

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud MAMMERRI
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

Département de Pharmacie

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵙⵉⵎⵓⵏⵏ ⵏ ⵙⵉⵎⵓⵏⵏ ⵏ ⵙⵉⵎⵓⵏⵏ

N° d'ordre :

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté sous forme d'article et soutenu publiquement

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Le : 13/07/2023

Sous le Thème

**HYPERURICEMIE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES
PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 2.**

Réalisé et présenté par :

Mlle AMARI Liza

Mlle BARIZ Lisa

Encadré par :

Dr DAHMANI Dalila

Co-encadré par :

Pr TIBICHE Arezki

Membres du jury :

Dr BELKAID Nawel

MAHU Faculté de médecine

Présidente de jury

Dr KITOUS Nadia

MAHU Faculté de médecine

Examinatrice

Dr DAHMANI Dalila

MAHU Faculté de médecine

Encadrante

Pr TIBICHE Arezki

Professeur Faculté de médecine

Co-encadrant



HYPERURICEMIE ET LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 2

Hyperuricemia and cardiovascular risk in type 2 diabetics patients

AMARI Liza¹, BARIZ Lisa¹, DAHMANI Dalila², TIBICHE Arezki³

¹ Faculté de médecine
département de pharmacie,
Université Mouloud
MAMMARI Tizi Ouzou -
ALGERIE.

² Laboratoire de biochimie,
CHU Tizi Ouzou, unité
NEDIR Mohamed.

³ Service d'épidémiologie
et de médecine préventive,
CHU Tizi Ouzou.

Correspondance à :

amaribariz20@gmail.com

Mots clés : Diabète type 2,
hyperuricémie, risque
cardiovasculaire.

Keywords : Type 2
diabetes, hyperuricemia,
cardiovascular risk.

RESUME :

Introduction : Le diabète de type 2 est un facteur de risque majeur des complications cardiovasculaires, ce dernier s'insère dans le syndrome métabolique qui est fréquemment associé à l'hyperuricémie. **Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive transversale à visée analytique dont 131 sujets adultes ont été recrutés, répartis en deux groupes : 63 sujets diabétiques de type 2 n'ayant pas eu de maladies cardiovasculaires (*DSMCMV*) ; 68 sujets diabétiques de type 2 ayant eu des maladies cardiovasculaires (*DAMCMV*). Un bilan biochimique de routine a été réalisé comprenant : bilan glycémique ; bilan lipidique et acide urique. **Résultats :** L'âge moyen du groupe des *DSMCMV* et des *DAMCMV* était respectivement de 55.37 ans et 64.97 ans. La fréquence de l'hyperuricémie était plus élevée chez le groupe *DAMCMV* (52.90 %). La durée moyenne d'évolution du diabète était de 10.43 ± 7.56 ans et de 18.50 ± 8.65 ans des sujets *DSMCMV* et *DAMCMV* respectivement. **Conclusion :** La surveillance de l'uricémie doit être systématique chez tout patient atteint de diabète de type 2.

ABSTRACT :

Introduction : Type 2 diabetes is a major risk factor for cardiovascular complications. It is part of the metabolic syndrome, which is frequently associated with hyperuricemia. **Materials and methods :** This was an observational, descriptive, cross-sectional, analytical study in which 131 adult subjects were recruited, divided into two groups : 63 type 2 diabetic subjects who had not had cardiovascular disease (*DSMCMV*) ; 68 type 2 diabetic subjects who had had cardiovascular disease (*DAMCMV*). A routine biochemical work-up was performed, including blood glucose, lipid and uric acid levels. **Results :** The mean age of the *DSMCMV* and *DAMCMV* groups was 55.37 and 64.97 years respectively. The incidence of hyperuricemia was higher in the *DAMCMV* group (52.90%). The mean duration of diabetes was 10.43 ± 7.56 years and 18.50 ± 8.65 years for *DSMCMV* and *DAMCMV* subjects respectively. **Conclusion :** Uricemia monitoring should be systematic in all patients with type 2 diabetes.

INTRODUCTION :

L'hyperuricémie est une anomalie métabolique liée à l'insulino-résistance, souvent associée au diabète sucré⁽¹⁾. Au cours de ces dernières années, on observe une prévalence croissante de l'hyperuricémie à l'échelle mondiale et ce en raison de certaines habitudes alimentaires incluant une consommation excessive de boissons sucrées, aliments riches en purines et d'alcool⁽²⁾. Selon une étude menée en *Inde*, près de 64 % des patients atteints de diabète sucré présentaient une hyperuricémie⁽³⁾.

L'acide urique qui est un puissant antioxydant dans le milieu extracellulaire, provoque paradoxalement un stress oxydant intracellulaire lorsque sa concentration est élevée dans les adipocytes, les hépatocytes, les cellules endothéliales...⁽⁴⁾. Lors du métabolisme des purines, des espèces réactives d'oxygène sont générées par l'activité de la xanthine oxydase (XO), favorisant la réaction inflammatoire et altérant ainsi la fonction endothéliale. Le dysfonctionnement endothélial entraîne une perturbation de l'homéostasie par un déséquilibre entre les facteurs endothéliaux vasodilatateurs et vasoconstricteurs⁽⁵⁾.

Plusieurs études ont montré que les sujets diabétiques ayant une hyperuricémie présentent un risque accru de maladies cardiovasculaires par rapport aux sujets normouricémiques⁽⁴⁾.

Actuellement, 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.

Notre étude avait pour objectif d'analyser la relation entre l'hyperuricémie et les maladies

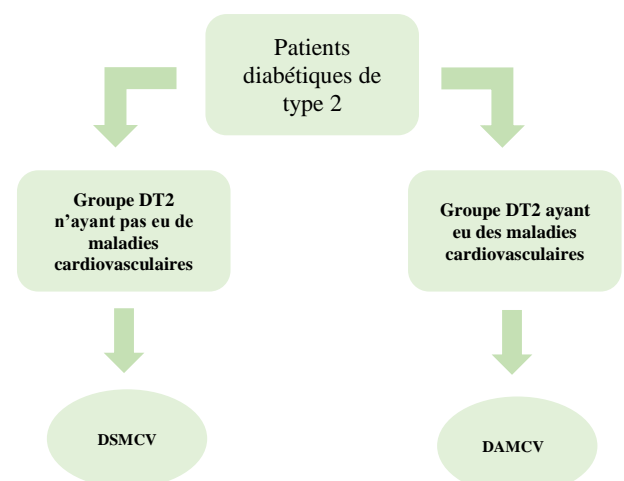
cardiovasculaires (essentiellement les maladies coronaires, l'accident vasculaire cérébral et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et secondairement, rechercher l'existence d'une éventuelle corrélation entre l'acide urique et les autres paramètres du bilan biochimique (triglycérides, LDLc, HDLc...) chez une population de diabétiques de type 2.

MATERIELS ET METHODES :

• Type, population de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive transversale à visée analytique avec une approche cas-témoins réalisée sur deux groupes de patients :

- Un groupe de patients diabétiques n'ayant pas eu de maladies cardiovasculaires (*DSMCV*)
- Un groupe de patients diabétiques ayant eu des maladies cardiovasculaires (*DAMCV*).



• Lieu et période d'étude :

L'étude a été menée au niveau du laboratoire de biochimie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Tizi-Ouzou unité NEDIR Mohamed en collaboration avec la Polyclinique de Nouvelle ville 2 et le service de cardiologie du

CHU de Tizi Ouzou sur une période de 3 mois allant du 06 Février 2023 au 06 Mai 2023.

- **Modalités de collecte des données :**

La collecte des renseignements cliniques des patients a été effectuée après interrogatoire ou consultation des dossiers sur une fiche de renseignements. (Annexe 01)

Les critères d'inclusion :

Tous les sujets diabétiques de type 2.

Les critères d'exclusion :

Ont été exclu de cette étude les sujets anémiques, les femmes enceintes, les sujets cancéreux.

- **L'analyse biochimique :**

Les échantillons sanguins ont été prélevés et recueillis en respectant l'ordre de remplissage des tubes (Héparine → EDTA).

Les paramètres à analyser ont été programmés sur le logiciel Ikolab et affectés sur l'automate pour un bilan sanguin complet.

Les différents paramètres biochimiques (glycémie, bilan lipidique, bilan rénal et acide urique) ont été dosés sur le plasma du tube héparine.

Le dosage de l'HbA1c a été effectué sur sang total prélevé sur tube EDTA. Une NFS a été réalisé pour chaque patient sur le même tube.

Le dosage des différents paramètres a été réalisé sur :

- Cobas 6000® pour la glycémie ; l'acide urique ; urée ; créatinine ; cholestérol total ; triglycérides ; HDLc ; LDLc ; ApoA ; ApoB.
- D-10® de Bio-Rad pour l'HbA1c.

- **L'analyse statistique :**

Les variables quantitatives ont été exprimées par leurs moyennes et leurs écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées par

leurs fréquences. La comparaison des pourcentages s'est appuyée sur le test de Khi-deux et le test Fisher.

Les corrélations sont obtenues par le calcul du coefficient de corrélation de Bravais-Pearson qui permet de détecter la présence d'une relation linéaire entre deux variables quantitatives.

Les résultats étaient considérés comme significatifs quand le P était inférieur à 0.05.

Les logiciels **IBM SPSS STATISTICS 22** et **Excel 2016** ont été utilisés pour l'analyse des données recueillies.

Résultats :

Nous avons recruté 131 patients sur 149 qui répondaient à nos critères d'inclusion dont 63 sujets *DSMCV* et 68 sujets *DAMCV*.

I. Description de la population :

1.1. Selon l'âge et le sexe :

La moyenne d'âge était de $60,35 \pm 11,35$ ans avec des extrêmes de 32 et 86 ans. L'analyse de l'échantillon sélectionné a noté une prédominance féminine avec un sexe-ratio (H/F) = 0,87.

La répartition des sujets *DSMCV* montre que : 68.3 % de la population sont de sexe féminin, 31.7 % sont de sexe masculin, un sexe-ratio de 0.46.

La répartition des sujets *DAMCV* montre que : 60.3 % de la population sont de sexe féminin, 39.7 % sont de sexe masculin, un sexe-ratio de 0.65 (Tableau 01).

Tableau 01 : Récapitulatif de la répartition des échantillons selon le sexe et l'âge

Etat de santé		Echantillon global			DSMCV			DAMCV		
Sexe		Homme	Femme	Age %	Homme	Femme	Age %	Homme	Femme	Age %
Pourcentage % selon le sexe		46,60%	53,40%		31,70%	68,30%		39,70%	60,30%	
Tranche d'âge	[30-40[4	2	4,60	2	1	4,80	2	1	4,40
	[40-50[7	15	16,80	3	15	28,60	4	0	5,90
	[50-60[14	21	26,70	8	15	36,50	6	6	17,60
	[60-70[21	20	31,30	6	12	28,60	15	8	33,80
	[70-80[12	11	17,60	0	0	0,00	12	11	33,80
	[80-90[3	1	3,10	1	0	1,60	2	1	4,40
Moyenne d'âge		60,35 ans			55,37 ans			64,97 ans		

1.2. Selon l'IMC :

L'indice de masse corporelle moyen est de $27.05 \pm 3.66 \text{ kg/m}^2$ et $26.29 \pm 3.05 \text{ kg/m}^2$ chez le groupe *DSMCV* et le groupe *DAMCV* respectivement. La répartition des deux groupes selon l'obésité diffère significativement ($P=0.003$) (Tableau 02).

Tableau 02. Répartition des *DSMCV* et des *DAMCV* selon le sexe et l'IMC.

Groupe	<i>DSMCV</i>		<i>DAMCV</i>	
	Femme	Homme	Femme	Homme
IMC				
Normal	20,90%	40,00%	18,50%	26,80%
Surpoids	48,80%	55,00%	74,10%	73,20%
Obésité	30,30%	5,00%	7,40%	0,00%

1.3. Selon l'activité physique :

La répartition des *DSMCV* et des *DAMCV* selon l'activité physique diffère significativement ($P < 0.0001$).

Les patients qui estimaient que leur activité physique est considérable représentent 69.8 % et 32.4 % des patients *DSMCV* et des *DAMCV* respectivement (Figure 01).

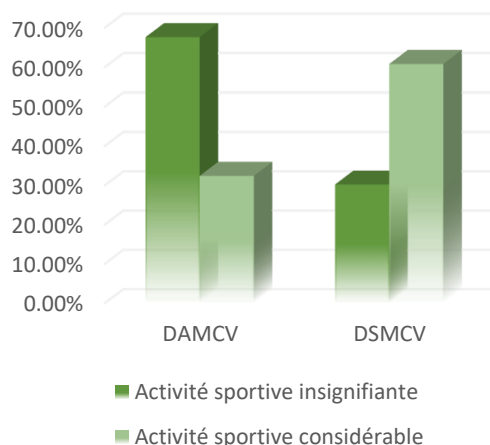


Figure 01. Répartition des *DAMCV* et des *DSMCV* selon l'activité physique.

1.4. Selon le régime alimentaire :

La répartition des *DAMCV* et des *DSMCV* selon le régime alimentaire ne diffère pas significativement ($p = 0.13$). Les patients suivant un régime alimentaire pauvre en protéines représentent 44.4 % et 55.9 % des *DSMCV* et des *DAMCV* respectivement (Figure 02).

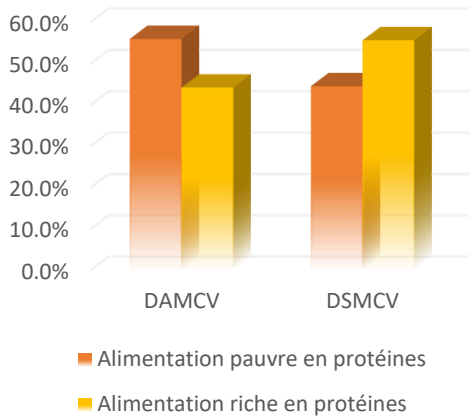


Figure 02. Répartition des *DSMCV* et des *DAMCV* selon le régime alimentaire.

1.5. Selon les habitudes toxiques :

Les patients consommant de l'alcool représentent 10.0 % et 14.6 % des *DSMCV* et des *DAMCV* respectivement. 63.4 % des hommes du groupe *DAMCV* sont des fumeurs, cependant aucune association statistiquement significative n'a été noté ($P = 0.234$) (Figure 03).

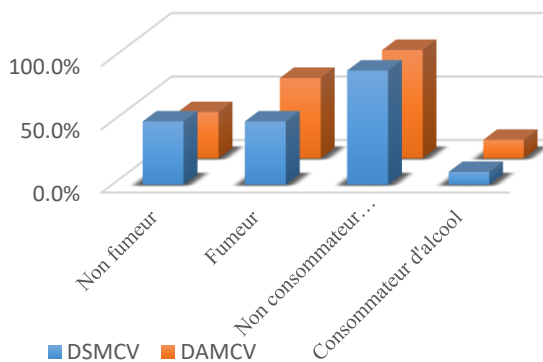


Figure 03. Répartition des *DSMCV* et des *DAMCV* selon les habitudes toxiques.

1.6. Selon la durée d'évolution du diabète :

La durée moyenne d'évolution du diabète est de 10.43 ± 7.56 ans et de 18.50 ± 8.65 ans avec

deux extrêmes de 1-30 ans et 1-38 ans chez les *DSMCV* et les *DAMCV* respectivement.

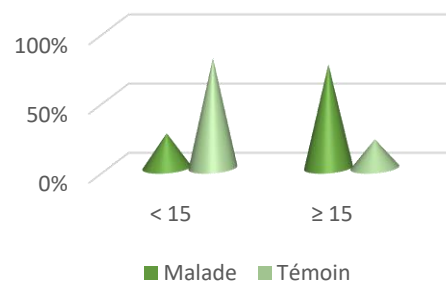


Figure 04. Répartition des patients selon l'ancienneté du diabète.

La répartition des groupes selon la durée d'évolution du diabète diffère significativement ($P < 0.0001$). 79.40 % des *DSMCV* ont développé un diabète depuis moins de 15 ans, 75 % des *DAMCV* ont développé un diabète depuis plus de 15 ans (Figure 04).

1.7. Selon le type de traitement antidiabétique :

Les patients traités en monothérapie par les antidiabétiques oraux représentent 50.8 % des *DSMCV* et 30.9 % des *DAMCV*. 46.0 % et 64.7% des *DSMCV* et des *DAMCV* respectivement, étaient mis sous ADO en association avec l'insuline.

La répartition des patients selon le type de traitement diffère significativement $P = 0.032$ (Figure 05).

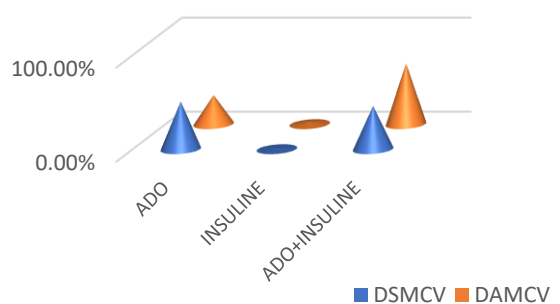


Figure 05. Répartition des patients selon le type de traitement antidiabétique.

1.8. Selon le type d'antécédents personnels et familiaux :

Une HTA était retrouvée chez 89.7 % des *DAMCV* et chez 57.1 % des *DSMCV*, on note également la présence d'une dyslipidémie chez 79.4 % et 63.5 % des *DAMCV* et des *DSMCV* respectivement.

Chez près d'un tiers des *DAMCV* (42.6%) une rétinopathie diabétique a été développée, 33.8 % ont présenté un pied diabétique (Figure 06).

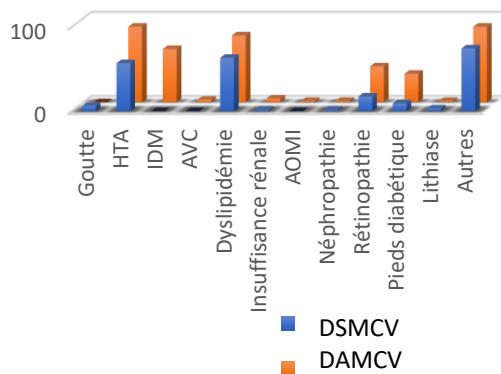


Figure 06. Répartition des patients selon le type d'antécédent personnel.

La majorité des patients diabétiques ont déclaré avoir des antécédents familiaux type : diabète, maladies cardiovasculaires, dyslipidémie, HTA... (Figure 07).

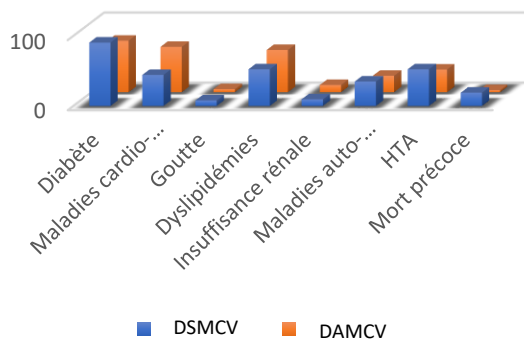
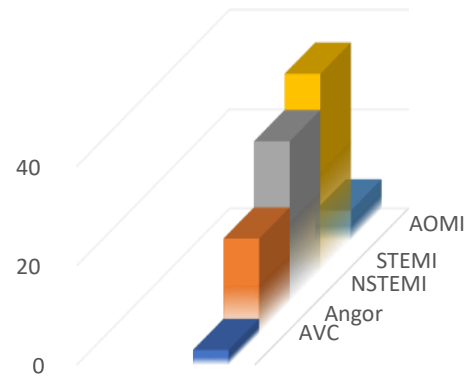


Figure 07. Répartition des patients selon le type d'antécédent familial.

1.9. Selon le motif d'admission au service de cardiologie :



STEMI : infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, NSTEMI : infarctus du myocarde sans élévation du segment ST, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AVC : accident vasculaire cérébral.

Figure 08 : Répartition des *DAMCV* selon les motifs d'admission

L'infarctus du myocarde représentait 2/3 des motifs d'admission au service de cardiologie (39.7 % STEMI, 32.4 % NSTEMI) suivi de crises d'angor (19.1 %), AOMI (5.9 %) et AVC (2.9 %) (Figure 08).

La majorité des sujets *DAMCV* (91.5%) souffraient d'une cardiopathie coronarienne qui regroupe l'IDM et l'angor.

II. Les données biologiques :

II.1. Distribution des paramètres biologiques selon les groupes :

Il existe une différence statistiquement significative entre la répartition des sujets *DSMCV* et des *DAMCV* selon : le taux d'acide urique ($P=0.001$), le taux d'HbA1c ($P=0.048$), le taux d'HDL ($P=0.016$) et le taux de triglycérides ($P=0.004$).

Les taux d'acide urique, triglycérides étaient

plus élevés chez le groupe *DAMCV* avec des pourcentages respectivement 52.90% (uricémie > 57 mg/L pour les femmes, > 70mg/L pour les hommes), 44.10% (triglycéridémie > 1.5 g/L).

57.40% des sujets *DAMCV* avaient un diabète non équilibré (HbA1c > 7%) (Tableau 03).

Tableau 03. Récapitulatif des résultats des données biologiques des *DSMVCV* et des *DAMCV*.

Groupe Paramètre	DSMVCV		DAMCV		P value
	Moyenne ± écart type	Pourcentage	Moyenne ± écart type	Pourcentage	
Glycémie (g/L)	1,45 ± 0,57	Hyperglycémie :71,40%	1,91 ± 0,75	Hyperglycémie :91,20%	0,003
Créatininémie (mg/L)	6,98 ± 2,06	Créatinine élevée : 3,2%	12,35 ± 15,61	Créatinine élevée : 16,7%	0,022
Urémie (g/L)	0,27 ± 0,10	Urée élevée : 4,8%	0,47 ± 0,36	Urée élevée : 22,7%	0,003
HbA1c (%)	7,28 ± 1,61	Non équilibré :41,30%	7,80 ± 1,56	Non équilibré :57,40%	0,048
Uricémie (mg/L)	50,63 ± 14,04	Hyperuricémie :23,80% (60% femmes, 40% hommes)	70,16 ± 24,08	Hyperuricémie :52,90% (52,8% femmes, 47,2% hommes)	0,001
Cholestérolémie (g/L)	1,61 ± 0,34	Hypercholestérolémie :15,90%	1,54 ± 0,45	Hypercholestérolémie :17,60%	0,486
HDLémie (g/L)	0,54 ± 0,15	HDL bas :30,20%	0,44 ± 0,13	HDL bas :50,00%	0,016
LDLémie (g/L)	0,82 ± 0,27	LDL élevé :1,60%	0,82 ± 0,36	LDL élevé :3,20%	0,512
Triglycéridémie (g/L)	1,22 ± 0,71	TG élevée :20.60%	1,47 ± 0,89	TG élevée :44.10%	0,004
Taux d'ApoA sérique (g/L)	1,48 ± 0,28	ApoA bas :10,40%	1,25 ± 0,29	ApoA bas :21,40%	0,105
Taux d'ApoB sérique (g/L)	0,89 ± 0,24	ApoB élevé :10,40%	0,93 ± 0,33	ApoB élevé :12,50%	0,493

HbA1c : hémoglobine glyquée, HDL : lipoprotéine de haute densité, LDL : lipoprotéine de basse densité, TG :triglycérides, ApoA : apolipoprotéine A, ApoB : apolipoprotéine.

II.2. Association de l'hyperuricémie avec certains facteurs de risque cardiovasculaire :

Tableau 04. Association de l'hyperuricémie avec respectivement obésité, tabagisme, éthylisme, évolution du diabète, HTA.

Association avec l'hyperuricémie	P
Obésité	0.003
Tabagisme	0.045
Ethylisme	0.384
Evolution du diabète	0.025
HTA	0.003

HTA : hypertension artérielle ; P : p value

Plusieurs associations statistiquement significatives avec l'hyperuricémie ont été constaté : association hyperuricémie-obésité (P=0.003), hyperuricémie-tabagisme (P=0.045), hyperuricémie-ancienneté du diabète (P=0.025) et hyperuricémie-HTA (P=0.003).

Cependant, aucune association significative entre l'hyperuricémie et l'éthylisme n'a été noté (P=0.384) (Tableau 04)

III.3. Corrélation de l'acide urique avec le bilan lipidique et le risque athérogène :

Tableau 05. Corrélations entre l'acide urique et les différents paramètres biochimiques

Corrélation avec l'acide urique	P	R	Interprétation
Le risque athérogène CT/HDL	<0,0001	0,368	Corrélation positive
Le risque athérogène LDL/HDL	<0,0001	0,351	Corrélation positive
Le rapport ApoB/ApoA	0,001	0,313	Corrélation positive
Le rapport non-HDL/HDL	<0,0001	0,368	Corrélation positive
Le taux de triglycérides	0,004	0,249	Corrélation positive
Le taux de LDLc	0,946	0,006	Pas de corrélation
Le taux de HDLc	<0,0001	-0,459	Corrélation négative

HDL : lipoprotéine de haute densité, LDL : lipoprotéine de basse densité, TG : triglycérides, ApoA : apolipoprotéine A, ApoB : apolipoprotéine, CT : cholestérol total, P : p value, R : coefficient de corrélation.

Une corrélation linéaire positive statistiquement significative a été noté entre le taux d'acide urique et le risque athérogène (CT/HDL : $P < 0.0001$, LDL/HDL : $P < 0.0001$, ApoB/ApoA : $P = 0.001$, Non-HDL/HDL : $P < 0.0001$) ; entre le taux d'acide urique et le taux des triglycérides ($P = 0.004$).

Une corrélation linéaire négative statistiquement significative entre le taux d'acide urique et le taux d'HDLc a été constaté ($P < 0.0001$) (Tableau 05).

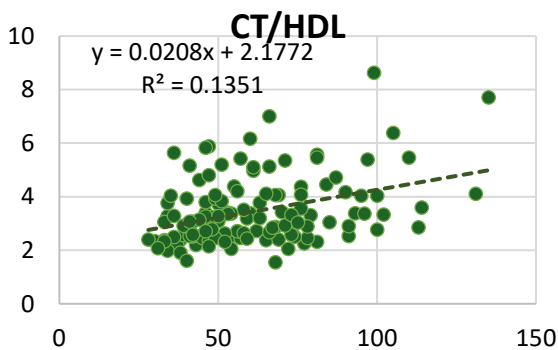


Figure 09 : Corrélation avec acide urique – CT/HDL.

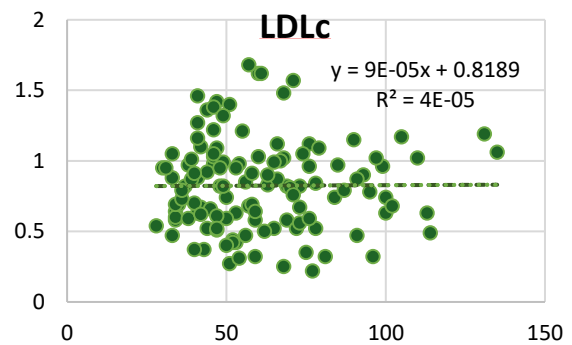


Figure 10 : Corrélation avec acide urique – LDLc.

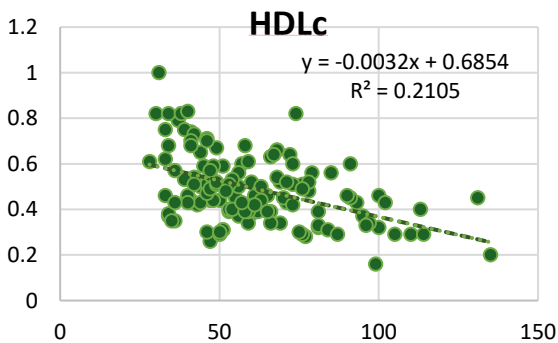


Figure 11 : Corrélation avec acide urique- HDLc.

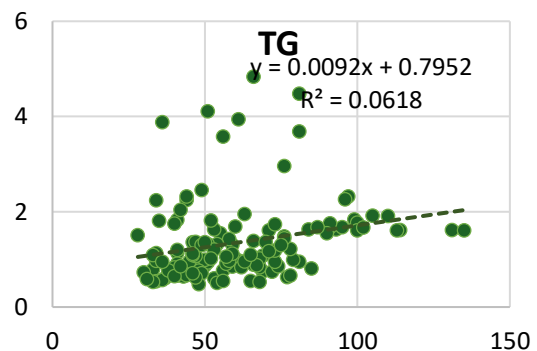


Figure 12 : Corrélation avec acide urique- TG.

DISCUSSION :

L'objectif de notre étude était de déterminer par une étude observationnelle, descriptive à visée analytique, sur un échantillon de sujets diabétiques de type 2 répartis en deux groupes, la relation entre l'hyperuricémie et les maladies cardiovasculaires et secondairement la corrélation de l'acide urique avec d'autres paramètres du bilan biochimique.

Les résultats de notre étude ont montré que 57.4% des sujets *DAMCV* avaient un diabète déséquilibré. Ces résultats concordent avec l'étude de *Gorst et al*⁽⁶⁾ et de *Martinez et al*⁽⁷⁾ qui ont conclu que des niveaux plus élevés de variabilité de l'HbA1c étaient associés à un risque accru de maladies cardiovasculaires. Cela s'explique par la contribution de l'hyperglycémie d'une manière significative à la pathogenèse des complications microvasculaires et macrovasculaires dans le diabète, l'étude *ADVANCE* a conclu qu'un diabète bien équilibré entraînait une réduction de 10% de ces complications⁽⁸⁾.

La moyenne de la concentration de l'uricémie des sujets *DAMCV* était plus élevée que chez les *DSMVCV* (70.16 ± 24.08 mg/L vs 50.63 ± 14.04 mg/L). Une différence statistiquement significative entre les deux groupes a été retrouvée ($P=0.001$).

Nos résultats sont semblables à ceux de *Katova et al*⁽⁹⁾ qui ont noté que l'hyperuricémie était présente chez 84% des insuffisants cardiaques. En effet, la présence d'hyperuricémie reflète une activité accrue de l'enzyme Xanthine Oxydase (XO) dans les pathologies cardiovasculaires. Le système enzymatique XO est une source importante d'espèces réactives d'oxygène. Elles assurent le lien physiopathologique entre l'acide urique et une grande variété de processus indésirables, notamment une production accrue de

cytokines, une apoptose cellulaire et un dysfonctionnement endothélial contribuant ainsi à la formation d'une plaque d'athérome et au développement des événements cardiovasculaires^(9, 10).

Nos résultats ont montré une association statistiquement significative ($P<0.003$) entre des niveaux élevés d'acide urique sérique et l'obésité, ces résultats concordent avec ceux d'une étude menée en *Chine* ($P<0.001$)⁽¹¹⁾.

Une randomisation mendélienne bidirectionnelle chez les adultes caucasiens a révélé que l'élévation de l'acide urique était une conséquence plutôt qu'une cause de l'obésité⁽¹²⁾.

Comme dans l'étude de *F.Fhima et al* ($P = 0.035$)⁽¹³⁾, une association statistiquement significative a été mise en évidence entre l'hyperuricémie et le tabagisme avec un taux plus élevé chez les sujets *DAMCV* ($P=0.045$). L'augmentation des niveaux d'acide urique sérique chez les fumeurs peut être liée à plusieurs hypothèses : certaines études ont montré que le tabagisme était positivement corrélé au degré de résistance à l'insuline qui favorise l'échange sodium-hydrogène dans les tubules proximaux rénaux⁽¹⁴⁾. L'augmentation de cet échange est poursuivie d'une élévation des anions y compris l'acide urique⁽¹⁵⁾. D'autres études ont montré que les cigarettes contiennent une variété de substances nocives y compris des oxydants et des radicaux libres qui peuvent avoir un effet cytotoxique et entraîner des lésions rénales, réduisant ainsi l'excrétion de l'acide urique^{(16), (17)} ce qui peut expliquer l'existence d'une interaction entre l'hyperuricémie et le tabagisme sur les coronaropathies.

Contrairement aux résultats d'une étude *taiwanaise* ($P<0.0001$)⁽¹⁸⁾, nos résultats ont montré qu'il n'y avait aucune association entre la consommation d'alcool et l'hyperuricémie

(P=0.384). Ces résultats sont probablement dus au fait que la consommation était occasionnelle, un biais d'information peut être également à l'origine de cette différence non significative.

La relation entre l'hyperuricémie et la durée d'évolution du diabète est statistiquement significative (P=0.025) conformément aux résultats d'une étude menée en *Inde*⁽¹⁹⁾ et de l'étude de *Arersa K K et al* qui a révélé que les patients ayant développé un diabète depuis plus de 10 ans étaient 3.96 fois plus susceptibles de développer une hyperuricémie⁽²⁰⁾. Cela peut être dû au fait qu'au cours des stades ultérieurs de diabète, l'augmentation des taux d'acide urique agit comme un pro-oxydant qui entraîne des complications chroniques telles que l'athérosclérose⁽⁴⁾.

Conformément aux résultats d'une étude *américaine* (P=0.002)⁽²¹⁾, une association statistiquement significative a été mise en évidence entre des niveaux élevés d'acide urique sérique et l'hypertension artérielle (P=0.003). En effet, la diminution du débit plasmatique rénal, caractéristique du patient hypertendu, favorise la réabsorption de l'acide urique couplé au sodium⁽²²⁾.

L'étude de *NHANES III* et une étude menée en *Chine* ($0.001 < P < 0.01$)^{(23),(24)} ont démontré que des taux élevés de triglycérides étaient positivement associés aux niveaux d'acide urique. Ces observations sont en accord avec nos résultats (P=0.004).

Nous avons perçu une corrélation positive entre les taux d'acide urique et le risque athérogène CT/HDL, LDL/HDL (P<0.0001), ces résultats rejoignent ceux de l'étude de *Akbas et al* (P<0.001)⁽²⁵⁾. Néanmoins, nos résultats ne retrouvent pas de corrélation entre les concentrations d'acide urique sérique et le taux de LDLc (P=0.946) contrairement à ceux

retrouvés dans une étude menée au *Bengladesh* (P=0.01)⁽²⁶⁾, ces résultats sont probablement dus à la prise de statines comme traitement hypolipémiant qui agissent principalement sur le LDLc⁽²⁷⁾.

Les taux de HDLc et d'acide urique sont inversement corrélés (P<0.0001), ces résultats concordent avec ceux retrouvés par *Ali et al* (P < 0.01)⁽²⁶⁾.

L'hyperuricémie entraîne des altérations métaboliques, notamment une hypertriglycéridémie postprandiale et une hypertension⁽²⁸⁾. L'augmentation des taux d'acide urique sérique est accompagné par une production accrue d'espèces réactives d'oxygène (ERO) qui ont un effet pro-oxydant et pro-inflammatoire affectant ainsi les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires⁽²⁹⁾. De plus l'acide urique contribue à la dysfonction endothéliale en induisant des effets anti-prolifératifs sur l'endothélium et en altérant la production d'oxyde nitrique conduisant à une prédisposition aux maladies cardiovasculaires⁽³⁰⁾.

Une étude menée au *Pérou* a conclu que l'acide urique était un marqueur pratique pour l'évaluation du risque cardiovasculaire et qu'il présentait une bonne précision diagnostique⁽³¹⁾. En revanche, l'acide urique était considéré comme étant un important facteur de risque des maladies cardiovasculaires, essentiellement l'infarctus du myocarde et l'accident cérébrovasculaire⁽³²⁾.

Notre étude a été exposé à plusieurs biais :

- *Biais d'information* : certaines données concernant le patient étaient incomplètes.
- *Biais de mémorisation* : date exacte de découverte du diabète ; type d'antécédents familiaux...

Notre étude a fait ressortir des résultats exploitables. Toutefois, elle nécessite d'être complétée par des études prospectives de large effectif.

CONCLUSION :

La pathogénicité de l'acide urique dans le développement des complications cardiovasculaires suscite un intérêt particulier en raison de son association à d'autres facteurs de risque tels que le tabac, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie... Les sujets diabétiques ayant eu des maladies cardiovasculaires de notre étude ont présenté une augmentation significative des concentrations d'acide urique, glycémie, HbA1c et triglycérides. De même, nous avons constaté que l'uricémie est corrélée à l'indice d'athérogénicité ; et peut être un facteur aggravant le risque cardiovasculaire chez les diabétiques.

Une surveillance régulière des niveaux d'acide urique est essentielle chez tout patient atteint de diabète de type 2. Une prise en charge thérapeutique et l'instauration d'un régime alimentaire adapté sont nécessaire en cas d'hyperuricémie.

REFERENCES :

1. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology*. 7 août 2016;kew293.
2. Woldeamlak B, Yirdaw K, Biadgo B. Hyperuricemia and its association with cardiovascular disease risk factors in type two diabetes mellitus patients at the University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia.
3. Grover A, Mowar AB, Johri S.

Prevalence of hyperuricemia in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Adv Med*. 25 mars 2019;6(2):276.

4. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*. 1 juin 2010;120(6):1791-9.
5. Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis*. nov 2018;278:226-31.
6. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 1 déc 2015;38(12):2354-69.
7. Martinez M, Santamarina J, Pavesi A, Musso C, Umpierrez GE. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diab Res Care*. mars 2021;9(1):e002032.
8. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2560-72.
9. Katova TM, Simova I, Yotov YT. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk in The Bulgarian Population. 2020;1.
10. Shahin L, Patel KM, Heydari MK, Kesselman MM. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk. *Cureus [Internet]*. 5 mai 2021.
11. Yu J, Sun H, Zhu J, Wei X, Shi H, Shen B, et al. Asymptomatic Hyperuricemia and Metabolically Unhealthy Obesity: A Cross-

Sectional Analysis in the Tianning Cohort. DMSO. mars 2021;Volume 14:1367-74.

12. Lyngdoh T, Vuistiner P, Marques-Vidal P, Rousson V, Waeber G, Vollenweider P, et al. Serum Uric Acid and Adiposity: Deciphering Causality Using a Bidirectional Mendelian Randomization Approach. Kronenberg F, éditeur. PLoS ONE. 19 juin 2012;7(6):e39321.

13. F. Fhima, N El Amri et al. L'hyperuricémie et prédiabète : fréquence et facteurs associés. déc 2021;88:A157-8.

14. Neeland IJ, Patel RS, Eshtehardi P, Dhawan S, McDaniel MC, Rab ST, et al. Coronary angiographic scoring systems: An evaluation of their equivalence and

validity. American Heart Journal. oct 2012;164(4):547-552.e1.

15. Mahnensmith RL, Aronson PS. The plasma membrane sodium-hydrogen exchanger and its role in physiological and pathophysiological processes. Circ Res. juin 1985;56(6):773-88.

16. Sinning C, Lillpopp L, Appelbaum S, Ojeda F, Zeller T, Schnabel R, et al. Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: the clinical value of SYNTAX and Gensini application. Clin Res Cardiol. juill 2013;102(7):495-503.

17. Duran M, Kalay N, Akpek M, Orscelik O, Elcik D, Ocak A, et al. High Levels of Serum Uric Acid Predict Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Acute Coronary Syndrome. Angiology. août 2012;63(6):448-52.

18. Tu HP, Tung YC, Tsai WC, Lin GT, Ko YC, Lee SS. Les maladies liées à l'alcool

et le syndrome de dépendance à l'alcool associés à un risque de goutte accru : étude de cohorte nationale taïwanaise. Revue du Rhumatisme. déc 2017;84(6):534-42.

19. T. Murali Venkateswara Rao1*, Naga Karthik Vanukuri2. A study on serum uric acid levels in type 2 diabetes mellitus and its association with cardiovascular risk factors. IAIM. 2016;148-155.

20. Arersa KK, Wondimnew T, Welde M, Husen TM. Prevalence and Determinants of Hyperuricemia in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Attending Jimma Medical Center, Southwestern Ethiopia, 2019. DMSO. juin 2020;Volume 13:2059-67.

21. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of Gout and Hyperuricemia in the US General Population: NHANES 2007-2008. The American Journal of Medicine. juill 2012;125(7):679-687.e1.

22. Schils R, Krzesinski JM. LA VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT. Rev Med Liège.

23. Hou Y long, Yang X lan, Wang C xia, Zhi L xia, Yang M juan, You C ge. Hypertriglyceridemia and hyperuricemia: a retrospective study of urban residents. Lipids Health Dis. déc 2019;18(1):81.

24. Peng TC, Wang CC, Kao TW, Chan JYH, Yang YH, Chang YW, et al. Relationship between Hyperuricemia and Lipid Profiles in US Adults. BioMed Research International. 2015;2015:1-7.

25. Akbas EM, Timuroglu A, Ozcicek A, Ozcicek F, Demirtas L, Gungor A, et al. Association of uric acid, atherogenic index of plasma and albuminuria in diabetes mellitus.

26. Ali N, Rahman S, Islam S, Haque T, Molla NH, Sumon AH, et al. The relationship between serum uric acid and lipid profile in Bangladeshi adults. *BMC Cardiovasc Disord.* déc 2019;19(1):42.
27. Bahiru E, Hsiao R, Phillipson D, Watson KE. Mechanisms and Treatment of Dyslipidemia in Diabetes. *Curr Cardiol Rep.* avr 2021;23(4):26.
28. Tapia E, Cristobal M, Garcia-Arroyo FE, et al. Synergistic effect of uricase blockade plus physiological amounts of fructose-glucose on glomerular hypertension and oxidative stress in rats. *Am J Phys Renal Phys.* 2013;304:F727–36.
29. Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: Relative impact on cardiovascular risk. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* juill 2007;17(6):409-14.
30. Baker JF, Krishnan E, Chen L, et al. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med.* 2005;118:816–26.
31. Rojas-Humpire R, Jáuregui-Rodríguez K, Albornoz S, Ruiz Mamani PG, Gutierrez-Ajalcriña R, Huancahuire-Vega S. Association and diagnostic value of a novel uric acid index to cardiovascular risk. *Practical Laboratory Medicine.* août 2021;26:e00247.
32. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Uric Acid Is a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke: The Rotterdam Study. *Stroke.* juin 2006;37(6):1503-7.

Questionnaire

Patient numéro :

Informations personnelles :

Ce questionnaire est anonyme, il servira de support à l'élaboration d'une thèse en vue d'obtenir le diplôme de Docteur en Pharmacie. Merci de répondre le plus sincèrement possible.

- Nom : Prénom :
- Sexe : Femme Homme - Age :ans.
- Numéro de téléphone :

Paramètres anthropométriques :

- Taille : cm.
- Poids : Kg.
- Tour de taille : cm.
- Tour de hanches : cm.
- IMC :

Facteurs comportementaux :

- Activité physique : Oui Non
- Tabagisme : Oui Non
- Alcoolisme : Oui Non
- Alimentation riche en protéines : Oui Non

Antécédents personnels :

	Paramètre	
Goutte	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	
Hypertension artérielle	Néphropathies	
Infarctus du myocarde	Rétinopathies	
Accident cérébrovasculaire	Pied diabétiques	
Dyslipidémies	Lithiase	
Insuffisance rénale	Autres	

Historique du diabète :

- Circonstances de découverte :
- Age du diabète :
- Equilibre glycémique : Oui Non
- Traitement antidiabétique : Oui Non

Traitements :

- Diabète : ADO Insuline ADO + Insuline
 - Goutte : Oui Non
- Si oui, lequel :

Antécédents familiaux :

Paramètre	Oui	Non
Diabète		
Maladies cardio-vasculaires		
Goutte		
Dyslipidémies		
Insuffisance rénale		
Maladies auto-immunes		
HTA		
Mort précoce		

ANNEXES :

Annexe I : Fiche de renseignements :

Annexe II : Principes et méthodes de dosage des différents paramètres biochimiques.

P	Méthode	Principe	Automate	VR
HbA1c	Méthode chromatographique	<p>Il repose sur le principe de la séparation des analytes par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) par échange d'ions. L'échantillon est automatiquement dilué et hémolysé dans le système D-10, puis injecté dans le circuit d'écoulement analytique et appliqué à la cartouche. Le système D-10 envoie un gradient programmé de tampon de force ionique croissante dans la cartouche. Les molécules d'hémoglobine sont alors séparées en fonction de leur interaction ionique avec la résine non poreuse d'échange cationique faible. Elles traversent ensuite la cellule à circulation du photomètre filtre où sont mesurés les changements d'absorbance à 415 nm.</p> <p>Une fiche de résultats et un chromatogramme sont générés pour chaque échantillon en 3 minutes.</p>	D-10® de Bio-Rad	4.2 - 6.2 %
Glycémie	Méthode enzymatique à l'hexokinase	<p>Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par l'action de l'ATP et de l'hexokinase (HK). Ensuite, une seconde enzyme, la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) catalyse l'oxydation du glucose-6-phosphate par le NADP⁺ pour former du NADPH.</p> <p>La concentration de NADPH formé est directement proportionnelle à la concentration de glucose. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 340 nm.</p>		0.7 – 1.1 g/l
Urée	Méthode enzymatique	<p>Test cinétique utilisant l'uréase et la glutamate déshydrogénase.</p> <p>Sous l'action de l'uréase, l'urée est hydrolysée en ammoniac et carbonate. Lors d'une seconde réaction, le 2-oxoglutarate réagit avec l'ammoniac en présence de glutamate déshydrogénase (GLDH) et de la coenzyme NADH pour former du L-glutamate. Dans cette réaction, deux moles de NADH sont oxydées en NAD⁺ pour chaque mole d'urée hydrolysée.</p> <p>La vitesse de diminution du NADH est directement proportionnelle à la concentration en urée de l'échantillon. Elle est déterminée en mesurant l'absorbance à 340 nm.</p>	Cobas® 6000	0.1-0.5 g/l

Créatinine	Méthode enzymatique colorimétrique.	La méthode enzymatique est fondée sur la détermination de l'eau oxygénée après transformation de la créatinine à l'aide de créatininase, créatinase et sarcosine-oxydase. L'eau oxygénée libérée réagit avec l' amino-4 phénazone et l'HTIB pour former une quinoneimine chromogène. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à l'activité de la créatinine et est mesurée par photométrie. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 552 nm.		6.0-13.0 mg/l
Acide urique	Méthode colorimétrique et enzymatique uricase	L'acide urique est catalysé par l'uricase pour former de l'allantoïne et de l'eau oxygénée. L'intensité de la couleur de la quinonéimine formée est directement proportionnelle à la concentration d'acide urique et est mesurée avec l'augmentation de l'absorbance à 552 nm.		<i>HOMMES :</i> 34-70 mg/l <i>FEMMES :</i> 24-57 mg/l
Cholestérol	Méthode enzymatique et colorimétrique	La détermination de la concentration du cholestérol dans l'échantillon se fait après hydrolyse enzymatique des esters de cholestérol (EC) par le cholestérol estérase puis une oxydation du cholestérol libre par le cholestérol oxydase. L'indicateur colorimétrique est la quinoneimine résultant de l'action de la peroxydase sur la 4-aminoantipyrine, en présence de phénol et de peroxyde d'hydrogène H ₂ O ₂ . L'intensité de la coloration mesurée à 512 nm est directement proportionnelle à la concentration du cholestérol de l'échantillon.		1.5 – 2.0 g/l
Triglycérides	Méthode enzymatique et colorimétrique	Les triglycérides sont dosés après hydrolyse enzymatique en glycérol et en acides gras libres par la lipase. Le glycérol est phosphorylé en glycérol-3-phosphate (G3P) par la glycérol-kinase (GK). Le G3P est alors transformé en dihydroxyacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂) par la glycérol-phosphate-oxydase (GPO). Au final le peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂) réagit avec du 4-aminophénazone (4-AF) et du 4-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une quinone-imine colorée en rouge. L'intensité de la coloration mesurée à 505 nm est directement proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon.	Cobas® 6000	0.35 – 1.5 g/l

HDL-c	Méthode enzymatique et colorimétrique	<p>En présence de sulfate de magnésium, le sulfate de dextran forme des complexes hydrosolubles avec les LDL, les VLDL et les chylomicrons ; ces complexes sont résistants vis-à-vis d'enzymes modifiées par du PEG. La concentration en cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase modifiées par du PEG. Sous l'action de la cholestérol-estérase modifiée par le PEG, les esters du cholestérol des HDL sont scindés en cholestérol et en acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en Δ^4-cholesténone avec formation d'eau oxygénée. L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol HDL. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm.</p>	Cobas integra® 400+	<p><i>HOMMES :</i> 0.4 – 0.65 g/l</p> <p><i>FEMMES :</i> 0.5 – 0.8 g/l</p>
LDL-c	Formule de FRIEDEWALD	<p>La concentration de LDL-cholestérol est calculée par la formule de FRIEDEWALD, qui estime le cholestérol LDL à partir du cholestérol total, du cholestérol HDL et de la triglycéridémie. L'équation de FRIEDEWALD est la formule suivante : $\text{LDL cholestérol} = \text{cholestérol total} - (\text{HDL cholestérol} + \text{TG}/5).$ Cette formule est valable pour des taux de triglycérides inférieurs ou égale à 3,4 g/l.</p>		0.0 – 1.6 g/l
Apo A	Méthode immunoturbidimétrique	<p>L'apolipoprotéine A-1 humaine forme un précipité en présence d'un antisérum spécifique ; ce précipité peut être dosé par turbidimétrie à 340 nm.</p>		<p><i>HOMMES :</i> 1.04-2.25 g/l</p> <p><i>FEMMES :</i> 1.08-2.25 g/l</p>
Apo B	Méthode immunoturbidimétrique	<p>En présence d'un antisérum spécifique, l'apolipoprotéine B humaine forme un précipité qui peut être mesuré par turbidimétrie à 340 nm.</p>		<p><i>HOMMES :</i> 0.66-1.33 g/l</p> <p><i>FEMMES :</i> 0.60-1.17 g/l</p>