

Hyperuricémie et risque cardiovasculaire : étude chez une population admise au service de cardiologie du Centre hospitalo-universitaire de Batna.

Hyperuricemia and cardiovascular risk: study in a population admitted to the cardiology department of the University Hospital of Batna.

Hichem Benghezal¹, Asma Cheribet², Hadjer Bezzouza², Imene Khelifi², Nedjoua Alloui³, Rafik Bencherif⁴, Hanane Boukrouss⁴

¹ Laboratoire du Dr M Sadelaloud, Batna – Algérie.

² Faculté de médecine département de pharmacie Batna, Batna – Algérie.

³ Service de Biochimie CHU Batna, Batna – Algérie.

⁴ Faculté de médecine département de médecine, Batna – Algérie.

Correspondance à :

Hichem BENGHEZEL

hichem.benghezal@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.48087/BJMS.0a.2019.6206>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

La pathologie coronarienne est une pathologie grave posant un véritable problème de santé publique. De nombreux facteurs de risques sont à l'origine ou aggravent cette affection. L'incrimination de l'hyperuricémie comme facteur du risque cardiovasculaire reste un sujet discuté. Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 95 prélèvements de patients collectés au niveau du service de cardiologie du centre hospitalo-universitaire de Batna Algérie, afin d'évaluer l'importance et les associations possibles entre l'hyperuricémie et les autres facteurs du risque cardiovasculaire à savoir : diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale, obésité, tabagisme, dyslipidémie, et son rôle direct ou non dans le syndrome coronarien aigu. L'automate cobas e411 roche diagnostics® est utilisé pour le dosage de la Troponine T ultrasensible et l'automate cobas 6000 module c501 roche diagnostics® pour le dosage de l'acide urique, du cholestérol total, du HDL direct, des triglycérides, de l'urée, de la créatinine, de l'Apo A, de l'Apo B100, de la protéine C réactive ultrasensible et l'homocystéine. L'estimation du LDL est effectuée par la formule de Friedewald. Nous avons également calculé le risque relatif cardiovasculaire (RR) par la formule de QRISK®2-2017. Nous avons estimé le débit de filtration glomérulaire selon la formule *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation*. L'analyse statistique des données est réalisée le logiciel SPSS statistic version 20 (test de Kruskal-Wallis, test d'indépendance du Chi-deux et Phi). Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives. L'effet causal direct de l'hyperuricémie dans les maladies cardiovasculaires n'a pas pu être tranché. Néanmoins, il semble que l'hyperuricémie est fortement associée aux maladies cardiovasculaires chez la population féminine. Des associations entre l'hyperuricémie et l'élévation de la protéine C réactive (p= 0,063) (Chi-deux : 3,49, p=0,194, Phi=0,174) et la baisse de l'apo B (p=0,008) (Chi-deux : 6,23, p=0,044, Phi=0,256) confortent l'idée des effets pro inflammatoires de l'acide urique et soulèvent la question de la possibilité que des concentrations réduites de l'apo B100 soit un facteur favorisant l'hyperuricémie.

Mot-clés : hyperuricémie, syndrome coronarien, protéine C réactive, Apo B100

ABSTRACT

Coronary pathology is a serious pathology posing a real public health problem. Many risk factors are at the origin or aggravate this condition. The incrimination of hyperuricemia as a risk factor of cardiovascular risk remains a controversial subject. We performed a retrospective cohort study of 95 patient samples collected from the cardiology department of the University Hospital of Batna Algeria, to assess the importance and possible associations between hyperuricemia and other cardiovascular risk factors, namely: diabetes, high blood pressure, renal failure, obesity, smoking, dyslipidemia, and its direct or indirect role in acute coronary syndrome. The cobas e411 rock diagnostics® controller is used for the determination of the ultrasensitive Troponin T and the cobas 6000 module c501 rock diagnostics® for the determination of uric acid, total cholesterol, direct HDL, triglycerides, calcium urea, creatinine, Apo A, Apo B100, ultrasensitive C-reactive protein and homocysteine. The LDL dosage was made by the Friedewald formula. We also calculated cardiovascular relative risk (RR) by the QRISK®2-2017 formula. We estimated the glomerular filtration rate according to the formula *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation*. Statistical analysis was performed using SPSS statistic software version 20 (Kruskal-Wallis test, Chi-square independence test and Phi). P values below 0.05 were considered statistically significant. The direct causal effect of hyperuricemia in cardiovascular disease could not be resolved. Nevertheless, it appears that hyperuricemia is strongly associated with cardiovascular disease in the female population. Associations between hyperuricemia and elevation of C-reactive protein (p = 0.063) (Chi-square: 3.49, p = 0.194, Phi = 0.174) and decrease of apo B (p = 0.008) (Chi-square: 6.23, p = 0.044, Phi = 0.256) support the idea of the pro-inflammatory effects of uric acid and raise the question of the possibility that reduced concentrations of apo B100 may be a contributing factor. hyperuricemia.

Keywords: hyperuricemia, coronary syndrome, C-reactive protein, Apo B100

Introduction

Les maladies cardiovasculaires demeurent la cause de décès la plus fréquente dans le monde ; l'étude de 2013 sur la charge mondiale de morbidité estime que les maladies cardiovasculaires ont causé 17,3 millions de décès dans le monde, soit 31,5 % de tous les décès et 45 % de tous les décès dus à des maladies non transmissibles (1). Selon les résultats d'une étude réalisée par l'Institut National de Santé Publique (INSP) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en Algérie, un habitant sur quatre meurt d'un problème cardiaque. C'est ainsi que les maladies liées au cœur représentent 46,2 % du taux de mortalité et constitue la première cause de décès (2).

L'hyperuricémie est étroitement liée aux maladies cardiovasculaires et pourrait constituer un facteur de risque indépendant (3,4). Plusieurs mécanismes ont été proposés dans ce sens :

- En premier lieu, l'hyperuricémie peut favoriser la peroxydation des lipides et entraîner l'oxydation du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) qui pourrait jouer un rôle dans le développement de l'athérosclérose et expliquerait également son association avec les maladies coronariennes (5).
- Secondo l'hyperuricémie pourrait induire une dysfonction endothéliale, qui est caractérisée par une activité réduite du monoxyde nitrique (NO) susceptible d'augmenter l'adhérence plaquettaire. Les cristaux d'urate pourraient être associés à une augmentation de la lyse plaquettaire et par la suite une réaction inflammatoire. En effet, l'endothélium sain est un producteur d'oxyde nitrique endothélial (eNO) (6-8). L'hyperuricémie peut induire également la diminution de l'expression d'eNOS et la production de NO par les VEGF (*vascular endothelial growth factor*) dans les cellules endothéliales (9).

L'acide urique soluble est également pro-inflammatoire ; il stimule la synthèse de la protéine chimio attractive monocytaire-1 (MCP-1) dans les cellules musculaires lisses vasculaires, qui est une chimiokine importante dans les maladies vasculaires et qui incite les cellules mononucléaires humaines à produire l'interleukine-1, l'interleukine-6, le facteur de nécrose tumorale (TNF) et des molécules d'adhésion (ICAM-1 et VCAM-1)(10).

Plusieurs études épidémiologiques ont suggéré que l'hyperuricémie prédit le développement de l'hypertension artérielle en présentant une corrélation positive avec la pression artérielle (PA). En effet, Les modèles de culture animale et tissulaire suggèrent que l'acide urique augmente la PA par un processus comprenant deux phases. Dans la première phase (réversible), l'inhibition de la production de NO et l'activation du système rénine-angiotensine par l'hyperuricémie provoquent une vasoconstriction excessive. Dans la deuxième phase (irréversible) lorsque l'hyperuricémie persiste, la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires épaissit la paroi vasculaire et augmente la pression artérielle (11-15).

À l'heure actuelle, le rôle de l'acide urique comme facteur de risque indépendant pour les événements cardiovasculaires avec un rôle causal direct ou bien comme uniquement un marqueur pour un profil de risque cardiovasculaire défavorable reste à déterminer.

L'objectif de ce travail était d'analyser la relation entre l'hyperuricémie et l syndrome coronarien aigu et de rechercher éventuellement l'existence d'une association ou non avec les autres facteurs du risque cardiovasculaire (diabète, tabagisme, insuffisance rénale, obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie, élévation de la CRP, hyper homocystéinémie) chez une population algérienne (nord-africaine).

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte dont le but était de comparer la fréquence de l'hyperuricémie chez des sujets exposés aux autres facteurs de risque cardiovasculaire sus-définis en s'appuyant soit sur des données obtenues après interrogatoire et après consultation des dossiers ou après dosage direct de certains facteurs de risque cardiovasculaire.

L'étude a été réalisée au niveau du laboratoire central de biochimie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Benflis Touhami - Batna sur une période étendue sur 100 jours allant du 12 décembre 2017 jusqu'au 22 mars 2018; il s'agissait de patients admis au niveau du service de cardiologie et qui ont bénéficié d'un prélèvement sanguin sur tube sec pour dosage de la Troponine T ultrasensible. La collecte des renseignements cliniques des patients a été effectuée au niveau du service de cardiologie, sur une fiche de renseignement établie par nous-mêmes, par l'interrogation des malades, ou par consultation des dossiers des malades.

95 patients sont inclus dans notre étude. Nous avons utilisé l'automate Cobas e411 roche diagnostics ® pour le dosage de la Troponine T ultrasensible (Tntus) (immunodosage par électrochimiluminescence) et l'automate Cobas 6000 module c501 roche diagnostics ® pour dosage de l'acide urique, du cholestérol total, du HDL direct, des triglycérides (méthode enzymatique colorimétrique), de l'urée (méthode enzymatique dans l'ultraviolet), de la créatinine (méthode de jaffé compensée), des Apo A et B100, de la protéine C réactive ultrasensible (méthode turbidimétrique) et de l'homocystéine (cyclage enzymatique). Pour l'estimation du LDL nous avons utilisé la formule de Friedewald (16).

Nous avons également calculé le risque relatif cardiovasculaire (RR) par la formule de QRISK®2-2017 risk calculator (<https://qrisk.org>) qui prend en considération l'âge, le sexe, la présence ou pas d'un diabète, la pression artérielle systolique, l'indice de masse corporelle et le ratio Cholestérol/HDL (RA). Nous avons estimé le débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la formule *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) Study equation (Tableau I)(17).

Les données recueillies ont été saisies et analysés par le logiciel SPSS statistic 20 IBM ®. Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives. Le test de Kruskal-Wallis H, le test d'indépendance du Chi-deux et l'indicateur de force (Phi) sont utilisés.

Résultats

Le sex-ratio de notre population était de 0,9 ; l'âge moyen était de $60,09 \pm 17,06$ ans ; 30,05 % des patients étaient diabétiques, 49,5 % étaient hypertendus (Syst ≥ 140 mmHg Dia ≥ 9 mmHg), 16,80 % des patients (hommes) étaient consommateurs de tabac, 45,3 % étaient en surpoids et 24,2 % étaient obèses. 32% des patients prenaient des médicaments hyperuricémiants (Figures 1 et 2).



Figure 1. Schémas représentatifs de la répartition des patients selon qu'ils soient consommateurs de tabac ou non, diabétiques ou non, avec une hypertension artérielle ou non.

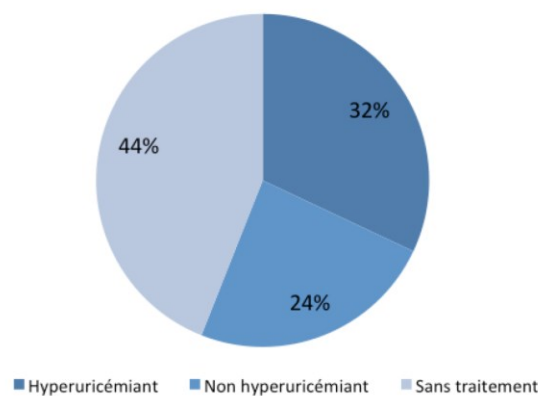


Figure 2. Répartition des patients selon la thérapeutique suivie par les patients.

32 patients (33.7%) ont présenté un SCA confirmé avec un taux de troponine T > 50ng/ml (Valeurs normales < 14 ng/ml), 26 patients (27.4 %) ont présenté un taux d'acide urique > 70 mg/l. Le risque relatif (RR) cardiovasculaire est élevé (>1) chez les 84 des patients (88 %) et un ratio Cholestérol total sur HDL (> 4) est constaté chez 65 patients (68.4 %). Seulement, 16% des patients présentent une insuffisance rénale modérée, 2% des patients ont une insuffisance rénale sévère et 1 % des patients sont au stade terminal de l'insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire inférieure à 15 ml/min.

Tableau 1. Résumé de l'analyse descriptive des 95 patients de notre étude.

	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Age (ans)	21	95	60,09	17,066
POID (Kg)	40,00	100,00	72,7684	14,22124
TAILLE (Cm)	1,50	1,88	1,6466	,08646
IMC	16,33	39,06	26,7343	4,43459
MDRD (ml/min)	14,00	808,58	92,5012	80,32464
PS (mmHg)	70	230	140,43	31,014
PD (mmHg)	40	130	77,19	16,817
TNT Hs(ng/ml)	5,19	10000,0	590,277	1835,46094
AU (mg/l)	11,00	172,28	59,2964	29,50761
UREE (g/l)	0,03	1,21	0,3916	0,22631
CREATININE (mg/l)	1,000	34,000	9,63158	4,715418
CHOLESTEROL (g/l)	0,28	4,28	1,4394	0,53442
Triglycérides (g/l)	0,17	5,91	1,2899	0,83390
HDL (g/l)	0,07	0,85	0,3041	0,11772
LDLc (g/l)	1,42	393,00	91,1834	56,85240
RATIO CHO/HDL (RA)	2,02	18,61	5,2164	2,56090
Risque Relatif (RR)	0,80	22,60	2,8926	3,60933
Apo A 1 (mg/l)	0,57	4,23	1,2953	0,60779
Apo B 100 (mg/l)	0,41	2,19	1,0726	0,41161
CRPus (mg/l)	0,29	261,86	22,9471	46,62088
Homocystéine (μmol/l)	3,24	29,70	13,9019	6,38903

En analysant l'association acide urique et diabète, nous n'avons pas constaté d'association significative ($P=0,942$), même constatation entre le tabagisme et l'hyperuricémie mais aussi entre l'élévation de l'index de masse corporel et l'hyperuricémie ($p=0,523$).

En comparant les patients SCA + (Tnt>50) versus SCA- (Tnt<50) (test indépendant kruskalwallis), aucune association significative n'est mise en évidence avec l'élévation des concentrations sériques de l'acide urique. En comparant les patients selon leur DFG estimé (4 classes) (test indépendant kruskalwallis) une association statistiquement significative est mise en évidence avec l'acide urique (Tableau 2).

Tableau 2. Association acide urique avec respectivement le diabète sucré, l'IMC, le tabagisme, le DFGe et le SCA+.

Association avec l'acide urique	Valeur du p (Kruskalwallis test)
Diabète sucré	0,942
Indice de masse corporelle(IMC)	0,523
Tabagisme	0,972
Débit de filtration glomérulaire estimé	0,0001
Syndrome coronarien aigu (SCA+)	0,324

En comparant les patients acide urique ≥ 70 mg/l versus acide urique < 70 mg/l (test indépendant kruskalwallis), aucune association significative n'est mise en évidence avec le cholestérol total, les triglycérides, le HDL, Le LDL, le RA, la CRP us, la pression systolique, et le RR ($p > 0,05$) à l'exception de la concentration de la Tntus ($p=0,042$), de l'apo B100 ($p = 0,08$), de l'homocystéine ($p = 0,021$), de l'urée, et du débit de filtration glomérulaire ($p=0,0001$). On observe également une association acide urique, CRPus qui reste plus au moins acceptable puisque la valeur de p est de 0,063 (Tableau 3).

Tableau 3. Association Cholestérol total, triglycérides, HDL, RA, CRPHS, Pression systolique, RR, Tnths, Apo A1, Apo B100, homocystéine, urée et MDRD avec les deux classes de patients (acide urique \geq 70 mg/l et $<$ 70 mg/l).

Association avec l'acide urique	Valeur du p (Kruskalwallis test)
Cholestérol total	0.764
Triglycérides	0.176
HDL	0.732
LDL	0,673
RA	0.138
CRPus	0.067
Lipoprotéine (a)	0.532
Pression systolique	0.568
RR	0.642
Troponine t Us	0.042
ApoA	0.817
Apo B100	0.008
Homocystéine	0.021
Urée	0.0001
MDRD	0.0001

Nous remarquons également que si nous éliminons les patients avec une détérioration de la fonction glomérulaire rénale (DFG \leq 60 ml/min), l'association constatée entre l'acide urique et la Tnt us diminue significativement $p = 0,305$. Elle persiste mais diminue avec l'Apo B ($p = 0,012$). Alors que, l'homocystéine elle persiste même si elle devient non statistiquement significative ($P > 0,05$).

Selon le sexe, nous constatons que seule la population féminine présente une association significative entre l'acide urique et les triglycérides ($p < 0,001$) et entre l'acide urique et le RR ($p = 0,048$) (tableau 4).

Tableau 4. Association Cholestérol total, triglycérides, HDL, RA, CRPHS, Pression systolique, RR, Tnths, Apo A1, Apo B100, homocystéine, urée et MDRD avec les deux classes de patients (acide urique \geq 70 mg/l et $<$ 70 mg/l) chez les patients avec un DFG estimé \geq 60ml/min, chez les patients masculins et féminins.

Association avec l'acide urique	DFG $>$ 60 ml/min	Sexe masculin	Sexe Féminin
	Valeur du p	Valeur du p	Valeur du p
Cholestérol total	0.764	0.178	0.471
Triglycérides	0.747	0.364	0.012
HDL	0.753	0.932	0.601
RA	0.437	0.148	0.719
CRPus	0.192	0.368	0.071
Pression systolique	0.888	0.505	0.787
RR	0.786	0.202	0.048
Troponine t Us	0.319	0.573	0.035
ApoA	0.871	0.999	0.999
Apo B100	0.009	0.032	0.118
Homocystéine	0.160	0.313	0.029
Urée	0.001	0.0001	0.0001
MDRD	0.092	0.001	0.002

Discussion

L'acide urique est un biomarqueur économique et peu coûteux, généralement effectué à l'hospitalisation du patient, facilement accessible pour les cliniciens. La relation hyperuricémie et maladies cardiovasculaires a été confirmée par de nombreuses études épidémiologiques. La signification de cette association est encore inconnue et dans la littérature, il existe des controverses sur son rôle comme simple marqueur ou bien comme facteur indépendant ou dépendant des autres facteurs du risque cardiovasculaire.

L'association diabète, hyperuricémie reste un sujet controversé. En effet, la baisse de l'uricémie chez les diabétiques a été démontrée dans de nombreuses publications suite à l'effet uricosurique de l'hyperglycémie (19). Alors que d'autres études rapportent une hyperuricémie liée à l'insulinorésistance qui stimule la réabsorption de sodium et d'urate dans le tube proximal (18,20,21), d'autres études incriminent également un rôle de l'acide urique dans le développement du diabète de type 2 et de l'insulinorésistance par l'inhibition de la production d'oxyde nitrique et/ou par l'augmentation de l'expression de CRP, ce qui induit l'activation de l'adhérence plaquettaire, le dysfonctionnement endothélial et bloque l'absorption de glucose stimulé par l'insuline (22-24). Dans notre échantillon et conformément aux résultats obtenus par un autre groupe d'étude (25), aucune association positive ou inverse n'est mise en évidence entre l'acide urique et le diabète type 2 ($p > 0,05$) et entre uricémie (> 70 ou < 70 mg/L) et diabète (Khi-deux : 2,34, $p = 0,126$, Phi = 0,157). Ce résultat peut être dû à la prise de médicaments hyper-uricémiant (14/29 des patients diabétiques de notre échantillon) ou hypo-uricémiant et qui a peut-être constitué un biais.

Le tabagisme est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. En effet, plus d'un décès sur dix d'origine cardiovasculaire dans le monde peut être attribué au tabagisme, faisant ainsi du tabagisme la plus importante cause de mortalité cardiovasculaire évitable. Conformément aux données de la littérature (25), aucune association n'est mise en évidence entre l'hyperuricémie ($<$ ou > 70 mg/L) et la consommation du tabac ($p > 0,05$) (Khi-deux : 0,719, $p = 0,396$, Phi = 0,087).

L'association hyperuricémie et HTA peut être expliquée par l'effet pro-oxydant de l'acide urique qui peut augmenter les radicaux oxygénés dans la circulation, ce qui va favoriser l'oxydation des lipides, entraînant un dysfonctionnement endothélial vasculaire, une inflammation, une diminution de la production d'oxyde nitrique, et en fin de compte, une athérosclérose et une thrombogénèse (26). Les effets pro-inflammatoires et prolifératifs de l'acide urique influencent les cellules musculaires lisses vasculaires. De plus, l'hyperuricémie active le système rénine-angiotensine, qui augmente la réabsorption du sodium (27-29). D'autres expériences montrent que l'hypertension artérielle peut être prévenue par un traitement réduisant le taux d'AU (21).

Dans notre échantillon, l'association hyperuricémie et HTA est absente $p = 0,203$ et ceci va à l'encontre des données de la littérature (25,30-33,36). Ces résultats peuvent être secondaires à l'interférence des différentes classes de traitements antihypertenseurs prises par les patients admis au service de cardiologie.

Le lien entre obésité et hyperuricémie est un lien fort confirmé par de nombreuses études, sachant que l'obésité viscérale (23,30,35,37). Néanmoins, d'autres études de cohortes à grande échelle (26) et conformément à nos résultats, montrent qu'aucune interaction significative n'est observée entre l'hyperuricémie et l'IMC ($p = 0,523$) (Khi-deux : 0,7769, $p = 0,855$, Phi = 0,090).

Conformément à toutes les études qui prouvent une élévation des niveaux sériques de l'acide urique avec la baisse du débit de filtration glomérulaire (30, 38, 34, 39, 40), on constate une association modérée mais inverse entre l'hyperuricémie et la baisse du DFG estimé par la formule de MDRD (test indépendant *kruskalwallis* $p = 0,523$) (Khi-deux : 29,01, $p = 0,0001$, Phi = 0,553).

Avec les autres facteurs du risque athérogène, l'hyperuricémie ne présente pas d'association avec une dyslipidémie (test indépendant *kruskalwallis* $p > 0,05$), à l'exception du LDL et ceci en accord avec de nombreuses études (20), quoique dans notre échantillon, cette association reste faible. L'existence d'une relation dyslipidémie, hyperuricémie a été démontrée par des études antérieures incluant différents groupes de patients où ces derniers atteints de goutte, montrent l'association entre les niveaux d'acide urique et les taux des triglycérides (41). Bonora *et al.* ont réalisé une étude sur 957 jeunes hommes et ont démontré qu'il existait une corrélation positive significative entre les taux sériques d'acide urique et les taux sériques des triglycérides et du cholestérol total (20). Une autre étude portant sur des personnes en bonne santé a montré une association étroite entre le taux sérique d'acide urique et la concentration sérique des triglycérides (37) et qui a été confirmée par Chammaro *et al.* (18). Le mécanisme de cette forte association entre les taux sériques d'acide urique et les taux de triglycérides est encore mal compris. Bien que certaines études aient signalé le rôle des facteurs génétiques dans la survenue de la goutte et de l'hypertriglycéridémie (43,44). On serait porté à croire que cette relation est plutôt liée au style de vie (37).

Dans notre échantillon et seulement dans la population féminine l'association hypertriglycéridémie hyperuricémie est retrouvée $p = 0,012$. Il faut cependant noter que la moyenne d'âge de la population féminine est 62,4 ans ce qui conforte ces résultats. En effet, après la ménopause la baisse des œstrogènes est à l'origine de l'hyperuricémie en raison de la baisse de son effet uricosurique. (21,46,47).

L'association inverse entre l'Apo B (qui correspond au dosage de l'Apo B-100) chez les patients avec une hyperuricémie ($p = 0,008$ dans toute notre population $p = 0,012$ chez la population sélectionnée avec un DFGe > 60 mL/min/m²) et Apo B cut off 1.33 (Khi-deux : 6,23, $p = 0,044$, Phi = 0,256) confirme les observations dans la littérature. Ces observations suggèrent des effets de pléiotropies de l'Apo B dans goutte. En effet, le contrôle de l'urate sérique est associé à la variation génétique du gène A1CF qui code un facteur de complémentation pour le polypeptide catalytique de l'enzyme d'édition de l'ARNm Apo B (APOBEC). Cette enzyme fait partie d'un complexe qui édite un codon d'arrêt de la traduction dans l'ARNm de l'Apo B, provoquant la synthèse de l'Apo B-48 (présent sur les chylomicrons) au lieu de l'Apo B-100. L'allèle d'A1CF augmentant l'urate s'associerait alors fonctionnellement à une Apo B réduite, ce qui soulève la question de la possibilité que l'Apo B réduite soit un facteur de risque pour l'hyperuricémie (45).

L'étude de l'association acide urique (*Cut-off* 70 mg/L) versus CRP met en évidence une association faible acceptable ($p = 0,063$) (Khi-deux : 3,49, $p = 0,194$, Phi = 0,174). Ce résultat est en accord avec plusieurs études qui mettent en évidence cette association même après ajustement des autres facteurs de confusion potentiels (48).

L'hyperhomocystéinémie pourrait être un facteur de risque quantitatif et indépendant pour la survenue d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral mais le rôle de l'homocystéine en tant que facteur de risque cardiovasculaire causal reste controversé. En effet, l'existence de facteurs confondants reste possible : l'homocystéine pourrait être le marqueur d'une athérosclérose infra clinique, ou la conséquence d'autres facteurs (49,50,51). Dans notre échantillon, l'association hyperhomocystéinémie (> 15 µmol/L), hyperuricémie est modérée et statistiquement significative (test indépendant *kruskalwallis* $p = 0,021$) (Khi-deux : 10,01, $p = 0,007$, Phi = 0,325). Néanmoins, cette association est probablement due à l'élévation conjointe de l'acide urique et de l'homocystéine lorsque le DFGe diminue. En effet, cette association disparaît pour les patients avec un DFGe > 90 mL/min/m² (Khi-deux : 0,234, $p = 0,629$, Phi = 0,081).

Dans la littérature, l'association entre l'acide urique et le SCA est très débattue. Cependant, la majorité des études retrouvent une association spécifique et significative positive entre l'acide urique et la mortalité cardiovasculaire (52,53,54). Dans notre étude aucune association significative entre le taux d'acide urique et le SCA n'est mise en évidence ($p = 0,587$) (Khi-deux : 0,121, $p = 0,728$, Phi = 0,058).

Conclusion

Nos résultats n'ont pas permis de prouver le rôle de l'hyperuricémie comme facteur causal direct de la maladie cardiovasculaire. Toutefois, il semble que l'hyperuricémie soit plus significative pour évaluer les maladies cardiovasculaires chez les femmes. Des associations modérées entre hyperuricémie, élévation de la protéine C réactive et baisse de l'apo B100 confortent l'idée des effets proinflammatoires de l'acide urique et des effets pléiotropiques de l'apo B dans la goutte, même si l'élévation paradoxale non significative du LDL est constatée avec la baisse de l'apo B posant l'hypothèse du manque de justesse de l'estimation du LDL par la formule de Friedwald dans le cas de l'hyperuricémie, ce qui nécessite d'autres études complémentaires. Il serait également important d'identifier les seuils de l'acide urique responsables des effets protecteurs et/ou des effets nocifs dans les différents états pathologiques et selon les différents âges et sexes.

Déclaration d'intérêts : l'ensemble des auteurs ne déclare pas de conflits d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016 Nov 7;37(42):3232-3245.
2. Belamri S, Aouba A, Pavillon G, Jouglu E. Connaissance des causes de décès en Algérie. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2010 Jun;58(3):226-30.
3. Rock KL, Kataoka H, Lai J-J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol.* janv 2013;9(1):13-23.
4. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis.* janv 2000;148(1):131-9.
5. De Scheerder IK, van de Kraay AMM, Lamers JMJ, Koster JF, de Jong JW, Serruys PW. Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: Potential mechanisms for free radical generation. *Am J Cardiol.* août 1991;68(4):392-5.

6. Emmerson BT. Atherosclerosis and Urate Metabolism. *Aust N Z J Med.* août 1979;9(4):451-4.
7. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis.* janv 2000;148(1):131-9.
8. Hayden MR, Tyagi SC. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atheroscleropathy) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stress. *Cardiovasc Diabetol.* 2003;10.
9. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. 2004;15.
10. Johnson RJ, Kang D-H, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? *Hypertension.* 1 juin 2003;41(6):1183-90.
11. Seki S, Oki Y, Tsunoda S, Takemoto T, Koyama T, Yoshimura M. Impact of alcohol intake on the relationships of uric acid with blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Cardiol.* nov 2016;68(5):447-54.
12. Cicero AFG, Rosticci M, Fogacci F, Grandi E, D'Addato S, Borghi C. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur J Intern Med.* janv 2017;37:38-42.
13. Parsa A, Brown E, Weir MR, Fink JC, Shuldiner AR, Mitchell BD, et al. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure. *Kidney Int.* mars 2012;81(5):502-7.
14. Yokoi Y, Kondo T, Okumura N, Shimokata K, Osugi S, Maeda K, et al. Serum uric acid as a predictor of future hypertension: Stratified analysis based on body mass index and age. *Prev Med.* sept 2016;90:201-6.
15. Parsa A, Brown E, Weir MR, Fink JC, Shuldiner AR, Mitchell BD, et al. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure. *Kidney Int.* mars 2012;81(5):502-7.
16. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972 Jun;18(6):499-502.
17. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
18. Chamorro A, Obach V, Cervera A, Revilla M, Deulofeu R, Aponte JH. Prognostic Significance of Uric Acid Serum Concentration in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 1 avr 2002;33(4):1048-52.
19. Tuomilehto J, Zimmet P, Wolf E, Taylor R, Ram P, King' H. Plasma Uric Acid Level And Its Association With Diabetes Mellitus And Some Biologic Parameters In A Bhiacial Population Of Fiji. :16. *Am J Epidemiol.* 1988 Feb;127(2):321-36.
20. Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatori V, Tosi F, et al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* nov 1996;20(11):975-80.
21. Quiñones Galvan A, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol.* janv 1995;268(1 Pt 1):E1-5.
22. Xu Y-L, Xu K-F, Bai J-L, Liu Y, Yu R-B, Liu C-L, et al. Elevation of serum uric acid and incidence of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Chronic Dis Transl Med.* juin 2016;2(2):81-91.
23. Perticone M, Tripepi G, Maio R, Cimellaro A, Addesi D, Baggetta R, et al. Risk reclassification ability of uric acid for cardiovascular outcomes in essential hypertension. *Int J Cardiol.* sept 2017;243:473-8.
24. Bhole V, Choi JWW, Woo Kim S, de Vera M, Choi H. Serum Uric Acid Levels and the Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Am J Med.* oct 2010;123(10):957-61.
25. Mehrpour M, Khuzan M, Najimi N, Motamed MR, Fereshtehnejad S-M. Serum uric acid level in acute stroke patients. 2012;26(2):7.
26. Yokoi Y, Kondo T, Okumura N, Shimokata K, Osugi S, Maeda K, et al. Serum uric acid as a predictor of future hypertension: Stratified analysis based on body mass index and age. *Prev Med.* sept 2016;90:201-6.
27. Yang T, Chu C-H, Bai C-H, You S-L, Chou Y-C, Hwang L-C, et al. Uric acid concentration as a risk marker for blood pressure progression and incident hypertension: A Chinese cohort study. *Metabolism.* déc 2012;61(12):1747-55.
28. Feig DI. Uric Acid and Hypertension. *Semin Nephrol.* sept 2011;31(5):441-6.
29. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in Childhood Primary Hypertension. *Hypertension.* 1 sept 2003;42(3):247-52.
30. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sanchez-Lozada LG, Kang D-H, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant.* 1 sept 2013;28(9):2221-8.
31. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res.* sept 2017;8(5):537-48.
32. Cicero AFG, Rosticci M, Fogacci F, Grandi E, D'Addato S, Borghi C. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur J Intern Med.* janv 2017;37:38-42.
33. Geraci G, Mulè G, Morreale M, Cusumano C, Castiglia A, Gervasi F, et al. Association between uric acid and renal function in hypertensive patients: which role for systemic vascular involvement? *J Am Soc Hypertens.* juill 2016;10(7):559-569.e3.
34. Schlienger J-L. Hyperuricémie chronique: Facteur ou marqueur de risque cardio-métabolique? *Médecine Mal Métaboliques.* mai 2016;10(3):280-4.
35. Chen Y-Y, Kao T-W, Yang H-F, Chou C-W, Wu C-J, Lai C-H, et al. The association of uric acid with the risk of metabolic syndrome, arterial hypertension or diabetes in young subjects- An observational study. *Clin Chim Acta.* mars 2018;478:68-73.
36. Perticone F, Maio R, Tassone JE, Perticone M, Pascale A, Sciacqua A, et al. Interaction between uric acid and endothelial dysfunction predicts new onset of diabetes in hypertensive patients. *Int J Cardiol.* juill 2013;167(1):232-6.
37. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health.* 25 mars 2004;4:9.
38. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis.* mars 2018;71(3):362-70.
39. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric Acid and Incident Kidney Disease in the Community. *J Am Soc Nephrol.* 12 mars 2008;19(6):1204-11.
40. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS, et al. Relationship of Uric Acid With Progression of Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* août 2007;50(2):239-47.
41. Matsubara K, Matsuzawa Y, Jiao S, Takama T, Kubo M, Tarui S. Relationship between hypertriglyceridemia and uric acid production in primary gout. *Metabolism.* juill 1989;38(7):698-701.
42. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim Y-G, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis.* févr 1999;33(2):225-34.
43. Ferns GAA, Lanham J, Dieppe P, Galton DJ. A DNA polymorphism of an apoprotein gene associates with the hypertriglyceridaemia of primary gout. *Hum Genet.* janv 1988;78(1):55-9.
44. Moriwaki Y, Yamamoto T, Takahashi S, Tsutsumi Z, Higashino K. Apolipoprotein E phenotypes in patients with gout: relation with hypertriglyceridaemia. *Ann Rheum Dis.* mai 1995;54(5):351-4.

45. Rasheed H, Hsu A, Dalbeth N, Stamp LK, McCormick S, Merriman TR. The relationship of apolipoprotein B and very low density lipoprotein triglyceride with hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther* [Internet]. déc 2014 [cité 19 juin 2018];16(6).
46. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the Risk of Coronary Heart Disease in Women. *N Engl J Med*. 30 avr 1987;316(18):1105-10.
47. Calvo RY, Araneta MRG, Kritz-Silverstein D, Laughlin GA, Barrett-Connor E. Relation of Serum Uric Acid to Severity and Progression of Coronary Artery Calcium in Postmenopausal White and Filipino Women (from the Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol*. avr 2014;113(7):1153-8.
48. Coutinho T de A, Turner ST, Peyser PA, Bielak LF, Sheedy PF, Kullo IJ. Associations of Serum Uric Acid With Markers of Inflammation, Metabolic Syndrome, and Subclinical Coronary Atherosclerosis. *Am J Hypertens*. 1 janv 2007;20(1):83-9.
49. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 5 janv 1999;99(1):178-82.
50. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 5 juill 1994;91(14):6369-73.
51. Guillard JC, Favier A, Potier de Courcy G, Galan P, Hercberg S. [Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor or a simple marker of vascular disease?. 1. Basic data]. *Pathol Biol (Paris)*. 2003 Mar;51(2):101-10.
52. Lopez-Pineda A, Cordero A, Carratala-Munuera C, Orozco-Beltran D, Quesada JA, Bertomeu-Gonzalez V, Gil-Guillen VF, Bertomeu-Martinez V. Hyperuricemia as a prognostic factor after acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2018 Feb;269:229-235.
53. Ming Lan, MD, MSCE, Bing Liu, MD, and Qing He, PhD Evaluation of the association between hyperuricemia and coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov; 97(44): e12926.
54. Rupak Desai, Tarang Parekh, Hemant Goyal, Hee Kong Fong, Dipen Zalavadia, Nanush Damarlapally, Rajkumar Doshi, Sejal Savani, Gautam Kumar, and Rajesh Sachdeva. Impact of gout on in-hospital outcomes of acute coronary syndrome-related hospitalizations and revascularizations: Insights from the national inpatient sample. *World J Cardiol*. 2019 May 26; 11(5): 137–148.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net

