de l'acide urique filtré est réabsorbé. Puis, selon un mécanisme de sécrétion tubulaire, environ 50% de la quantité initialement filtrée est sécrétée au niveau du segment S2. Enfin, au niveau du segment S3 du tubule, 40% des urates sécrétés sont réabsorbés.

Au niveau cellulaire, les mécanismes moléculaires intervenant dans ces phénomènes de réabsorption et de sécrétion sont assez complexes et partiellement élucidés. De récentes études sur le génome ont permis d'identifier certains récepteurs dont ceux de la famille des OAT (organic anion transporter) comme URAT-1, OAT-1, -3 et -4, ceux de la famille des transporteurs glucidiques comme GLUT-9, ou enfin comme ABCG2, NPT-1.

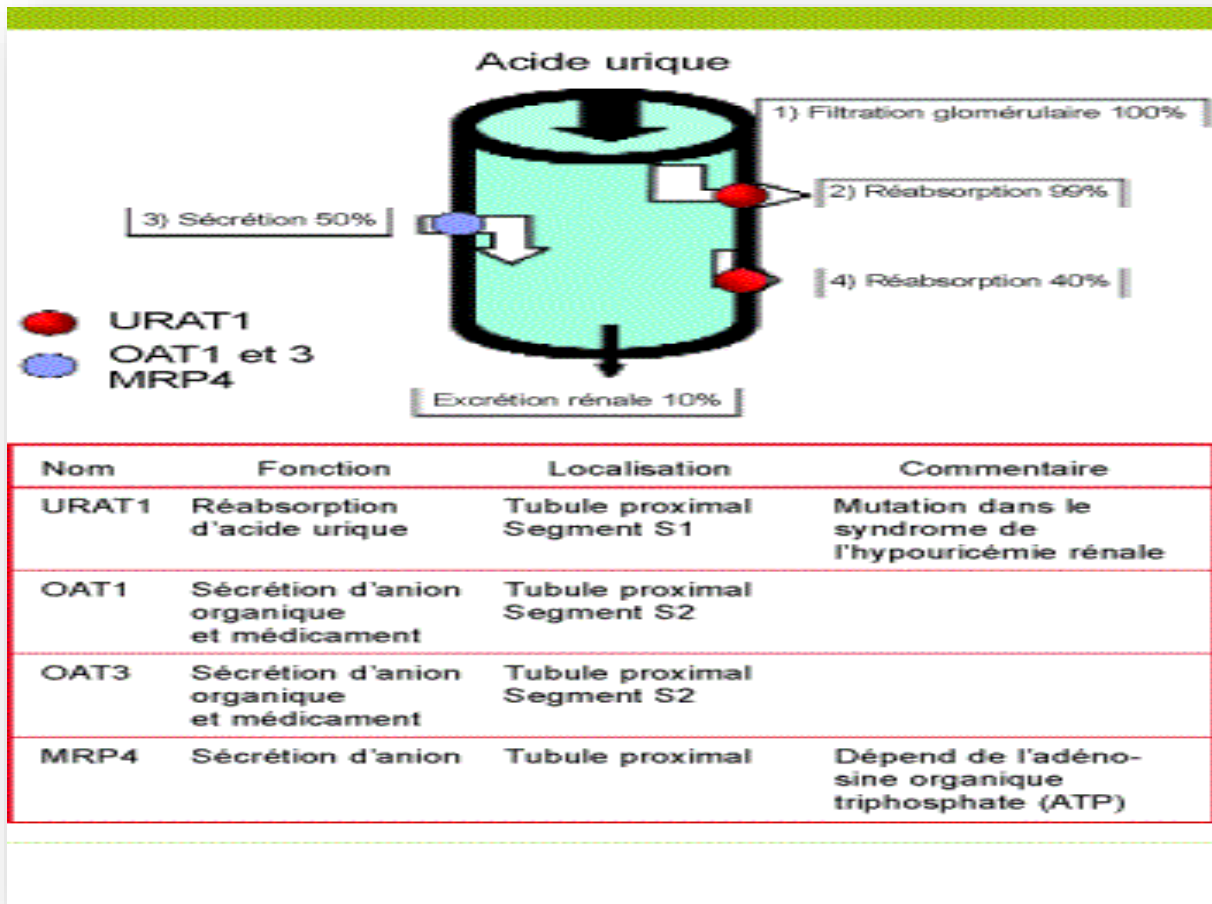


Figure. 5 : élimination rénale de l'acide urique

Des études ont montré que certains polymorphismes de ces transporteurs sont associés à une partie des variations de l'uricémie dans la population. L'hyperuricémie dépend donc de facteurs génétiques et diététiques, sauf dans de rares cas d'enzymopathies familiales ou de syndromes prolifératifs. Dans 90% des cas, l'hyperuricémie est secondaire à une altération de l'élimination rénale de l'acide urique, associée ou non à un apport excessif en purines. La diminution de l'élimination rénale de l'acide urique est secondaire à des causes multiples à la génétique, à l'âge, à une maladie rénale, à l'alimentation, aux médicaments. (Esparza et al., 2011).

I.9.2 Uricolyse

Hormis l'élimination par voie rénale, une partie de l'acide urique (20 à 25%) est catabolisée et éliminée par voie extra-rénale. L'Uricolyse a lieu essentiellement au niveau intestinal. Elle est active sur l'acide urique déversé dans l'intestin par voie passive, par

l'intermédiaire des sécrétions digestives (salivaires, biliaires, pancréatiques et intestinales). Dans des conditions normales, les bactéries intestinales, pourvues d'uricases, dégradent totalement l'acide urique en allantoiné, et même au-delà, en dioxyde de carbone et en ammoniac, éliminés ensuite dans les selles ou consommés pour leur propre métabolisme. Le rôle des bactéries est prouvé par la réduction considérable de l'uricolyse à la suite d'ingestion d'antibiotiques.

L'uricolyse peut également avoir lieu au niveau des leucocytes, grâce à une peroxydase, ainsi qu'au niveau cellulaire. Cela reste cependant très négligeable.

Une petite quantité d'allantoiné, provenant de la dégradation de l'acide urique par les uricases, peut être réabsorbée par la muqueuse intestinale expliquant l'allantoïnémie et l'allantoïnurie physiologique.

II acide urique et facteurs de risque cardiovasculaires

II.1 Facteurs de risque cardiovasculaires :

On définit un facteur de risque cardiovasculaire comme un état clinique ou biologique dont la présence augmente la survenue d'un événement cardiovasculaire (Anaes., 2004).

Des études épidémiologiques menées dans les pays développés (Elandet., 1975), (Kornitzer *et al.*, 1981) et en Afrique ont identifié des éléments de comportement de la vie courante déclenchant, entretenant ou aggravant le risque cardio-vasculaire d'un sujet ou d'une communauté. Parmi les facteurs de risque des MNT, l'hypercholestérolémie, l'HTA, le diabète, l'obésité abdominale (Anderson *et al.*, 1987), les facteurs nutritionnels, l'inactivité physique, le stress.... etc.

II 1.1 Diabète :

La fréquence des maladies cardiovasculaires paraît en plus nette augmentation depuis des siècles chez les diabétiques que dans la population générale. On sait cependant que c'est par le biais de l'hyperinsulinisme et de l'insulinorésistance qu'apparaissent chez les diabétiques les maladies cardiovasculaires (coronariens, HTA, cardiopathie diabétique (Longo *et al.*, 1995).

II 1.2 HTA (hypertension artériel) :

Est considérée comme facteur de risque majeur (Charles *et al.*, 1982), elle occupe la première place parmi les autres facteurs de risque cardiovasculaire en Afrique (Bertrand *et al.*, 1991) Des études ont démontré que le type de l'atteinte vasculaire était corrélé au degré de l'HTA : les types d'HTA légère et modérée prédisposent aux accidents ischémiques (coronaires et AVC) tandis que le type sévère prédispose aux accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (World Health Organisation, 1999).

II.1.3 Obésité :

Des études ont montré cependant que la répartition des tissus graisseux fournissait un meilleur reflet de risque de complications que le poids corporel (Welborn et Wearne ., 1979).

Ainsi la quantification de l'obésité abdominale donnerait une valeur prédictive du risque d'infarctus du myocarde, d'affection coronarienne et de mort subite chez l'homme et indépendamment du poids corporel. Cette association agirait par le biais de l'hyperinsulinisme et de l'insulino-résistance

II.1.4 L'insulino-résistance :

L'insulino-résistance (IR) est un problème de santé publique étroitement associé à l'obésité, la dyslipidémie, le diabète de type 2 (DT2) et l'hypertension (HTA) (Bihan *et al.*, 2007)

L'IR est un désordre métabolique dont la prévalence est en constante augmentation, elle généralement attribué à un dysfonctionnement de l'insuline au niveau du muscle squelettique, du foie, et/ou du tissu adipeux.

Le diabète est souvent associé à une hypertriglycéridémie (Schwartz., 2006) et l'IR est un élément clé dans le diabète de type 2 (DT2) caractérisé par une diminution de la capacité des tissus périphériques à répondre à l'action de l'insuline (Bloom., 2006).

Des études suggèrent que le développement de l'IR résulte d'interaction complexe entre les facteurs génétique et environnementaux et qui sont fortement associés à l'obésité, diabète de type 2 et l'HTA (Grundy., 2007).

II.1.5 Syndrome métabolique :

On distingue par ordre chronologique :

- La définition de l'OMS en 1999
- La définition de l'EGIR (Groupe Européen d'Etude de la résistance à l'Insuline)
- La définition de la NCEP/ATPIII en 2001 (National Cholestérol Education Program/Adult Treatment Panel III)
- La définition de l'AACE (American Academy of Clinical Endocrinologist)

La définition de l'OMS1998-1999 associe les critères suivants :

- Un critère nécessaire qui peut être une glycémie à jeun élevée ($\geq 1,10$ g/l), un diabète de type 2, une sensibilité réduite à l'insuline, à ce critère doivent s'en ajouter deux autres pouvant être :
- Un rapport taille/hanche > 90 pour les hommes, $> 0,85$ pour les femmes ou un IMC > 30 kg/m² – les triglycérides $> 1,5$ g/l et/ou C-HDL $< 0,35$ g/l pour les hommes, $< 0,39$ g/l pour les femmes – une TA $> 140/90$ mmHg ou un traitement antihypertenseur.
- Une microalbuminurie.

La définition de l'EGIR (1990) exige une insuline plasmatique > 75 e percentile et à laquelle doivent s'ajouter deux des critères suivants :

- Un tour de taille > 94 cm chez les hommes, ≥ 85 cm chez les femmes
- Les triglycérides $> 1,5$ g/l et/ou C-HDL $< 0,39$ g/l
- Une tension artérielle $> 140/90$ mmHg ou traitement antihypertenseur
- Une glycémie à jeun $> 1,10$ g/l La définition de la NCEP/ATP I 2001 fait appel à trois des cinq critères suivants :
- Un tour de taille > 102 cm chez les hommes, > 88 cm chez les femmes
- Les triglycérides $\geq 1,50$ g/l, C-HDL $< 0,4$ g/l chez les hommes, $< 0,5$ g/l chez les femmes
- Une pression artérielle $> 130/85$ mmHg
- Une glycémie à jeun $> 1,10$ g/l ou diabète.

La définition de l'AACE en 2003 privilégie un critère de glycémie à jeun $\geq 1,10$ g/l

Auquel doit s'ajouter l'un quelconque des critères suivants :

- Un IMC > 25 kg/m²
- Les triglycérides > 1,5 g/l, C-HDL < 0,4 g/l chez les hommes, < 0,5 g/l chez les femmes
- Une pression artérielle >130/85 mmHg
- Autres caractéristiques de l'insulino résistance.

Ces quatre premières définitions permettent de mettre en exergue quelques différences même si les critères sont globalement identiques. Les définitions de l'OMS, de l'EGIR et de l'AACE exigent la présence d'une caractéristique de l'insulino-résistance. Elles mettent en avant les complications diabétiques et leur maniabilité n'est pas aisée. Elles servent dans la recherche.

A ce critère doivent s'ajouter deux des quatre paramètres suivants :

- Les triglycérides \geq 1,5 g/l, HDL cholestérol < 0,4 g/l chez les hommes, < 0,5 g/l chez les femmes ou traitement spécifique en cours
- Une pression artérielle \geq 130/85 mmHg ou traitement antihypertenseur

Une glycémie à jeun \geq 1,10 g/l ou traitement antidiabétique en cours.

II.1.6 La dyslipidémie :

Les anomalies lipidiques les plus fréquentes sont l'augmentation des triglycérides et la diminution du cholestérol HDL. Le cholestérol total et LDL sont normaux ou augmentés (Basdevant et coll., 2002).

Chez les patients une augmentation des taux plasmatique de LDL jusqu'à 5 fois supérieure à la normale et 85% de ces patients subissent à 60 ans un infarctus du myocarde (Soutar et Naoumova., 2007). Dans la population générale, il est montré que la réduction des taux de LDL cholestérol induit une diminution de l'incidence de l'athérosclérose (Gotto et Grundy., 1999). Par contre, le HDL (High Density Lipoprotein) cholestérol exerce un pouvoir protecteur sur l'apparition de l'athérosclérose (Gordon *et al.*, 1977).

Environ 30 % des patients atteints de coronaropathie, et d'athérosclérose des vaisseaux cérébraux sont hypertriglycéridémiques, et l'hypertriglyceridémie est dans toutes les études épidémiologiques un important facteur de risque en analyse Univarié (c'est-à-dire quand l'analyse ne tient compte que du facteur triglycérides) (Bruckert *et al.*, 1992).

L'élévation des triglycérides a plusieurs conséquences qui peuvent être directement impliquées dans le développement des maladies cardiovasculaires. Ces conséquences ou ces associations concernent soit des anomalies lipidiques (baisse du HDL-cholestérol, altération de la structure des LDL) (Chapman *et al.*, 1998), soit non lipidiques comme par exemple les altérations de l'hémostase (Mccoll *et al.*, 2000).

II.1.7 L'effet métabolique du fructose :

Certaines publications scientifiques lient la consommation excessive de fructose avec la résistance à l'insuline, l'augmentation du taux de triglycérides dans le sang, et une action défavorable sur certaines hormones de la satiété et de l'appétit.

Le fructose favoriserait donc l'obésité et augmenterait le risque de maladies cardiovasculaires. chez les rongeurs comme chez l'homme régime riche en fructose provoque expérimentalement de nombreuses altérations métaboliques tels qu'une dyslipidémie, une résistance à l'insuline et un dépôt ectopique de lipide (Johnson *et al.*, 2007).

Ces effets mettent en avant le rôle délétère que pourrait avoir une alimentation riche en fructose dans la vie courante.

II.2 la pathogénèse de l'acide urique lié aux facteurs de risque cardiovasculaires :

II.2.1 Hyperuricémie :

Il existe deux mécanismes à l'origine d'une hyperuricémie :

- ✚ Production excessive d'acide urique
- ✚ Réduction de l'élimination rénale d'acide urique
- ✚ Association des 2 mécanismes

II.2.2 Diabète et hyperuricémie :

Une étude montre une association entre l'hyperuricémie et l'insuffisance rénale et entre l'hyperuricémie et le syndrome métabolique avec ses différentes composantes.

Le sexe féminin et l'obésité sont des facteurs de risque d'hyperuricémie chez les patients diabétiques type 2 (Damoune.A *et al.*, 2013).

II.2.3 HTA et hyperuricémie :

Des études suggèrent que l'acide urique est un vrai modifiant éventuellement facteur d'hypertension primaire humaine. Par conséquent, gestion début d'hyperuricémie peut retarder le développement de l'hypertension essentielle (Mazzali *et al.*, 2010).

Au cours de l'HTA il existe fréquemment une diminution de la clairance de l'acide urique. Celle-ci est en rapport avec la diminution de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire qui pourrait être dues à des modifications hémodynamiques intra-rénales (Valdiguié).

Des études ont montré que l'épidémie de l'hypertension qui a évolué avec l'occidentalisation a été associée à une augmentation de la consommation de viande rouge avec une nette augmentation du taux sérique d'acide urique. En effet la goutte et hyperuricémie devraient être considérés une partie de l'obésité, de diabète de type 2 et épidémie d'hypertension qui se produit dans le monde entier (Johnson *et al.*, 2005).

Les résultats des études chez l'animal et les observations cliniques prennent en charge une lésion microvasculaire et tubulo-interstitielle rénale étant la clef de l'hypertension induite par l'acide urique. Associations avec d'autres troubles systémiques, y compris la dysfonction endothéliale, l'inflammation systémique à basse altitude, hyperactivité sympathique et résistance à l'insuline, rendent acide urique à un rôle causal complexe mais potentiellement direct dans la pathogenèse de l'hypertension (Jossa F *et al.* ; 2009).

L'identification des mécanismes biologiques concevables de l'acide urique qui pourrait causer l'hypertension artérielle a conduit à nouveaux aperçus sur les modalités thérapeutiques qui peuvent contrôler l'hypertension artérielle et des effets cardiovasculaires. Bien qu'il n'y ait encore aucun consensus sur le traitement des personnes souffrant d'hyperuricémie asymptomatique, il est temps de réévaluer les approches possibles pour ces sujets en matière de prévention de l'hypertension et complications rénales et cardiovasculaires associées. (Hwu et Lin., 2010)

II.2.4 Obésité et hyperuricémie :

Depuis longtemps l'obésité a été associée à la goutte. Ceci a été confirmé par l'étude prospective réalisée sur les professionnels de santé mentionnée précédemment (Choi *et al.*, 2005).

Le risque de goutte augmentait avec le poids corporel et le rapport tour de hanche / tour de taille.

Le risque relatif de goutte était ainsi proche de 3 (2,97 avec IC 95% : 1,73–5,10) chez les hommes dont l'index de masse corporel dépassait 35. Cette association peut sans doute s'expliquer par le fait que l'obésité est associée à un hyperinsulinisme (Chalès., 2011).

L'augmentation de la fréquence de l'obésité que l'on note dans diverses parties du monde est probablement l'une des principales explications de l'augmentation de la prévalence de l'hyperuricémie et de la goutte. Des mesures diététiques basées sur la correction de l'hyperinsulinisme et sur la perte de poids peuvent ainsi diminuer l'uricémie et le risque de goutte.

II.2.5 L'hyperinsulinisme et hyperuricémie :

L'hyperinsulinisme, que l'on rencontre chez les diabétiques de type II ou par exemple après une consommation excessive en fructose, peut provoquer une hyperuricémie en inhibant l'élimination rénale de l'acide urique (swissmilk et Bernes., 2008)

II.2.6 Syndrome métabolique et hyperuricémie :

Des niveaux sériques élevés d'acide urique (SUA) (c.-à-d. hyperuricémie) ont été associés avec le syndrome métabolique et la mortalité et la morbidité des maladies cardiovasculaires (MCV) (Katsiki *et al.*, 2013)

L'hyperuricémie et la goutte sont fortement associées au syndrome métabolique qui par définition comprend au moins trois des cinq critères suivant : une obésité, une hypertension artérielle, une intolérance au glucose ou un diabète, une dyslipidémie avec une hypertriglyceridémie, un taux d'HDL bas. Cette association se rencontre préférentiellement chez la femme. Elle augmente avec l'âge et l'uricémie. Bien souvent cette hyperuricémie est considérée comme secondaire à l'hyperinsulinisme du syndrome métabolique.

Cependant, des études récentes ont mis en exergue le rôle causal de l'uricémie dans le syndrome métabolique en cas de surconsommation de fructose. Le fructose agit autant sur l'hyperuricémie que sur la résistance à l'insuline. La hausse d'acide urique après l'ingestion excessive de fructose augmente vraisemblablement l'insulinorésistance en agissant directement sur les adipocytes (Sautin *et al.*) et en provoquant un dysfonctionnement

endothélial, avec une diminution de la biodisponibilité du NO, indispensable à l'action de l'insuline sur ses propres récepteurs (Swissmilk et Bernes., 2008).

En effet, il a été mis en évidence, chez le rat nourri au fructose, qu'en abaissant l'uricémie on améliorait le syndrome métabolique en diminuant la pression artérielle, l'hyperinsulinisme, le poids et les triglycérides sériques. Deux études menées sur l'Homme, de faibles effectifs et de courte durée, ont également mis en évidence qu'un traitement hypo-uricémiant pouvait s'opposer à l'induction d'un syndrome métabolique, lors d'un régime riche en fructose. (Bardin *et al.*, 2011)

II.2.7 Dyslipidémie et hyperuricémie :

Des concentrations élevées en VLDL cholestérol inhibent l'élimination rénale de l'acide urique. Au long cours, une dyslipidémie peut occasionner une insulino-résistance et une hyperinsulinémie. Or des taux élevés d'insuline inhibent l'élimination rénale de l'acide urique et augmentent la production hépatique de VLDL cholestérol (Swissmilk et Bernes., 2008).

II.2.8 Fructose et hyperuricémie :

La consommation de fructose, en perpétuelle augmentation ces dernières décennies, est corrélée à la hausse récente des syndromes métaboliques, du diabète, de l'obésité, de l'hypertension artérielle et des maladies rénales. Actuellement des études sont en cours afin d'obtenir une meilleure compréhension concernant le rôle du fructose et de l'acide urique, sur les pathologies rénales et le syndrome métabolique. (Swissmilk et Bernes., 2008).

II.3 Hypouricémie :

Il existe deux mécanismes à l'origine d'une hypouricémie :

- ✚ -Défaut de production de l'acide urique
- ✚ -Élimination urinaire excessive

II.3.1 Diabète et hypouricémie :

L'hypouricémie est souvent observée dans la population diabétique que se soit chez le diabétique insulino-dépendant de type I ou chez le diabétique insulino-indépendant de type II, pour lesquels plusieurs mécanismes ont été discutés.

L'hyper-filtration glomérulaire présente au stade précoce de la glomérulopathie diabétique a longtemps été proposée pour expliquer l'augmentation de la clairance de l'acide urique. Elle pourrait être ainsi utilisée comme marqueur annonciateur du début de l'atteinte rénale chez le diabétique et comme marqueur pronostic (Bordier *et al.*, 2004)

Rapidement, des études ont montré que l'augmentation de la filtration glomérulaire ne pouvait pas être la seule cause de l'hypo-uricémie du diabétique, étant donné que les patients inclus dans les études présentaient un rapport clairance des urates / clairances de la créatinine significativement augmenté. Dans le même temps, il était connu que les patients avec cirrhoses du foie présentaient souvent une hypo-uricémie par un défaut de réabsorption de l'acide urique et par l'augmentation du volume extracellulaire (VEC).

Chez ces patients diabétiques, la glycosurie n'étant pas corrélée à la diminution de l'uricémie, il a été conclu que la diurèse osmotique n'était pas directement associée à l'hypo-uricémie mais qu'elle était principalement due à une augmentation du VEC (Esparza *et al.*, 2011)

Puis, chez des patients diabétique dont le débit de filtration glomérulaire était normal, il a été montré, à partir de tests de stimulation utilisant des molécules uricosuriques, que l'hypo-uricémie résultait d'une augmentation de la clairance rénale des urates faisant suite à un défaut de réabsorption pré ou post sécrétoire ou à la combinaison de ces deux phénomènes. En effet, il est désormais connu que la présence luminale d'hexoses interfère sur la réabsorption de l'acide urique. Enfin, la découverte de l'activation du canal hUAT par les hexoses a permis d'ajouter aux précédentes causes, un mécanisme supplémentaire d'hypo-uricémie par augmentation de la sécrétion de l'acide urique (Esparza *et al.*, 2011).

Ainsi, comme nous venons de le voir, l'hypo-uricémie du diabétique ne résulte pas d'un seul mais de plusieurs mécanismes associant à la fois une augmentation du volume extracellulaire, une augmentation du débit de filtration glomérulaire et des modifications tubulaires concernant la réabsorption et la sécrétion des urates. Le régime alimentaire proposé au diabétique non insulino-dépendant pourrait également prendre une part, bien que minime, dans l'apparition de l'hypo-uricémie.

Chapitre : 02

Matériel et méthodes

I. Méthodologie :**I. 1. Type d'étude :**

Il s'agit d'une enquête descriptive transversale portant sur un échantillon de 150 adultes âgées de 20 à 65 ans, habitant dans la région de la nouvelle ville Ali Menjeli, Constantine. Le choix de la population d'étude s'est porté de façon aléatoire, limité par le temps et l'autorité des sujets.

I. 2. Critères de non inclusion :

Les critères de non inclusion retenus sont :

- individus âgés de plus de 65 ans.
- individus âgés de moins de 18 ans.
- individus refusant le prélèvement.

I. 3. Méthodes de collecte des données :

La collecte des données a été réalisée à travers un questionnaire individuelle, les données recueillies, sont ; l'âge, le sexe, certains facteurs de risque (tabagisme, consommation d'alcool, etc.), présence ou non de maladies chroniques, l'activité physique, les valeurs de la pression artérielle (systolique et diastolique).

II. Mesures anthropométriques :

Dans notre étude, nous avons réalisé la mesure du poids, de la taille, du tour de taille et du tour des hanches. Le poids est mesuré à l'aide d'un pèse personne mécanique, Munich TGB-107, d'une capacité de 150 Kg et d'une précision de 100 g, les individus ont été pesés debout, immobile, sans appui, les pieds nus et habillés légèrement. La taille est mesurée en position debout à l'aide d'une toise (CASTORAMA) munie d'un clip ceinture et d'un blocage pour la prise de mesure au près de millimètre. Le tour de taille est effectué à l'aide d'un mètre ruban, non extensible, gradué au millimètre, réalisé en position debout, sur le plan horizontal qui correspond à la partie la plus fine du torse. Le matériel anthropométrique est régulièrement contrôlé et calibré.

La corpulence de chaque individu et le degré de la surcharge pondérale sont évalués par le calcul de l'Indice de Masse Corporel ou IMC selon la formule :

$$\text{IMC} = \text{Poids (kg)} / \text{Taille}^2 (\text{m}^2).$$

III. Examens biologiques :

Les échantillons sanguins sont prélevés par une ponction veineuse, au niveau du pli du coude, chez des sujets à jeun. Le sang est recueilli dans des tubes héparinés (4ml) préalablement étiquetés et numérotés pour chaque personne.

Le dosage a été réalisé dans l'hôpital d'El Khroub (EPH) au sein du service de la biochimie. Le sang est ainsi prélevé est centrifugé pendant 15 min à 4000 rp/m pour la séparation du sérum, utilisé pour le dosage des différents paramètres biologiques (le dosage gluco-lipidique (glycémie, triglycérides, HDL, LDL, et cholestérol total), et le dosage de l'acide urique. Cette opération est réalisée le jour même du prélèvement.

III.1. Dosage de la glycémie :

Le dosage de la glycémie est déterminé par une méthode colorimétrique enzymatique (kit spin react SA/SAV, Espagne).

IV. 3. Dosage du cholestérol total :

Le dosage du cholestérol totale est déterminé par une méthode colorimétrique enzymatique (kit spin react SA/SAV, Espagne)

IV.4. Dosage des triglycérides :

Les triglycérides sont déterminé par une méthode colorimétrique enzymatique (kit spin react SA/SAV, Espagne).

IV. 5. Dosage de l'acide urique :

L'analyse de l'AU est effectué par une méthode colorimétrique enzymatique (kit spin react SA/SAV, Espagne)

IV. 6. Dosage Du cholestérol HDL :

Le dosage du cholestérol HDL (cholestérol de lipoprotéines de haute densité est déterminé par deux étapes :

- Elimination de lipoprotéines non-HDL
- Mesure de HDL.

IV. 7. Calcul du cholestérol LDL selon la formule de Friedewald :

Elle permet de calculer le taux de LDL-cholestérol à partir du cholestérol total, du cholestérol HDL et des triglycérides. La formule de Friedewald s'écrit :

$$\text{Pour les g/l : cholestérol LDL} = \text{Chol total} - \text{HDL Chol} - \text{TG}/5.$$

V. Saisie des données et analyses statistiques:

La saisie des données est réalisée par SPSS version 20.0. Les différences sont considérées significatives au seuil de signification, $p < 0,05$ et hautement significatives à $p < 0,001$.

V.1. Analyses uni variées :

Les variables qualitatives sont obtenues par estimation de la fréquence en pourcentage (%). Tandis que les variables quantitatives sont exprimées en moyennes +/- écart types.

V.2. Analyses bi variées :

La comparaison des moyennes est réalisée à travers des tests paramétriques à savoir le test T de Student et le test ANOVA.

V.3. Corrélations:

Les corrélations et les régressions linéaires ont été estimées par le test du coefficient de corrélation de Pearson.

Chapitre : 03

Résultats

Première Partie : Etude descriptive

1. Caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon global :

1.1. Répartition selon les populations d'étude :

L'étude s'est portée sur 150 sujets adultes, divisé en deux populations ; la population des sujets sains (n=85) représente 56.7 % de l'échantillon global et la population des sujets malades (n=65) représente 42.3 %, dont 16.7 % sont des diabétiques de type 2 (n=25), 11.3 % hypertendus (n=17), 10 % des diabétiques hypertendus (n=15), 4 % déclaraient avoir de la goitre (n=6) et 1.3 % de l'anémie (n=2) (figure 6).

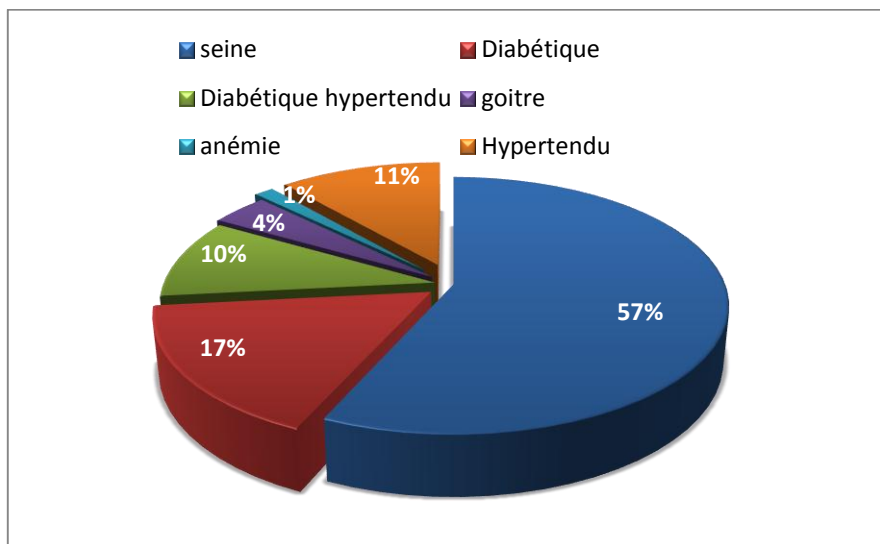


Figure. 6 : Répartition l'échantillon global selon les populations d'étude.

1.2. Répartition selon le sexe et les tranches d'âge :

La répartition selon le sexe (figure 7) indique une proportion de 55.3 % pour le sexe féminin et de 44.7 % pour le sexe masculin. La répartition selon l'âge (figure 8) indique une moyenne d'âge de $45,11 \pm 12.60$ ans, avec une étendue allant de 20 à 65 ans, dont, 31.33 % de la population sont âgées entre 44 et 55 ans, 25.33% entre 56 et 67 ans, 37.24 % âgée entre 32 et 43 ans, et 18.66% entre 20 et 31 ans.

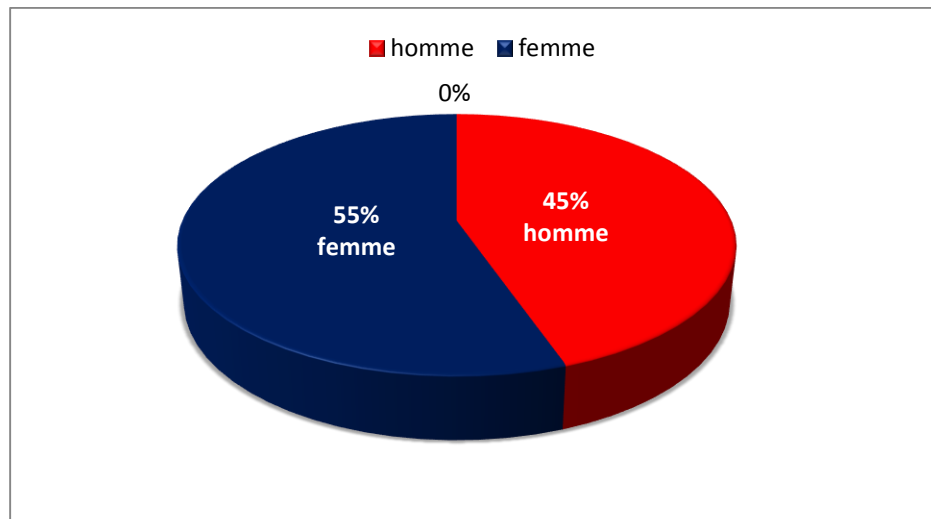


Figure. 7 : Répartition de la population d'étude selon le sexe.

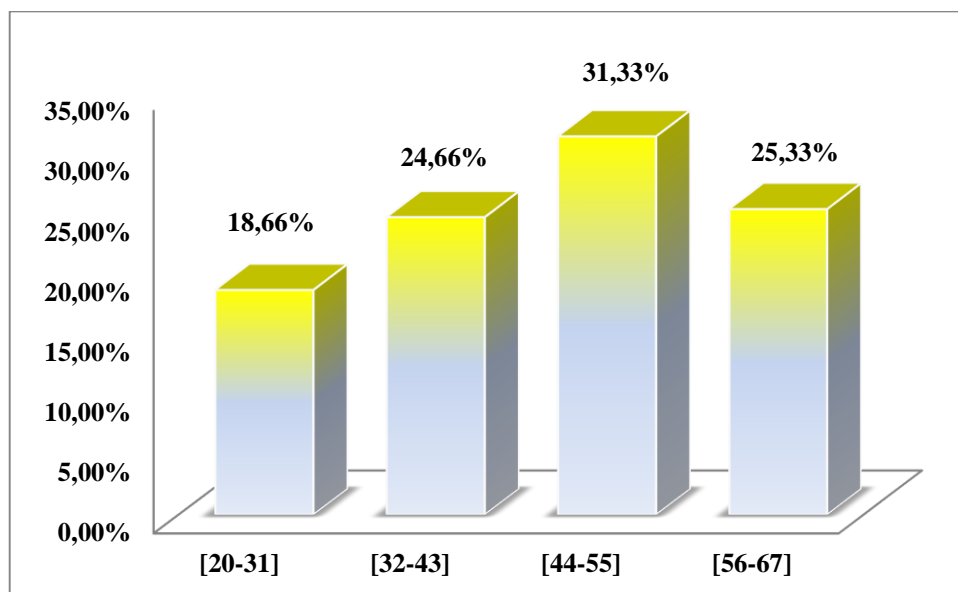


Figure. 8 : Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge.

1.3. Répartition de la population d'étude selon la corpulence (OMS, 2007) :

Les résultats rapportés dans la figure 9, indique que 26 % de la population, sont de poids normal, 20.7 % sont en surpoids et 53.4 % sont obèses, dont 36 % souffrant d'obésité modérée, 14.7 % d'obésité sévère et 2.7 % souffrant d'obésité morbide. La moyenne de l'IMC est de $29,78 \pm 15,52$ kg/m² avec un minimum de 18,36 kg/m² et un maximum de 42,84 kg/m².

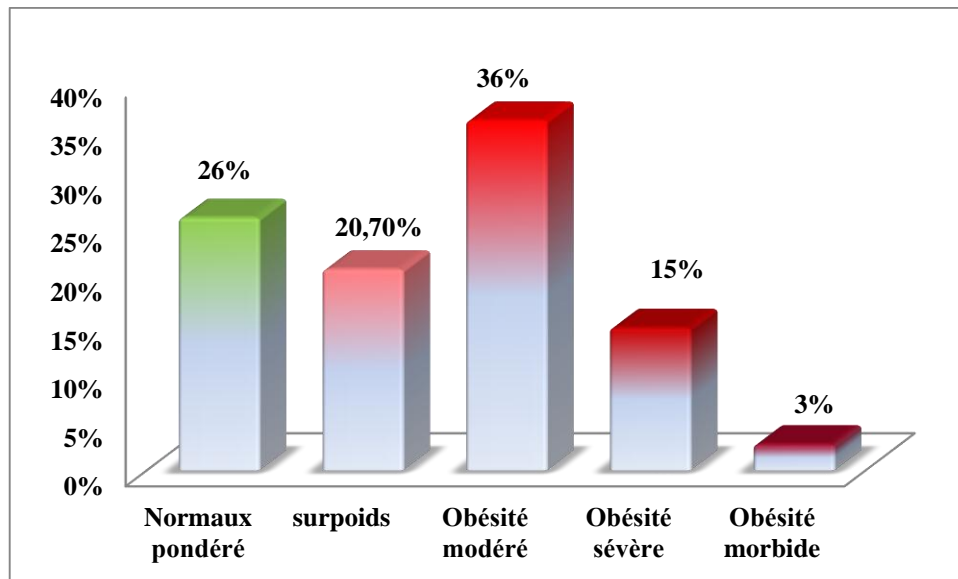


Figure. 9 : Répartition de la population d'étude selon la corpulence (OMS, 2007).

2. Caractéristiques épidémiologiques des sujets sains :

2.1 Répartition des sujets sains selon le sexe et les tranches d'âge :

La répartition selon le sexe (figure 10) montre que 57.6 % de la population, sont de sexe féminin ($n=36$) et 42.4% sont de sexe masculin ($n=49$). La répartition selon les tranches d'âge (figure 11) indique une fréquence de 35,30% pour les 32-43ans, de 31,69% pour les 44-55 ans, de 28,20% pour les 20-31 ans et 3,50% pour les 56-67 ans, La moyenne d'âge des sujets sains est de $38.82 \pm 10,29$ ans.

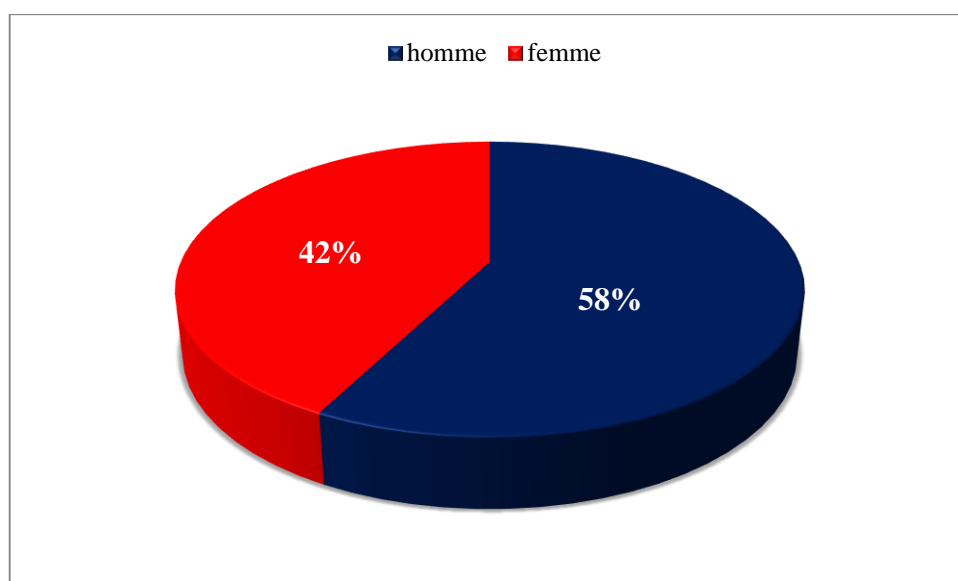


Figure. 10 : Répartition des sujets sains selon le sexe.

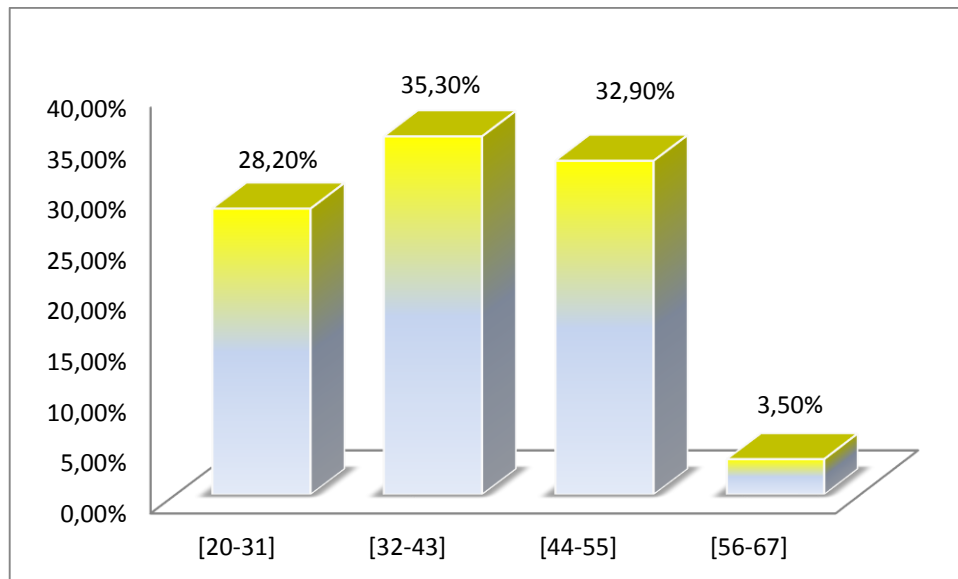


Figure. 11 : Répartition des sujets sains selon les tranches d'âge.

2.3 Répartition des sujets sains selon la corpulence (OMS, 2007) :

Selon la référence OMS, 2007, les résultats rapportés dans la figure 12, indique que 36,5% des sujets sains sont de poids normal, 23,5% sont en surpoids, 32,9%, 5,9%, et 1,2% souffrant respectivement d'obésité modérée, sévère, et morbide. La valeur moyenne de l'IMC des sujets sains est de $27,97 \pm 4,94 \text{ kg/m}^2$, avec un minimum de $18,42 \text{ kg/m}^2$ et un maximum de $40,5 \text{ kg/m}^2$.

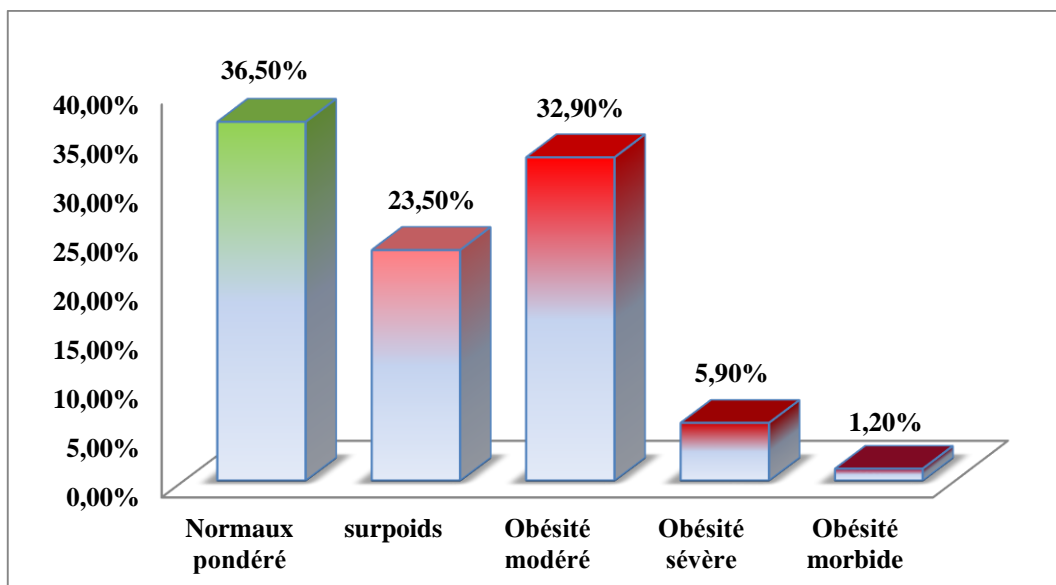


Figure. 12 : Répartition des sujets sains selon la corpulence (OMS, 2007).

3. Caractéristiques épidémiologique des sujets diabétiques :

3.1 Répartition des sujets diabétiques selon le sexe et les tranches d'âge :

La répartition selon le sexe (figure 13) représente une proportion de 68% pour le sexe féminin ($n=17$) et de 32% pour le sexe masculin ($n=8$). La répartition selon les tranches d'âge (figure 14) indique que 56% des diabétiques sont âgés entre 56 et 67ans, 36% âgés entre 44 et 55 ans et seul 8% sont âgés entre 32 et 43ans. La moyenne d'âge des diabétiques est de $53,80 \pm 8,54$ ans.

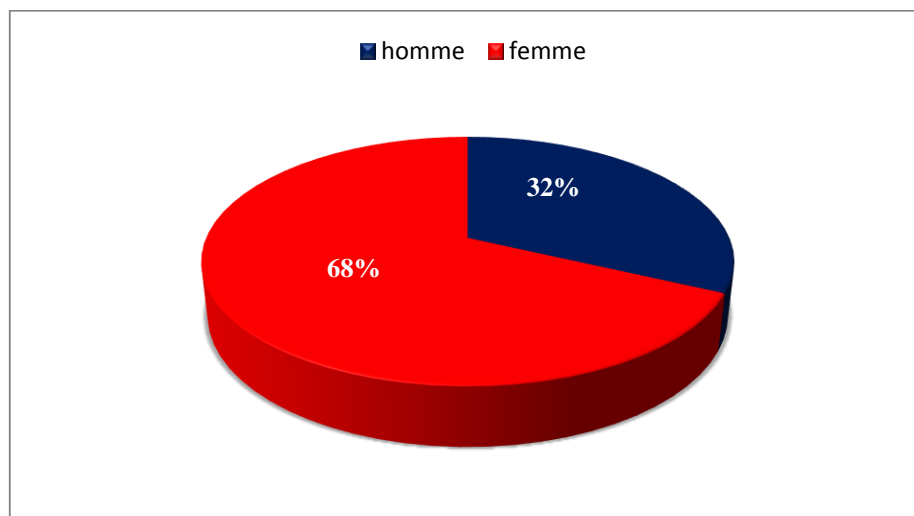


Figure. 13 : Répartition des diabétiques selon le sexe.

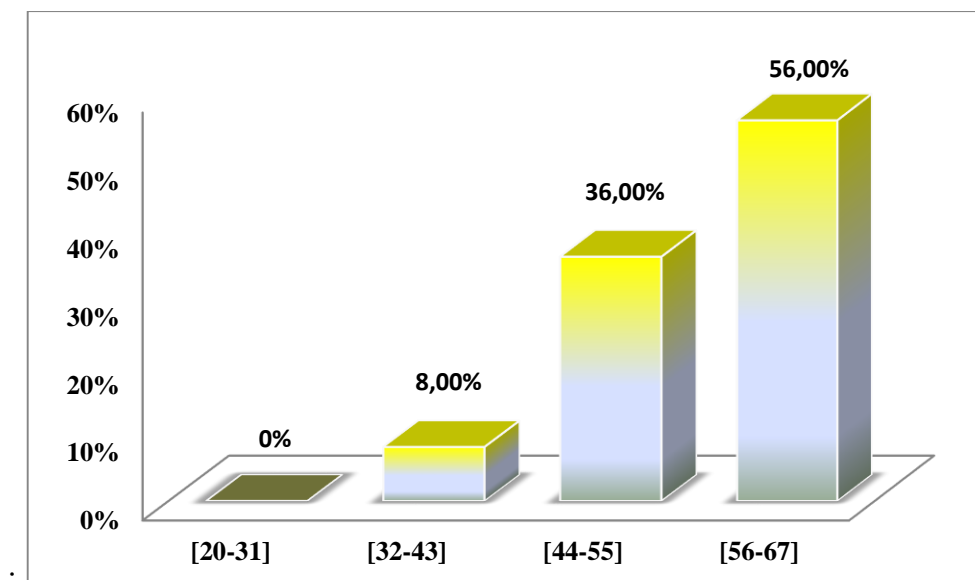


Figure. 14 : Répartition des diabétiques selon les tranches d'âge.

3.2. Répartition des diabétiques selon la corpulence (OMS, 2007) :

Les résultats de la figure 15, indiquent que 36% des diabétiques présentent une obésité modérée, 24% une obésité sévère, 4% une obésité morbide, 24% sont en surpoids et 12 % sont de poids normal. La moyenne de l'IMC des diabétiques est de $31,98 \pm 5,02 \text{ Kg/m}^2$, avec un minimum de $23,33 \text{ Kg/m}^2$ et un maximum de $40,5 \text{ Kg/m}^2$.

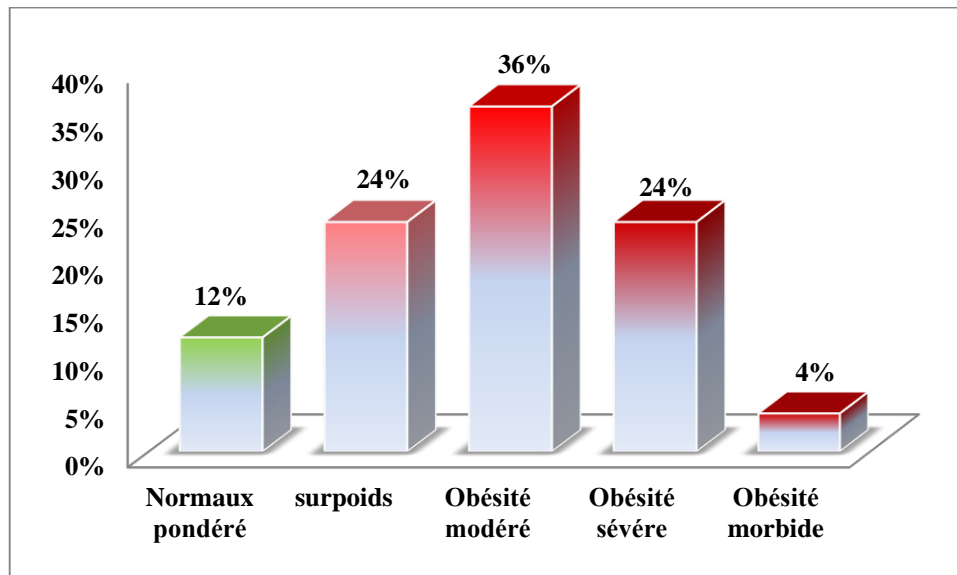


Figure. 15 : Répartition des diabétiques selon la corpulence (OMS, 2007)

4. Caractéristique épidémiologique des diabétiques hypertendus :

4.1. Répartition des diabétiques hypertendus selon le sexe et les tranches d'âge :

La répartition des sujets diabétiques hypertendus selon le sexe (figure 16) enseigne une fréquence de 66.6% pour le sexe féminin ($n= 10$) et de 33.3% pour le sexe masculin ($n= 5$).

La répartition selon les tranches d'âge (figure 17) montre que 73,30% sont âgés entre 56 et 67 ans, 26,70% sont âgés entre 44 et 55 ans, La moyenne d'âge des diabétiques hypertendus est de $58,20 \pm 5,02$ ans.

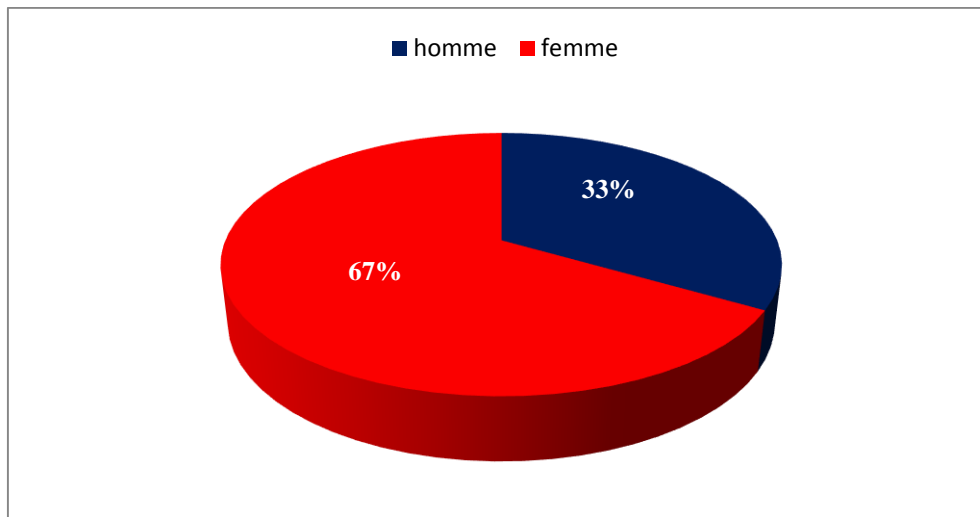


Figure. 16 : Répartition des diabétiques hypertendus selon le sexe.

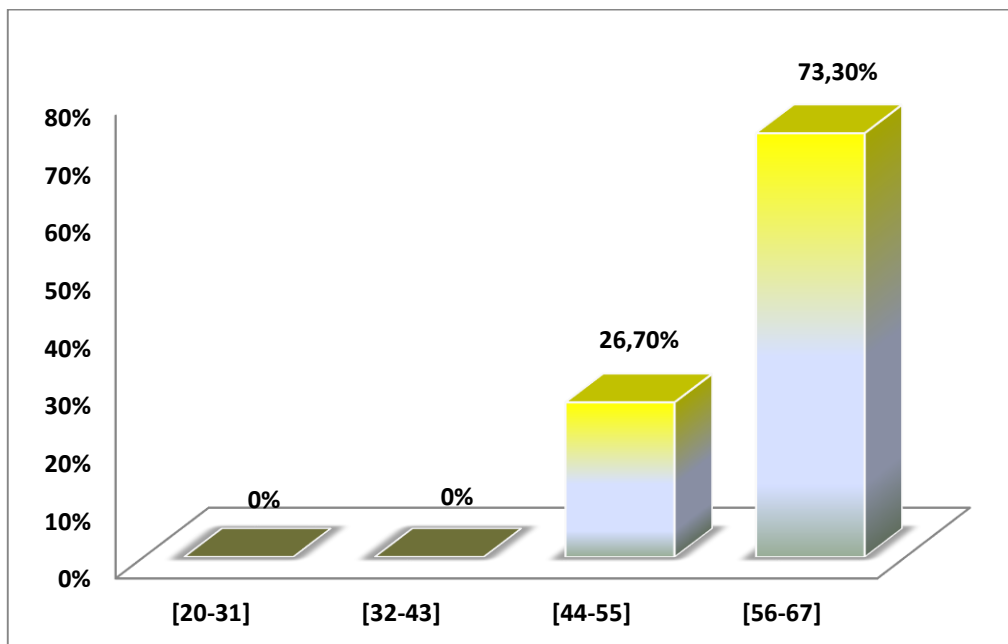


Figure. 17 : Répartition des diabétiques hypertendus selon les tranches d'âge.

3.3 Répartition des diabétiques hypertendus selon la corpulence (OMS, 2007) :

La répartition de la corpulence des diabétiques hypertendus selon l'OMS, 2007, indique que 20 % des sujets sont en surpoids, 40% souffrant d'une obésité modérée, 33.33% souffrant d'obésité sévère, et 6.66% souffrant d'une obésité morbide. La moyenne de l'IMC est de $33,65 \pm 4,78 \text{ kg/m}^2$, avec un minimum de $25,71 \text{ kg/m}^2$ et un maximum de $41,50 \text{ kg/m}^2$.

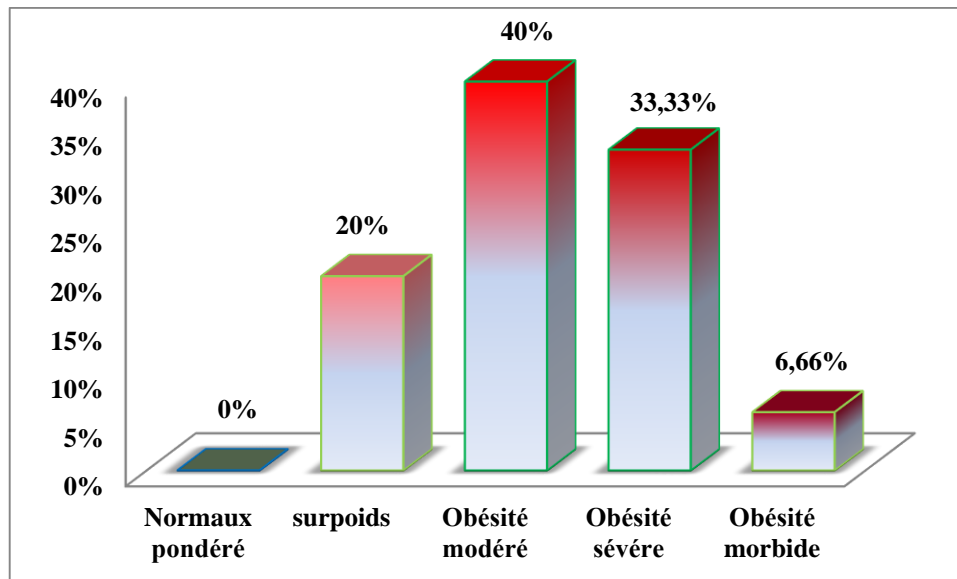


Figure. 18 : Répartition des diabétiques hypertendus selon la corpulence (OMS, 2007).

4. Caractéristiques épidémiologiques des hypertendus :

4.1 Répartition des hypertendus selon le sexe et les tranches d'âge :

Les résultats indiqués dans la figure 19, montrent que 76.5 % des sujets hypertendus sont de sexe féminin ($n=13$) et 23.5 % sont de sexe masculin ($n=4$).

La répartition des sujets hypertendus selon les tranches d'âge (figure 20) montre que 41,20% des sujets sont âgés entre 56 et 67ans, 35,30 % sont âgés entre 44 et 55 ans, 17,60% âgés entre 32 et 43 ans et 5,90 % sont âgé entre 20 et 31 ans. La moyenne d'âge des hypertendus est de $51,41 \pm 11,27$ ans.

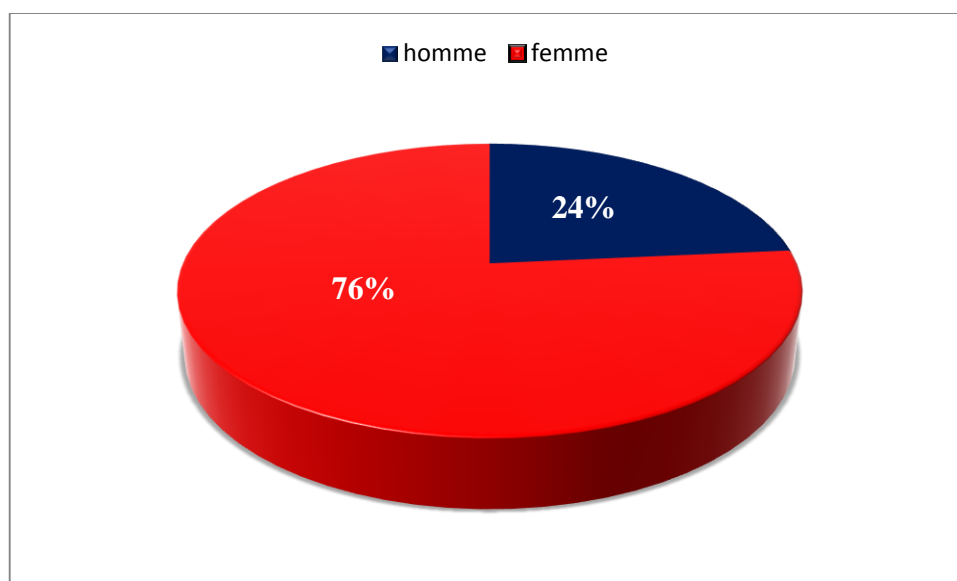


Figure. 19 : Répartition des sujets hypertendus selon le sexe.

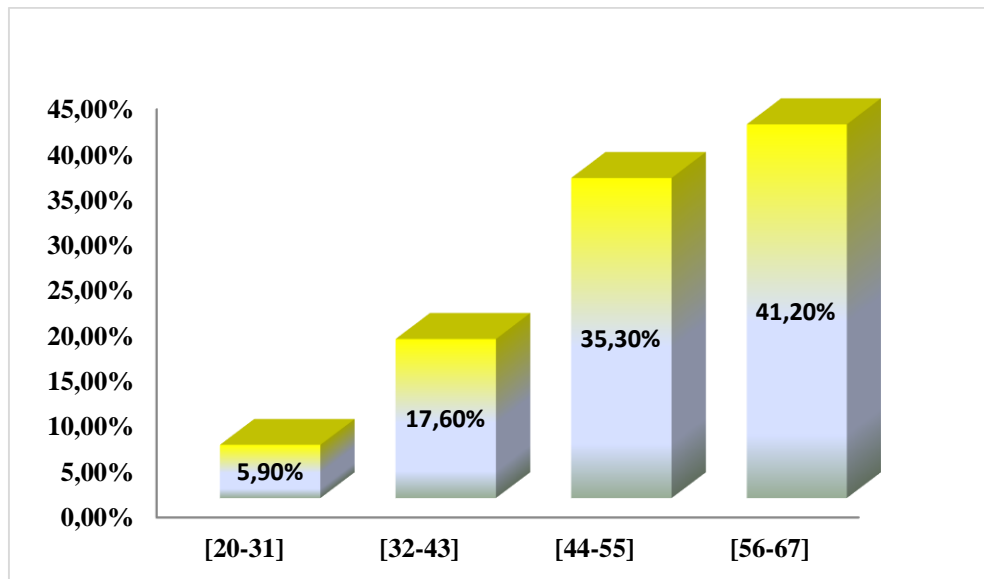


Figure. 20 : Répartition des hypertendus selon les tranches d'âge.

4.3 Répartition des hypertendus selon la corpulence (OMS, 2007) :

La répartition des hypertendus selon la corpulence (figure 21) indique que 88.2 % sont obèses, dont 58,8% présentent une obésité modérée, 23.5% présentent une obésité sévère et 5.9% une obésité morbide, seul 11.8 % de la population des hypertendus sont de poids normal.

La moyenne de l'IMC chez cette population est de $34,16 \pm 4,02 \text{ kg/m}^2$, un minimum de $24,22 \text{ kg/m}^2$ et un maximum de $42,84 \text{ kg/m}^2$ ont été observés.

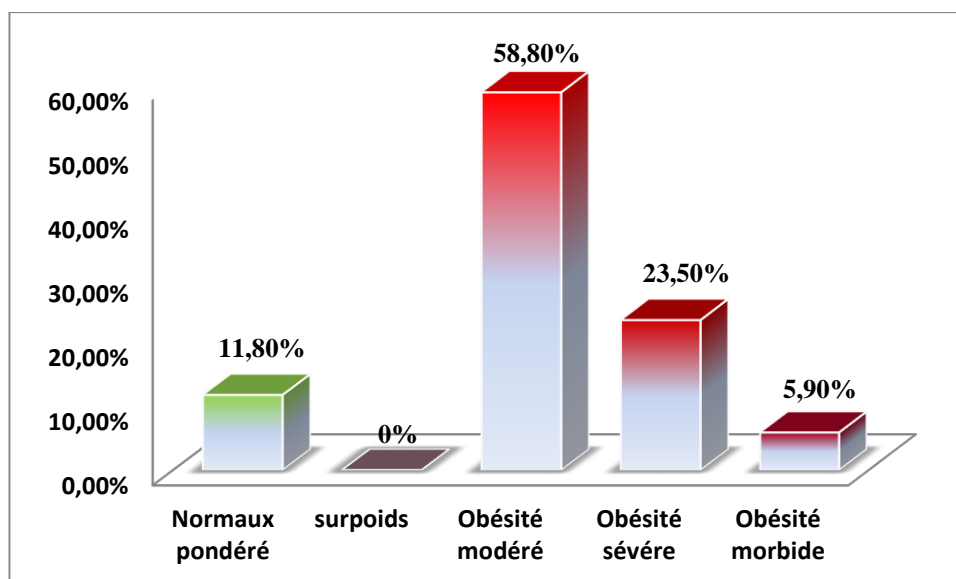


Figure. 21 : Répartition des hypertendus selon la corpulence.

Deuxième partie : Etude analytique

1. Etude analytique de l'échantillon global:

1.1 Étude de la moyenne de l'uricémie selon le sexe :

Le tableau 2, montre une moyenne de $48,0 \pm 14,2$ mg/l chez les hommes et de $48,0 \pm 14,2$ mg/l chez les femmes, avec une différence non significative ($p=0,3$).

Tableau. 2 : Répartition de la moyenne d'acide urique selon le sexe chez la population d'étude.

Le sexe	Acide urique (mg/l)	p-value
Homme ($n=67$)	$48,0 \pm 14,2$	0.3
Femme ($n= 83$)	$45,9 \pm 14,6$	

1.2 Étude de la moyenne d'uricémie selon les tranches d'âge :

Le tableau 3, rapporte une moyenne d'uricémie de $50,52 \pm 16,18$ mg/l chez les sujets âgées de 56 à 67 ans, de $47 \pm 16,18$ mg/l chez les 44-55 ans, de $46,45 \pm 13,80$ mg/l chez les 32-43ans, et de $42,28 \pm 12,28$ chez les âgées de 20 à 31 ans, la différence est non significative ($p < 0,1$).

Tableau. 3 : Répartition de la moyenne d'uricémie selon les tranches d'âge chez la population d'étude.

Tranches d'âge	La moyenne de l'AU (mg/l)	p-value
20-31 ans	$42,28 \pm 12,28$	0,1
32-43ans	$46,45 \pm 13,80$	
44-55 ans	$47,00 \pm 16,18$	
56-67 ans	$50,52 \pm 16,18$	

1.3. Etude de la moyenne d'uricémie selon la corpulence :

Nous avons observé une moyenne d'uricémie de $56 \pm 9,48$ mg/l chez les obèses de type 3 (obésité morbide), suivis par une moyenne de $51,04 \pm 15,48$ mg/l chez les obèses de type 2 (obésité sévère), de $50,20 \pm 13,82$ mg/l chez les obèses de type 1, de $43,45 \pm 14,09$ mg/l chez les surpoids et de $41,71 \pm 13,77$ mg/l chez les normo-pondérés. La différence est très significative avec un $p < 0,01$. (tableau 4)

Tableau. 4 : Répartition de la moyenne d'uricémie selon la corpulence chez la population d'étude.

Corpulence	Moyenne d'uricémie (mg/l)	p-value
Normo-pondéré	41,71±13,77	0.01
Surpoids	43,45±14,09	
Obésité modéré	50,20±13,82	
Obésité sévère	51,04±15,48	
Obésité morbide	56.00±09,48	

2. Etude analytique auprès des sujets sains :

2.1 Étude de la moyenne d'uricémie selon le sexe :

Les résultats du tableau 5, montre que la moyenne de l'acide urique est de 40,72±12,19 mg/l chez les hommes et de 46,06±13,81 mg/l chez les femmes, avec une différence non significative, $p < 0.06$.

Tableau. 5 : Répartition de la moyenne d'uricémie selon le sexe chez les sujets sains.

	Moyenne d'uricémie (mg/l)	p-value
Hommes	40,72±12,19	0.06
Femmes	46,06±13,81	

2.2 Étude de la moyenne d'uricémie selon les tranches d'âge :

Le tableau 6, montre une moyenne d'uricémie de 45±14,26 mg/l chez les sujets âgés de 34 à 45 ans, de 44.00±12,24 mg/l chez les âgés de 22 à 33 ans, de 40,95±12,60 mg/l chez ceux âgés de 46-57 ans et de 32.00±16,97 mg/l chez les 58-69 ans. La différence est significative, $p < 0.029$.

Tableau. 6 : Répartition de la moyenne d'uricémie selon les tranches d'âge chez les sujets sains

Les tranches d'âge	La moyenne de l'acide urique (mg/l)	p-value
20ans - 31 ans	32.00±16,97	0.029
32ans – 43ans	40,95±12,60	
44 ans- 55 ans	44.00±12,24	
56ans – 67 ans	45±14,26	

2.3 Étude de la moyenne d'uricémie selon la corpulence :

Le tableau 7, montre une moyenne d'uricémie de 48.00±0.00 mg/l chez les sujets souffrant d'obésité morbide, de 46,40±13,52 mg/l chez les sujets souffrent d'une obésité modérée, de 41,60±6,50 chez ceux avec une obésité sévère, de 41,45±14,83 chez les surpoids et de 43,28±13,32 chez les normo-pondérés, la différence est non significative ($p < 0,7$).

Tableau. 7 : Répartition de la moyenne d'uricémie selon la corpulence chez les sujets sains.

La corpulence	Moyenne d'uricémie (mg/l)	p-value
Normo-pondérés	43,28±13,32	0,7
Surpoids	41,45±14,83	
Obésité modérée	46,40±13,52	
Obésité sévère	41,60±6,50	
Obésité morbide	48	

3. Etude analytique auprès des sujets diabétiques :

3.1. Étude de la moyenne d'uricémie selon le sexe chez les diabétiques :

Les résultats rapportés dans le tableau 8, indiquent une moyenne d'uricémie de 55.87±15,45 mg/l chez les hommes et de 52,17±15,01 chez les femmes, avec une différence non significative $p < 0,5$.

Tableau. 8 : Répartition de la moyenne d'uricémie selon le sexe chez les diabétiques

Le sexe	Moyenne d'uricémie (mg/l)	p-value
Hommes	55.87±15,45	0,5
Femmes	52,17±15,01	

3.2. Étude de la moyenne d'uricémie selon les tranches d'âge chez les diabétiques :

La moyenne d'uricémie chez les diabétiques est de 54,00 ± 14,93 mg/l chez les 56 a 67 ans, de 56,88 ± 15,21 mg/l chez les 44 a 55 ans et de 33,00 ± 11,31mg/l chez les 32 a 43ans. La différence est non significative, $p < 0,5$ (tableau 9).

Tableau. 9 : Répartition de la moyenne d'uricémie selon les tranches d'âge chez les diabétiques.

Les tranches d'age	La moyenne de l'acide urique (mg/l)	P value
20ans - 31 ans	/	0,11
32ans – 43ans	33,00 ± 11,31	
44 ans- 55 ans	56,88 ± 15,21	
56ans – 67 ans	54,00 ± 14,93	

3.3. Étude de la moyenne d'uricémie selon la corpulence chez les diabétiques :

La moyenne d'uricémie selon la corpulence chez les diabétiques montre une valeur de 34.00±13,89 mg/l chez normo-pondérés, de 45.00±16,19 mg/l chez les surpoids, de 59,55±12,48 mg/l chez les diabétiques souffrent d'obésité modérée, de 61,33±5,35 mg/l chez ceux souffrent d'obésité sévère et de 57 mg/l chez diabétiques avec une obésité morbide. La différence est significative avec un $p < 0,02$.

Tableau. 10 : Répartition de la moyenne d'uricémie selon la corpulence chez les diabétiques.

La corpulence	Moyenne d'uricémie (mg/l)	p-value
Normo-pondérés	34.00±13,89	

Surpoids	45.00±16,19	0,02
Obésité modérée	59,55±12,48	
Obésité sévère	61,33±5,35	
Obésité morbide	57	

4. Etude analytique auprès des diabétiques hypertendus :

4.1. Étude de la moyenne d'uricémie selon le sexe chez les diabétiques hypertendus :

La moyenne d'uricémie chez les diabétiques hypertendus de sexe masculin est de 56,60±16,16 mg/l, et elle est de 50,80±18,16 mg/l chez le sexe féminin, avec une différence non significative de $p < 0.5$ (tableau 11).

Tableau. 11 : Répartition de la moyenne d'uricémie selon le sexe chez les diabétiques hypertendus.

Sexe	Moyenne d'uricémie (mg/l)	p-value
Homme	56,60±16,16	0,5
Femme	50,80±18,16	

4.2. Étude de la moyenne d'uricémie selon les tranches d'âge chez les diabétiques hypertendus :

Les résultats indiqués dans le tableau 12, montrent une moyenne d'uricémie de 55,63 ±16,36 mg/l chez les 56-67 ans, de 44,75 ± 19,15 mg/l chez les 44-55 ans et de 57,66±18,01 mg/l chez les 63-70 ans. La différence est non significative, $p < 0.5$.

Tableau. 12 : Répartition de la moyenne d'uricémie selon les tranches d'âge chez les diabétiques hypertendus.

Les tranches d'age	La moyenne de l'acide urique (mg/l)	P value
20ans - 31 ans	/	0,29
32ans – 43ans	/	
44 ans- 55 ans	44,75 ± 19,15	
56ans – 67 ans	55,63 ± 16,36	

4.3 Étude de la moyenne d'uricémie selon la corpulence chez les diabétiques hypertendus :

Selon les résultats du tableau 13, les diabétiques hypertendus en surpoids ont une moyenne d'uricémie de $47.00 \pm 5,19$ mg/l, vs $53,50 \pm 19,74$ mg/l chez les patients souffrant d'obésité modérée. Les patients présentant une obésité sévère et morbide ont des moyennes respectives de $52.00 \pm 20,94$ mg/l, 69.00 ± 0.00 mg/l. la différence est non significative, $p < 0.7$.

Tableau. 13 : Répartition de la moyenne d'uricémie selon la corpulence chez des diabétiques hypertendus.

La corpulence	Moyenne d'uricémie (mg/l)	p-value
Surpoids	$47.00 \pm 5,19$	0,7
Obésité modérée	$53,50 \pm 19,74$	
Obésité sévère	$52.00 \pm 20,94$	
Obésité morbide	69.00 ± 0.00	

5. Etude analytique auprès des hypertendus :

5.1. Étude de la moyenne d'uricémie selon le sexe chez les hypertendus :

Les hommes hypertendus ont une moyenne d'uricémie de $51.00 \pm 3,55$ mg/l vs $53,23 \pm 12,23$ mg/l chez les femmes hypertendues, avec une différence non significative, $p < 0.7$.

Tableau. 14 : Répartition de la moyenne d'uricémie selon le sexe chez les hypertendus.

Le sexe	Moyenne d'uricémie (mg/l)	p-value
Hommes	$51.00 \pm 3,55$	0,7
Femmes	$53,23 \pm 12,23$	

5.2. Étude de la moyenne d'uricémie selon les tranches d'âge chez les hypertendus :

Les résultats mentionnés dans le tableau 15, montrent une moyenne d'uricémie de $54,50 \pm 13,43$ mg/l chez les 28-37 ans, de $50,75 \pm 9,63$ mg/l chez les 38-47 ans, de $54.00 \pm 8,94$

mg/l chez les 48-57 ans et de $52.00 \pm 15,76$ mg/l chez les 58-67 ans. La différence est non significative, $p < 0.9$.

Tableau. 15 : Répartition de la moyenne d'uricémie selon les tranches d'âge chez les hypertendus.

Les tranches d'âge	La moyenne de l'acide urique (mg/l)	P value
20ans - 31 ans	$45,00 \pm 00,0$	0,69
32ans – 43ans	$57,67 \pm 7,76$	
44 ans- 55 ans	$54,33 \pm 9,99$	
56ans – 67 ans	$52,71 \pm 13,40$	

5.3. Étude de la moyenne d'uricémie selon la corpulence chez les hypertendus :

On n'a pas observé une différence significative ($p < 0.9$) entre la moyenne d'uricémie et la corpulence des hypertendus de poids normal, ceux souffrent d'obésité modérée, sévère ou morbide, avec respectivement $54.00 \pm 02,12$ mg/l, $51.00 \pm 09,13$ mg/l, $55,75 \pm 18,83$ mg/l et 50.00 ± 0.00 mg/l (tableau 16).

Tableau. 16 : Répartition de la moyenne d'uricémie selon la corpulence chez les hypertendus.

La corpulence	Moyenne d'uricémie (mg/l)	p-value
Normo-pondéré	$54.00 \pm 02,12$	0,9
Obésité modérée	$51.00 \pm 09,13$	
Obésité sévère	$55,75 \pm 18,83$	
Obésité morbide	50.00 ± 0.00	

Troisième partie : données biologiques

1. Etude de la relation de l'acide urique avec le bilan glucido-lipidique dans la population d'étude :

Les résultats statistique rapportés dans le tableau18, révèlent chez la population d'étude, une très forte corrélation positive entre l'acide urique, la glycémie et les triglycérides,

avec le seuil de signification, $p < 0.01$, et une forte corrélation positive avec l'âge et le taux du cholestérol total au seuil de signification, $P < 0.05$. Cependant nous avons observés une corrélation négative non significative entre l'AU et cholestérol HDL.

Tableau.17 : la corrélation entre l'AU et le bilan glucido-lipidique et IMC et âge dans la population d'étude

		GLY	CHOL	TRI	HDL	LDL	Age	IMC
AU	Coefficient de corrélation	,202**	,143*	,222**	-,066	,100	,170*	,281
	Sig. (bilatérale)	,000	,010	,000	,247	,073	,037	,000
	n	150	150	150	150	150	150	150

2. Etude de la relation de l'acide urique avec le bilan glucido-lipidique chez les sujets sains :

Nos résultats indiqués dans le tableau 19, révèlent chez la population saine, une forte corrélation positive entre l'acide urique et les triglycérides, au le seuil de signification, $p < 0.05$, et une corrélation négative non significative entre l'AU et le cholestérol HDL.

Tableau. 18 : la corrélation entre l'AU et le bilan glucido-lipidique et IMC et l'âge chez les sujets sains

		GLY	CHOL	TRI	HDL	LDL	Age	IMC
AU	Coefficient de corrélation	,122	,056	,244*	-,078	,062	-,146	,083
	Sig. (bilatérale)	,104	,450	,024	,306	,410	,181	,447
	n	85	85	85	85	85	85	85

3. Etude de la relation de l'acide urique avec le bilan glucido-lipidique chez les diabétiques :

Le tableau 20, révèlent chez les diabétiques, une très forte corrélation positive entre l'acide urique, l'IMC et taux du cholestérol total au seuil de signification, $p < 0.01$, et une forte corrélation positive avec le taux des triglycérides et du cholestérol LDL au seuil de

signification, $P < 0.05$. Cependant nous avons observés une corrélation négative non significative entre l'AU et cholestérol HDL

Tableau. 19 : la corrélation entre l'AU et le bilan glucido-lipidique et IMC et l'age chez les diabétiques

		GLY	CHOL	TRI	HDL	LDL	Age	IMC
AU	Coefficient de corrélation	,116	,431**	,489*	-,045	,316*	,334	,576**
	Sig. (bilatérale)	,425	,003	,013	,760	,029	,102	,003
	n	25	25	25	25	25	25	25

4. Etude de la relation de l'acide urique avec le bilan glucido-lipidique chez les diabétiques hypertendus :

Les résultats statistique rapportés dans le tableau 21, révèlent chez les diabétiques hypertendus, une forte corrélation positive entre l'acide urique et taux du cholestérol au seuil de signification, $P < 0.05$. Cependant nous avons observés une corrélation négative non significative entre l'AU et cholestérol HDL.

Tableau .20 : la corrélation entre l'AU et le bilan glucido-lipidique et IMC et âge chez les diabétiques hypertendus

		GLY	CHOL	TRI	HDL	LDL	Age	IMC
AU	Coefficient de corrélation	-,058	,464*	,116	-,179	,183	,046	,217
	Sig. (bilatérale)	,766	,017	,551	,367	,346	,871	,438
	n	15	15	15	15	15	15	15

5. Etude de la relation de l'acide urique avec le bilan glucido-lipidique chez les Hypertendus :

Les résultats statistiques du tableau 22, montrent une corrélation négative non significative entre l'acide urique, la glycémie, les triglycérides, l'âge et l'IMC.

Tableau.21 : la corrélation entre l'AU et le bilan glucido-lipidique et IMC et age chez les hypertendus

		GLY	CHOL	TRI	HDL	LDL	Age	IMC
AU	Coefficient de corrélation	-,023	,075	-,067	,031	,188	-,058	-,002
	Sig. (bilatérale)	,901	,679	,709	,868	,300	,826	,993
	N	17	17	17	17	17	17	17

5. Tableau clinique des populations d'étude :

Les résultats du tableau cliniques 23, montrent que les sujets sains ont respectivement avec une différence très hautement significative ($p < 0.0001$), très significatives ($p < 0.001$) et significative ($p < 0.01$) une moyenne de glycémie (0.83 ± 0.17 g/l), d'uricémie (43.80 ± 13.34 g/l), et de cholestérol total (1.74 ± 0.48 g/l) inférieur à celle observé chez la population des diabétiques (1.13 ± 0.19 g/l vs 53.36 ± 14.93 g/l vs 2.04 ± 0.38 g/l, respectivement), des diabétiques hypertendus (1.19 ± 0.28 vs 52.73 ± 17.16 vs 1.78 ± 0.39 , respectivement) et des hypertendus (0.99 ± 0.21 vs 52.70 ± 10.86 vs 2.00 ± 0.63 , respectivement). Seule la moyenne du cholestérol HDL est plus élevé chez la population des sujets sains (0.46 ± 0.07) comparé à celle des diabétiques (0.44 ± 0.05) et des diabétiques hypertendus (0.44 ± 0.06), tandis qu'elle est moins élevé à celle des hypertendus (0.53 ± 0.33) de notre échantillon, avec une différence non significative, $p < 0.2$. Nous avons ainsi observé une différence non significative ($p < 0.2$) entre les moyennes du cholestérol total des populations d'étude.

Tableau.22 : Tableau clinique des populations d'étude.

	Sujets sains	diabétiques	diabétiques hypertendus	hypertendus	p-value
Glycémie g/l	0.83 ± 0.17	1.13 ± 0.19	1.19 ± 0.28	0.99 ± 0.21	,000
Acide urique mg/l	43.80 ± 13.34	53.36 ± 14.93	52.73 ± 17.16	52.70 ± 10.86	,001
Cholestérol g/l	1.74 ± 0.48	2.04 ± 0.38	1.78 ± 0.39	2.00 ± 0.63	,01
Triglycérides g/l	1.48 ± 0.68	2.00 ± 0.64	2.25 ± 0.83	1.91 ± 0.75	,000
C-HDL g/l	0.46 ± 0.07	0.44 ± 0.05	0.44 ± 0.06	0.53 ± 0.33	,29
C-LDL g/l	1.06 ± 0.46	1.30 ± 0.46	1.07 ± 0.39	1.20 ± 0.67	,25

P <0,01 : Différence hautement significative ; p <0,001 : Différence très hautement significative ; p <0,05 significative.

Chapitre : 04

Discussion

Dans le domaine cardiovasculaire, de nombreux critères biologiques et cliniques permettent de définir le risque cardiovasculaire absolu pour un individu donné, tels que la pression artérielle, la présence du diabète, le tabagisme, la sédentarité, le cholestérol LDL et autres. Ils apparaissent cependant insuffisants en termes de valeur prédictive d'évènements cardiovasculaires graves chez les sujets considérés comme à faible risque.

L'insuffisance rénale chronique a été définie comme un facteur à part entière de risque vasculaire dans des études de suivi de patients athéromateux et coronariens (Davis N, 1897). Sur le plan épidémiologique, l'impact de l'insuffisance rénale, même modérée, est maintenant confirmé dans la population générale (Cannon PJ *et al.*, 1966).

Parmi les produits du métabolisme dont les concentrations sont facilement mesurables sur prélèvement veineux périphérique, l'acide urique a surtout été décrit comme pathogène dans les manifestations articulaires des crises de la goutte et dans certaines formes de lithiases urinaires. Cependant, ses conditions de production, son rôle d'acide faible anti- puis pro-oxydant en fonction de sa concentration, sa rétention au cours de l'insuffisance rénale, comme les effets hypo- ou hyperuricémiques, de nombreux médicaments notamment à visée cardiovasculaire (diurétiques, chimiothérapies, losartan, allopurinol, fibrates), en font un témoin et peut-être un acteur du risque cardiovasculaire.

En Algérie, peu de données existent sur la prévalence de l'hyperuricémie et l'estimation du risque cardiovasculaire dans la population générale et dans des sous-populations spécifiques comme la population Constantinoise. Toutefois, selon notre connaissance, il y a un manque d'étude vaste échantillon dans la région d'Ali Menjeli, une des régions les plus développées économiquement en Constantine, où un régime riche en graisses et en sucres est fréquent.

Dans la présente étude, nous avons étudié la relation entre l'AU et les différents facteurs de risque cardiométaboliques chez 150 individus, représentant 56.7% de sujets sains et 43.3% de sujets malades dont l'âge se situe entre 20 et 65 ans, les résultats que nous avons obtenus peuvent être considérés comme un point de départ d'une enquête épidémiologique prospective.

Nous avons constaté dans notre étude que la fréquence de l'obésité chez la population Constantinoise de la région d'Ali Menjeli, est alarmante, avec une moyenne d'IMC de $29,78 \pm 15,52$ kg/m². 74% de la population sont en surcharge pondérale vs 26 % avec un poids normal, ce qui rend de cette pandémie un facteur inquiétant dans notre pays.

Plusieurs études portées sur les facteurs de risque possibles de l'hyperuricémie, ont montré qu'ils étaient également associée à la dyslipidémie (Tuttle KR *et al.*, 2001), à la résistance à l'insuline (Schretlen DJ *et al.*,2007), au diabète de type 2 (Roberts JM *et al.*, 2005), à l'hypertension artérielle et à l'obésité. Il existe une controverse quant à savoir si l'acide urique, est un facteur de risque causal, ou simplement un marqueur ou un facteur protecteur.

L'acide urique est un facteur causal des maladies cardiovasculaires ?

Une association étroite de la goutte avec l'hypertension, le diabète, les maladies rénales et cardiovasculaires a été observées depuis la fin du XIXe siècle. Au début, les chercheurs, comme Frederick Mahomed, Alexander Haig et Nathan Smith Davis, ont mis l'hypothèse que l'acide urique peut être une cause de l'hypertension ou de l'insuffisance rénale. En 1897, dans son discours présidentiel à l'American Medical Association, M. Davis a écrit, «L'hypertension artérielle observée chez les patients atteints de la goutte est due en partie à l'acide urique et d'autres substances toxiques dans le sang» (Davis N, 1897).

Une difficulté à déterminer si le taux d'acide urique devrait être considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire ; les niveaux élevés d'acide urique sont souvent associés à des facteurs de risque cardiovasculaires établis, par exemple, l'acide urique est plus élevés dans plusieurs groupes à risque cardiovasculaire, tels que les femmes ménopausées, les noirs, les hypertendus, les sujets atteints du syndrome métabolique et/ou des maladies rénales. Dans cette étude la prévalence des différents facteurs a été observée chez les femmes (68% diabétique, 67% diabétique hypertendus, 76% hypertendus) que les hommes, Cela confirme les résultats précédents et pris en charge

Afin d'étudier le rôle de l'acide urique dans l'apparition de certaines maladies métaboliques, les épidémiologistes ont souvent utilisés des analyses multi-variées pour déterminer si un niveau élevé d'acide urique est un facteur indépendant du risque cardiovasculaire. En utilisant cette approche, plusieurs études ont suggérées que l'acide urique n'est pas un facteur indépendant des autres facteurs de risque établis (en particulier l'hypertension artérielle) pour le développement des maladies cardiovasculaires (Culleton BF *et al.*, 1999 ; Moriarity JT *et al.*,2000 ; Wannamethee SG *et al.*,1997 ; Wheeler JG *et al.*,2005).En conséquence, certains groupes d'experts ont fait valoir que les études indiquent que l'acide urique est un facteur de risque indépendant ne contrôlent pas suffisamment d'autres facteurs de risque connus. En outre, si l'acide urique était un facteur de risque, alors

un mécanisme par lequel l'acide urique pourrait causer une maladie cardiovasculaire devrait être évident.

Quelques études ont contrôlés certains facteurs de risque multiples indiquent que l'acide urique peut être un facteur de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires (Niskanen LK *et al.*, 2004), (Fang J *et al.*, 1992 ; Alderman MH *et al.*, 1999 ; Niskanen L *et al.*, 2006) et les maladies rénales (Iseki K *et al.*, 2004 ; Iseki K *et al.*, 2001, Tomita M *et al.*, 2000).

D'autres études ont notées qu'un taux élevé d'acide urique prédit le développement de l'hypertension, de l'obésité, des maladies rénales (Tomita M *et al.*, 2000 ; Masuo K *et al.*, 2003) (Taniguchi Y, *et al.*, 2001), (Iseki K *et al.*, 2004)et du diabète (Nakanishi N *et al.*, 2003).

Des études utilisant des modèles d'animaux et des cultures cellulaires ont identifiés des mécanismes par lequel l'acide urique pourrait inciter l'apparition des maladies cardiovasculaires et rénales (Nakagawa T *et al.*, 2006). Comme démontré dans certains rapports ; les avantages cardiovasculaires et rénales ont été notés lors de la réduction des taux d'acide urique dans certains essais cliniques préliminaires récents (Talaat KM *et al.* , 2007 ; Feig DI, *et al.*, 2006).

Devons-nous, accepter l'hypothèse que, pour être qualifié de « **causalité** », un facteur doit être indépendant des autres facteurs de risque ? En effet, cette hypothèse a déjà été contestée par les rapports que des niveaux élevés d'acide urique doivent être directe, mais ils constituent une cause indirecte des maladies cardiovasculaires et rénales. Par exemple, Yu et ces collaborateurs ont observés une néphropathie conçue pour 40 % des personnes souffrant de la goutte, mais ils ont proposés que l'acide urique ne soit probablement pas la cause de la maladie, mais c'est l'hypertension artérielle qui est beaucoup plus susceptibles de causer l'insuffisance rénale (Yü TF *et al.*, 1979). The Framingham Heart Study a observé que l'acide urique n'était pas un facteur causal du risque d'événements cardiovasculaires parce qu'il n'est toutefois pas indépendant de l'hypertension artérielle. L'acide urique cause donc l'hypertension artérielle, cette dernière cause les maladies rénales et les maladies cardiovasculaires ; l'acide urique peut donc ne pas être indépendant de l'hypertension artérielle lors de l'évaluation comme un facteur de risque pour les maladies rénales et cardio-vasculaires (Culleton BF *et al.*, 1999).

L'acide urique est un facteur protecteur des maladies cardiovasculaires ?

Plusieurs études ont posé qu'une des fonctions principales de l'acide urique est son rôle en tant qu'antioxydant, qui, si quoi que ce soit, serait bénéfique aux personnes atteintes de maladies cardiovasculaires (Rao GN *et al.*, 1991). Ces études ont montré que la concentration d'acide urique sérique plus élevée semblait associée à une capacité antioxydante sérique totale élevée, chez les personnes atteintes d'athérosclérose. Cette constatation est conforme aux données expérimentales suggérant que l'hyperuricémie peut être un mécanisme compensatoire pour contrer les dommages oxydatifs liés à l'athérosclérose et au vieillissement chez les êtres humains. L'urate a été montré comme un antioxydant majeur dans et a postulé pour avoir un rôle biologique dans la protection des tissus contre les effets toxiques des radicaux d'oxygène et dans la détermination de la longévité des primates.

L'AU a une action protectrice dans les vitamines C et E (Rao GN *et al.*, 1991) avec les activités de stabilisation de ces vitamines et la présence d'acide ascorbique dans le plasma est nécessaire pour l'effet antioxydant de l'AU (Corry DB *et al.*, 2008). En outre, il a un effet direct sur l'inhibition des radicaux libres tels que le radical peroxylique et le peroxy-nitrite, protégeant la membrane cellulaire et l'ADN (Quiroz Y, *et al.*, 2001).

La plupart des auteurs ne considèrent pas l'AU comme un facteur néfaste pour la santé du corps, en raison de sa fonction antioxydante (Davy KP, *et al.*, 2004). L'activité antioxydante de l'AU se produit également dans le cerveau, étant donné un facteur de protection pour plusieurs maladies telles que la sclérose en plaques et la maladie neurodégénérative. Une concentration plus élevée d'AU est associée à un risque plus faible à développer la maladie de Parkinson et un effet favorable à la progression de la maladie (Johnson RJ *et al.*, 2007)

Enfin, l'élévation des niveaux d'acide urique chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires pourrait simplement être le résultat de la présence de certains facteurs, tels, un taux de filtration glomérulaire réduit, l'hyperinsulinémie, une vasoconstriction rénale ou l'utilisation des diurétiques, réduisent la nette excrétion rénale de l'acide urique. La

consommation d'alcool, l'ischémie tissulaire ou le stress oxydatif peuvent augmenter la production de l'acide urique (Quiñones Galvan A *et al.*, 1995).

Le taux d'acide urique augmente avec l'âge ?

Notre étude montre que le taux d'acide urique sérique augmente avec l'âge dans la population générale, d'où on a observé une moyenne d'uricémie de $50,52 \pm 16,18$ mg/l chez les sujets âgés de plus de 55 ans et une moyenne inférieure chez les sujets âgés de moins de 55 ans. Les maladies corrélées à l'hyperuricémie se manifestent le plus souvent chez les hommes entre 40 et 60 ans et chez les femmes en ménopause (Simsolo RB *et al.*, 1999).

Nos résultats rejoignent ceux observés en Tunisie, par Alaya. A *et al.*, 2012, dont l'étude était portée sur « la composition des calculs urinaires en fonction de l'âge », dans la population du centre tunisien, qui ont démontré que la fréquence de l'AU augmente fortement avec l'âge chez les deux sexes surtout après les 60 ans. On a constaté les mêmes résultats chez les sujets sains et les diabétiques hypertendus. Cependant, nous avons observé une diminution de la moyenne d'uricémie chez les diabétiques et les hypertendus après l'âge de 55 ans. La différence est non significative au seuil retenu, $p < 0,05$ chez les populations d'étude, sauf dans la population des sujets sains.

Les hommes souffrant plus d'hyperuricémie que les femmes ?

Les résultats que nous avons obtenus montrent que la moyenne d'uricémie est plus élevée chez les hommes que chez les femmes dans l'échantillon global, avec respectivement $48,0 \pm 14,2$ mg/l vs $45,9 \pm 14,6$ mg/l, ces résultats rejoignent ceux de Mohamed M *et al.*, 2005 au Maroc, portés sur « l'épidémiologie des lithiases urinaire », où, ils ont démontré que l'acide urique est significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes, les mêmes constatations ont été notées chez les sujets sains, les diabétiques de type 2 et les diabétiques hypertendus.

Seul, les hypertendus avaient une moyenne d'uricémie plus élevée chez les femmes que chez les hommes, avec respectivement, $56,60 \pm 16,16$ mg/l vs $50,8 \pm 18,16$ mg/l, cette observation peut être dû à la taille d'échantillon ($n=17$), et/ou à la fréquence du sexe féminin observé dans cette population de patients soit respectivement de 76.5 % vs 23.5 %, la différence est significative au seuil retenu, $p < 0,05$ chez nos populations d'étude.

Le taux d'acide urique augmente avec l'indice de masse corporelle ?

A la vue du récent rapport de l'organisation des Nations-Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), 2015, l'augmentation de la prévalence de l'obésité a été particulièrement rapide au cours des trois dernières décennies. Dans notre échantillon global, la moyenne d'uricémie est plus élevée chez les sujets souffrant d'obésité morbide comparé aux normopondérés, soit, $56 \pm 9,48$ mg/l vs $41,71 \pm 13,77$ mg/l respectivement, avec une différence hautement significative ($P < 0,01$). Les mêmes résultats ont été observés chez la population des sujets sains et des diabétiques hypertendus.

Nos résultats rejoignent ceux de l'étude d'Oliveira et al., 2003, qui ont montrés que les sujets avec un $IMC \geq 25$ kg / m² présentaient des risques élevés d'AU. De même l'étude de l'École supérieure de médecine de l'Université d'Osaka au Japon, (Kentaro Tanaka et al., 2015), réalisé sur « la relation entre l'indice de masse corporelle et le taux d'acide urique sérique » auprès de 118 hommes et 220 femmes, dont l'analyse des données a été effectuée dans le generalized linear mixed models (GLMMs), ont démontré que l'IMC a été corrélé positivement aux taux d'AU chez les deux sexes.

Les résultats de notre étude confirment ceux des études précédentes, d'où Remedios C et Shah M, en 2012, dans « Hyperuricémie: une réalité chez les Indiens obèses », et Liu L et al., en 2013, dans « la relation entre les choix de style de vie et l'hyperuricémie chez les hommes et les femmes chinois », ont indiqué que les niveaux d'AU étaient significativement associés à l'IMC.

De nombreuses études épidémiologiques ont démontrées une corrélation positive entre l'obésité et l'augmentation des taux d'AU. Récemment, Palmer TM et al., en 2013 dans une analyse de « l'association de l'acide urique plasmatique avec la cardiopathie ischémique et la pression artérielle », ont signalé que les niveaux d'AU étaient associés à l'IMC et que la réduction de ce dernier pourrait aider à améliorer ces niveaux.

Une autre étude de « l'Association de l'acide urique sérique avec l'indice de masse corporelle » de Honggang Wang et al., en 2014, indique qu'il existe une corrélation positive entre IMC et AU sérique chez des sujets sains dans la province du Jiangsu, en Chine.

Les taux d'acide urique élevé a-t-il corrélé aux différents paramètres biologiques ?

Dans la population générale, les corrélations positives les plus fortes de l'acide urique (AU) ont été observé avec la glycémie, les triglycérides et l'IMC ($P < 0,001$; $r_1 = 0,202$; $r_2 = 0,222$; $r_3 = 0,281$, respectivement), une corrélation significative positive a été observé entre l'AU et le cholestérol ($P < 0,01$; $r = 0,143$). Chez les sujets sains une corrélation significative a été observé entre l'AU et les triglycérides ($P < 0,05$; $r = 0,244$).

Plusieurs études ont démontré que la résistance à l'insuline, l'obésité, et la dyslipidémie sont des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires (Lehto S *et al.*, 1998). Des études ont montré que les diabétiques de type 2 qui représentent une résistance à l'insuline ; un des mécanismes de pathogénicité importants pour l'apparition du diabète de type 2, ont 2 à 4 fois plus de risques d'atteintes à toutes les manifestations des maladies vasculaires, de l'athérosclérose, y compris l'accident vasculaire cérébral. Par rapport à un groupe de sujets sains (Niskanen L *et al.*, 2006). Reaven et Zavaroni en 1988, dans « l'addition de l'hyperuricémie en tant que facteurs du syndrome métabolique », ont confirmé qu'il existe une corrélation négative entre la sensibilité à l'insuline et les niveaux élevés d'acide urique. Selon notre étude une très forte corrélation a été observé de l'AU avec le cholestérol totale et l'IMC ($P < 0,005$; $r_1 = 0,431$; $r_2 = 0,576$, respectivement) et une corrélation significative avec le cholestérol LDL et les triglycérides ($P < 0,05$; $r_1 = 0,316$; $r_2 = 0,489$, respectivement).

Dans la population des sujets diabétiques hypertendus, nous avons observé une corrélation positive significative de l'AU avec le cholestérol total ($P < 0,01$; $r = 0,464$).

Des preuves expérimentales et cliniques récentes confirment la possibilité qu'un niveau élevé d'acide urique entraîne une hypertension artérielle. De nombreuses études ont rapporté que l'hyperuricémie entraîne un risque relatif accru d'hypertension en 5 ans, indépendamment d'autres facteurs de risque (Taniguchi Y *et al.*, 2001). Les études sur les niveaux d'acide urique et le développement de l'hypertension ont généralement été cohérentes. Dans notre étude nous n'avons pas observé une corrélation entre les taux d'acide urique et l'hypertension artérielle, le choix aléatoire de notre échantillon limité par le temps et l'autorité des sujets, fait que le nombre des hypertendus de notre échantillon était trop réduit, ce qui nous a biaisé dans l'étude de la relation entre l'AU et l'HTA, cependant la forte corrélation est présente dans plusieurs études,

Dans l'étude de Feig DI *et al.*, en 2003, l'hyperuricémie est également plus fréquente chez les adolescents atteints d'une HTA essentielle que chez ceux atteints d'une HTA

secondaire; un niveau élevé d'acide urique ($> 5,5$ mg/dl [$330 \mu\text{mol/l}$]) a été observée chez près 90 % des adolescents atteints d'une HTA essentielle, tandis que les niveaux d'acide urique sont significativement plus faibles chez adolescents sains témoins et chez ceux atteints d'une HTA secondaire (Feig DI *et al.*, 2003).

Dans certaines études, l'hyperuricémie a été observée dans 40 à 60 % des sujets souffrant d'HTA traitée (Bulpitt CJ *et al.*, 1975) tandis que d'autres études ont signalé des fréquences plus bas (Cuspidi C *et al.*, 2007). En outre, la forte relation entre le taux d'acide urique et l'hypertension diminue avec l'âge du patient et la durée de la maladie ce qui suggère que l'acide urique peut être plus important chez les sujets de plus jeunes âge souffrant d'hypertension précoce (Brand FN *et al.*, 1985).

Le développement d'un modèle d'hyperuricémie légère chez les animaux a fourni la première preuve directe, que l'élévation de l'acide urique pourrait entraîner une élévation de la pression artérielle. À cet égard, il convient de noter que les niveaux d'acide urique sont plus élevés chez l'homme que dans la plupart des autres mammifères, ce en raison de l'absence de l'enzyme hépatique l'allantoïne ; qui dégrade de l'acide urique. Pour rendre les rats hyperuricémiques (ce qui est nécessaire pour les utiliser comme modèle animal), ils ont traité les rats avec un inhibiteur de l'uricase. Dans ce modèle, plusieurs semaines après l'augmentation du taux d'acide urique, l'hypertension se développera. Dans de tels animaux, la pression artérielle est directement corrélée aux niveaux sériques d'acide urique et est diminué lorsque l'acide urique est réduit avec un inhibiteur de la xanthine oxydase ou un agent uricosurique (Mazzali M *et al.*, 2001). Dans ce modèle, l'hypertension a été due à une vasoconstriction résultant d'une réduction des niveaux d'oxyde nitrique endothéliale, avec activation du système rénine-angiotensine (Sánchez-Lozada LG *et al.*, 2007). Conformément à ces observations, les taux élevés d'acide urique chez l'homme sont également en corrélation avec le dysfonctionnement endothélial et l'augmentation de l'activité plasmatique du système rénine-angiotensine (Saito I *et al.*, 1978). Au fil du temps, la maladie rénale microvasculaire avec histologie similaire à l'Arteriosclérose, la lésion classique de l'hypertension essentielle se développe chez les rats hyperuricémiques (Watanabe S *et al.*, 2002). L'observation que les changements microvasculaires développement encore, même quand la pression artérielle était contrôlée par un diurétique, couplé avec la démonstration des effets directs de l'acide urique sur les cellules endothéliales et les cellules des muscles lisses vasculaires, suggère que l'acide urique peut causer une maladie microvasculaire indépendamment de hypertension (Feig DI *et al.*, 2004) par exemple, dans des expériences avec des cellules du muscles lisses vasculaires

cultivées, l'acide urique induit la prolifération cellulaire, l'inflammation, le stress oxydant et l'activation du système rénine – angiotensine (Corry DB *et al.*, 2008).

Le développement des lésions microvasculaires rénales peut prévoir un mécanisme supplémentaire par lequel l'acide urique peut provoquer une hypertension artérielle. Par exemple, les lésions microvasculaires similaires peuvent être induites chez des rats ayant des niveaux sériques normaux de l'acide urique par le biais de la perfusion d'angiotensine II ou un blocage de la synthèse d'oxyde nitrique. Une fois que ces lésions sont induites, une hypertension sensible au sel persiste même lorsque la perfusion d'angiotensine II est arrêtée ou le blocage de la synthèse d'oxyde nitrique est réversé (Quiroz Y *et al.*, 2001).

Les taux d'acide urique élevé est-il corrélé au syndrome métabolique ?

La comparaison des moyennes d'AU des quatre populations d'étude, a montré une moyenne de $43,80 \pm 13,34$ mg/l chez les sujets sains, de $53,16 \pm 14,93$ mg/l chez les diabétiques, de $52,73 \pm 17,16$ mg/l chez les diabétiques hypertendus et de $52,70 \pm 10,86$ mg/l chez les hypertendus, avec une différence hautement significative ($P < 0,001$)

La prévalence du syndrome métabolique a considérablement augmenté avec la modernisation de notre vie observée ces dernières années, où on a observé dans notre étude que 38% de la population générale était atteintes du syndrome métabolique. Plusieurs études suggèrent de plus en plus évident que l'acide urique peut jouer un rôle important dans l'apparition du syndrome métabolique. Historiquement, le niveau élevé d'acide urique observé dans le syndrome métabolique a été attribué à une hyperinsulinémie, puisque l'insuline réduit l'excrétion rénale d'acide urique. (Quiñones Galvan A, *et al.*, 1995). Cependant, il précède souvent le développement de l'hyperinsulinémie, (Nakagawa T *et al.*, 2005) de l'obésité (Masuo K *et al.*, 2003) et du diabète (Chien KL *et al.*, 2008).

Dans l'étude de Choi HK *et al.*, en 2007, on a observé que 5,9 % des sujets avec un IMC normal et un niveau d'acide urique inférieur à 60 mg/l avaient le syndrome métabolique. En revanche, 59 % des sujets présentant un IMC normal et un niveau d'acide urique supérieur à 100 mg/l présentaient les signes du syndrome métabolique (Choi Hk *et al.*, 2007)

La preuve la plus forte du rôle délétère de l'acide urique dans le développement du syndrome métabolique, provient des études sur des modèles d'animaux ; montre que la diminution des taux d'acide urique peut prévenir ou inverser les critères du syndrome métabolique (Reungjui S, *et al.*, 2007).

Deux mécanismes ont été suggérés pour expliquer comment l'hyperuricémie peut induire le syndrome métabolique. Le premier mécanisme est lié au fait que l'absorption du glucose dans le muscle squelettique dépend en partie de l'augmentation du flux sanguin médiée par la libération d'oxyde nitrique stimulée par l'insuline à partir de cellules endothéliales. Les caractéristiques du syndrome métabolique se développent chez les souris dépourvues d'oxyde nitrique synthase endothéliale (Cook S *et al.*, 2003). Les observations selon lesquelles l'hyperuricémie peut induire un dysfonctionnement endothélial chez les rats (Khosla UM *et al.*, 2005) et que le traitement par l'allopurinol peut améliorer la fonction endothéliale chez les patients hyperuricémiques (Mercurio G *et al.*, 2004) soutiendrait ce mécanisme.

Le deuxième mécanisme concerne les changements inflammatoires et oxydatifs que l'acide urique peut induire dans les adipocytes (Sautin YY *et al.*, 2007) par un processus causal du syndrome métabolique chez les souris obèses (Furukawa S *et al.*, 2004). En outre, la xanthine oxydoréductase (l'enzyme qui génère l'acide urique à partir de la xanthine) est exprimée dans les adipocytes et est essentiel au processus d'adipogenèse. En effet, les souris knock-out à la xanthine oxydoréductase n'ont que la moitié de la masse adipocytaire des souris témoins (Cheung KJ *et al.*, 2007).

Les taux d'acide urique élevé est-il corrélé à la surconsommation du fructose?

Une consommation excessive du fructose ou de viandes riches en purine ou l'exposition à de faibles doses de plomb peut entraîner une hyperuricémie chronique. Les mères avec des niveaux élevés d'acide urique résultent d'un régime alimentaire riche ou à des conditions telles que la préexistence de l'hypertension, l'obésité ou du pré éclampsie, peuvent transférer l'acide urique dans la circulation fœtale par le placenta, conduisent avec le temps à un retard de croissance intra-utérin (RCIU) et à une diminution du nombre de néphrons. Les nouveaux nés avec un faible nombre de néphrons sont plus exposés à développer une hyperuricémie en raison des facteurs génétiques et/ou environnementaux. L'Hyperuricémie chronique stimule le système rénine-angiotensine et inhibe la libération d'oxyde nitrique endothélial, contribuant à une vasoconstriction rénale et augmente éventuellement la pression artérielle.

Au cours des 200 dernières années, il y a eu une forte augmentation de l'ingestion du fructose dans les pays développés, une augmentation corrélée temporellement avec l'augmentation de l'hypertension artérielle et de l'obésité (Johnson RJ *et al.*, 2007). Le

Fructose est unique parmi les sucres qui entraînent rapidement un appauvrissement de l'ATP et augmente la génération et la libération de l'acide urique (Hallfrisch J. *et al.*, 2001) Les données expérimentales observent un lien robuste entre la consommation du fructose, l'hyperuricémie et l'augmentation de la pression artérielle.

Le développement d'un syndrome métabolique lié aux modifications hémodynamiques et histologiques rénales très similaires à celles observées avec l'hyperuricémie et l'hypertension artérielle a été signalé chez les rats nourris au fructose. Traiter ces rats avec des inhibiteurs de la xanthine oxydase, y compris l'allopurinol ou le febuxostat, baisse les niveaux sériques d'acide urique (Sánchez-Lozada LG *et al.*, 2008). Des études épidémiologiques ont également lié ingestion du fructose avec un risque accru de l'hyperuricémie (Gao X, *et al.*, 2007) et du syndrome métabolique (Schulze MB *et al.*, 2004) par ailleurs, bien qu'une controverse existe quant à savoir si la surconsommation du fructose peut provoquer l'hypertension chez le rat, l'administration de régimes à haute teneur en fructose pour les êtres humains peut induire de nombreuses caractéristiques du syndrome métabolique, y compris une augmentation aiguë de la pression artérielle (Brown CM *et al.*, 2008).

Ainsi, on peut supposer que l'hyperuricémie induite par une surconsommation de fructose pourrait avoir un rôle dans l'augmentation de la prévalence de l'hypertension dans le monde entier (Nakagawa T *et al.*, 2006). L'ingestion d'autres aliments (comme les viandes riches en purines) ou les boissons (telles que la bière) ou l'exposition à des toxines (comme le plomb, en quantité suffisante) modifient les niveaux d'acide urique et contribuent à augmenter le taux de l'AU et donc à l'hyperuricémie et aux complications associées.

Si le parent d'un enfant est obèse ou hypertendu, il est plus probable que des conditions semblables peuvent se développer chez leurs enfants en raison des traits génétiques ou environnementaux (alimentaires). Dans une étude, Franco *et al.*, ont signalés que les enfants âgés entre 8 et 13 ans, avaient été nés avec un poids faible, avaient relativement des taux d'acide urique élevés, mais aucun n'avait une pression artérielle élevée (Feig DI *et al.*, 2004) Une autre étude indique que les enfants dont les parents ont des antécédents d'hypertension artérielle ont des niveaux d'acide urique, et un indice de masse corporelle (IMC) plus élevés, en plus des taux élevés de triglycérides (Ueno M *et al.*, 1988)

Il est aussi possible que les polymorphismes génétiques des transporteurs ou des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'acide urique affectent la pression artérielle, surtout dans l'hyperuricémie observé chez les sujets de plus jeunes âge.

Conclusion

L'acide urique, est considéré comme un véritable facteur de risque sur la santé publique, la prévalence des niveaux élevés d'acide urique (AU) a augmentée dans le monde entier chez les deux sexes, dans la plus part des cas, l'uricémie tire son origine des voies cataboliques puriques endogènes et exogènes.

L'acide urique sérique est devenu un fort prédictateur de diabète type 2, des maladies coronariennes et du syndrome métabolique. Cependant, le rôle pathogénique de l'acide urique dans l'apparition de ces complications métaboliques, fut toujours l'objet de plusieurs recherches et mérite un intérêt particulier en raison d'être accompagné à d'autres facteurs de risque qui peuvent influencer par des mécanismes mal connus et élucidés ; tels que l'alimentation, l'obésité et la dyslipidémie.

Le rôle d'acide urique reste controversé quant à son importance en tant que facteur de risque (rôle causal). Et son intervention dans l'oxydation - contrainte redox, les espèces réactives de l'oxygène, et une diminution de l'oxyde nitrique endothéliale et la dysfonction endothéliale ne peut pas être trop soulignée.

La moyenne de l'uricémie dans le groupe des sujets sains et des sujets malades considérés à risque cardiométabolique, soit, des diabétiques de type 2, des diabétiques hypertendus et des hypertendus, est respectivement de 43.80 ± 13.34 mg/l, de 53.36 ± 14.93 mg/l, de 52.73 ± 17.16 mg/dl et de 52.73 ± 17.16 mg/l. La moyenne d'uricémie est plus élevée chez les hommes que chez les femmes dans toutes populations d'étude sauf dans la population des hypertendus.

Notre étude montre chez la population générale et celle des diabétiques hypertendus, que la moyenne d'uricémie augmente avec l'âge, le plus souvent chez les hommes entre 40 et 60 ans et chez les femmes en ménopause, tandis qu'on a observé chez la population des diabétiques et des hypertendus une diminution de la moyenne d'uricémie après l'âge de 55 ans.

De plus nous avons observé que la moyenne de l'uricémie augmente avec l'IMC, soit de $41,71 \pm 13,77$ mg/l chez les normo-pondérés vs $56 \pm 9,48$ mg/l chez les sujets souffrant d'obésité morbide (population générale), avec une différence très significative ($P < 0,01$), les mêmes constatations ont été révélés chez les sujets sains et les diabétique hypertendus.

Une corrélation positive a été notée entre l'acide urique et les triglycérides ($P < 0,05$; $r=0,244$) chez les sujets sains. En outre nous avons observé chez les diabétiques une corrélation positive très significative entre l'AU, le cholestérol total, l'IMC ($P < 0,005$; $r_1=0,431$; $r_2=0,431$ $r_3=0,576$ respectivement) et le cholestérol LDL ($P < 0,05$; $r=0,316$). Chez les diabétiques hypertendus une corrélation positive significative entre l'AU et le cholestérol total est observée ($P < 0,01$; $r=0,464$). Une corrélation négative non significative entre l'AU et le cholestérol HDL a été observée chez les quatre populations d'étude.

Selon notre étude un taux élevé d'AUS peut constituer avec l'âge, le sexe, l'IMC, et/ou une dyslipidémie un facteur de risque cardiométabolique. Ces résultats pourraient constituer une nouvelle cible et/ou un nouveau traitement possible pour les maladies cardiovasculaires en abaissant le taux sérique de l'acide urique.

Les complications cardiométaboliques sont devenues un problème inquiétant à l'échelle mondiale. L'enjeu principal, est de mettre en œuvre des activités de surveillance pour faire un état des lieux obligatoire. Dans ce cadre, des outils d'accompagnement et de suivi régulier des adultes avec un taux élevé d'AU voir hyperuricémique, est indispensables pour limiter l'ampleur des conséquences médicales, les plus graves à un âge plus tardive. Toutefois, si l'on souhaite réellement circonscrire l'évolution du phénomène, il convient d'agir sur les différents facteurs identifiés comme ayant chacun une part de responsabilité dans sa survenance.

References et annexes

A

A.Gaw, M-J Murphy, R-A. Cowan, D-St-J. O'Reilly, M-J. Stewart, J.shepherd. Biochimie clinique. s.l. Elsevier.

A.Passeron, A. Blanchard, L. Capron. 2010, Utilité diagnostique de l'hypo-uricémie dans l'hyponatrémie par sécrétion inadéquate d'hormone anti-diurétique. La Revue de médecine interne. Elsevier Masson, 31, pp. 665-669.

A.Sauer, I. Brigida, N. Carriglio, A. Aiuti. 2012, Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. Frontiers in immunology. Vol. 3, pp. 1-19

A.Raisonnier, 2003-2004. Pr. Biochimie métabolique et Régulations DCEM3, Chap 3. Métabolisme des bases puriques. Faculté de médecine PIERRE et MARIE CURIE : s.n., 42-63.

Adamopoulos D, Vlassopoulos C, Seitanides B, Contoyiannis P, Vassilopoulos P. 1977.The relationship of sex steroids to uric acid levels in plasma and urine. Acta Endocrinol (Copenh); 85:198–208

Ahuja, TS. M, Agraharkar. 2000. Renal complication of the human immunodeficiency virus infection. Saudi journal of kidney diseases and transplantation. Vol. 11, 1, pp. 1-12.

Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. 1999. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension. ; 34:144–50.

Alper AB, Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood. 2005. Uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. Hypertension. ; 45:34–8.

Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. 1981.Uric acid provides an anti-oxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. Proc Natl Acad Sci U S A.; 78:6858–62.

Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA., 2004, et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Am J Kidney Dis.; 43:589–99.

B

Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J, III, Castelli WP. 1985. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham Study. Am J Epidemiol. ; 121:11–8.

Bresson-Just S. et al., 2004. Élévation majeure de l'uricémie associée à des vomissements au cours du troisième trimestre de la grossesse : cinq cas avec issue favorable. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. Elsevier SAS., 32, pp. 713-715

Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani JP. 2008. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* ;294:R730–R737.

Biochimie De Boeck Berger, L. 1989. La goutte : son traitement en. Limoges : s.n., 1989. pp. 12-65, Thèse de doctorat de pharmacie. 319/2.

Biolabo. 25 Juillet 2011. Acide urique- Methode uricase. Réactifs Biolabo. [En ligne]. <http://www.biolabo.fr/biolabo/pdfs/noticesFR/biochimieFR/80001%20FT%20Acide%20Urique.pdf>

Biocade. ACIDE URIQUE - Enzymatique - spectrophotometrique - URICASE/PEROXIDASE. Biocade. [En ligne] http://biocade.perso.neuf.fr/espace_client/notices/chimie/11521CEf2.pdf

Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME.1989. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ.* ; 298:564–7.

Brenner BM, Garcia DL, Anderson S1988. Glomeruli and blood pressure: less of one, more the other? *Am J Hypertens.* ;1:335–47

Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. 2005. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med.* ; 118:816–26.

Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. 2006. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam Study. *Stroke.* ; 37:1503–7.

Bordier, L. A. Blanchard, D. Sarret, M. Hérody, G. Nédélec, C. Duvic. 2004. Hypo-uricémie, un vieux sujet et de nouveaux concepts. *Presse Med. Masson,* Vol. 33: 555-63.

Bardin, T. Richette. P. , 2011. Épidémiologie et génétique de la goutte. *Presse Med. Elsevier Masson SAS,* Vol. 40: 830–835.

B.Laviolle, Avril 2012. Dr. Pharmacologie de la goutte.

Bardin, 2007. Épidémiologie de la goutte. *Revue du Rhumatisme. Elsevier Masson SAS,* , Vol. 74, 147–149

C

Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. 1966. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med.*; 275:457–64.

Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2008; 26:269–75.

Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinara E, Trevisan M. 1993. Uric acid metabolism and tubular sodium handling: results from a population-based study. *JAMA;* 270:354–9

Chalès, G. 2011. De l'hyperuricémie à la goutte : épidémiologie de la goutte. Revue du Rhumatisme. Elsevier Masson SAS, , Vol. S109-S115, 79.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. 2003 The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. ; 289:2560–72. [Erratum, JAMA; 290:197.].

Coombs FS, Pecora LJ, Thorogood E, Consolazio WV, Talbott JH. 1940. Renal function in patients with gout. J Clin Invest. ; 19:525–35.

Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. 1999 Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med.; 131:7–13.

Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. 2008 .Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum; 59:109–16.

Chang FM, Chow SN, Huang HC, et al. 1987 .The placental transfer and concentration difference in maternal and neonatal serum uric acid at parturition: comparison of normal pregnancies and gestosis. Biol Res Pregnancy Perinatol. ; 8:35–9

Chaves FJ, Corella D, Blesa S, et al. 2007. Xanthine oxidoreductase polymorphisms: influence in blood pressure and oxidative stress levels. Pharmacogenet Genomics. ; 17:589–96

Carnethon MR, Fortmann SP, Palaniappan L, Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE. 2003. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, Am J Epidemiol. ; 158:1058–67.

Choi HK, Ford ES. 2007. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. Am J Med. ; 120:442–7

Chien KL, Chen MF, Hsu HC, et al. Plasma uric acid and the risk of type 2 diabetes in a Chinese community. Clin Chem. 2008; 54:310–6

Cook S, Hugli O, Egli M, et al. 2003. Clustering of cardiovascular risk factors mimicking the human metabolic syndrome X in eNOS null mice. Swiss Med Wkly. ;133:360–3.

Cheung KJ, Tzamei I, Pissios P, et al. 2007 Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPARgamma activity. Cell Metab. 2007; 5:115–28.

Choi, H- K., et al. 2005.Obesity, Weight Change, Hypertension, Diuretic Use, and Risk of Gout in Men. Arch Intern Med., Vol. 165, pp. 742-748.

COFER, 2010-2011. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Item 225 : Arthropathie microcristalline. université de Nantes. [En ligne] [Citation : 08 12 2012.] <http://umvf.univnantes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato31/site/html/cours.pdf>.

Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépto-gastroentérologie. 2009. Fiche de recommandation alimentaire. 8129 - 07/09 Bialec - Nancy.

CARSON, D A. WASSON, D B. LAKOW, E. KAMATANI. N. 1977 Possible metabolic basis for the different immunodeficient states associated with genetic deficiencies of adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase. *Medical Sciences*. 1977, Vol. 74, 12, pp. 5677-5681.

D

Döring A, Gieger C, Mehta D, et al. SLC2A9.2008. influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet.* ; 40:430–6.

Davis N, 1897 .The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA* ;29:261–2.

DECAUX et. al, 1982 High Uric Acid and Urea Clearance in Cirrhosis Secondary to Increased “Effective Vascular Volume”. *The American Journal of Medicine*. Vol. 73, pp. 328-334.

Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. 2008. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 31:361–2.

Doherty, M. 2009 New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology.*, 48, pp. ii2–ii8.

Dyer AR, Liu K, Walsh M, Kiefe C, Jacobs DR, Jr, Bild DE. 1999. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. *J Hum Hypertens.* ;13:13–21.

Drs H. Bennesser Alaoui, Z. Tazi Mezalek, H. Harmouche, M. Aouni, A. Maaouni. 2010. La goutte: nouvelles recommandations. *Esperance médicale*. 03 Vol. 17, 166.

Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. .2002 Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*;105:2619–24.

Davy KP, 2004 Hall JE. Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* ; 286:R803–R813

DOROSZ. 2012.Guide Pratique Des Médicaments. s.l. : Maloine.

DIEUSAERT. P. Guide Pratique Analyses Médicales. 5ème Edition, pp. 30-31.

Dequiedt P., Pr et J-P.Ortiz, 2011. Dr. l'hyperuricémie du sujet âgé. Médipole-Cabestany.

E

Esparza Martín. N. García Nieto. V. 2011, Hypouricemia and tubular transport of uric acid. *Nefrologia. Nephrology Society*Vol. 31(1):44-50.

Ea, H.-K. 2011. Physiopathologie de l'inflammation goutteuse. La presse medicale. Elsevier Masson, 09, Vol. 40, 9.

F

Fang J, Alderman MH. 2000 Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *JAMA.* ; 283:2404–10.

Faure, S. 2010. Les antigoutteux. Actualités pharmaceutiques. Avril, 495, pp. 51-54.

Feig DI, Johnson RJ. 2003 Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension.* 2003; 42:247–52.

Fishberg AM. 1924. The interpretation of increased blood uric acid in hypertension. *Arch Intern Med.* ; 34:503–7.

Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. 2007 Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation.* ;115:2526–32.

Forman JP, Choi H, Curhan GC. 2007 Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol.*;18:287–92.

Franco MC, Christofalo DM, Sawaya AL, Ajzen SA, Sesso R. 2006. Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension.* ; 48:45–50.

Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, 1995 Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol.* ; 141:637–44.

Franco M, Tapia E, Santamaria J, et al. 2001. Renal cortical vasoconstriction contributes to development of salt-sensitive hypertension after angiotensin II exposure. *J Am Soc Nephrol.*; 12:2263–71.

Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. 2002 Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation.*; 106:221–6.

Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. 2004. Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int.* ;66:281–7.

Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. 2004. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* ; 114:1752–61.

Fédération des Producteurs Suisses de Lait PSL-Swissmilk 2008. La Health Professionals Follow-Up Study révèle que les fruits, les jus de fruits et les sodas favorisent la goutte. Swissmilk. Bernes: s.n.,

File: GoutTophiElbow.JPG. Wikimedia Commons. [En ligne] 30 10 2006. [Citation : 17 10 2013.] <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:GoutTophiElbow.JPG>

Fred, Herbert L. et Dijk, Hendrik A. van. File:Case 30-top.jpg. Wikimedia Commons. [En ligne] 07 08 2010. [Citation: 17 10 2013.]

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Case_30-top.jpg.

Gertler MM, Garn SM, Levine SA. 1951 Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med.* ; 34:1421–31.

Gao X, Qi L, Qiao N, et al. Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women. *Hypertension.* 2007;50:306–12

George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation.* 2006;114:2508–16.

Gille, Uwe. File:Bursitis olecrani.jpg. Wikimedia Commons. [En ligne] 08 09 2005. [Citation : 17 10 2013.] http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bursitis_olecrani.jpg

Guma, M., L. Ronacher, R. Liu-Bryan, S. Takai, M. Karin, M. Corr. Caspase 1–Independent Activation of Interleukin-1 in Neutrophil-Predominant Inflammation. *ARTHRITIS & RHEUMATISM.* American College of Rheumatology, 12 2009, Vol. 60, 12, pp. 3642–3650

H

Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM. Epidemiology of gout and hyperuricemia: a long-term population study. *Am J Med.* 1967;42:27–37

Høieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004;65:1041–9.

Hunt SC, Stephenson SH, Hopkins PN, Williams RR. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah: a screening analysis. *Hypertension.* 1991;17:969–76.

H. Izzedine, G. Deray. Acide urique et fonction rénale. *Revue du Rhumatisme.* Elsevier Masson, 2011, Vol. 78, pp. S134-S141.

Heilman, J. 01 03 2011File:Tophigout.JPG. Wikimedia commons. [En ligne]. [Citation : 17 10 2013.] <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tophigout.JPG>

Havel PJ. 2005Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev.* ;63:133–57

Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J.* 1990;4:2652–60.

Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997;51:1908–19.

Hang Korng. Ea, 2011, De l’hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. *Revue du Rhumatisme.* Elsevier Masson SAS, Vol. 78, S103-S108.

Hurtes, X. P. Meria. Atteintes uro-néphrologiques des hyperuricémies. *Presse Med.* Elsevier Masson SAS, 2011, Vol. 40: 865–868.

Hirschhorn, R. Adenosine Deaminase Deficiency: Molecular Basis and recent developments. *Clinical immunology and immunopahtology.* 1995, Vol. 76, 3, pp. 229-227.

I

Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, et al. Hyperinsulinemia for the development of hypertension: data from the Hawaii–Los Angeles–Hiroshima Study. *Hypertens Res.* 2001;24:531–6.

Ishihara, M. T. Shinoda, T. Aizawa, T. Shi rota, Y. Nagasawa, T. Yamada. Hypouricemia in NIDDM Patients. *Diabetes Care.* 1988, Vol. 11, 10.

Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:642–50.

Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res.* 2001;24:691–7

J

Jacobson BM. 1938The uric acid in the serum of gouty and non-gouty individuals: its determination by Folin's recent method and its significance in the diagnosis of gout. *Ann Intern Med.* ;11:1277–95.

Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. 2002. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med.*

Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ, 2005. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol.* ;25:3–8

Jossa F, Farinaro E, Panico S, et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti Heart Study. *J Hum Hypertens.* 1994;8:677–81

Jordan K. M. et. al., British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology.* 2007, 46, pp. 1372-1374.

Joosten, M.G. Netea, E. Mylona, M. I. Koenders, R. K. S. Malireddi, M. Oosting, R. Stienstra, F. L. van de Veerdonk, A. F. Stalenhoef, E. J. Giamarellos-Bourboulis, T-Di Kanneganti, J. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:899–906.

Jamoussi, Dr H. 2010.L'hyperuricémie. Institut National de Nutrition.

K

Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. 2002A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* ;13:2888–97.

Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. 2005Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol.* ;16:3553–62

Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, Kuller L. 2007 Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension.* ;49:298–303.

Khanna et al., 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. [éd.] American College of Rheumatology. *Arthritis Care & Research.* Octobre 2012, Vol. 64, 10, pp. (1447–1461). (1431–1446.)

Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. 2005 Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.*;67:1739–42. **Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K.** 2003 Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med.* ;348:101–8

Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension.* 2003;41:1287–93.

Kahn, M.F. Le Paradoxe de la goutte. *Revue du rhumatisme.* Elsevier, 2003, 70, pp. 203-204.

Kang DH, Han L, Ouyang X, et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol.* 2005;25:425–33.

Kamoun, P.J.P.Fréjaville. Guide des examens de laboratoire. 4ème Edition, pp. 1160-1169.

KUNTZ, Pr. J.L. ARTHROPATHIES MICRO-CRISTALLINES. 2007.

L

Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 1998;29:635–9

Lioté F., T.Bardin. *Revue du rhumatisme. Traitement de la goutte.* Elsevier Masson, 2007, 74, pp. 160-167.

Liotéa, F. H.-K. Eab. Physiopathogénie de l'inflammation microcristalline. *Revue du Rhumatisme.* Elsevier Masson, 2007, 74, pp. 131-137.

Lioté, F. Diagnostic d'une arthropathie microcristalline. *Arthropathies microcristallines.* Elsevier Masson, septembre 2011, Vol. 49, 9, pp. 869-876.

Liotéa, F. Physiopathologie et traitement de l'inflammation goutteuse. *Revue du Rhumatisme.* Elsevier Masson, 2011, 78, pp. S122-S128.

Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet.* 2001;357:505–8.

Legré, V. T. Pham, P. Lafforgue. Gouttes iatrogènes. *Rev Rhum. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS,* 2002, Vol. 69 : 397-401.

M

Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension*. 2003;42:474–80.

Métais, P.J.Agnerais, G.Férard, JC.Fruchart, JC.Jardillier, A.Revol, G.Siest, A.Stahl. *Biochimie clinique 1 Biochimie analytique*. SIMEP, pp. 84-85.

Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001; 38:1101–6.

Merriman, T. R. Dalbeth. N. Bases génétiques de l'hyperuricémie et de la goutte. *Revue du rhumatisme monographies*. Elsevier Masson SAS, 2010, Vol. 77, 328–334.

Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Hypertension*. 2006;48:1037–42

Marshall, W. J. Bangert. S. K. *Biochimie médicale physiopathologie et diagnostic*. s.l. : Elsevier.

Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med*. 1980;93: 817–21.

Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol*. 2000;10:136–43.

Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282:F991–F997.

Mercuro G, Vitale C, Cerquetani E, et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2004;94:932–5.

Miltenburg, Dr GJ van. La goutte. [En ligne] 01 2009. <http://www.vanmiltenburg.fr/Lagoutte.pdf>

MAGHRAOUI, Pr. A. EL. La goutte. *Rhumato Info*. [En ligne] 12 2003. [Citation : 03 07 2013.] <http://www.rhumato.info/cours-revues2/100-goutte/1773-la-goutte>.

Mayer, Pr. Service de rhumatologie. La goutte cours DCEM3. CHU Bichat-Paris : s.n., 16 05 2011.

Maesaka JK, Cusano AJ, Thies HL, Siegal FP. Hypouricemia in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1990, 15, pp. 252-7.

N

NickGorton. File:ChronicGout.jpg. wikimedia Commons. [En ligne] 12 12 2009. [Citation : 17 10 2013.] <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:ChronicGout.jpg>

Nagahama K, Inoue T, Iseki K, et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res.* 2004;27:835–41.

Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290: F625–F631.

Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Fructose-induced hyperuricemia as a casual mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2005;1:80–6.

Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol.* 2003;18:523–30

Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis.* 2000;148:131–9.

Niskanen L, Laaksonen DE, Lindström J, et al. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care.* 2006;29:709–11.

Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med.* 2004;164:1546–51.

Quiñones Galvan A, Natali A, Baldi S, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol.* 1995;268:E1–E5

P

Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. *Circulation.* 2002;106:388–91.

Punzi L., F. Oliviero. Diagnostic pratique des arthropathies microcristallines. *Revue du rhumatisme.* 2006, 74, pp. 138-146.

Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the Normative Aging Study. *Hypertension.* 2006;48:1031–6

Protocole d'analyse biochimique de l'acide urique. CHU de Liège. [En ligne] 12 03 2012. http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_351944/acide-urique.

P.Valdiguié. Biologie Médicale, Biologie Clinique. EM inter.

Pascart T., R-M. Flipo. La goutte : présentations cliniques et diagnostic. *Revue du Rhumatisme* 78 (2011) . Elsevier Masson, 2011, Vol. 78, pp. S116-S121.

Q

Quiroz Y, Pons H, Gordon KL, et al. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from nitric oxide synthesis inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001;281:F38–F47.

R

Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension*. 2005;46:1263–9.

Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem*. 1991;266:8604–8

Reungjui S, Roncal CA, Mu W, et al. Thiazide diuretics exacerbate fructose-induced metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2724–31.

Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ, et al. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:706–13.

Rozenberg, S. La goutte médicamenteuse. *Revue du Rhumatisme*. Elsevier Masson SAS, 2007, Vol. 74, 150–152.

S

Shankar A, Klein R, Klein BE, Nieto FJ. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: population-based cohort study. *J Hum Hypertens*. 2006;20:937–45.

Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology*. 2007;69:1418–23.

Schlienger, J-L. S. Vinzio. Tophus goutteux. *Médecine des maladies Métaboliques*. Elsevier Masson, 2010, Vol. 4, 3.

Selby JV, Friedman GD, Queensberry CP. 1990. Jr Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol*. 1990; 131:1017–27.[Erratum, *Am J Epidemiol*;132:589

Siest, G.J.Henny, F.Schiele. Référence en biologie clinique, Urate. Elsevier, pp. 625-645

Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. 2006. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*; 47:51–9

Sundström J, Sullivan L, D’Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. 2005. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*; 45:28–33

Saito I, Saruta T, Kondo K, et al., 1978. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc.*; 26:241–7.

Sánchez-Lozada LG, Tapia E, López-Molina R, et al., 2007. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol*; 292:F1238–F1244.

Simsolo RB, Romo MM, Rabinovich L, Bonanno M, Grunfeld B. Family history of essential Hypertension versus obesity as risk factors for hypertension in adolescents. 1999. *Am J Hypertens.* ; 12:260–3.

Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, et al., 2008. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*; 294:F710–F718.

Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, et al. 2004. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA*; 292:927–34.

Segal MS, Gollub E, Johnson RJ. 2007. Is the fructose index more relevant with regards to cardiovascular disease than the glycemic index? *Eur J Nutr*; 46:406–17

Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. 2007. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*; 293:C584–C596.

Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J, et al., 2005. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int*; 67:237–47.

Santos CX, Anjos EI, Augusto O. 1999. Uric acid oxidation by peroxynitrite: multiple reactions, free radical formation, and amplification of lipid oxidation. *Arch Biochem Biophys.* ; 372:285–94.

Shi Y, Evans JE, Rock KL. 2003. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*; 425:516–21.

Shi Y, Galusha SA, Rock KL. 2006. Cutting edge: elimination of an endogenous adjuvant reduces the activation of CD8 T lymphocytes to transplanted cells and in an autoimmune diabetes model. *J Immunol*; 176:3905–8.

Scheele, C. W. 1776. « Examen Chemicum Calculi Urinari » [un examen chimique des calculs rénaux]. Opuscule. 2 : 73.

T

Talaat KM, el-Sheikh AR. 2007. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*; 27:435–40.

Talbott JH, Terplan KL. 1960. The kidney in gout. *Medicine (Baltimore)*; 39:405–67.

Thermo Fisher Scientific. Réactif de l'Acide Urique - Trinder. Thermo. [En ligne] 2008. http://www.thermo.com/eThermo/CMA/PDFs/Various/File_28390.pdf.

Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fuji S, Okada K. 2001. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *J Hypertens*; 19:1209–15.

TREUT, Pr A LE. 2009-2010. Métabolisme des purines. Université de Renne I, Faculté de médecine de Renne, Département de biochimie et de biologie moléculaire. Renne : Cours de PCEM2.

Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, et al., 2000. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol*; 10:403–9

Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. 2001. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol* ; 87:1411–4.

Tam, Leshner. 1994. Stroke in Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *PEDIATRIC NEUROLOGY*, Vol. 12, 2, pp. 146-148.

U

Ueno M, Tomita Y, Tsuchihashi T, Takishita S, Fujishima M. 1988. Clinical alterations in normotensive offspring with parental hypertension. *J Hypertens Suppl.*; 6:S50–S51.

V

Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al. 2008. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet.* ; 40:437–42.

VIDAL. Le dictionnaire VIDAL 2013. 89e Edition. Issy-les-Moulineaux 9 Cedex : s.n, 2013.

Van der Meer. W. M. 11, 2010. s.l: American College of Rheumatology, Arthritis & Rheumatism, Vol. 62, pp. 3237– 3248. DOI 10.1002/art.27667.

Vaubourdolle, M. 2007. Biochimie-hématologie. Le moniteur internat. 3e édition. Paris: Walters Kluwer.

VALEIX, N et GUILLOT, X. 2013. Hyperuricémie et goutte : maladie et traitement. *Actualités pharmaceutiques*. Mars, 524.

W

Wannamethee SG, Shaper AG, Whin-cup PH. 1997. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart*; 78:147–53.

Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. 2005. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med.*; 2(3): 76.

Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al., 2002 Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension.* ; 40:355–60.

Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. 2007. Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* ; 50: 2572–9.

Waring WS, Convery A, Mishra V, Shenkin A, Webb DJ, Maxwell SR. 2003. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci (Lond)*; 105: 425–30.

Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. 2006. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers. *Diabetes*. ; 55: 3127–32.

Y

Yü TF, Berger L, Dorph DJ, Smith H. 1979 Renal function in gout. V. Factors influencing the renal hemodynamics. *Am J Med.*; 67: 766–71.

Yü TF, Berger L. 1982. Impaired renal function gout: its association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease. *Am J Med*; 72: 95–100.

Z

Zhang, Doherty, Pascual, et al., 2006 EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.*, Vol. 65, pp. (1312-1324). (1301–1311).

Annexes 1 : Questionnaire

Numéro de sujet

Questionnaire

Le présent questionnaire qui vous est adressé s'inscrit dans le cadre d'une étude sur l'effet d'une surconsommation du fructose sur des maladies cardiométaboliques : il est destiné à recueillir des informations qui seront exploitées à des fins exclusivement scientifiques

Nous vous remercions d'avance pour votre précieuse collaboration

Renseignements personnels**معلومات شخصية**

Nom : الاسم:

Prénom : اللقب:

Date de naissance : تاريخ الازدياد:

Profession : المهنة:

N° de téléphone : رقم الهاتف:

Mesure anthropométrique**القياسات الجسمية**

Taille

(M) :
..... الطول (م):

Poids

(KG) :
..... الوزن (كغ):

Tour de taille

(CM) : قياس الخصر (سم)

Tour de

hanche (CM) :
..... قياس الورك (سم):

Indice de la masse corporelle

(IMC) :

مؤشر كتلة الجسم:

Est-ce que vous souffrez d'une maladie chronique ?

هل أنت مصاب بمرض مزمن؟

-Oui -non لا نعم

Si oui :

اذا نعم:

Lequel ?

ما هو؟

-.....-

Quand ? (mois/année)

متى؟ (الشهر/السنة)

.....

Durée :

المدة:

.....

Utilisez- vous des médicaments ?

هل تتعاطى أدوية؟

Oui non لا نعم**Si oui****Lequel?**

ما هو؟

.....

Depuis quand vous prenez ce médicament ?

مند متى أنت تأخذ هذا الدواء؟

.....

Etes-vous fumeur ?

هل أنت مدخن؟

Oui non لا نعم**Consommez-vous des boissons alcoolisées ?**

هل تتناول الكحول؟

Oui non لا نعم**Souffrez-vous de problèmes de mémoire ?**

هل تعاني من مشاكل في الذاكرة؟

Oui non لا نعم

Avez-vous tendance à manger des sucres dans l'habitude ? هل أنت تميل لتناول السكريات عادة ؟

Oui non لا نعم

Pratiquez-vous une activité physique ? هل تمارس أي نشاط رياضي؟

Oui non لا نعم

Si oui, lequel ? اذا كانت إجابتك نعم ما هو نوع النشاط؟

.....

Depuis quand ? منذ متى ؟

.....

Est-ce que vous manger en regardant la TV ? هل تتناول الطعام عادة أثناء مشاهدة التلفاز ؟

Oui non لا نعم

Annexe 2 : Pèse personne.



Annexe 3 : la toise



Annexe 4 : tension metre



Annexes 9 : Les pipettes



Annexe 6 : Les tubes secs et héparinés



Annexes 7 : Centrifugeuse



Annexes 8 : Spectrophotomètre



Annexe 5 : les valeurs normales du bilan biologique

- Valeur normale de l'acide urique : 35-72 mg/l pour homme/ 25-60 mg/l pour femme
- Valeur normale de HDL : 0.20-0.50 g/l
- Valeur normale de LDL: 0.8-1.6 g/l
- Valeur normale de Cholestérol: 1.5-2.00 g/l
- Valeur normale de Triglycéride: 0.70-1.3 g/l
- Valeur normal de la glycémie : 0.70-1.10 g/l