

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ DE BLIDA1



FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE
PHARMACIE

Diurétiques et risque d'hyperuricémie chez les patients hypertendus

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie Session
JUILLET 2022

Soutenue par:

- **SELLALI MANAL.**
- **BABA SLIMANE ZINEB.**

Membres du jury:

- **Président** : Pr. ABDI.S. Professeur en Biochimie et chef de service du laboratoire central. CHU Blida.
- **Examineur** : Pr. TALEB.A maitre de conférences A en médecine interne. Service de médecine interne. CHU Blida
- **Examineur** : Dr DJEBBAR.Y. Assistante en médecine interne. Service de médecine interne. CHU Blida
- **Co promoteur** : Pr BACHIR CHERIF.A. Pr en médecine interne. Chef de service de médecine interne. CHU Blida
- **Promotrice** : Dr. BENNOUR.S maitre de conférences B. laboratoire central. Unité des urgences. CHU Blida

Remerciements

Nous remercions Dieu le miséricordieux et le tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté et la persévérance dans le droit chemin.

Notre gratitude et nos sincères remerciements s'adressent tout d'abord à notre promotrice Professeur BENOUAR.S qui s'est toujours montré à l'écoute, pour sa disponibilité, sa patience et ses judicieux conseils. Tout simplement pour la qualité de son encadrement exceptionnel. Veuillez accepter, chère professeur, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

Nos sincères remerciements et gratitudes pour les membres de jury :

- *Professeur ABDI.S qui nous a honoré par sa présence comme présidente de jury.*
- *Professeur TALEB.A maitre de conférences A en médecine interne et docteur DJEBBAR Y, assistante en médecine interne, vous nous faites l'honneur d'examiner ce travail.*
- *On tient à remercier vivement professeur BACHIR CHERIF.A qui nous a fait l'honneur d'être notre promoteur.*

Nos vifs remerciements s'adressent au Pr Abdi, chef de service du laboratoire centrale, Merci pour votre accueil au sein de votre service..

Notre gratitude et nos remerciement vont tout particulièrement au professeur BACHIR CHERIF.A et à madame SOUM qui nous ont accueilli au niveau du service de médecine interne, et nous ont fourni les données nécessaires pour l'élaboration de notre mémoire de fin d'étude.

Enfin, on remercie tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicaces

A mes chers parents DJAMEL et FOUZIA, je ne saurais exprimer ma reconnaissance et ma gratitude pour vous. Mes mots ne seraient jamais à la hauteur de l'amour, l'affection, les sacrifices, l'éducation et le soutien que vous m'avez donné depuis ma naissance. Je ne cesserai de vous remercier, en espérant qu'un jour vous puissiez voir en moi ce que vous avez toujours voulu. Que Dieu tout puissant vous préserve du mal, vous comble de santé et de bonheur, vous accorde une longue et heureuse vie. Je vous aime.

A mon tendre frère IMED, l'amour que je te porte est inconditionnel, merci d'être à mes côtés peu importe les circonstances et de me protéger.

A ma grand-mère MAMA FATIHA, qui m'a accueillie à bras ouverts et m'a soutenue durant toutes mes années universitaires, je resterai reconnaissante.

A mes chères cousines plutôt mes sœurs SARAH, RYMA, NADIA et à mes nièces d'amour AYA et TESNIM.

A mon âme-sœur, mon amie LYNA, la personne avec qui j'ai surmonté les difficultés de la vie, merci de faire partie de ma vie et de la rendre plus gaie.

A ma compagne du parcours universitaire ZINEB, merci pour tous nos moments de joie et de folie.

A toute ma famille, mes amies et à tous ceux qui me sont chers et qui j'ai involontairement omis de citer, je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance pour votre soutien.

C'est avec amour, respect et gratitude que je vous dédie ce mémoire.

SELLALI MANEL

Dédicaces

*A mes chers parents **SMAIL et FELLA** :*

A qui je dois tout,

Aucune phrase, aucun mot ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous,

Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles. Merci pour tous nos sacrifices, votre amour, tendresse, soutien et vos prières tout au long de mes études.

Puisse Dieu tout puissant vous protéger, afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

*A mon cher mari **ABDERRAHMANE HAMZA** , pour sa patience, ses conseils, sa tolérance et le soutien, dont il a fait preuve pendant toute la durée de ce travail et à qui je voudrais exprimer mes affections et mes gratitude.*

*A ma chère petite sœur **Manel**, pour son aide et sa patiente .Que Dieu te garde mon intime, et t'accorde tout le bonheur du monde.*

*A mes chers frères et sœurs **Radia, Riadh et Abderrahmane** , pour leur appui et encouragement de loin .*

*A mes copines **Cérine , Leila et Sabrina** pour leur soutien morale .*

*A ma chère Binôme **Manel** pour sa entente et sa sympathie.*

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ma formation.

BABA SLIMANE ZINEB

TABLE DES MATIÈRES :

REMERCIEMENTS
DÉDICACES
LISTE DES FIGURES
LISTE DES TABLEAUX
LISTE DES ABRÉVIATIONS

INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTÉRATURE:	
Chapitre I : l'acide urique.....	3
1 L'ACIDE URIQUE :.....	4
2 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE L'ACIDE URIQUE :.....	4
2.1 STRUCTURE CHIMIQUE :.....	4
2.2 PROPRIETES CHIMIQUES ET PHYSIQUES :.....	4
3 METABOLISME DE L'ACIDE URIQUE :.....	5
3.1 SYNTHÈSE DE L'ACIDE URIQUE.....	5
3.1.1 <i>La purino-synthèse de novo</i> :.....	5
3.1.1.1 Introduction aux purines :.....	6
3.1.1.2 Synthèse de l'IMP à partir du Ribose-5-Phosphate :.....	7
3.1.1.3 Synthèse des bases puriques à partir de l'IMP :.....	9
3.1.1.4 Catabolisme des purines et formation d'acide urique :.....	9
3.1.2 <i>L'élimination de l'acide urique</i> :.....	10
3.1.2.1 Élimination rénale de l'acide urique :.....	10
3.1.2.2 L'élimination par voie intestinale :.....	11
4 L'HYPER URICEMIE :.....	12
4.1 L'HYPER URICEMIE PRIMAIRE /PRIMITIVE :.....	12
4.2 L'HYPER URICEMIE SECONDAIRE :.....	13
5 LA GOUTTE :.....	13
5.1 LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA GOUTTE :.....	13
5.2 LES PHASES DE LA GOUTTE :.....	14
5.2.1 <i>La goutte aiguë (crise de goutte)</i> :.....	14
5.2.2 <i>La goutte chronique</i> :.....	14
5.3 SIEGE ET LOCALISATION.....	15
• La goutte aiguë :.....	15
• La goutte chronique :.....	15
5.4 LES FACTEURS DECLENCHANT :.....	16
5.5 LE DIAGNOSTIC :.....	17
5.6 LE TRAITEMENT :.....	17
5.6.1 <i>Le traitement de la phase aiguë</i> :.....	17
5.6.2 <i>Traitement de fond de la goutte</i> :.....	17
Chapitre II: l'hypertension artérielle.....	20
1 L'HYPERTENSION ARTERIELLE :.....	21
1.1 L'INTRODUCTION :.....	21
1.2 DÉFINITION :.....	21
1.3 ÉPIDÉMIOLOGIE :.....	22
1.4 LES ÉTIOLOGIES DE HTA :.....	23
1.5 LE TRAITEMENT DE HTA :.....	24
1.5.1 <i>Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)</i> :.....	24
1.5.2 <i>Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2)</i> :.....	25
1.5.3 <i>Les bêtabloquants</i> :.....	25

1.5.4	Les inhibiteurs calciques (IC):.....	27
1.5.5	Les diurétiques :.....	28
chapitre III:	les diurétiques.....	29
1	DEFINITION :.....	30
2	RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :.....	30
3	CLASSIFICATION ET MECANISMES D’ACTION DES DIURETIQUES :.....	32
3.1	DIURETIQUES DE L’ANSE :.....	32
3.2	DIURETIQUES THIAZIDIQUES :.....	33
3.3	DIURETIQUES EPARGNANT LE POTASSIUM :.....	34
3.3.1	Diurétiques anti-aldostérone :.....	34
3.3.2	Diurétiques distaux bloqueurs du canal sodique :.....	35
3.4	DIURETIQUES PROXIMAUX :.....	35
3.4.1	Diurétique osmotique : le mannitol.....	35
3.4.2	Inhibiteurs de l’anhydrase carbonique :.....	36
4	MOLECULES :.....	37
5	PHARMACOLOGIE DES DIURETIQUES :.....	39
6	INDICATIONS DES DIURETIQUES :.....	40
6.1	AUTRES INDICATIONS :.....	41
7	EFFETS SECONDAIRES DES DIURETIQUES:.....	42
7.1	ACCIDENTS HYDRO-ELECTROLYTIQUES :.....	42
7.1.1	Hypokaliémie :.....	42
7.1.2	Hyponatrémie :.....	42
7.1.3	Déshydratation :.....	42
7.1.4	Hyper-kaliémie : (les diurétiques épargnants le K ⁺).....	43
7.1.5	Hypomagnésémie :.....	43
7.2	EFFETS METABOLIQUES :.....	43
7.2.1	Alcalose métabolique :.....	43
7.2.2	Acidose métabolique :.....	43
7.2.3	Hyper-uricémie :.....	43
7.3	AUTRES EFFETS SECONDAIRES :.....	44
8	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :.....	44
Chapitre IV:	les antihypertenseurs et l'hyperuricémie.....	45
1	RELATION ENTRE HYPERURICEMIE ET HYPERTENSION :.....	46
1.1	LES EFFETS DES ANTIHYPERTENSEURS SUR L’ACIDE URIQUE :.....	48
1.1.1	Les diurétiques :.....	48
1.1.2	Les alpha- et bétabloquants :.....	49
1.1.3	Les inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC) :.....	49
1.1.4	Les antagonistes du récepteur de l’angiotensine II (ARA II) : (le Losartan un cas à part) :.....	49
1.1.5	Les antagonistes du calcium :.....	50
PARTIE PRATIQUE:		
1	OBJECTIFS :.....	52
1.1	OBJECTIF PRINCIPAL :.....	52
1.2	OBJECTIFS SECONDAIRES :.....	52
2	METHODOLOGIE :.....	53
2.1	TYPE ET CADRE D’ETUDE :.....	53
2.2	POPULATION :.....	53
2.3	METHODE DE TRAVAIL :.....	53
2.3.1	Recueil des données :.....	53

3	RESULTATS :	60
3.1	ETUDE DESCRIPTIVE :	60
3.1.1.1	Répartition des patients en fonction du sexe :	60
3.1.1.2	La Répartition des patients en fonction du sexe et de l'âge :	61
3.1.1.3	L'âge des patients :	61
3.1.2	<i>Données anthropométriques :</i>	61
3.1.2.1	La Répartition de la population selon obésité (définie par l'IMC) et le sexe :	61
3.1.2.2	Le poids moyen en fonction du sexe de la population :	63
3.1.2.3	Répartition de la population selon le tour de taille (TT) et le sexe :	64
3.1.2.4	Le tour de taille des patients :	64
3.1.3	<i>Les antécédents médicaux personnels :</i>	65
3.1.3.1	Le diabète :	65
3.1.3.2	Répartition de la population selon les antécédents d'AVC, de cardiopathies et de néphropathies:	65
3.1.3.3	Répartition de la population totale en fonction du tabagisme et le sexe:	66
3.1.3.4	Répartition selon la pratique d'une activité physique :	67
3.1.4	<i>Données biologiques :</i>	68
3.1.4.1	Répartition selon le taux Acide Urique en fonction de la population et le sexe :	68
3.1.4.2	Répartition selon la prise ou non de diurétique en fonction de la population et le sexe :	68
3.1.4.3	Répartition selon la prise des différents classe Du en fonction la population et le sexe :	69
3.1.4.4	Répartition selon la prise des différentes classes antihypertenseur dans la population totale et en fonction du sexe :	71
3.1.5	<i>Paramètres hémodynamiques:</i>	72
3.1.6	<i>Paramètre biologique :</i>	73
3.1.7	<i>Les caractéristiques clinico-biologiques en fonction de l'âge :</i>	74
3.1.7.1	Paramètres anthropométriques :	74
3.1.7.2	Paramètres hémodynamiques :	74
3.1.7.3	Paramètres biologiques :	75
3.2	ETUDE ANALYTIQUE :	76
3.2.1	<i>La variation d'uricémie chez les patients qui prenaient ou pas les diurétiques :</i>	76
3.2.2	<i>Comparaison du taux d'AU en fonction des classes d'antihypertenseurs :</i>	76
3.2.2.1	Les bêtabloquants :	76
3.2.2.2	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion :	76
3.2.2.3	Les antagonistes de l'angiotensine 2 :	77
3.2.2.4	Les inhibiteurs calciques :	77
3.2.2.5	les sympathomimétiques alphas 2 :	77
3.2.3	<i>L'influence de l'association des diurétiques avec chaque classe des antihypertenseurs sur l'uricémie :</i>	78
3.2.3.1	Diurétiques et bêtabloquants :	78
3.2.3.2	Diurétiques et IEC :	79
3.2.3.3	Diurétiques et AA2 :	80
3.2.3.4	Diurétiques et IC :	81
3.2.3.5	Diurétiques et sympathomimétique alpha2 :	82
3.2.4	<i>Evolution du taux de l'AU en fonction de la thérapiediurétique :</i>	83
4	DISCUSSION :	86
	CONCLUSION.....	91
	REFERENCES ET BIBLIOGRAPHIE.....	92
	ANNEXES.....	100
	RESUME.....	103

LISTES DES FIGURES :

REVUE DE LALITTÉRATURE :

Figure1: Structure moléculaire de l'acide urique et de l'ion urate.-----	4
Figure2 : L'équilibre entre l'acide urique et l'urate selon le pH du milieu.-----	5
Figure 3: Structure de l'Adénosine, Inosine, et la guanosine.-----	6
Figure 4 : Structures moléculaires des purines.-----	6
Figure 5: Structure moléculaire du ribose 5- phosphate et l'IMP.-----	7
Figure 6: Les étapes de formation de l'IMP (Inosine mono phosphate).-----	8
Figure 7: La synthèse d'acide urique -----	9
Figure8: L'excrétion rénale de l'acide urique.-----	11
Figure 9 : Oxydation d'acide urique en Allantoïne.-----	12
Figure 10:L'accès typique de la mono-arthrite gouteuse.-----	15
Figure 11 : Le tophus goutteux.-----	16
Figure 12 :Mécanisme d'action de l'Allopurinol.-----	18
Figure 13: La prévalence de l'HTA en Algérie.-----	23
Figure 14: Le mécanisme d'action des IEC.-----	25
Figure 15 : Le mécanisme d'action des β - bloquant et l'inhibition des catécholamines.--	26
Figure 16: Résumé sur les bêtabloquants.-----	27
Figure 17 : Sites de la réabsorption du sodium.-----	31
Figure 18 : Mécanisme de réabsorption du sodium dans le tubule rénale.-----	31
Figure 19 : Mécanisme d'action des diurétiques de l'anse.-----	33
Figure 20: Mécanisme d'action des thiazidiques.-----	34
Figure 21 : Mécanisme d'action des diurétiques épargnants le K^+ -----	35
Figure 22 : Courbe qui présente la variation de la réponse natriurétique en fonction des doses de diurétiques.-----	40
Figure 23: L'effet de différents antihypertenseurs sur le taux sérique de l'acide urique.-- -----	46
Figure 24: Transport des urates dans le tubule proximal.-----	48

PARTIE PRATIQUE :

Figure 1 : Répartition de la population selon le sexe.-----	60
Figure2 : Répartition de la population totale selon IMC.-----	62
Figure 3 : La prédominance féminine dans la population des sujets obèses.-----	63
Figure 4 : Répartition de la population selon le tabagisme.-----	67
Figure 5 : Répartition de la population en fonction de la prise des DU chez les deux sexes.-----	69
Figure 6 : Répartition selon la prise des différents classe Du en fonction la population chez les deux sexes.-----	70
Figure 7 : La prise de différents antihypertenseurs en fonction du sexe.-----	72
Figure 8: Variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et BB---	79
Figure 9 : Variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et IEC.--	80
Figure 10 : Variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et AA2.-- -----	81

Figure11 : Variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et IC.---	82
Figure12 : Variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et sympathomimétique alpha2.-----	83
Figure13 : Évolution de la moyenne de l'AU0 en fonction de la thérapie diurétique.-----	84
Figure 14 : Évolution de la moyenne de l'AU1 en fonction de la thérapie diurétique.----	85

LISTE DES TABLEAUX:

REVUE DE LA LITTÉRATURE :

Tableau 1:Les différents traitements de goutte.-----	19
Tableau 2: La classification de l'hypertension artérielle selon l'organisation mondiale de santé -----	22
Tableau 3 : L'action des bêta -bloquants-----	26
Tableau 4 : Les inhibiteurs calciques -----	28
Tableau 5 : Diurétiques de l'anse de Henlé -----	37
Tableau 6 : diurétiques thiazidiques.-----	37
Tableau 7: Diurétiques anti-aldostérone.-----	38
Tableau 8 : Diurétiques bloqueurs du canal sodique.-----	38
Tableau 9 : Caractéristique pharmacologiques de principaux diurétiques-----	39
Tableau 10 : Résumé des effets des antihypertenseurs sur le taux sérique d'acide urique-----	47

PARTIE PRATIQUE :

Tableau 1 : Répartition de la population selon le sexe.-----	60
Tableau 2 : Répartition de la population selon l'âge et le sexe. -----	61
Tableau 3 : L'âge des patients total et en fonction du sexe. -----	61
Tableau 4 : Répartition de la population selon l'obésité et le sexe. -----	62
Tableau 5 : Poids des patients en fonction du sexe. -----	63
Tableau 6 : Répartition de la population selon TT et le sexe. -----	64
Tableau7 : Tour de taille des patients en fonction du sexe. -----	64
Tableau 8 : La répartition de la population totale selon la présence ou non du diabète et selon le sexe. -----	65
Tableau 9: Répartition de la population totale en fonction des ATCD et selon le sexe. -----	65
Tableau 10 : Répartition de la population totale en fonction du tabagisme et selon le sexe. -----	66
Tableau 11: Répartition de la population totale en fonction de l'activité physique et selon le sexe. -----	67
Tableau 12 : Répartition de la population totale en fonction du taux Acide Urique et le sexe. -----	68
Tableau 13: Répartition selon la prise ou non de diurétique en fonction de la population et le sexe. . -----	68

Tableau 14 : Répartition selon la prise des différents classe Du en fonction la population et le sexe. .	69
Tableau 15: Répartition selon les différents classe anti hypertenseur en fonction de la population totale et le sexe.....	71
Tableau 16: Paramètres hémodynamiques de la population étudiée et en fonction du sexe. --	72
Tableau 17: Caractéristiques biologiques de la population étudiée.....	73
Tableau18 : Le paramètre anthropométrique selon l'âge.....	74
Tableau 19: Les paramètres hémodynamiques en fonction de âge.....	75
Tableau 20: Comparaison entre les paramètres biologiques en fonction de l'âge.---	75
Tableau 21 : la moyenne du taux d'AU0 chez les patients sous diurétiques ou non.	76
Tableau 22 : la moyenne d'uricémie en fonction de la prise ou non de bêtabloquant.....	76
Tableau 23 : la moyenne d'uricémie en fonction de la prise ou non des IEC.....	77
Tableau 24 : la moyenne d'uricémie en fonction de la prise ou non de AA2.....	77
Tableau 25 : la moyenne d'uricémie en fonction de la prise ou non de IC.....	77
Tableau 26 : la moyenne d'uricémie en fonction de la prise ou non de SYM ALPHA2. .	78
Tableau 27 : variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et BB. .	78
Tableau 28 : variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et IEC. .	79
Tableau 29 : variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et AA2. .	80
Tableau 30 : variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et IC. .	81
Tableau 31 : variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et sym alpha2. .	82
Tableau 32 : évolution de la moyenne de l'AU0 en fonction de la thérapie diurétique. .	84
Tableau 33 : évolution de la moyenne de l'AU1 en fonction de la thérapie diurétique. .	84

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

A : Adénine ou 6-aminopurine.

AINS : Anti inflammatoires non stéroïdiens.

AMP : Adénosine-monophosphate.

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.

ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2.

ATP : Adénosine triphosphate.

AU : acide urique.

BB : bêtabloquant.

Cp : comprimé.

Ca²⁺ : Calcium.

DCI : dénomination commune internationales.

G : Guanine ou 2-amino-6-oxypurine.

GEL : gélule.

GMP: Guanosine-monophosphate.

HAS: Haute autorité de santé.

HDL: High densitylipoprotein.

HTA : Hypertension artérielle.

IC : Inhibiteurs calciques.

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

IMP : Inosine-monophosphate.

IV : Intraveineuse.

K⁺: Potassium.

LDL: Low density lipoprotein.

Mg²⁺ : magnésium.

MmHg : millimètre de mercure.

Na⁺ : Sodium.

OMS : Organisation mondiale de santé.

PAD : Pression artérielle diastolique.

PAS : Pression artérielle systolique

PPI: Anion pyrophosphate.

R-5-P: Ribose-5-Phosphate.

SYMalpha2 : sympathomimétique alpha2.

XMP : Xanthosinemonophosphate.

INTROCUTION

L'hyper uricémie est une complication fréquente de l'hypertension artérielle (HTA), en particulier chez les sujets sous traitement antihypertenseur de la classe des diurétiques (Du) (1) .

L'acide urique (AU) est le produit de dégradation final du métabolisme des purines chez l'homme, il provient soit de la dégradation des aliments riches en purines soit du métabolisme endogène des composants riches en purines comme l'ADN, l'ARN ou l'ATP(2).

Dans le sang (pH à 7.40), la plupart de l'acide urique circule sous forme d'urate. Son augmentation dans le sang est due soit à un défaut d'élimination par le rein soit à un apport alimentaire excessif (3).

Dans l'hypertension artérielle ; la vasoconstriction l'altération de la fonction rénale et les diurétiques sont responsables de la diminution de l'élimination urinaire des urates(4).

Les diurétiques favorisent la réabsorption nette des urates et contribuent à l'élévation du taux d'AU. L'hyper-uricémie prolongée est la première cause de la goutte. C'est une pathologie inflammatoire caractérisée par des crises douloureuses au niveau des articulations dont la plus touchée est celle du gros orteil.

Cette étude a été réalisée dans l'objectif de déterminer l'incidence d'hyper uricémie chez une population de patients hypertendus au niveau du service de médecine interne et de comparer cette incidence entre les patients traités par des diurétiques et d'autres classes d'antihypertenseurs.

Revue de la littérature :

CHAPITRE I : L'acide urique

1 L'acide urique :

L'acide urique est un acide organique faible, présent le plus souvent chez l'animal, il se présente le plus souvent sous forme d'un sel appelé urate. Les liquides biologiques contiennent exclusivement de l'urate mono ou di sodique étant donné que cette forme présente une meilleure solubilité à pH alcalin ou neutre comparée à la forme moléculaire qui est quasi insoluble dans l'eau (5).

2 Propriétés physico-chimiques de l'acide urique :

2.1 Structure chimique :

C'est le 2-6-8 tri-oxo-purine formé d'un noyau pyrimidique et d'un noyau imidazole (figure 1) (6).

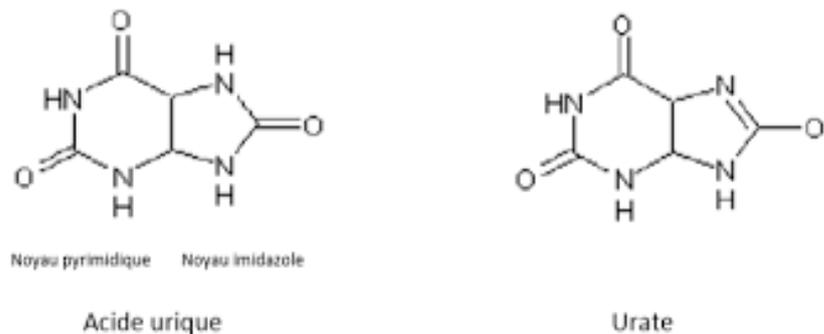


Figure1: Structure moléculaire de l'acide urique et de l'ion urate (7).

2.2 Propriétés chimiques et physiques :

L'acide urique ($C_5H_4N_4O_3$) dont le poids moléculaire est de 168,1103 g/mol ; une masse moléculaire relativement faible qui lui permet d'être entièrement filtré par le glomérule rénale(8).

Il s'agit d'un acide organique faible dont le pKa est de 5,7(8),selon le pH du milieu il peut prendre les formes suivantes (figure 2):

- Si le pH est inférieur au pKa, la forme moléculaire prédomine.
- Si le pH est supérieur au pKa, la forme ionisée prédomine.

L'acide urique et l'urate peuvent précipiter dans les solutions aqueuses telles que l'urine et le liquide synovial, ce qui peut provoquer des lithiases ou des arthrites(7,9).

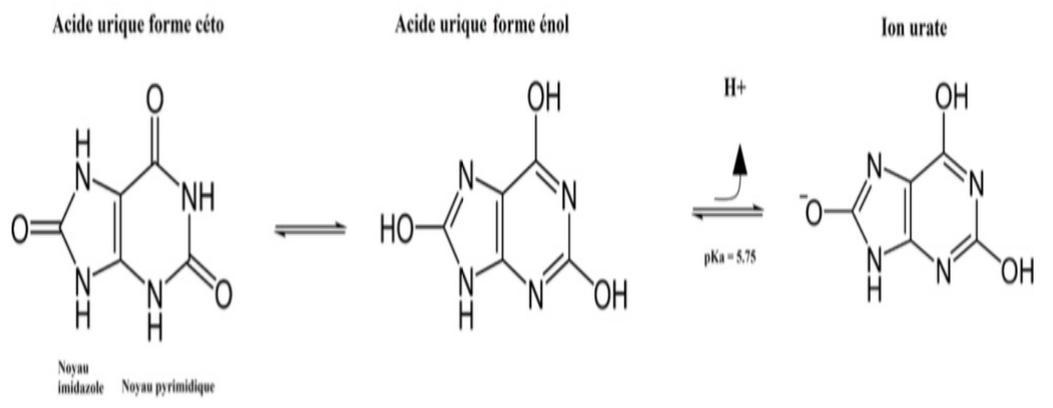


Figure2 : L'équilibre entre l'acide urique et l'urates selon le pH du milieu(10).

3 Métabolisme de l'acide urique :

Produit par le foie, l'acide urique est le produit final du catabolisme des purines. Le métabolisme des bases puriques endogènes constitue environ les deux tiers du pool d'acide urique circulant, provenant soit d'une purino-synthèse de novo, soit du catabolisme des acides nucléiques cellulaires. Le métabolisme des bases puriques d'origine exogène, issues de l'alimentation, constitue environ le tiers restant(11).

3.1 Synthèse de l'acide urique

3.1.1 La purino-synthèse de novo :

La plupart des cellules sont capables de réaliser, de novo, une 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'adénosine-monophosphate (AMP) et de la guanosine-monophosphate (GMP) (12).

Ces nucléotides puriques peuvent être utilisés comme substrats pour la synthèse des acides nucléiques et de divers coenzymes. Leur dégradation redonne respectivement les nucléosides suivant : l'inosine, l'adénosine et la guanosine, eux-mêmes métabolisés en purines(13). Les structures sont représentées dans la figure 3.

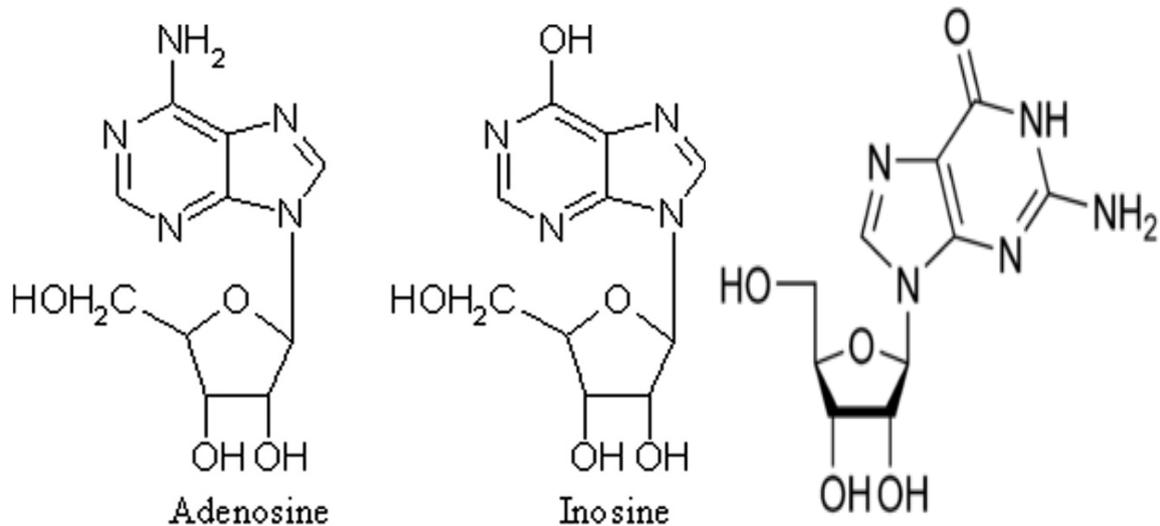


Figure 3 :Structure de Adénosine , Inosine, et la guanosine(14)

La synthèse des purines et la dégradation des nucléotides puriques constituent une voie accessoire d'élimination de l'azote sous la forme d'acide urique (uricogénèse)(15).

3.1.1.1 Introduction aux purines :

L'acide urique n'a pas de rôle physiologique dans l'organisme humain, à l'exception d'être une forme d'élimination d'atomes d'azote. L'acide urique peut être utilisé en tant qu'indicateur de lyse cellulaire (16,17).

Les purines sont des molécules constituées d'un noyau pyrimidine et d'un noyau imidazole. Le noyau purique a une formule brute $C_5H_4N_4$ (figure 4) (2,5).

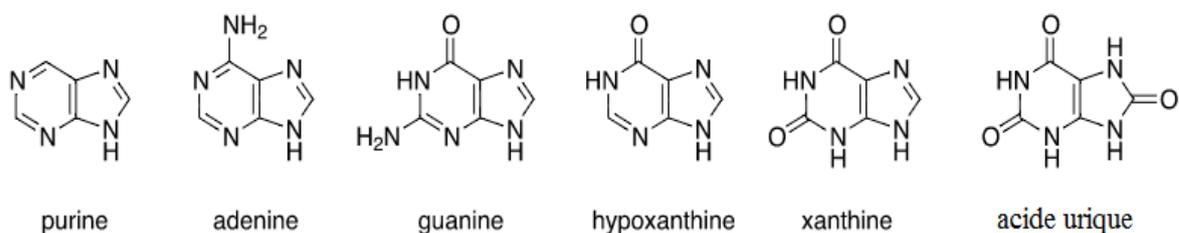


Figure 4: Structures moléculaires des purines (18).

Les bases puriques : deux bases puriques font partie de la structure des acides nucléiques : l'adénine ou 6-aminopurine (A) et la guanine ou 2-amino-6-oxypurine (G). L'adénine est composée d'un noyau purique dont le carbone numéro 6 est substitué par une fonction amine. La guanine est composée d'un noyau purique dont le carbone numéro 6 est substitué par une fonction cétone et le carbone numéro 2 par une fonction amine(19)

L'adénine et la guanine sont dégradées en acide inosinique puis en Hypoxanthine ou 6-oxypurine(20)

Par l'intermédiaire de la xanthine oxydase, l'hypoxanthine est transformée en xanthine ou 2,6-hydroxypurine)et la xanthine en acide urique(21).

3.1.1.2 Synthèse de l'IMP à partir du Ribose-5-Phosphate :

La purino-synthèse de novo a principalement lieu dans le foie. Elle va dans un premier temps créer une molécule d'IMP en partant du Ribose-5-Phosphate (R-5-P) (figure 5) (22).

Cette synthèse va permettre de constituer un noyau purique en faisant intervenir d'autres molécules qui vont céder leurs atomes. Elle fait intervenir au total 11 enzymes différentes (11 étapes), dont les deux premières sont régulées par des phénomènes de rétrocontrôles (Figure 6) (23).

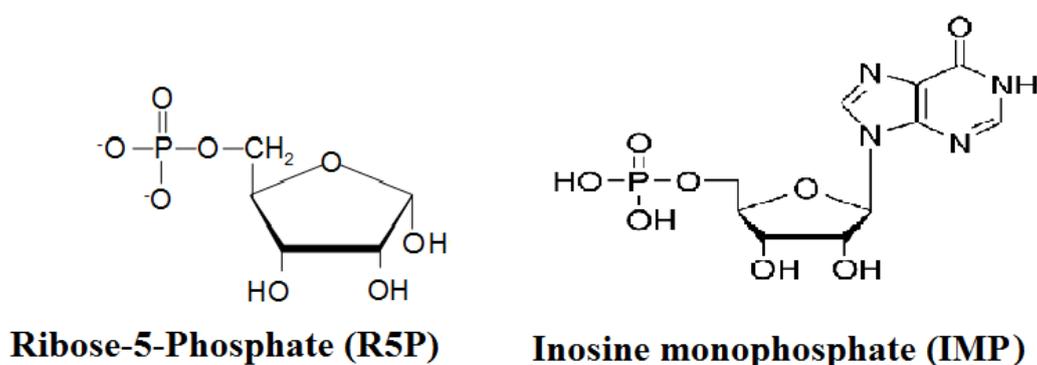


Figure5: Structure moléculaire du ribose 5- phosphate et l'IMP

Dans le métabolisme, l'IMP conduit à l'AMP (Adénosine monophosphate) et à la GMP(Guanosine monophosphate) en quelques étapes. L'AMP diffère structurellement de l'IMP par la présence d'une amine sur le carbone N° 6 de l'AMP à la place du carbonyle de l'IMP. L'interconversion entre IMP et AMP est réalisée à travers le cycle nucléotides puriques(24).

Le GMP résulte de l'oxydation de l'IMP en XMP (Xanthosine monophosphate) par le NAD⁺ (Nicotinamide adénine di nucléotide) puis amination sur le carbone N° 2 avec hydrolyse concomitante d'une molécule d'ATP(Adénosine triphosphate) en AMP et PPi . La formation de GMP à partir d'IMP consomme donc de l'ATP, tandis que la formation d'AMP à partir d'IMP consomme du GTP, ce qui permet une régulation croisée entre ces deux nucléotides.(25,26)

Les 11 réactions enzymatiques nécessitent : 5 ATP, deux Glutamines, deux Formyl-THF, une Glycine, un CO₂ et un Aspartate(23). Les étapes réactionnelles sont présentées dans la figure 6.

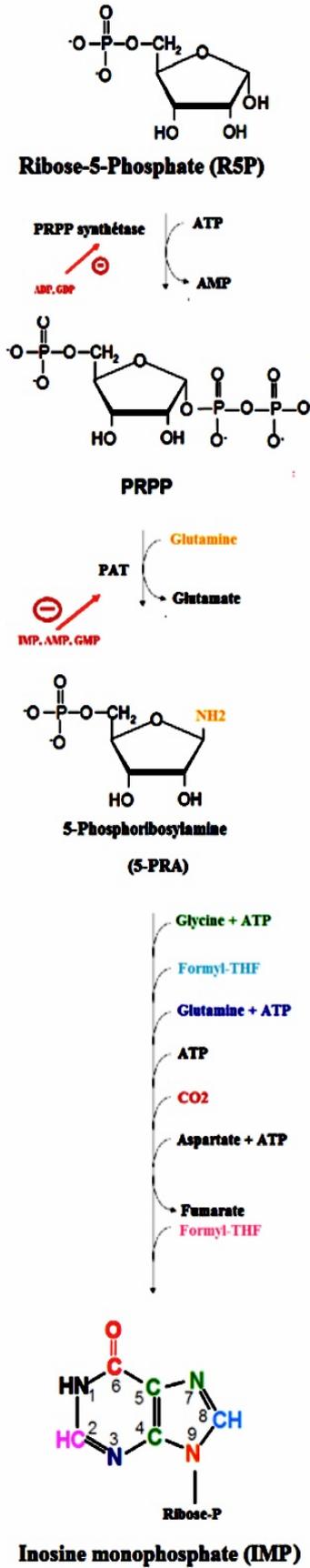


Figure 6: Les étapes de formation de l'IMP(Inosine mono phosphate)(27)

3.1.1.3 Synthèse des bases puriques à partir de l'IMP :

Les deux bases puriques, l'adénine et la guanine, sont toutes deux obtenues à partir de l'IMP. Les bases puriques adénine et guanine, comme l'IMP, seront liées à un Ribose phosphate. On obtiendra l'AMP (adénosine monophosphate) et le GMP (Guanosinemono phosphate) (28). Afin que l'AMP et le GMP soient obtenus en quantités proportionnelles, il y a un système de réactions croisées(27).

Une inhibition respective de la synthèse de l'AMP et de la GMP s'effectue par des rétrocontrôles enzymatiques (29).

3.1.1.4 Catabolisme des purines et formation d'acide urique :

La formation de l'acide urique a lieu essentiellement dans le foie à partir de l'IMP, l'ADP, le GDP et le XMP.

Pour obtenir de l'acide urique à partir d'un de nucléotides, au moins 3 enzymes différentes interviennent et qui sont : une nucléotidase, une purine nucléoside phosphorylase ou nucléosidase, et une xanthine oxydase (27) (figure 6).

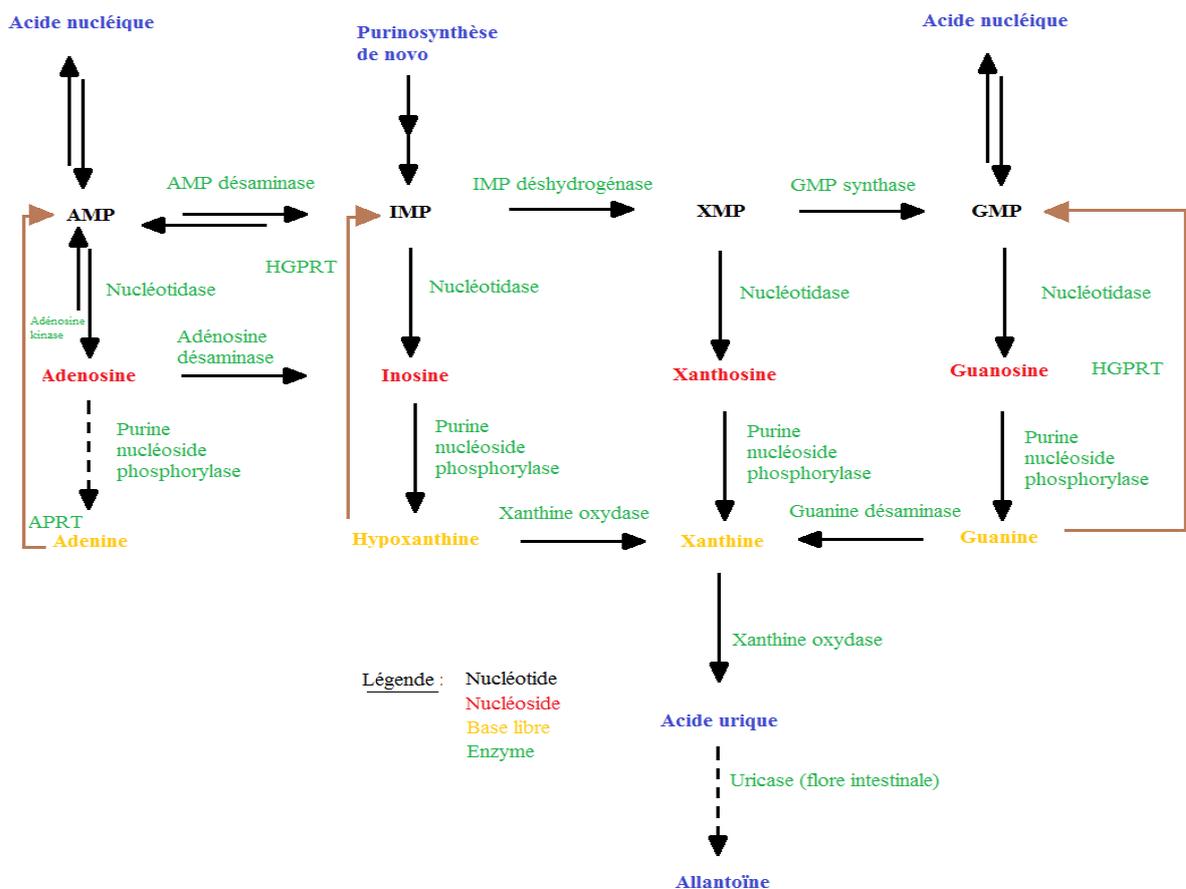


Figure7: La synthèse d'acide urique (16).

3.1.2 L'élimination de l'acide urique :

L'acide urique est éliminé par deux voies chez l'homme, une voie rénale de 70%, et une voie intestinale de 30% grâce à la flore intestinale qui possède l'uricase, qui permet de transformer l'acide urique en allantoiné (30).

3.1.2.1 Élimination rénale de l'acide urique :

L'élimination rénale passe par 5 étapes:

- Etape 1 : L'acide urique sanguin arrive au glomérule par des artérioles afférentes, il est filtré dans sa quasi-totalité car il est très peu lié aux protéines plasmatiques.
- Etape 2: La réabsorption cellulaire : Environ 99% de l'acide urique est réabsorbé
- Etape 3: La sécrétion : Environ 50% de l'acide urique est sécrété dans la lumière du tubule.
- Etape 4 : Une deuxième réabsorption dite post-sécrétoire : 40% de l'acide urique est réabsorbé.
- Etape 5 : L'excrétion et l'élimination par voie urinaire des 10% restantes de l'acide urique (31).

Ces étapes sont représentées dans la figure 8.

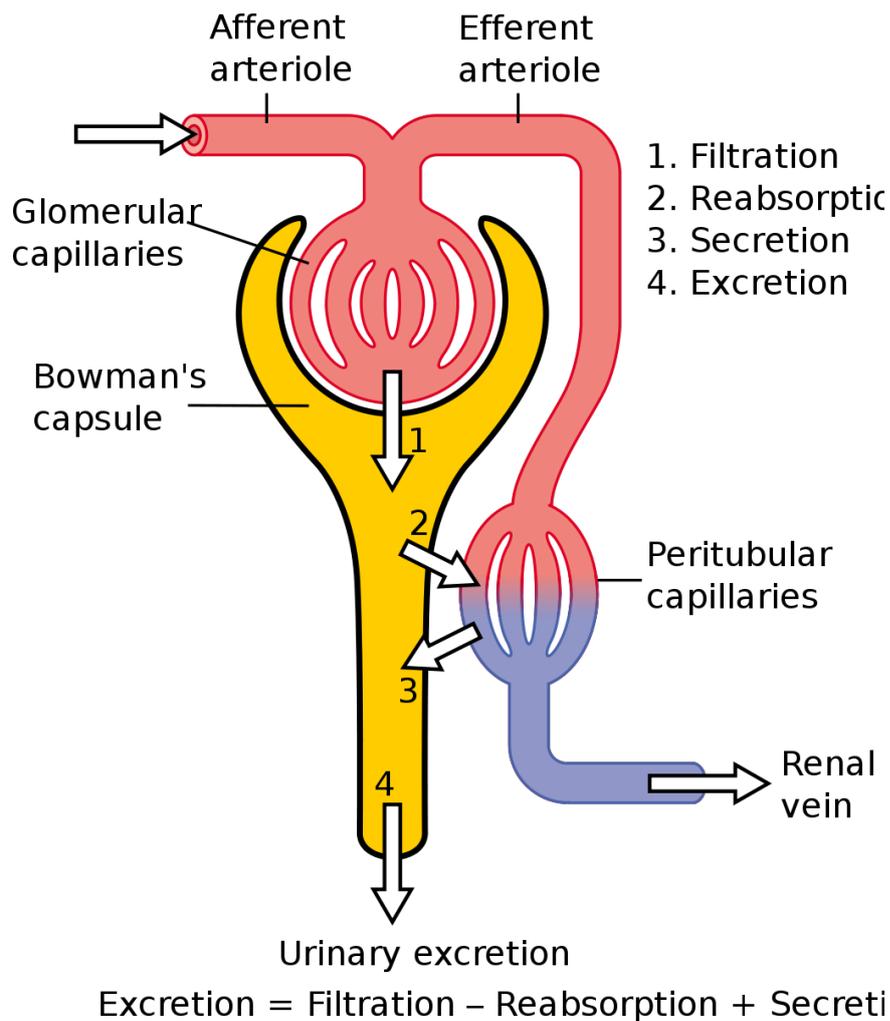


Figure8: L'excrétion rénale de l'acide urique (31).

3.1.2.2 L'élimination par voie intestinale :

L'uricase permet de transformer, par oxydation, l'acide urique en allantoiné (figure9), l'enzyme se retrouve dans les bactéries de la flore intestinale de l'homme.

Cette élimination bien qu'elle ne représente que 30 % de la fraction éliminée n'est pas insignifiante et des traitements par des uricasés ont été envisagés et testés (32)

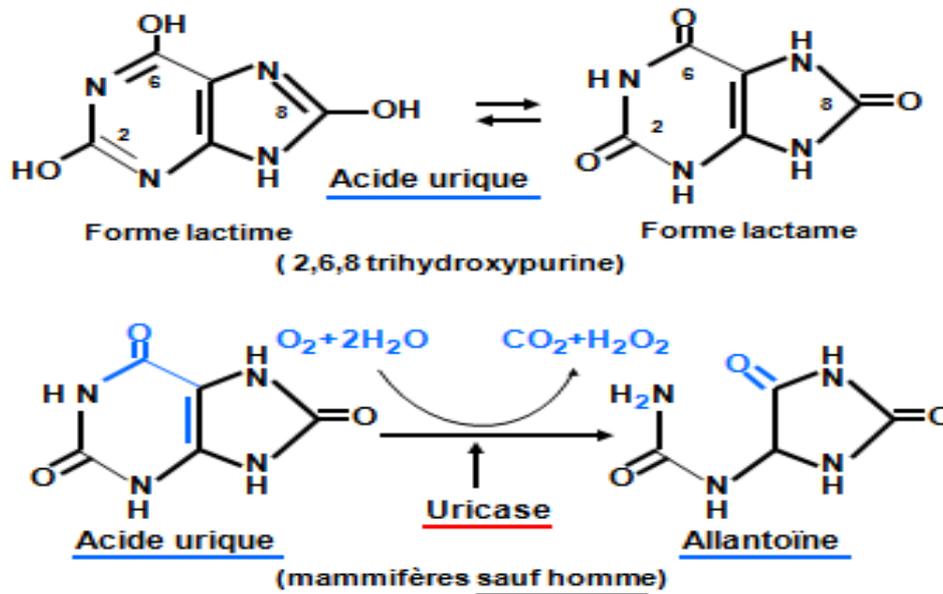


Figure 9 :Oxydation d'acide urique en Allantoïne(33)

4 L'hyper uricémie :

L'hyper uricémie se définit par une concentration élevée d'acide urique dans le sang. Elle résulte d'un excès d'apport d'origine endogène ou exogène, d'un défaut d'élimination rénale ou d'une combinaison des deux mécanismes (34).

L'augmentation de l'uricémie est lié 9 fois sur 10 à une réduction de l'excrétion urinaire de l'acide urique, et 1 fois sur 10 seulement à une augmentation de sa synthèse (9).

Les valeurs normales de l'uricémie sont:

- Chez l'homme : entre 34 et 70mg/L.
- Chez la femme : entre 24 et 60mg/L(35).

L'hyper uricémie peut être à l'origine :

- Primaire (primitive, héréditaire)
- Secondaire (alimentation, administration de xénobiotiques ou suite à des pathologies ayant des conséquences sur le métabolisme de l'acide urique).

4.1 L'hyper uricémie primaire /primitive :

Les hyper uricémies primaires sont dues à une atteinte primaire du métabolisme de purines ou de l'élimination de l'acide urique (36) .

- Hyper uricémie par excès de production (25%) (37):
 - Origine idiopathique : une augmentation de la purino-synthèse de novo.
 - Troubles métaboliques enzymatiques.

- Hyper uricémie par défaut d'élimination (75%) (36):
 - La maladie de Lesch-Nyhan
 - Syndrome de Kelley-Seegmiller.

4.2 L'hyper uricémie secondaire :

Les hyper uricémies secondaires sont liées à une pathologie ayant un effet sur le métabolisme de l'acide urique comme :

- L'insuffisance rénale chronique qui cause une diminution du débit de filtration glomérulaire et entraîne une diminution de l'élimination de l'acide urique (38).
- L'hypertension (HTA) : Au cours de l'HTA il existe fréquemment une diminution de la clairance de l'acide urique en plus de l'effet de certains médicaments comme les diurétiques (39), Leur effet hyper uricémiant s'explique par leur effet hypovolémiant et par une action sur la réabsorption tubulaire. La goutte due à la prise des diurétiques touche surtout les femmes âgées traitées au long cours (39).

Les hyper uricémies secondaires peuvent aussi être causées par certaines aliments riches en purine comme : la viande rouge, les abats, , foie, canard anchois, sardine, saumon, hareng, truite, coquillages, crustacés...

5 La goutte :

La goutte englobe les affections qui sont liées aux dépôts articulaire et tissulaires de cristaux d'urate monosodique (36). Elle résulte d'une hyper uricémie prolongée, chronique et mal traitée, suite à un trouble de l'équilibre de l'acide urique entre ses apports, sa synthèse et son élimination.

Dans les urines, l'hyperuricurie associée à un pH acide (< 6) entraîne la formation de lithiases.

5.1 Physiopathologie de la goutte :

La précipitation intra articulaire d'acide urique, provoque un afflux de polynucléaires neutrophiles ; mais la phagocytose des cristaux aboutit à la mort du polynucléaire qui libère des enzymes lysosomiales. Cela conduit à la production de cytokines inflammatoires et de radicaux libres dérivés de l'oxygène, à l'origine de l'arthrite aiguë. Leur caractère acide entraîne la précipitation de nouveaux microcristaux d'urate. Suivie d'une diapédèse et amplification de la réaction inflammatoire puis une résolution spontanée de cette dernière(40).

La goutte débute en général de façon aiguë et mono articulaire, avec une durée limitée à quelques jours. L'évolution se fait vers une augmentation du nombre d'articulations atteintes et de la durée des crises, jusqu'à la chronicité avec une disparition progressive des périodes entre les crises.

5.2 Les phases de la goutte :

- La phase hyper uricémique asymptomatique.
- La phase gouteuse aiguë (crise de goutte), résulte d'une réaction inflammatoire causée par les dépôts de cristaux d'urate mono sodique au niveau des articulations. Une crise de goutte survient habituellement rapidement et disparaît généralement en 7 à 10 jours.(41)
- La phase de goutte chronique s'installe après plusieurs années, lorsque les périodes inter critiques ne sont plus indolores. Les douleurs articulaires persistent entre les crises et celles-ci sont plus fréquentes (42), les dépôts d'acide urique dans les tissus sont majeurs (on parle de tophus goutteux), parfois visibles sous la peau (figure 11).

5.2.1 La goutte aiguë (crise de goutte) :

La crise débute brutalement, par des douleurs souvent intenses, qui peuvent réveiller le malade la nuit. Le gros orteil (le plus souvent touché) est rouge, chaud, gonflé. La douleur est pulsatile. La crise va durer de quelques jours à quelques semaines (les premières crises sont plus courtes et souvent moins intenses que les suivantes)(43)

En général, surtout lors des premières crises, une seule articulation est touchée. Ultérieurement, plusieurs articulations peuvent l'être, voire les tendons (tendinite gouteuse) ou les bourses séreuses péri-articulaires (bursite gouteuse).

Le point le plus caractéristique est que la crise de goutte va disparaître d'elle-même, sans aucun traitement et sans séquelle jusqu'à la crise suivante (44)

5.2.2 La goutte chronique :

Au fil des années, les accès gouteux se rapprochent, il persiste des douleurs articulaires, les articulations se déforment (visibles par radiographie) et finissent par se détruire, donnant les douleurs moins intenses mais permanentes. L'atteinte est désormais chronique et on parle de goutte chronique(40)

A ce stade, atteint après des années de phase aiguë, les dépôts d'acide urique dans les tissus sont majeurs (on parle de tophus goutteux), parfois visibles sous la peau.

Les dépôts les plus graves sont ceux qui se font dans le rein, conduisant à l'insuffisance rénale (45)

5.3 Siège et localisation

- **La goutte aiguë :** La forme typique de la goutte aiguë touche principalement la 1^{ère} métatarso-phalangienne du gros orteil. Les premières crises sont souvent mono articulaires (figure 10) mais peuvent être oligo (2 à 3 articulations) ou poly-articulaires(46) au cours de l'évolution des gouttes sévères ou chez des patients alcooliques.
- **Le goutte chronique :** La forme typique de la goutte chronique est les tophus goutteux. C'est des dépôts uratiques visibles et palpables. Ce sont des tuméfactions dures, indolores, recouvertes d'une peau saine, de coloration blanchâtre (pas toujours visible) représentées dans la figure 11. Ils peuvent s'ulcérer, laissant sourdre une bouillie crayeuse(47).

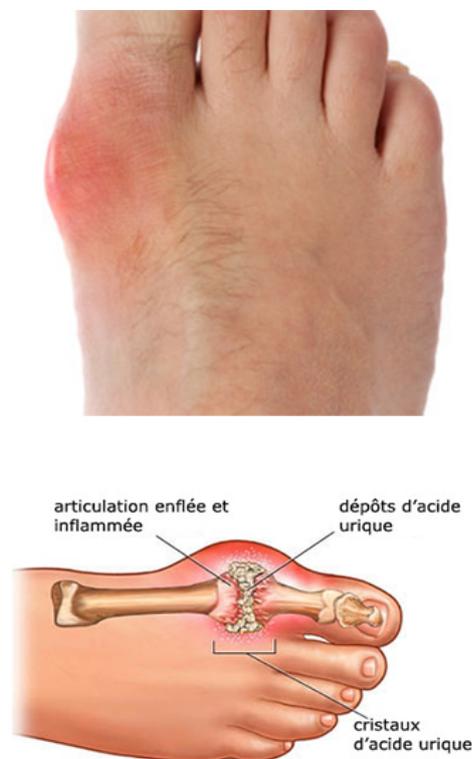


Figure 10: L'accès typique de la mono-arthrite goutteuse (48).



Figure 11 :le tophus goutteux (49)

5.4 Les facteurs déclenchant :

- L'âge et le sexe : Avant 65 ans, la goutte est 4 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme et 3 fois plus fréquente après 65 ans(50). Dans toutes les tranches d'âges, l'homme est plus touché que la femme, cette prédominance masculine diminue après la ménopause du fait de la perte de l'effet uricosurique des estrogènes chez la femme. (9)
- L'excès d'alimentation riche en purines (les viandes, les abas, les anchois)(50).
- L'excès de consommation d'alcool (50).
- Un traumatisme ou un traumatisme post opératoire (51).
- Le surmenage et des activités intensives (47).
- Les médicaments anti hypertenseurs : les diurétiques figurent en tête des médicaments inducteurs de goutte (50).
- La goutte congénitale (rare).

5.5 Le diagnostic :

Le bilan de base inclut la formule sanguine complète, le dosage de l'acide urique, bilan rénale et hépatique.

le dosage de l'acide urique durant une crise aiguë n'est pas utile car le niveau est souvent normal ,par contre un diagnostic est probable chez un patient qui présente au moins 2 crises typiques de goutte (52).

5.6 Le traitement :

Le traitement de la goutte comprend d'une part, le traitement de l'accès goutteux, d'autre part, le traitement hypo-uricémiant qui permet de traiter ou de diminuer la fréquence des crises aiguës(46).

5.6.1 Le traitement de la phase aiguë :

L'objectif est de stopper l'inflammation et de soulager la douleur.

Le traitement de la crise repose sur la colchicine (comprimés sécables dosés à 1 mg) qui agit principalement sur l'inflammation en diminuant l'afflux leucocytaire et en freinant la production d'acide lactique en maintenant le pH local normal(54), en plus des anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS)(47).

5.6.2 Traitement de fond de la goutte :

C'est un traitement qui dure à vie, basé sur l'hygiène de vie, la diététique et les hypo uricémiants (41) .

-L'allopurinol (Zyloric) inhibiteur de la xanthine oxydase(Figure 12), est le traitement de référence de la goutte chronique, il diminue la production d'acide urique et abaisse son taux dans le sang et dans les urines(56).

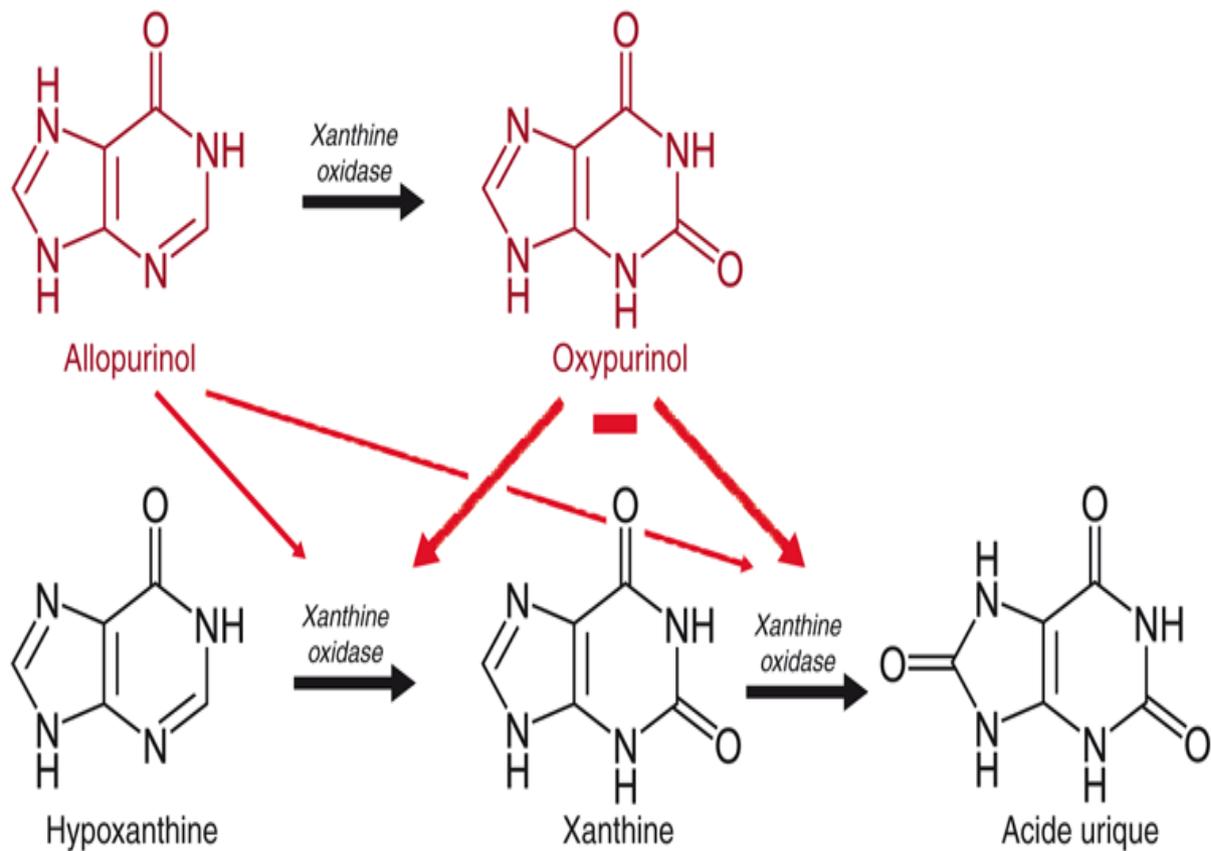


Fig. 2.10. Mécanisme d'action des inhibiteurs de xanthine oxydase.

Figure 12 :Mécanisme d'action de l'Allopurinol(57)

-Uricosuriques : les seuls utilisés sont la probenecide (Benemide)

-Uricolytiques .

Tableau1: Les différents traitement de goutte (58)

Tableau 2.12. Médicaments commercialisés pour la prise en charge de la goutte.

DCI	Classe	Voie d'utilisation	Nom de spécialité
Médicaments de la crise			
Colchicine	Antigoutteux, anti-inflammatoire	Orale	Colchicine Opocalcium®, Colchimax®*
Ibuprofène, naproxène	Anti-inflammatoire non stéroïdien	Orale	
Canakinumab	Inhibiteur d'interleukine	Sous-cutanée	Ilaris®
Hypouricémiants			
Allopurinol	Inhibiteur de la synthèse de l'acide urique	Orale	Zyloric®
Fébusostat	Inhibiteur de la synthèse de l'acide urique	Orale	Adenuric®
Médicaments uricosuriques			
Probenécide	Uricosurique	Orale	Probenecid Biokanol® (remplace le Bénémide® depuis l'arrêt de sa commercialisation)
Benzbromarone**	Uricosurique	Orale	Desuric® (ATU)
Médicament uricolitique			
Rasburicase***	Uricolytique		Fasturtec®

* La spécialité Colchimax® est à éviter en raison de la présence de poudre d'opium et de tiémonium qui masquent les diarrhées, un des premiers signes de surdosage parfois mortel de la colchicine.

** La benzbromarone est uniquement disponible en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. De rares cas d'atteintes hépatiques cytotolytiques graves, d'évolution fatale ou ayant nécessité une transplantation hépatique, ont en effet conduit à l'arrêt de la commercialisation de ce médicament en avril 2003.

*** La rasburicase est utilisée pour prévenir le risque d'insuffisance rénale aiguë chez les patients présentant un risque d'hyperuricémie aiguë, en particulier chez les patients atteints d'une hémopathie maligne avec masse tumorale élevée, présentant un risque important de lyse tumorale rapide lors de l'initiation de la chimiothérapie. La rasburicase et pour mémoire la pégloticase sont des uricasés recombinantes. Ces enzymes catabolisent l'acide urique en allantoiné, une substance hydrosoluble éliminée par le rein.

CHAPITRE II :
L'hypertension
artérielle.

1 L'hypertension artérielle :

1.1 L'introduction :

La pression artérielle est déterminée par deux valeurs, la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD) (59).

Une valeur anormalement élevée est dite hypertension artérielle (HTA). Ces valeurs sont indiquées par deux chiffres dont l'unité est le millimètre de mercure (mmHg) ou centimètre de mercure (cmHg)(60).

L'hypertension est liée à un grand nombre de pathologies (l'athérosclérose, l'insuffisance cardiaque, l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde ou encore des atteintes rénales ...). En l'absence de traitement, l'hypertension peut être à l'origine de graves lésions cardiaques et des vaisseaux sanguins(61).

Les hypertendus peuvent contrôler leur maladie grâce à des traitements spécifiques et à une amélioration de leur régime alimentaire et de leur mode de vie.

1.2 Définition :

L'hypertension artérielle est une élévation de la pression du sang dans les artères (62).

Selon la Haute Autorité Française de Santé (HAS)) « L'HTA est définie par une PA systolique ≥ 140 mmHg et/ou une PA diastolique ≥ 90 mmHg, mesurée au cabinet médicale et confirmée au minimum par 2 mesures, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois.

En cas de PA $\geq 180/110$ mmHg, il est recommandé de confirmer l'HTA par 2 mesures par consultation, au cours de 2 consultations rapprochées »(63).

La HAS décrit également l'HTA systolique isolée, appelé aussi HTA systolique pure, qui est très fréquente après 60 ans. Elle est définie par une PA systolique de 140 mmHg ou plus et une PA diastolique < 90 mmHg en mesure clinique(64) .

Selon l'organisation mondiale de santé (OMS), l'American Heart Association et l'American College of Cardiology les nouveaux critères de définition sont :

- Optimale : moins de 120/80 mm Hg
- Normale : moins de 130 /85 mmHg
- Normale élevé : tension systolique de 130 à 139 et diastolique moins de 90
- Grade 1 d'hypertension : systolique entre 140 et 159 ou diastolique entre 90 et 99
- Grade 2 d'hypertension : systolique d'au moins 160 et diastolique d'au moins 90
- Grade 3 ou crise hypertensive : systolique supérieure à 180 et/ou diastolique supérieure à 110 (65) .

Tableau 2: La classification de l'hypertension artérielle selon l'organisation mondiale de santé

CATÉGORIE	SYSTOLIQUE(mmHg)		DIASTOLIQUE(mmHg)
Optimale	<120	et/ou	<80
Normale	<130	et/ou	<85
Normale élevée	130-139	et/ou	85-89
Grade 1	140-159	et/ou	90-99
Grade 2	160-179	et/ou	100-109
Grade 3	≥180	et/ou	≥110
Hypertension systolique isolée	≥140	et	<90

1.3 Épidémiologie :

En Algérie, près de 14 millions de la population adulte soit 35%, sont atteints d'hypertension artérielle. Elle est aussi bien fréquente chez les femmes que les hommes. La prévalence globale de l'HTA est de 35,3 % et plus précisément 32,7% chez les hommes et 36,5% chez les femmes. Cette prévalence augmente avec l'âge chez les deux sexes ,et la tranche d'âge la plus touchée de 60-69 ans, comme représentée dans la figure 13(66)

Forte prévalence de l'Hypertension en Algérie

35,3 % des algériens sont hypertendus

→ 32,7 % des Hommes

→ 36,5 % des Femmes

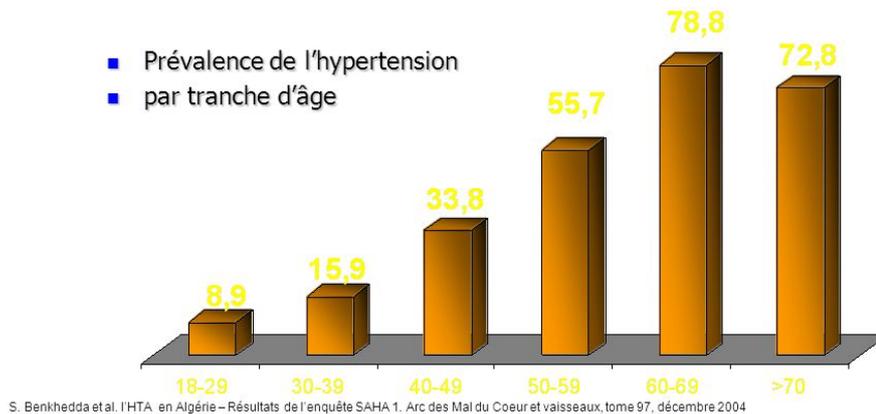


Figure 13: La prévalence de l'HTA en Algérie (67) .

1.4 Les étiologies de HTA :

Hypertension artérielle peut être une hypertension artérielle primitive (essentielle) (85% des cas) ou secondaire (15% restantes)(68).

Hypertension artérielle essentielle ou primitive n'a aucune cause connue (69), L'élévation de la pression artérielle systolique au cours du vieillissement favorise la diminution de la rigidité des parois artérielles avec augmentation du rapport collagène/élastine. L'élastine confère aux parois artérielles leur élasticité qui diminue le travail du cœur. Pour que le débit sanguin périphérique reste identique le cœur augmente progressivement la force de ses contractions avec l'âge(69).

D'autres facteurs de risques sont déterminés:(70)

- Le sexe :la ménopause, le changement hormonal lors de la grossesse, ainsi que la prise de certains médicaments contraceptifs et hormonaux peuvent prédisposer à l'HTA(71)
- L'hérédité
- L'alimentation riche en sel :la forte consommation de sodium tend à provoquer une perte d'eau dans les cellules et les tissus : l'eau sort des tissus pour se déverser dans le sang cela augmente le volume sanguin et donc la pression sanguine(72)
- L'obésité : La plus part des sujets hypertendus sont en surcharge pondérale et HTA est 6 fois plus fréquente chez les sujets obèses(73).
- La sédentarité(74).

L'hypertension artérielle secondaire a de multiples causes, elle regroupe les maladies endocriniennes, les pathologies rénales, vasculaires, respiratoires et tumorales (75)
Plus de 3% sont d'origine liée à une pathologie surrénale, une sécrétion excessive d'hormones gluco- ou minéralo-corticoïdes et adrénaline, noradrénaline provenant des zones corticale et médullaire peut élever les chiffres tensionnels et induire une véritable HTA

1.5 Le traitement de HTA :

Le principal but du traitement anti-hypertenseur est de réduire au maximum le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire sur le long terme. Ceci nécessite la prise en charge des chiffres tensionnels mais aussi le traitement de tous les facteurs de risque réversibles associés(76).

Le traitement est choisi en fonction de la sévérité de l'hypertension et du risque cardiovasculaire global, beaucoup de paramètres sont aussi pris en compte comme l'âge, les antécédents familiaux, le diabète, le taux de cholestérol LDL et HDL, l'obésité, la consommation de l'alcool ou du tabac (77).

Cinq grandes classes de médicament préconisées dans le traitement de HTA : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2), les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et les diurétiques thiazidiques (78).

1.5.1 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :

Ce sont des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui est un élément d'une cascade régulant de la pression artérielle. Utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, de la maladie coronarienne et de l'insuffisance cardiaque chronique ((79) .

Les molécules les plus utilisées dans le domaine thérapeutique sont le captopril, l'énalapril, et le ramipril. Ils sont considérés soit seul en monothérapie soit en association avec d'autres antihypertenseurs comme les diurétiques ou les antagonistes calciques (79).

L'inhibiteur de l'enzyme de conversion intervient pour stopper le processus de formation de l'angiotensine II, ce dernier provoque la constriction des vaisseaux sanguins. Ainsi une diminution de la concentration de l'angiotensine II dans le sang se traduit par une vasodilatation, une baisse de la tension artérielle et une diminution du travail fourni par le cœur ((80).

Ils augmentent les concentrations de bradykinine (d'où une augmentation de la biosynthèse de prostaglandines bradykinine dépendantes)

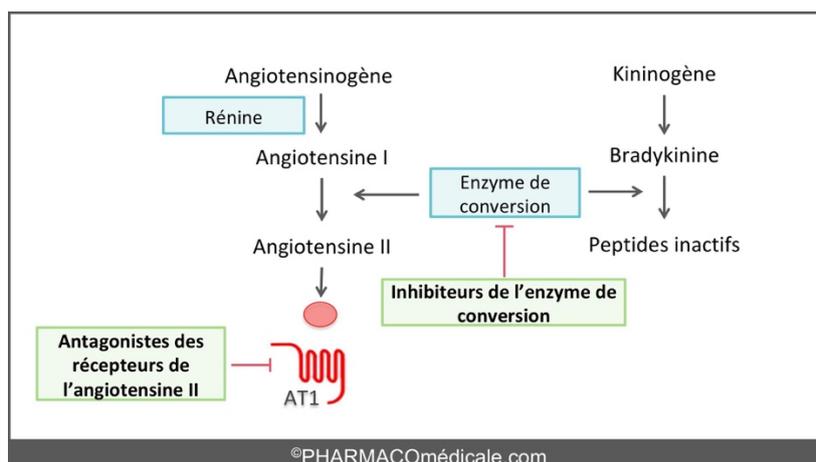


Figure 14: Le mécanisme d'action des IEC (81)

1.5.2 Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2) :

Cette classe de médicaments représente la classe thérapeutique la plus récente dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Ils agissent en bloquant les récepteurs AT1 de l'angiotensine 2, par interférence avec le système rénine-angiotensine, ils réduisent ou inhibent la constriction des vaisseaux responsables de la hausse tensionnelle.

Ils peuvent être utilisés seuls, ou en association avec un diurétique(82). Par voie de conséquence, ces médicaments vont favoriser la vasodilatation et donc faire baisser la tension artérielle(82).

Les molécules les plus utilisés sont : Candésartan et Candésartancilexétel, Éprosartan ,Irbésartan , Losartan , Olmésartan , Telmisartan et le valsartan(83)

(84)

1.5.3 Les bêtabloquants :

Les bêta-bloquants constituent une famille hétérogène d'antagonistes compétitifs spécifiques des récepteurs β -adrénergiques, Les récepteurs β -adrénergiques se séparent en trois grands types: β_1 , β_2 et β_3 (85).

Les β -bloquants sont indiqués en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle et le traitement des coronaropathies (angor stable, syndromes coronaires aigus).

Ces 2 indications reposent sur leurs effets inotrope et chronotrope négatifs. Ils sont associés à une diminution du débit et du travail cardiaque, ce qui diminue les besoins myocardiques en oxygène, bénéfiques dans la maladie coronarienne, et sont également associés à une diminution de la pression artérielle(86) .

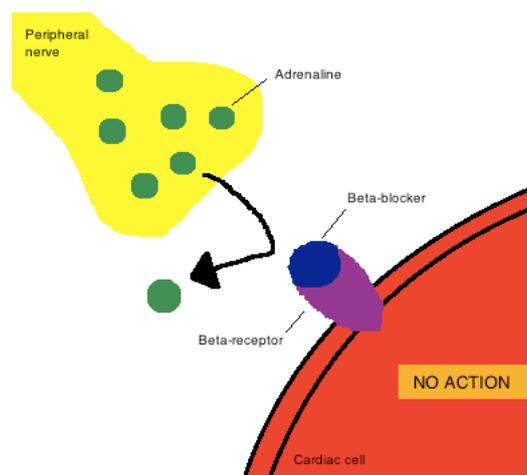


Figure 15 : Le mécanisme d'action des β -bloquant et l'inhibition des catécholamines(87).

Les β -bloquants peuvent être classés en fonction de leurs propriétés pharmacodynamiques :

- Sélectivité pour le récepteur β_1 -adrénergique appelée parfois "cardio-sélectivité"
- Activité sympathomimétique intrinsèque ou agoniste partiel
- Effet "stabilisant de membrane" (85).

Tableau 3 : L'action des bêta -bloquants (88) .

Tissus et récepteurs	Effets du blocage des récepteurs par un β -bloquant
Vaisseaux : β_2	Vasoconstriction => des effets secondaires vasculaires peuvent apparaître : risque de vasoconstriction périphérique (syndrome de Raynaud).
Bronches : β_2	Bronchoconstriction => des troubles respiratoires peuvent apparaître (asthme...)
Cœur : β_1	Inotrope négatif (la force de contraction cardiaque diminue) Chronotrope négatif (la fréquence cardiaque diminue) => la pression artérielle diminue
Rein : β_1	↓ sécrétion de rénine=> formation angiotensine II => la pression artérielle diminue
Œil : β_2	↓ sécrétion humeur aqueuse=> la pression intra-oculaire diminue
Muscle squelettique : β_2	↓ tremblements

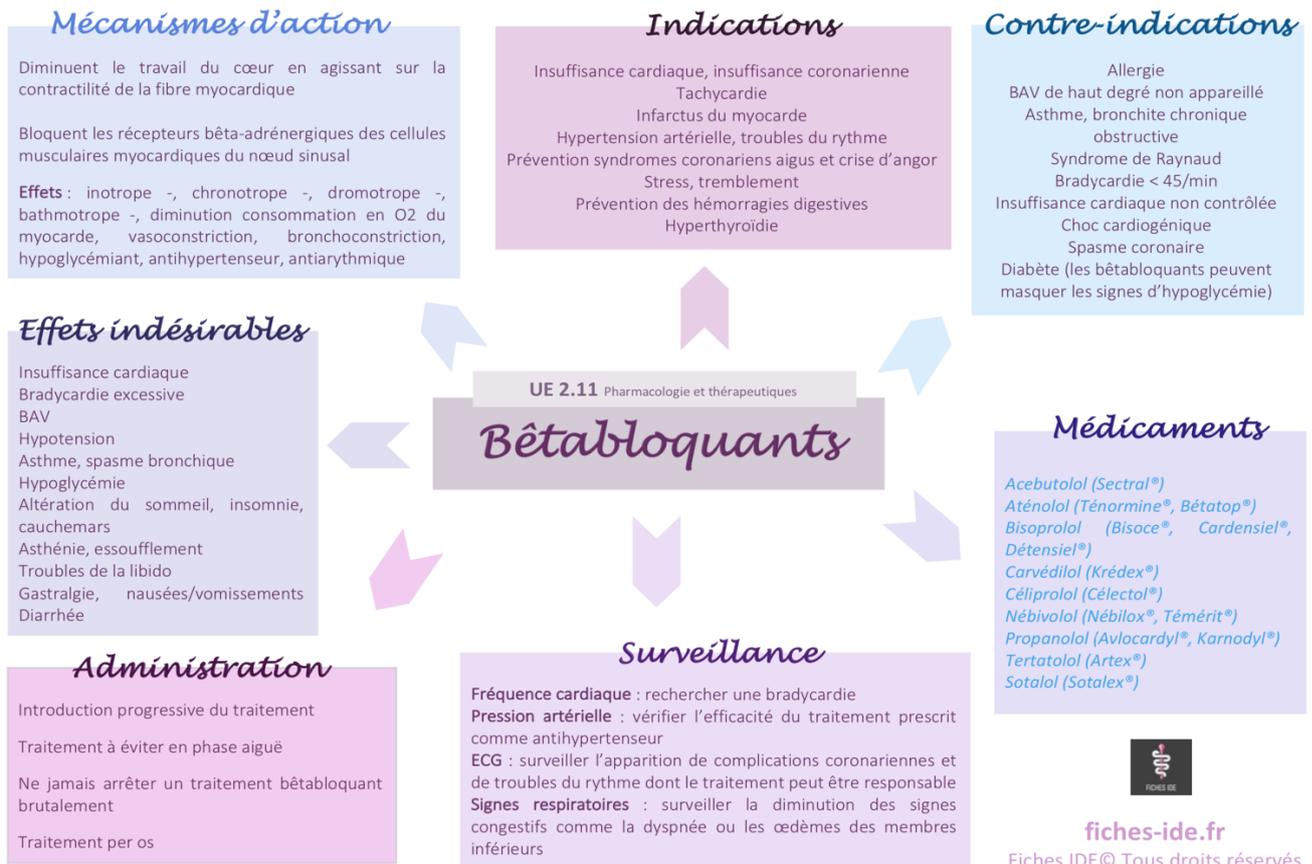


Figure 16: Résumé sur les bêtabloquants (89)

1.5.4 Les inhibiteurs calciques (IC):

Les inhibiteurs des canaux calciques servent à maîtriser l'hypertension artérielle les douleurs thoraciques ainsi que l'arythmie. Ce sont des vasodilatateurs, ils dilatent les vaisseaux sanguins en favorisant leur relâchement.(90)

Ils agissent au niveau des canaux calciques voltage-dépendants en freinant l'entrée de calcium dans les cellules musculaires lisses vasculaires et les cardiomyocytes(91).

Les inhibiteurs calciques sont répartis en deux grands groupes :Les médicaments à effets sélectifs vasculaires prédominants (dihydropyridines) et Les médicaments ayant des effets vasculaires et cardiaques (vérapamil et diltiazem)(91).

Tableau 4: Les inhibiteurs calciques (92)

Les antagonistes calciques

Phénylalkylamines	Verapamil	Le vérapamil diminue aussi bien la fréquence, la contractilité et la conductibilité cardiaques que la contraction des muscles lisses vasculaires	
Benzothiazepines	Diltiazem	Le diltiazem a des effets intermédiaires entre ceux du vérapamil et ceux des dihydropyridines	
Dihydropyridines	1 ^{ère} génération	Nifédipine	Les dihydropyridines ont surtout un effet vasodilatateur et moins d'effet sur le cœur
	2 ^{ème} génération	Isradipine Felodipine	
	3 ^{ème} génération	Amlodipine Lercanidipine Nitrendipine Lacidipine	

1.5.5 Les diurétiques :

Les diurétiques sont des molécules qui augmentent la natriurèse par inhibition de la réabsorption tubulaire du sodium. Ils sont désignés sous le nom de natriurétiques ou encore salidiurétiques.

CHAPITRE III : Les diurétiques

1 Définition :

Les diurétiques sont des médicaments qui ont en commun la propriété d'augmenter l'élimination du sodium (Na^+) et de l'eau par le rein, et ceci en inhibant la réabsorption rénale du sodium(93).

Les diurétiques font partie des médicaments les plus prescrits pour traiter les hypertensions artérielles (HTA) et les états œdémateux(93)(94).

2 Rappel physiologique :

Le néphron, unité fonctionnelle du rein, remplit trois fonctions essentielles: filtration glomérulaire, réabsorption et sécrétion tubulaires(95).

Le filtre glomérulaire normal est perméable à toutes les molécules dont le poids moléculaire est inférieur à 68 000 Dalton. La filtration est un phénomène passif qui dépend de la concentration des constituants de part et d'autre du filtre, ainsi que du débit sanguin. Le volume sanguin filtré par les reins est de 125 à 130 ml/min, soit 180 l/24 h alors que l'élimination urinaire normale est d'environ 1 ml/minute soit 1,5 l par 24 h(96).

Au niveau du néphron, 99% du Na^+ filtré est réabsorbé en 4 points:

- Tube contourné proximal : la partie la plus longue du tube, ayant une grande surface d'échange, il y a une réabsorption active du Na^+ présent à forte concentration (environ 65% du Na^+ filtré y est réabsorbé). Les mécanismes impliqués sont, notamment, le Co-transport Na^+ /substrat et l'échange Na^+/H^+ . Le potassium (K^+) y est également réabsorbé mais il est présent à une concentration beaucoup plus faible que le Na^+ . Cette réabsorption active entraîne une réabsorption passive de l'eau(94).
- L'anse de Henlé : il y a réabsorption passive de l'eau au niveau de la branche descendante, et une réabsorption active de sodium, potassium et chlorure par le Co-transport $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ au niveau de la branche ascendante (partie large de l'anse de Henlé qui n'est pas perméable à l'eau et est appelée segment de dilution). Environ 25% du sodium filtré est réabsorbé à ce niveau(94).
- Tube contourné distal : dans la partie initiale, il y a réabsorption de sodium par le Co-transport Na^+/Cl^- , près de 8% du sodium y est réabsorbé. Dans la deuxième partie, il y a réabsorption du Na^+ , qui est favorisée par l'aldostérone(94).

- Tube collecteur : (1% du Na^+ est réabsorbé) l'entrée du Na^+ dans la cellule principale du tube collecteur est médiée par un canal Na^+ gradient dépendant(96).

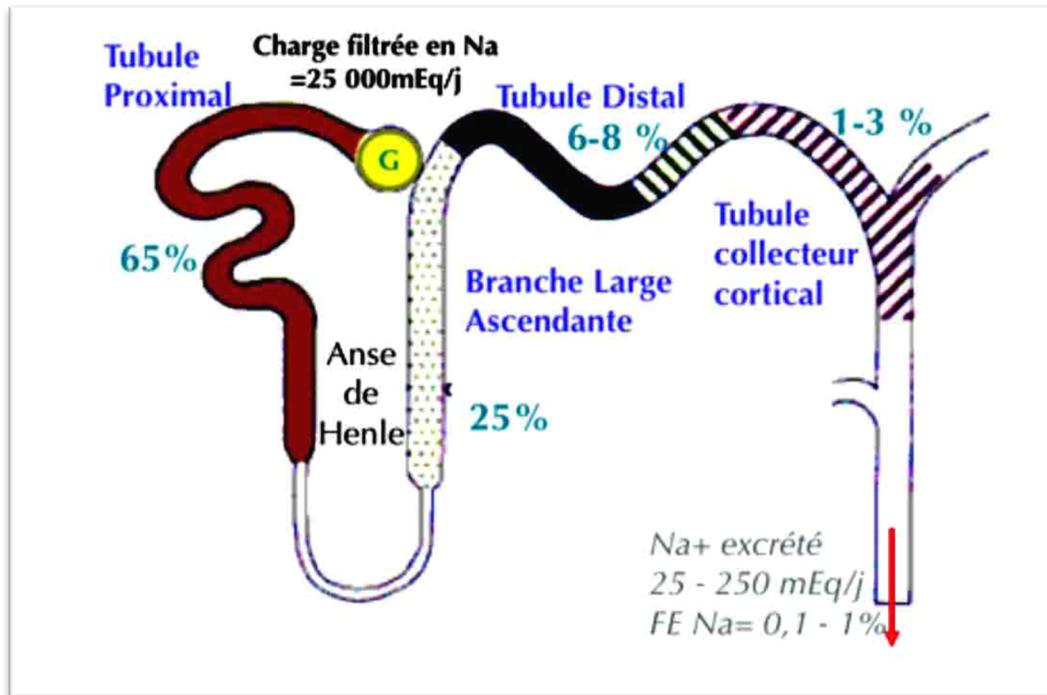


Figure 17 : Sites de la réabsorption du sodium(97)

Mécanisme de transport du sodium : il s'agit d'un processus qui se déroule en deux étapes(98) :

1. Passage du Na^+ de la lumière tubulaire vers la cellule à travers un canal Na^+ ou un transporteur Na^+ présent dans la membrane apicale(98).
2. Transfert du Na^+ à travers la membrane baso-latérale via une pompe Na^+/K^+ -ATPase dépendante(98).

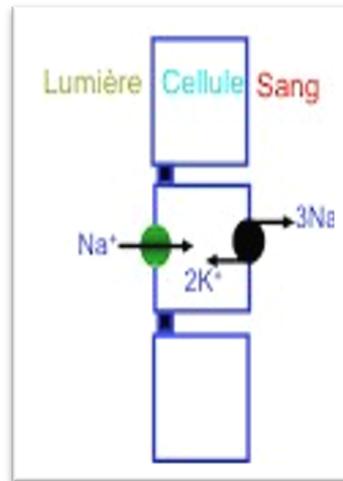


Figure 18 : mécanisme de réabsorption du sodium dans le tubule rénale(5)

3 Classification et mécanismes d'action des diurétiques :

A l'exception des antagonistes de l'aldostérone, dont l'action est intracellulaire, l'action des diurétiques est le plus souvent luminale. On note que les inhibiteurs de l'anhydrase carboniques ont des sites d'action à la fois luminales et intracellulaires. Les diurétiques ont accès à la partie luminale par moyen de la filtration glomérulaire et aussi par des systèmes de sécrétion ioniques situés dans le tube proximal. Ils agissent principalement en inhibant l'un des mécanismes de réabsorption tubulaire active du sodium(99).

Chaque segment du tubule rénale a un mécanisme d'entrée du sodium unique, et la possibilité d'inhiber spécifiquement cette étape différencie 4 classes de diurétiques(93):

- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique qui agissent sur le tube proximal(99).
- Les diurétiques de l'anse qui agissent au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé(99).
- Les diurétiques thiazidiques qui agissent au niveau de la portion initiale du tube distal(99).
- Les anti-aldostérones et les bloqueurs du canal sodique qui agissent au niveau du tube collecteur(99).

3.1 Diurétiques de l'anse :

Ils inhibent directement la réabsorption de Na^+ , K^+ et Cl^- par compétition avec le site Cl^- du Co-transporteur. Ils permettent ainsi une excrétion de 20 à 25 % du sodium filtré, pouvant provoquer ainsi une hyponatrémie et une hypokaliémie(94).

Ces diurétiques ont également une action importante sur l'élimination du calcium (Ca^{2+}) et du magnésium (Mg^{2+}), car, l'inhibition de la réabsorption de NaCl entraîne l'inhibition de la réabsorption du Ca^{2+} et du Mg^{2+} (par augmentation de l'électronégativité sur la lumière tubulaire, ce qui empêche leur passage trans-cellulaire) conduisant ainsi à une hypocalcémie et une hypomagnésémie(93).

Ils ont aussi une autre cible au niveau de la branche descendante, où ils inhibent la réabsorption d'eau provoquant une hypovolémie.

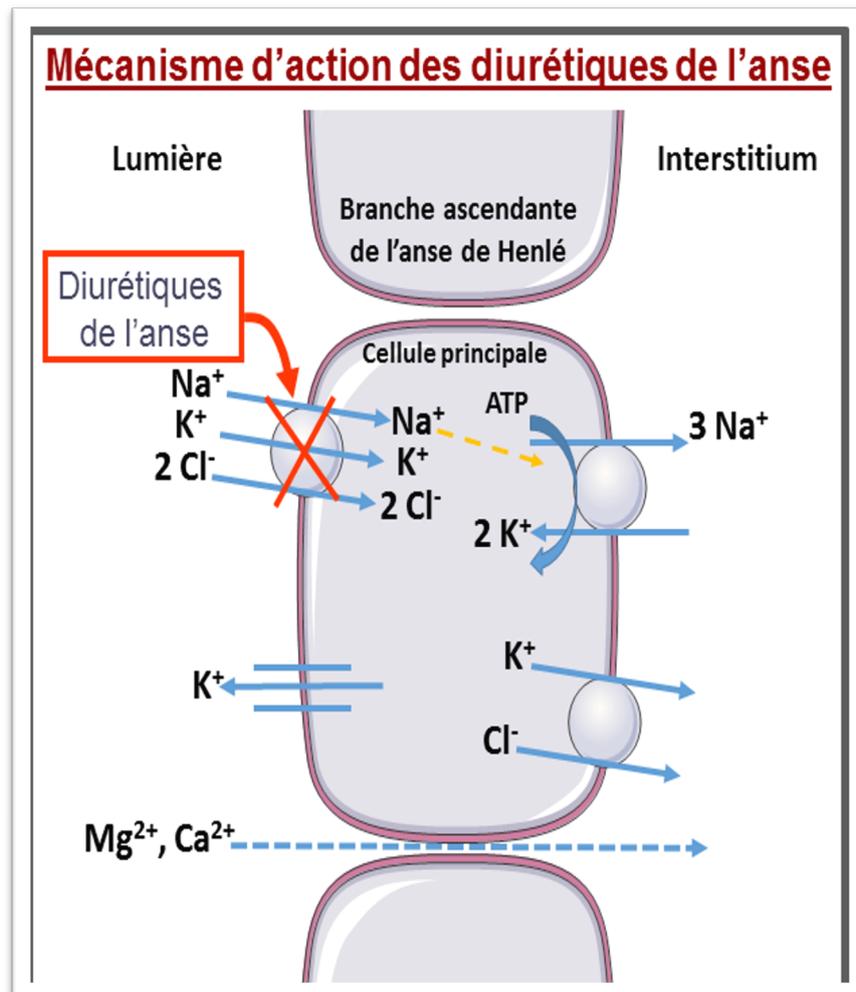


Figure 19: Mécanisme d'action des diurétiques de l'anse(100)

3.2 Diurétiques thiazidiques :

Ils sont responsables de l'inhibition du co-transporteur Na^+/Cl^- dans le tube contourné distal, et donc l'inhibition de la sécrétion du Ca^{2+} (101).

L'augmentation de la natriurèse s'accompagne d'une augmentation proportionnelle de la kaliurèse et de la chlorurie, mais d'une diminution de l'excrétion du calcium, ils peuvent donc provoquer une hypercalcémie, une hyponatrémie et une hypokaliémie(102).

Leur effet est faible ; ils permettent une excrétion de 5 à 10 % du sodium filtré(93).

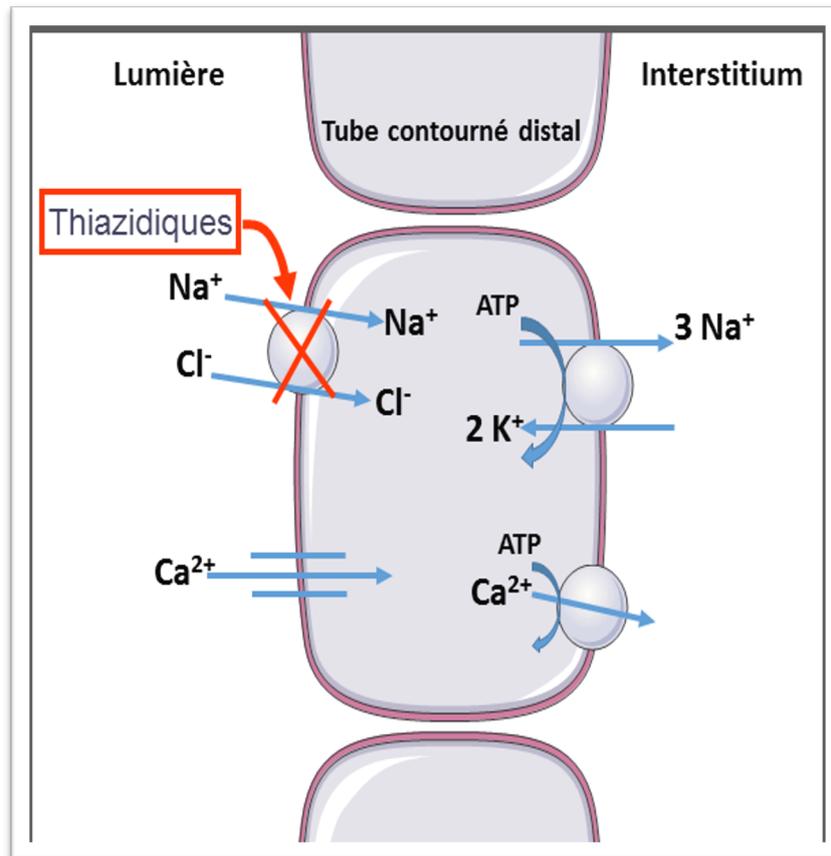


Figure20 : Mécanisme d'action des thiazidiques(103)

3.3 Diurétiques épargnant le potassium :

3.3.1 Diurétiques anti-aldostérone :

Ce sont des analogues structuraux de l'aldostérone (ce dernier augmente le nombre de canaux sodés et de pompes Na/K-ATP ase dépendantes)(93).

Ils s'opposent à l'action de l'aldostérone en entrant en compétition avec le récepteur intracytosolique aux minéralocorticoïdes(94). Donc, il n'y aura pas de réabsorption du Na⁺ ni de sécrétion du K⁺ d'où une hyponatrémie et une hyperkaliémie.

L'effet natriurétique est faible (1 à 3%).Ils sont surtout utilisés en combinaison avec les thiazidiques pour prévenir la fuite urinaire de K(101).

3.3.2 Diurétiques distaux bloqueurs du canal sodique :

Ils ont une action tubulaire directe en bloquant le canal sodé épithélial, sans agir sur le récepteur potassique, ils peuvent donc provoquer une hyponatrémie et une hyperkaliémie(93).

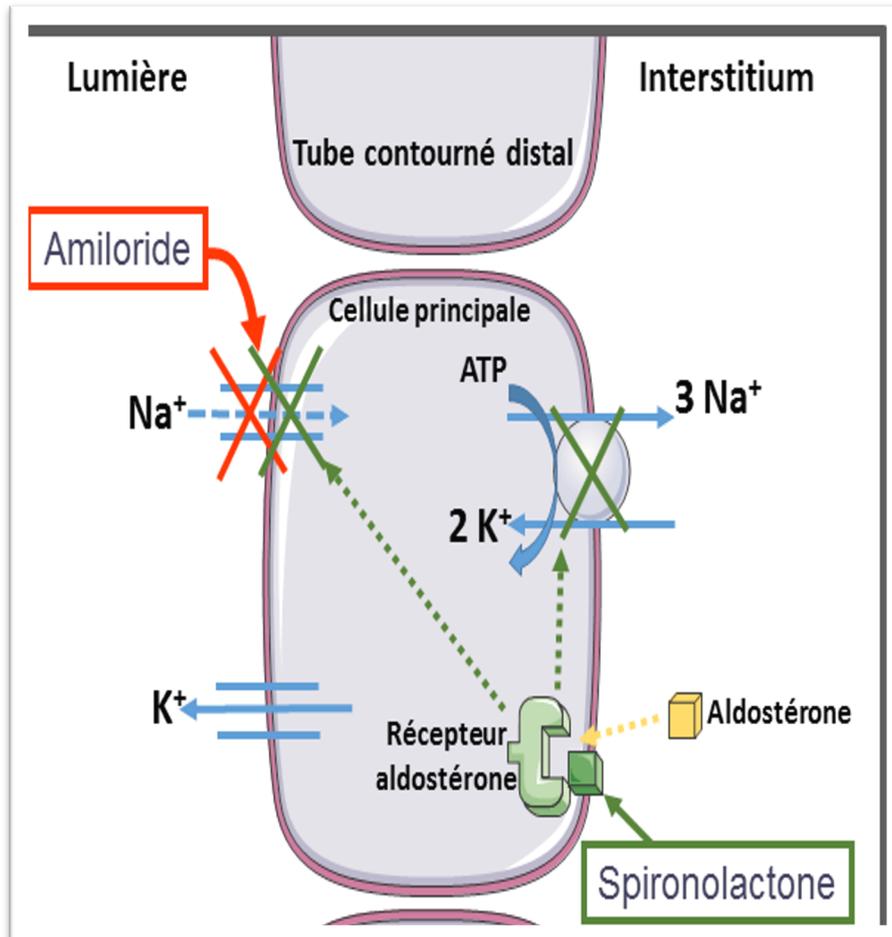


Figure 21 : Mécanisme d'action des diurétiques épargnants le K⁺(104)

3.4 Diurétiques proximaux :

Ils ne sont pas utilisés dans le traitement de l'HTA et des œdèmes(105).

3.4.1 Diurétique osmotique : le mannitol

C'est une substance librement filtrée par le glomérule, et qui n'est pas réabsorbée par le tubule rénal(106).

Il agit au niveau du tube contourné proximal. En temps normal, l'eau présente dans la lumière tubulaire; est réabsorbée vers le secteur sanguin. En présence du mannitol, l'osmolarité tubulaire est élevée, ce qui piège l'eau dans la lumière tubulaire, et inhibe sa réabsorption(107).

Le mannitol est administré en perfusion intraveineuse (IV) à la concentration de 10 à 25 %, car il n'est pas absorbé par le tube digestif(107).

Il a deux indications :

- Diminuer la pression intracrânienne et la masse liquidienne cérébrale avant intervention neurochirurgicale.
- Diminuer la pression intraoculaire en cas de traitement du glaucome ou intervention chirurgicale sur l'œil(107).

3.4.2 Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique :

L'anhydrase carbonique présente au niveau du tubule rénal, est une métalloprotéine à Zinc activant l'hydratation du CO₂ en acide carbonique selon la réaction suivante:



Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ont un effet diurétique lorsque l'inhibition atteint 99% de l'activité de l'enzyme, ce qui diminue la concentration des ions CO₃H⁻ et H⁺.

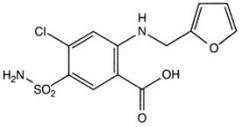
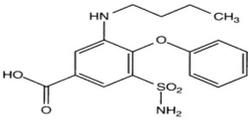
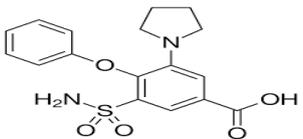
Cette inhibition conduit à l'élimination urinaire de bicarbonate et de potassium éliminé à la place des protons (il y a compétition entre l'ion K⁺ et l'ion H⁺ pour être sécrétés dans la lumière du tubule en échange du sodium) et l'urine devient très alcaline. L'élimination urinaire de chlorure diminue au détriment de l'élimination de bicarbonate. L'élimination urinaire du sodium augmente modérément. L'alcalinisation des urines s'accompagne d'une acidification du plasma par perte de bicarbonate.

Parmi les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique qui ont été commercialisés comme diurétiques, l'acétazolamide est le seul encore utilisé en thérapeutique non comme diurétique, mais dans des indications particulières :

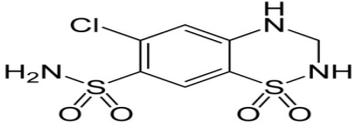
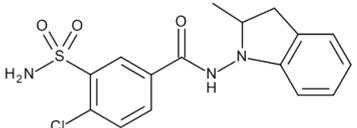
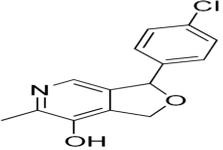
- Glaucome chronique, car il diminue la sécrétion de l'humeur aqueuse.
- Mal des montagnes, car il diminue la formation de liquide céphalorachidien au niveau des plexus choroïdes et améliore la ventilation pulmonaire par abaissement du pH plasmatique et par augmentation de la sensibilité des chémorécepteurs à l'hypoxie.
- Certaines épilepsies rebelles, peut-être par conservation des ions Cl⁻.
- Certaines hypercapnies en favorisant l'acidification du plasma(108).

4 Molécules :

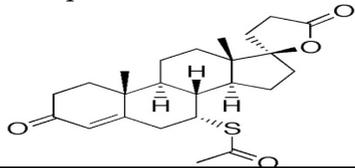
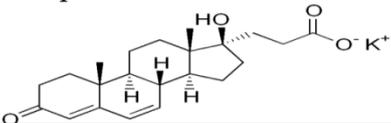
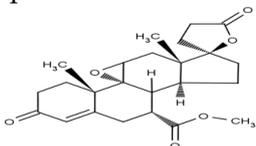
- Diurétiques de l'anse de Henlé :

Tableau 5: Diurétiques de l'anse de Henlé. DCI : dénomination commune internationales, Cp : comprimé, GEL : gélule, iv: intraveineuse.		
DCI	SPECIALITE	DOSAGE
<ul style="list-style-type: none"> • Furosémide 	<ul style="list-style-type: none"> • Lasilix[®] 	<ul style="list-style-type: none"> • Cp 20 mg • Cp 40 mg • Gel LP 60 mg • Forme injectable iv
<ul style="list-style-type: none"> • Bumétanide 	<ul style="list-style-type: none"> • Burinex[®] 	<ul style="list-style-type: none"> • Cp 1 mg • Cp 5 mg • Forme injectable iv
<ul style="list-style-type: none"> • Pirétanide 	<ul style="list-style-type: none"> • Eurélix[®] 	<ul style="list-style-type: none"> • Cp 6 mg

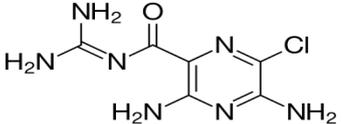
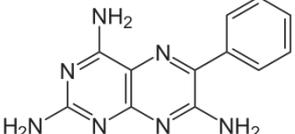
- Diurétiques thiazidiques :

Tableau 6 : diurétiques thiazidiques.		
DCI	SPECIALITE	DOSAGE
<ul style="list-style-type: none"> • Hydrochlorothiazide 	<ul style="list-style-type: none"> • Esidrex[®] 	<ul style="list-style-type: none"> • Cp 25 mg
<ul style="list-style-type: none"> • Indapamide 	<ul style="list-style-type: none"> • Fludex[®] 	<ul style="list-style-type: none"> • Cp 1,5 mg
<ul style="list-style-type: none"> • Ciclétanin 	<ul style="list-style-type: none"> • Tenstaten[®] 	<ul style="list-style-type: none"> • Gel 50 mg

- Anti-aldostérone :

Tableau 7: Diurétiques anti-aldostérone.		
DCI	SPECIALITE	DOSAGE
<ul style="list-style-type: none"> • Spironolactone 	<ul style="list-style-type: none"> • Aldactone® 	<ul style="list-style-type: none"> • Cp 50 mg • Cp 75 mg
<ul style="list-style-type: none"> • Canrénoate de potassium 	<ul style="list-style-type: none"> • Soludactone® 	<ul style="list-style-type: none"> • Forme injectable i.v 100 mg, 200 mg
<ul style="list-style-type: none"> • Eplérénone 	<ul style="list-style-type: none"> • Inspra® 	<ul style="list-style-type: none"> • Cp 25 mg • Cp 50 mg

- Bloqueurs du canal sodique:

Tableau 8 : Diurétiques bloqueurs du canal sodique.		
DCI	SPECIALITE	DOSAGE
<ul style="list-style-type: none"> • Amiloride 	<ul style="list-style-type: none"> • Modamide® 	<ul style="list-style-type: none"> • Cp 5 mg
<ul style="list-style-type: none"> • Triamtérène 	<ul style="list-style-type: none"> • Triamtérène® 	<ul style="list-style-type: none"> • Cp 100 mg, 200 mg

5 Pharmacologie des diurétiques :

La biodisponibilité des diurétiques par voie orale est variable en fonction de la molécule et peut diminuer significativement dans les situations cliniques associées à une hypervolémie, notamment dans l'insuffisance cardiaque(102).

Les demi-vies sont également différentes selon le diurétique, et ont tendance à augmenter d'un facteur de 1,5 à 2 selon les comorbidités(102).

Tableau 9 : des caractéristique pharmacologiques de principaux diurétiques(109)

Classe de diurétiques	Biodisponibilité orale (%)	Demi-vie d'élimination (h)	Voie d'élimination principale
Anse			
Furosémide	50 (10-100)	1,5-2	Rénale
Torasémide	80-100	3-4	Hépatique
Thiazide (-like)			
Hydrochlorothiazide	65-75	2,5	Rénale
Chlortalidone	64	24-55	Rénale
Indapamide	93	15-25	Hépatique
Métolazone	Données insuffisantes	8-10	Rénale
Distal			
Spironolactone	> 90	1,5	Métabolites actifs
Métabolites actifs de la spironolactone	-	> 15	Rénale et biliaire
Eplérénone	69	4-6	Hépatique
Amiloride	Données insuffisantes	17-26	Rénale et digestive

Tous les diurétiques ont une courbe dose-réponse similaire, sigmoïde, avec un déplacement latéral en fonction de la molécule. Cette courbe implique donc un effet seuil (quantité de diurétiques en dessous de laquelle il n'y pas ou peu de réponse natriurétique) et un effet plateau (dose au-delà de laquelle la réponse restera la même, quelle que soit l'augmentation). Cette courbe peut être modifiée en fonction des comorbidités. Il convient donc de titrer les diurétiques chez chaque patient jusqu'à une réponse optimale(102).

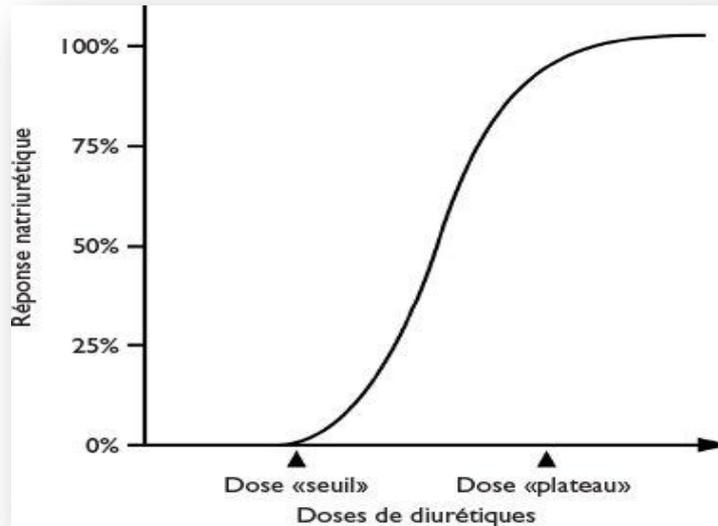


Figure 22 : courbe qui présente la variation de la réponse natriurétique en fonction des doses de diurétiques(110)

6 Indications des diurétiques :

- **Insuffisance cardiaque :**

Le traitement de la rétention hydrosodée de l'insuffisance cardiaque fait appel à un diurétique de l'anse auquel peut être associé un thiazidique en cas d'œdèmes réfractaires(93).

L'effet bénéfique des diurétiques a été renforcé par la démonstration que la spironolactone à la dose de 25-50 mg/jour améliore la survie des patients ayant une insuffisance cardiaque évoluée. Cet effet est probablement lié aux propriétés d'épargne potassique et anti-fibrosante de la spironolactone. L'éplérénone, plus récemment introduite, permettrait des bénéfices analogues avec des effets secondaires (gynécomastie, impuissance...) moindres(93).

- **Hypertension artérielle :**

L'efficacité des diurétiques pour prévenir les complications cardiaques et vasculaires de l'HTA a été parfaitement démontrée par de multiples essais de prévention. Les thiazidiques figurent au rang des quatre classes médicamenteuses recommandées (ANAES, grade A) pour une utilisation en première intention dans l'HTA commune.

Pour traiter l'HTA, la posologie d'hydrochlorothiazide préconisée est de 12,5 à 25 mg/jour. Il est nécessaire de surveiller la kaliémie.

Les associations préférentielles sont les diurétiques épargneurs de potassium et les bloqueurs du système rénine angiotensine-aldostérone (inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine2 (ARA2))(93).

Cas particuliers:

- En cas d'hyperaldostéronisme primaire non chirurgical, la spironolactone est le traitement évident de l'hypertension(102).
- En cas d'insuffisance rénale chronique, les thiazidiques sont peu efficaces, et les épargneurs de potassium sont dangereux (hyperkaliémie). Les diurétiques de l'anse sont les seuls utilisés, à doses adaptées selon le degré d'insuffisance rénale (furosémide: 40 à 500 mg/jour)(93)(102).

6.1 Autres indications :

- **États de rétention sodée :**

Décompensation œdémato-ascitique du cirrhotique(9).

Syndrome néphrotique(93).

Sont utilisés préférentiellement les diurétiques de l'anse auquel peut être associée la spironolactone(93).

- **Hypercalcémie majeure :**

Indication actuellement rare du furosémide(12).

Nécessité d'une réhydratation parfaite et d'une surveillance clinique et biologique très attentive (la diurèse induite doit être très abondante pour que le traitement soit efficace)(93).

- **Lithiase urinaire récidivante avec hypercalciurie idiopathique :**

Les diurétiques thiazidiques augmentent la réabsorption rénale de calcium et sont donc hypocalciurants(110).

- **Glaucome :**

L'acétazolamide est largement utilisé dans le traitement du glaucome chronique(109).

7 Effets secondaires des diurétiques:

7.1 Accidents hydro-électrolytiques :

7.1.1 Hypokaliémie :

L'effet hypokaliémiant est surtout observé avec les diurétiques proximaux, les diurétiques de l'anse et à un moindre degré les thiazidiques. Sous traitement par les thiazidiques la kaliémie ne s'abaisse que discrètement(93).

Les sujets exposés au risque d'hypokaliémie sont ceux dont les apports sodés sont élevés (échanges Na-K dans le tube collecteur) et présentant un hyperaldostéronisme (primaire ou secondaire)(93).

Nécessite une surveillance de l'ionogramme sanguin à 15 jours et 1 mois après l'introduction du traitement puis tous les 6 mois à 1 an(111).

Traitement : augmentation des apports alimentaires, administration de gélules de potassium ou adjonction d'un diurétique épargneur de potassium(109).

7.1.2 Hyponatrémie :

Les diurétiques peuvent favoriser les hyponatrémies (par déplétion) notamment en cas de régime désodé strict chez les sujets âgés(19).

Pathologies associées favorisant l'hyponatrémie (par dilution) : insuffisance cardiaque, cirrhose hépatique(102).

Il est parfois nécessaire d'interrompre le traitement diurétique afin de traiter l'hyponatrémie et de mettre en place une restriction hydrique s'il existe une part d'hyponatrémie de dilution(18).

7.1.3 Déshydratation :

Particulièrement fréquente chez les sujets âgés.

Peut être favorisée par les diarrhées, les vomissements, et les périodes de fortes chaleurs.

Peut entraîner une insuffisance rénale aiguë d'origine fonctionnelle(102).

7.1.4 Hyper-kaliémie : (les diurétiques épargnants le K⁺)

Elle est beaucoup plus menaçante que l'hypokaliémie, car elle peut entraîner des bradycardies sévères et des troubles du rythme ventriculaire.

Elle est favorisée par l'administration conjointe d'un IEC ou d'un ARA2 et par l'insuffisance rénale.

Elle nécessite une surveillance régulière de l'ionogramme sanguin(111).

7.1.5 Hypomagnésémie :

Elle s'observe essentiellement sous diurétiques de l'anse, et à un moindre degré après prise de thiazidiques(17).

7.2 Effets métaboliques :

7.2.1 Alcalose métabolique :

Ça concerne les diurétiques de l'anse et les thiazidiques (hypokaliémant).

Par augmentation de l'excrétion des ions proton (H⁺), car les protons et le potassium se suivent.

7.2.2 Acidose métabolique :

Concerne les diurétiques épargnants le K⁺, par diminution de l'excrétion des H⁺.

7.2.3 Hyper-uricémie :

Ça concerne les diurétiques de l'anse et les thiazidiques, et ceci, par diminution de l'excrétion rénale de l'acide urique (AU) et par hémococoncentration, ce qui favorise la survenue d'épisodes de crises de goutte aigue.

7.3 Autres effets secondaires :

- Gynécomastie chez l'homme et troubles des règles chez la femme sous spironolactone : par activation des récepteurs progestérone et testostérone par manque de sélectivité(93).
- Ototoxicité dose-dépendante sous diurétiques de l'anse, habituellement réversible à l'arrêt du traitement, affectant en priorité les patients insuffisants rénaux(19).

8 Interactions médicamenteuses :

- Les diurétiques diminuent la clairance rénale du lithium, ils doivent donc être évités chez les patients traités par lithium(18).
- L'association des diurétiques thiazidiques ou des diurétiques de l'anse avec un autre traitement hypokaliémiant (laxatifs) doit faire renforcer la surveillance de la kaliémie(111).
- L'association diurétique épargnant le potassium et inhibiteur de l'enzyme de conversion n'est pas contre-indiquée mais doit faire renforcer la surveillance de la kaliémie(102).
- L'utilisation des diurétiques chez la femme enceinte est contre-indiquée, plus pour le risque d'hypovolémie et de réduction du volume du liquide amniotique que pour un risque tératogène.

***CHAPITRE IV : Les
antihypertenseurs et
l'hyper uricémie***

1 Relation entre hyperuricémie et hypertension :

Plusieurs études ont montré que l'hyperuricémie est fortement associée à l'hypertension artérielle(112). Ainsi,on retrouve un taux élevé d'AU chez 25% des patients hypertendus non traités, chez 50% des patients hypertendus traités par diurétiques et chez 75% des patients présentant une hypertension maligne(113).

Dans une étude de cohorte transversale concernant les effets des antihypertenseurs sur le métabolisme de l'AU(100), les patients ont reçu un bêtabloquant, un diurétique, un antagoniste du calcium, un IEC, un alpha bloquant et un placebo(115). Le taux sérique d'AU était significativement plus élevé chez les patients traités avec des diurétiques, des bêtabloquants ou alpha-1, que chez les patients traités sans ces médicaments.

Il n'y avait pas de différence importante dans les taux sériques d'AU entre les patients traités avec et sans, IEC, ARA2(excluant losartan), ou AC(116).

Puisque de nombreux patients ont reçu une bithérapie antihypertensive, le taux sérique de l'AU dépendait du nombre de médicament pris, la valeur d'AU était plus élevée chez les patients avec plus de 2 antihypertenseurs(116).

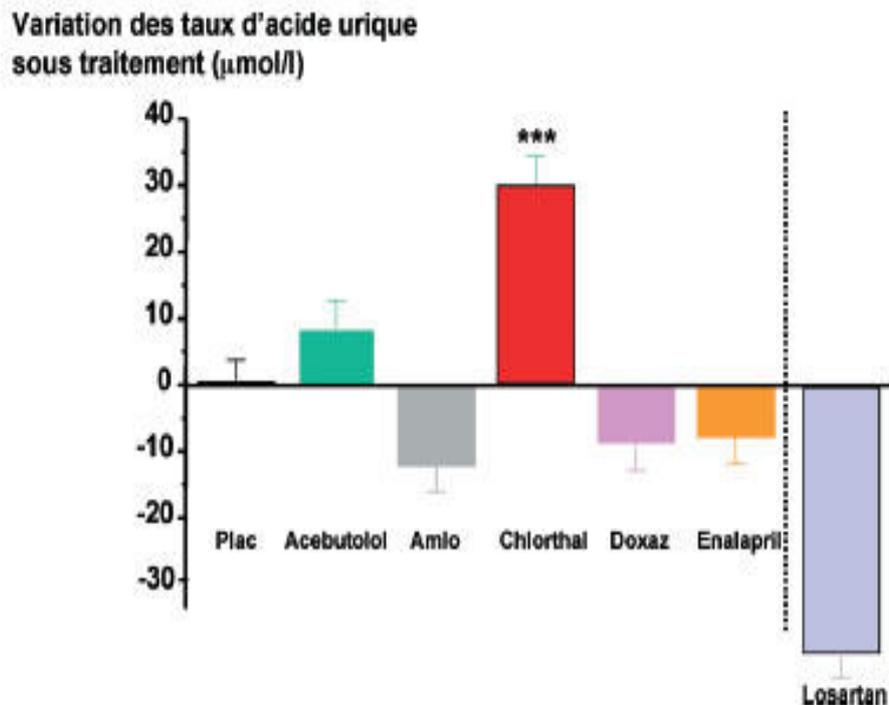


Figure 23: L'effet de différents antihypertenseurs sur le taux sérique de l'acide urique(117)

Tableau 10 : Résumé des effets des antihypertenseurs sur le taux sérique d'acide urique (117).

Anti-hypertenseurs	Effet sur le taux sérique d'acide urique	Commentaires
Diurétiques	↑ ↑	Effet en quelques jours, réversible à l'arrêt du traitement
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	→ ou ↓	Diminuent l'AU de façon modérée (environ 10%)
IEC + diurétiques	↑	L'association provoque une élévation modérée du SUA
Antagonistes de l'angiotensine II	→	Pas d'effet sur le SUA
Losartan (Cosaar [®])	↓ ↓	Le losartan est le seul antagoniste qui diminue efficacement le SUA (-30%)
Losartan + diurétiques	→	Le losartan contrecarre l'effet des diurétiques
Antagonistes du calcium	→ ou ↓	Tester pour l'amlodipine et le diltiazem Effet modéré (10%)
Béta-bloquants	→ ou ↑	Effet modeste (5-10%)
Béta-bloquants + diurétiques	↑ ↑	L'association augmente l'AU

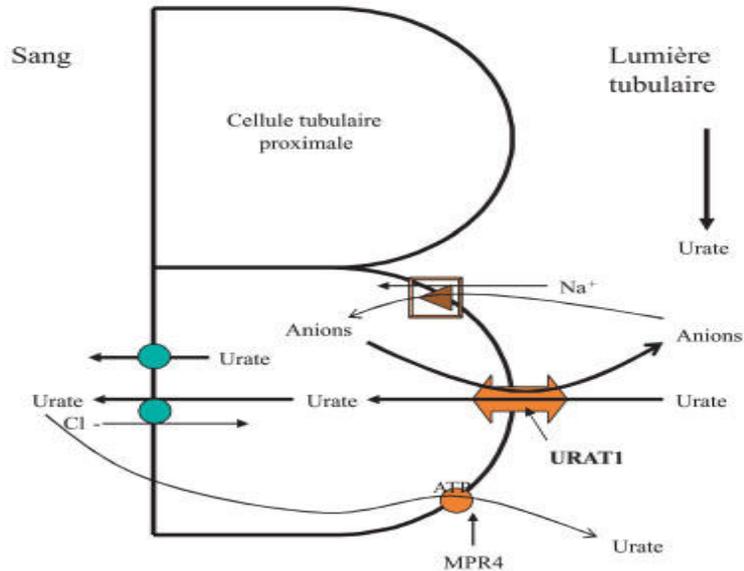
1.1 Les effets des antihypertenseurs sur l'acide urique :

1.1.1 Les diurétiques :

Les diurétiques favorisent la réabsorption nette des urates et contribuent à l'élévation du taux d'AU. Cette élévation survient quelques jours après le début du traitement et est dose dépendante. L'augmentation du taux d'AU sanguin s'explique par la réabsorption conjointe du Na⁺ filtré et des anions urates au niveau du tubule proximal pour compenser la perte distale de sodium induite par les diurétiques. Même pendant un traitement prolongé, l'effet des diurétiques sur l'AU reste inchangé.

Cet effet débute déjà à des doses réduites comme 12,5 mg d'Hydrochlorothiazide, 1,25 mg d'Indapamide, ou 2,5 mg de Torasémide. L'hyperuricémie disparaît à l'arrêt du traitement(118).

Les diurétiques communément utilisés comme le furosémide (Lasix®), le torasémide (Torem®) ou l'hydrochlorothiazide diminuent l'excrétion rénale d'acide urique et favorisent la survenue d'épisodes de crises de goutte aiguës(117).



Dans le tubule proximal rénal, l'urate arrive, soit filtré par le glomérule, soit sécrété par le transporteur MPR4. Une grande partie des urates qui se trouvent dans la lumière du tubule rénal est réabsorbée au niveau apical par le transporteur URATI. Ce transporteur conduit l'urate dans la cellule en échange d'un anion produit par le métabolisme.

Les urates retournent dans le sang au niveau basolatéral par diffusion ou en échange d'anions.

Plusieurs médicaments agissent sur le transporteur URATI qui joue un rôle essentiel dans la régulation du taux sérique d'acide urique.

Figure24: Transport des urates dans le tubule proximal(117).

1.1.2 Les alpha- et bêtabloquants :

Les bêtabloquants (aténolol, propranolol, métoprolol et timolol) sont connus pour produire une augmentation très modeste des taux d'acide urique. Dans une étude où les patients hypertendus étaient traités avec 50 ou 100 mg d'aténolol par jour, la concentration sérique moyenne d'AU s'est élevée après 12 semaines de 310 $\mu\text{mol/l}$ à 340 $\mu\text{mol/l}$. Pour un même effet antihypertenseur, les bêtabloquants augmentent de façon nettement moins marquée l'AU que les diurétiques. Le mécanisme responsable de l'élévation de l'AU sous bêtabloquant est inconnu. Aux doses communément utilisées, les alpha-1 bloquants ne modifient pas le taux d'AU(117).

1.1.3 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :

Les IEC comme le captopril, l'énalapril, le ramipril et le lisinopril, augmentent l'excrétion rénale d'urate et réduisent la réabsorption nette d'acide urique de l'ordre de 10%(118).L'association d'un régime hyposodé intensifie cette action uricosurique. La plupart des IEC contrecarrent de façon modérée l'action des diurétiques. Mais quand ces IEC sont associés à des doses d'hydrochlorothiazides de 12,5 à 25 mg, on constate quand même une élévation du taux sérique d'AU, mais dans des proportions inférieures à celles observées lors de l'utilisation des diurétiques seuls(117).

1.1.4 Les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA II) : (le Losartan un cas à part) :

De manière générale, les antagonistes de l'angiotensine II comme le valsartan, le candesartan, le telmisartan, l'irbesartan et l'eprosartan n'ont pas d'effet significatif sur le taux sérique d'acide urique ou sur l'excrétion urinaire d'acide urique. La seule exception est le losartan qui augmente l'excrétion urinaire d'acide urique de l'ordre de 30% en diminuant la réabsorption de l'acide urique au niveau du tubule proximal(119). Par conséquent, le losartan diminue de façon significative les taux circulants d'AU(120). Cette action spécifique du losartan est indépendante du régime sodé et du blocage des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Elle est liée au losartan lui-même et non à son métabolite actif. La baisse du taux d'AU induite par le losartan est due à une augmentation de l'excrétion rénale liée une action directe de la molécule de losartan sur le transport tubulaire(121). Une observation clinique intéressante est que le losartan prévient l'hyperuricémie induite par les thiazides(122). Ainsi, l'association

losartan/hydrochlorothiazide (50/12,5 ou 100/25 mg) n'augmente pas le taux d'acide urique sanguin au contraire de toutes les autres associations comportant un thiazide. L'effet du losartan s'ajoute à celui de l'allopurinol(117).

1.1.5 Les antagonistes du calcium :

De manière générale, les antagonistes du calcium sont considérés comme neutres sur le plan de l'AU. Certaines études ont démontré une réduction modeste de l'acide urique chez certains patients traités par amlodipine ou diltiazem(11). Toutefois ces patients étaient transplantés rénaux et sous un traitement immunosuppresseur de cyclosporine(123). Dans une étude, sous un traitement d'amlodipine variant entre 5 et 10 mg, le taux moyen d'acide urique a diminué de $483 \pm 99 \mu\text{M}$ à $432 \pm 110 \mu\text{mol/l}$. Le Diltiazem diminue aussi le taux d'AU de façon modérée lorsqu'il est utilisé à des doses conventionnelles (12).

Partie pratique :

1 Objectifs :

1.1 Objectif principal :

Déterminer l'incidence d'hyperuricémie chez une population de patients hypertendus traités par des diurétiques.

1.2 Objectifs secondaires :

- Déterminer le profil à risque des sujets sous diurétiques ayant développé une hyperuricémie.
- Comparer l'incidence d'hyperuricémie entre les patients hypertendus recevant différentes classes de traitement antihypertenseur.

2 Méthodologie :

2.1 Type et cadre d'étude :

Il s'agit d'une étude cohorte rétrospective faite au niveau de l'unité de consultation de l'hypertension artérielle, service de médecine interne hôpital Frantz-Fanon, centre hospitalo-universitaire Blida, du 16 Février 2022 au 7 Juin 2022.

2.2 Population :

Dans cette étude, les patients hypertendus suivis au niveau du service de consultation de médecine interne sur la période étendue du 01 Janvier 2017 au 28 Février 2019 ont été inclus.

- Critères d'inclusion :

- Tous les sujets hypertendus traités ayant bénéficié d'un dosage de l'uricémie.

- Critères d'exclusion :

- Grossesse.
- Tous les sujets avec insuffisance rénale terminale au stade d'hémodialyse.
- Tous les patients ayant des antécédents d'hyperuricémie, de goutte aiguë et de goutte chronique avant l'instauration du traitement antihypertenseur.
- Nous avons également exclus tous les dosages ayant été réalisés pendant la phase aiguë d'une complication cardio-métabolique (acidocétose diabétique, IDM, AVC, IC...etc.)

2.3 Méthode de travail :

2.3.1 Recueil des données :

Une fiche technique préétablie, qui contient les données suivantes, a été utilisée :

- Caractéristiques sociodémographiques et anthropométriques :

- Nom et prénom.
- Sexe.

- Age.
- Poids.
- Taille.
- IMC : indice de masse corporelle, calculé par la formule suivante :

$$\text{IMC} = \frac{\text{Poids}}{\text{Taille}^2}$$

Selon l’OMS, les classes suivantes ont été définies :

IMC < 20 : maigreur.

IMC entre 20 et 25 : corpulence normale.

IMC entre 25 et 30 : surpoids.

IMC > 30 : obésité.

- Tour de taille : L’obésité abdominale a été définie si :

TT >88cm chez la femme.

TT >102cm chez l’homme.

- Les chiffres de la pression artérielle, mesurés à l’aide d’un tensiomètre électrique :

- PAS (Pression artérielle systolique).

- PAD (Pression artérielle diastolique).

- FC (Fréquence cardiaque).

- Antécédents personnels :

- Diabète : défini par une glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/L, confirmée sur deux prélèvements ou par la prise d’un traitement antidiabétique.

- La consommation active de tabac (fumé et chiqué).

- Antécédents de cardiopathies : AVC, IDM, IC.

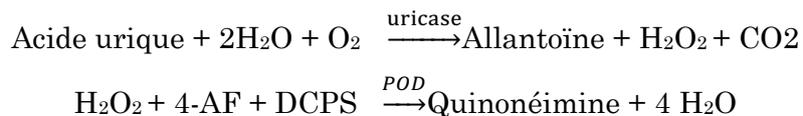
- Antécédents de Néphropathie.

- Activité physique, classée ainsi :
 - Inférieur à 30 minutes/J : sédentarité.
 - Entre 30 et 60 minutes/J : activité modérée.
 - Supérieure à 60 minutes/J : activité intense.
- Médicaments pris par le patient.
- Paramètres biologiques et méthodes de dosage :

- **L'acide urique :**

L'uricase agit sur l'acide urique pour produire de l'allantoïne, du dioxyde de Carbone CO₂ et de peroxyde d'hydrogène H₂O₂.

En présence de peroxydase (POD), l'H₂O₂ réagit avec un chromogène dichlorophénolsulfonate (DCPS) et 4-aminophénazone (4-AF) pour former une quinonéimine, complexe de couleur rouge.



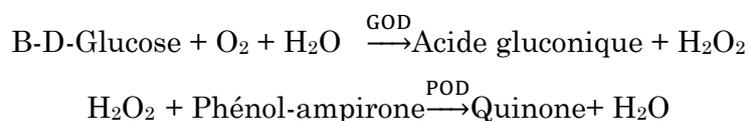
L'absorbance à 520 nm est proportionnelle à la quantité d'AU présente dans l'échantillon.

Valeurs normales :

- Homme : 34 – 70 mg/L.
- Femme : 24 – 60 mg/L.

- **La glycémie :**

Le glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) produit, est réduit par une peroxydase (POD) en présence d'un accepteur chromogénique d'oxygène ;le phénol-ampirone.



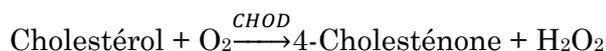
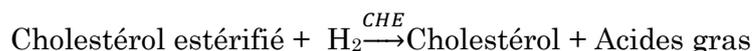
L'intensité de la couleur formée (absorbance à 505nm) est proportionnelle à la concentration de glucose présent dans l'échantillon testé.

Valeurs normales :

- Glycémie à jeun : 0.7 – 1.1 g/L.

- **Le cholestérol total (CT):**

Le dosage a été effectué suivant les réactions suivantes:



CHE : cholestérol estérase

CHOD : cholestérol peroxydase.

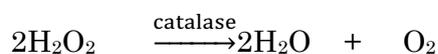
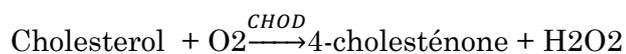
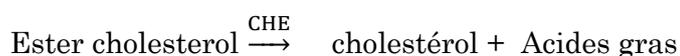
L'intensité de la couleur rose formée (absorbance à 505 nm) est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon testé.

- Valeurs normales : < 2 g/L.

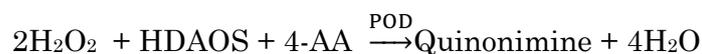
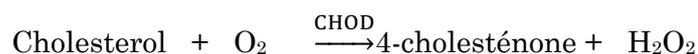
- **Le HDL :**

Détermination directe de HDL (cholestérol de lipoprotéines de haute densité) sans besoin de prétraitement ou centrifugation de l'échantillon. La détermination est réalisée en deux étapes :

1° Elimination de lipoprotéines non-HDL :



2° Mesure de HDL :



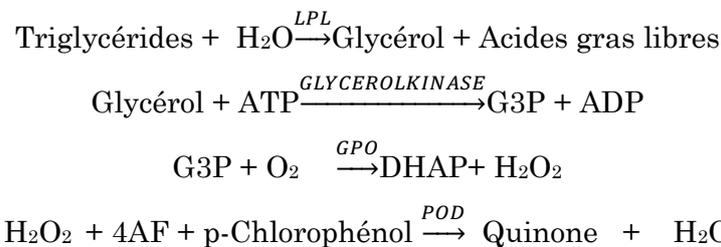
HDAOS: N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3, 5- dimethoxyaniline (HDAOS)

AA : 4 – Aminoantipyrine.

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de HDL présente dans l'échantillon testé (longueur d'onde : 600 – 700nm).

- **Les triglycérides :**

Les triglycérides incubés avec de la lipoprotéine-lipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par la glycérol kinase (GK) en présence de l'ATP pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DHAP) et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par la glycérophosphate déshydrogénase (GPO). Au final, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) réagit avec du 4-aminophénazone (4- AF) et du p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge :



L'intensité de la couleur formée (absorbance à 505nm) est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé.

Valeurs normales :

- Femme : 0.35 – 1.35g/L.
- Homme : 0.40 – 1.60 g/L.

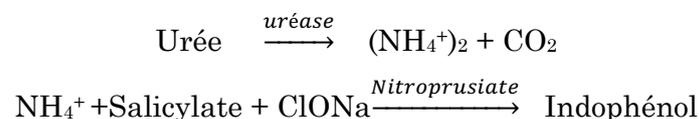
- **Calcul du LDL :**

La formule de Fred-Wald est utilisée pour calculer le taux du LDL :

$$\text{LDL} = \text{CT-TG}/5 - \text{HDL}$$

- **L'urée :**

L'uréase catalyse l'hydrolyse de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH₃) et en anhydride carbonique (CO₂). Les ions ammonium réagissent avec le salicylate et l'hypochlorite de Na (ClONa), en présence du catalyseur nitroprusiute, pour former un indophénol vert :



L'intensité de couleur formé est proportionnelle à la concentration d'urée (absorbance à 508nm).

Valeurs normales :

- Homme : 0.18 – 0.45 g/L.
- Femme : 0.15 – 0.42 g/L.

- **Créatinémie :**

La méthode est basée sur la réaction de Jaffé, il s'agit d'une réaction de la créatinine avec le picrate de sodium.

La créatinine réagit avec le picrate alcalin et forme un complexe orange.

L'intensité de la couleur formé (absorbance à 505nm) est proportionnelle à la concentration de la créatinine.

Valeurs normales :

- Homme : 6 – 12 mg/L.
- Femme : 4 – 10 mg/L.

- **Ionogramme sanguin : Na⁺ et K⁺ :**

Principe des électrodes sélectives :

Ces électrodes possèdent une membrane sensible et sélective pour un ion en particulier.

Lorsque l'électrode spécifique est immergée dans l'échantillon, sa membrane développe un potentiel dû à une réaction sélective et spontanée.

Pour mesurer ce potentiel, il faut disposer outre de l'électrode spécifique, d'une électrode de référence.

Valeurs normales :

- Sodium : 135 – 145 mmol/L.
- Potassium : 3.5 – 5.0mmol/L.

- **Ionogramme urinaire : Na⁺ et K⁺ :**

Valeurs normales :

- Sodium : 100 – 300 mmol/L.
- Potassium : 50 – 100 mmol/L.

Analyse statistique :

Le logiciel spss.25 a été utilisé pour les analyses statistiques. Excel a été utilisé pour la confection des graphes.

Les tests : t de Student et ANOVA ont été utilisés pour comparer les variables quantitatives, le test X² de Pearson a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. $P < 0.05$ est considérée comme statistiquement significatif.

3 Résultats :

3.1 Etude descriptive :

3.1.1 Population d'étude :

Notre étude a inclus 198 patients suivis pour une hypertension artérielle au niveau de l'unité de consultation du service de Médecine Interne, Frantz Fanon, CHU Blida. Les patients inclus ont consulté durant la période allant du janvier 2017 à décembre 2018.

3.1.2. Données démographiques :

3.1.1.1 Répartition des patients en fonction du sexe :

Le tableau 1 représente la répartition de la population en fonction du sexe

Tableau 1 : Répartition de la population selon le sexe			
Sexe	Homme	Femme	Total
N	102	96	195
%	51.5%	48.50 %	100%

N : Nombre.
% : Pourcentage.

Le sexe ratio est de 1.06.

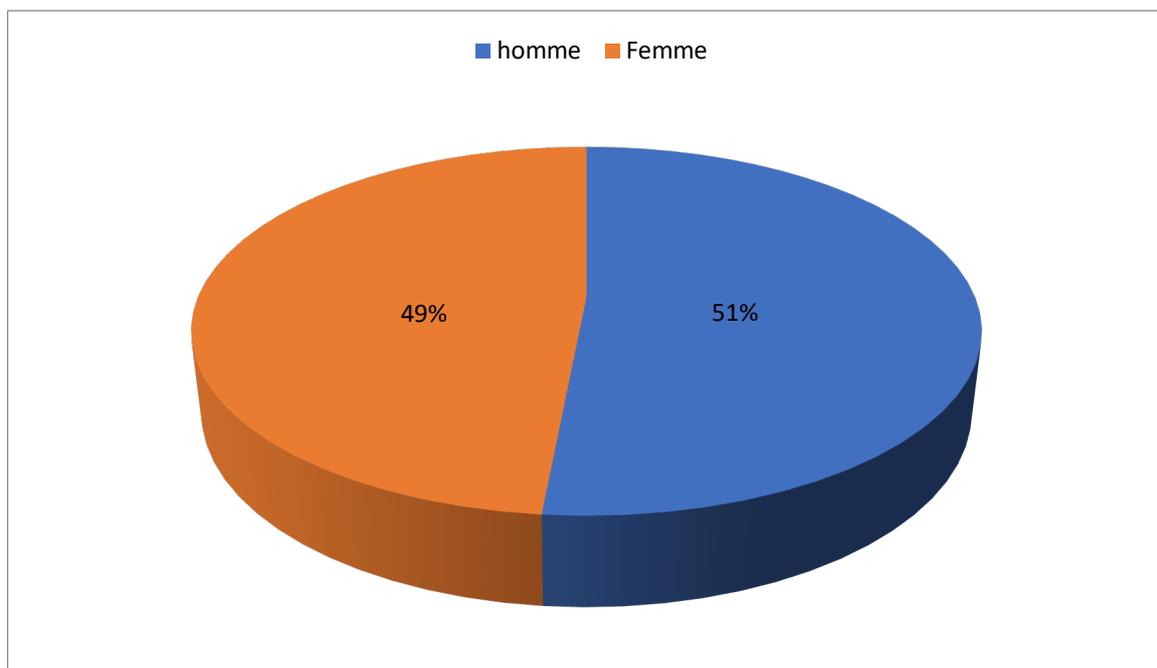


Figure 1 : Répartition de la population selon le sexe.

3.1.1.2 La Répartition des patients en fonction du sexe et de l'âge :

Tableau 2 : Répartition de la population selon l'âge et le sexe.			
Age \ Sexe	<65 ans N=131	>65 ans N=67	p
Homme	64 (48.90%)	38 (56.70)	0.412
Femme	67 (51.10)	29 (43.30)	
p : Test chi ² de Pearson			

La majorité des sujets inclus avait un âge <65ans. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux sexes

3.1.1.3 L'âge des patients :

Le tableau 3 représente la moyenne d'âge de la population totale et en fonction du sexe :

Tableau 3 : l'âge des patients total et en fonction du sexe.				
	Total N=198	Homme n=102(51,5%)	Femme n=96(48,5%)	P
Age (ans)	59.7±11.7	60,44±11,91	59,06±11.7	0.41
p : test t de Student				

Dans notre étude, l'âge moyen de la population totale était de 59.7±11.7ans. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux sexes (p=0.412).

3.1.2 Données anthropométriques :

3.1.2.1 La Répartition de la population selon obésité (définie par l'IMC) et le sexe :

Le tableau 4 présente la répartition de la population totale en fonction de l'obésité et du sexe

Tableau 4 : Répartition de la population selon l'obésité et le sexe.

	Homme	Femme	Total	P
N IMC< 30 %	67 (62,6%)	40 (37,4%)	107 (54%)	0.001
N IMC>30 %	35 (38,50%)	56 (61,50%)	91 (46%)	
Totale	102	96	198	

N : Nombre.
 % : Pourcentage.
 P : Test de X2 de Pearson.
 IMC : Indice de Masse corporel
 Les normes : IMC<30 kg /m2= non obèse IMC>30 kg/m2=obèse

L'analyse du tableau montre que:
 46% de notre population est obèse IMC>30, dont la majorité était des femmes (p=0.001)

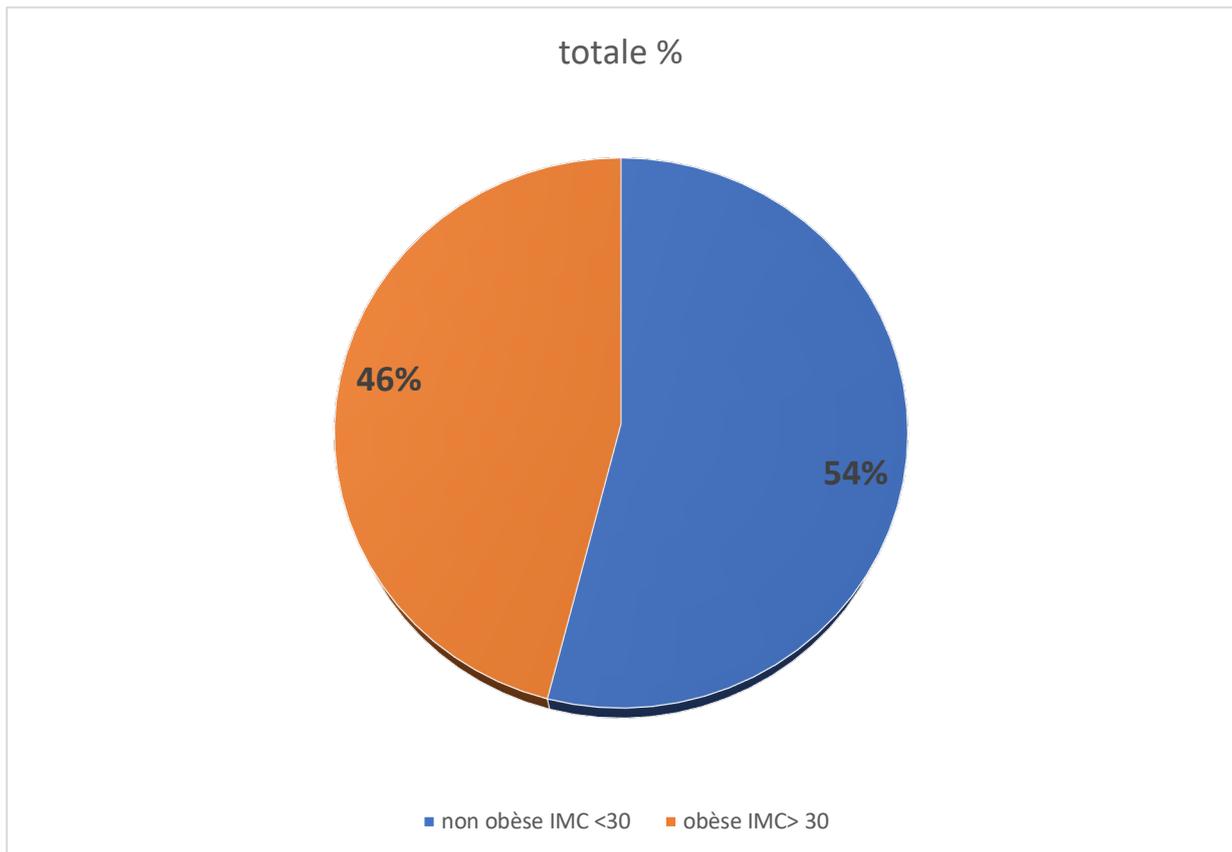


Figure2 : Répartition de la population totale selon IMC

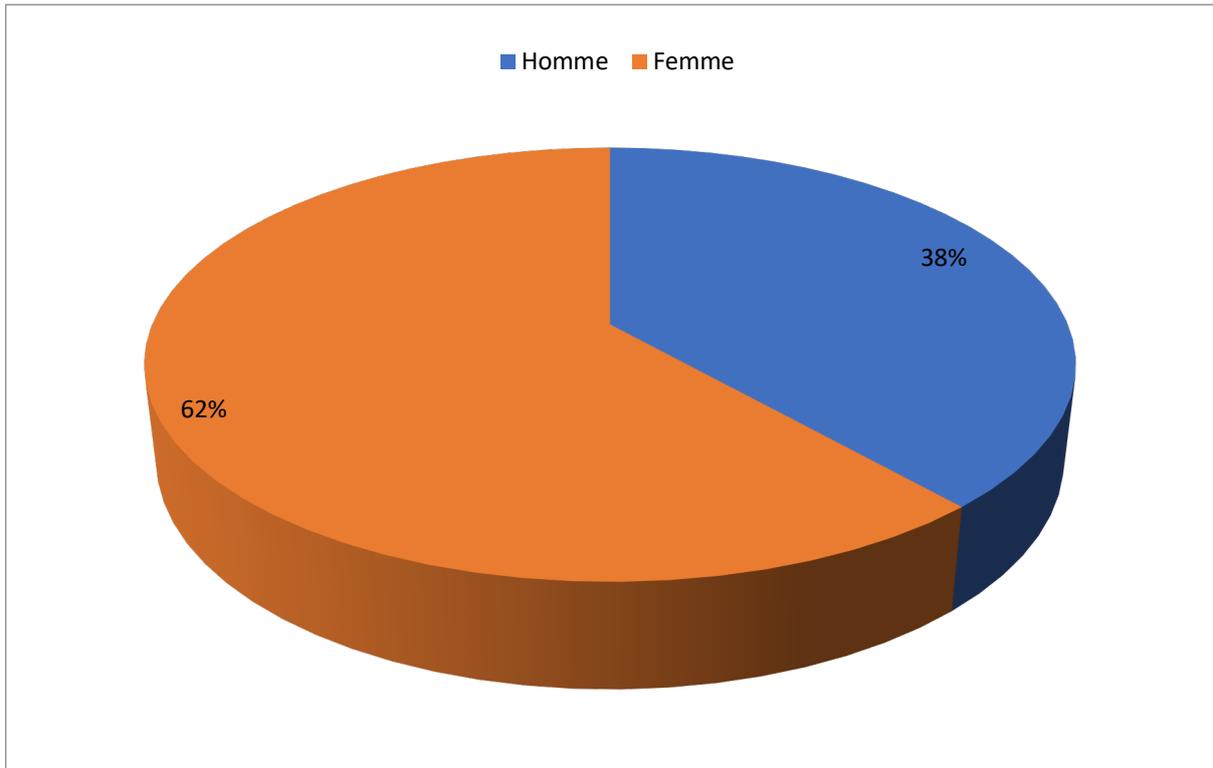


Figure 3 :La prédominance féminine dans la population des sujets obèses

3.1.2.2 Le poids moyen en fonction du sexe de la population :

Tableau 5 représente le poids moyen des patients en fonction du sexe de la population

Tableau 5 : Poids des patients en fonction du sexe.				
	Total N=198	Homme n=102(51,5%)	Femme n=96(48,5%)	P
Poids (kg)	80,59±16,24	82,59±15,62	78,47±16,69	0.074
p : test t de Student				

On note que le poids moyen de la population est 80,59±16,24

Le poids des hommes était 82,59±15,62

Le poids des femmes était 78,47±16,69 Il n'y avait pas de différence entre les deux sexes.

3.1.2.3 Répartition de la population selon le tour de taille (TT) et le sexe :

Le tableau 6 présente une répartition de la population en fonction de l'obésité abdominale définie par le tour de taille en fonction du sexe

Tableau 6 : Répartition de la population selon le TT et le sexe				
	Homme	Femme	Total	P
TT < 88, 102cm	62 (83,80%)	12 (16,20%)	74 (37,60%)	<0.0001
TT ≥ 88, 102 cm	40 (32,5%)	83 (67,5%)	123 (62,40%)	
Totale	102	95	197	
N : Nombre. % : Pourcentage. P : Test de X ² de Pearson. TT : tour de taille				

Dans notre population on constate que 62,40% de la population avait une obésité abdominale, dont la majorité était des femmes (p<0.0001)

3.1.2.4 Le tour de taille des patients :

Tableau 7 représente le tour de taille des patients en fonction du sexe

Tableau 7 : Tour de taille des patients en fonction du sexe.				
	Total N=198	Homme n=102(51,5%)	Femme n=96(48,5%)	P
TT en cm	99,71±11,61	99,11±11,5	100,37±11,761	0.445
p : test t de Student				

On constate que dans notre population le TT est de 99.7±11.6ans, les femmes ont un TT de 100,37±11,761cm et les hommes 99,11±11,5cm (p=0.412).

3.1.3 Les antécédents médicaux personnels :

3.1.3.1 Le diabète :

Le tableau 8 représente la prévalence du diabète.

Tableau 8 : La répartition de la population totale selon la présence ou non du diabète et selon le sexe.				
	Totale N=198	Homme n=102(51,5%)	Femme n=96(48,5%)	p
Non diabétique	159 (80,3%)	84 (52,8%)	75 (47,2%)	0,45
Diabétique	39 (19,7%)	18 (46,2%)	21 (53,8%)	
p : test X2 de Pearson				

On constate que seulement 39 patients (19.7%) de la population sont diabétiques, dont, 18 sont des hommes (46.2%) et 21 sont des femmes (53.8%).

3.1.3.2 Répartition de la population selon les antécédents d'AVC, de cardiopathies et de néphropathies:

Tableau 9: Répartition de la population totale en fonction des ATCD et selon le sexe.				
	Totale N=198	Homme n=102(51,5%)	Femme n=96(48,5%)	p
AVC	15 (7,6%)	9 (60%)	6 (40%)	0,49
NON AVC	183 (92,40%)	93 (50,8%)	90 (49,2%)	
Cardiopathie	17 (8,60%)	6 35,30%	11 64,70%	0,16
Non cardiopathie	181 91,40%	96 53,0%	85 47%	
Néphropathe	3 (1,5%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,52
Non néphropathe	195 (98,5%)	101 51,8%	94 47,5%	
p : test X2 de Pearson				

On remarque que :

- 15 patients avaient fait un AVC ce qui correspond à 7.6 % de la population, 9 hommes et 6 femmes.
- Les cardiopathies étaient présentes chez 17 patients (8.6 %), dont 6 hommes et 11 femmes.
- 3 patients souffraient de néphropathie, 1 homme et 2 femmes.
- On ne note pas une différence significative d'antécédent entre les hommes et les femmes.

3.1.3.3 Répartition de la population totale en fonction du tabagisme et le sexe:

Tableau 10 : Répartition de la population totale en fonction du tabagisme et selon le sexe.				
	Totale N=198	Homme n=102(51,5%)	Femme n=96(48,5%)	p
Non-fumeur	168 (84,8%)	72 (70,60%)	96 (57,10%)	<0,0001
Ex fumeur	21 (10,60%)	21 (100%)	0 0%	
Fumeur	9 (4,50%)	9 100%	0 (0%)	
p : test X2 de Pearson				

Dans notre population, le tabagisme actif ne concernait que 4,5%, les ex tabagisme représentaient 10,60%.

La totalité était des hommes (p<0,0001).

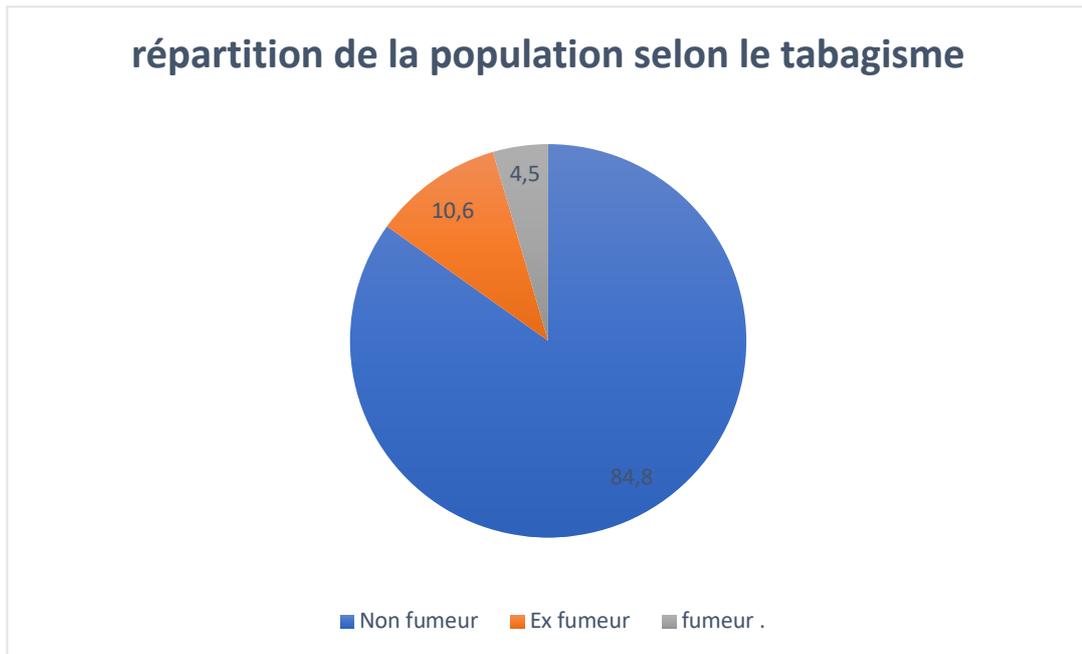


Figure 4 : Répartition de la population selon le tabagisme

3.1.3.4 Répartition selon la pratique d'une activité physique :

Le tableau 11 représente la répartition de la population totale selon la pratique de l'activité physique :

Tableau 11: Répartition de la population totale en fonction de l'activité physique et selon le sexe.				
	Totale N=198	Homme n=102(51,5%)	Femme n=96(48,5%)	p
>60mn	7 (3,5%)	7 (100%)	0 (0%)	<0,0001
30-60mn	40 (20,20%)	27 (67,5%)	13 (32,50)%	
<30mn	151 (76,30%)	68 (45%)	83 (55%)	
p : test X2 de Pearson >60: activité intense , 30-60: modérée, <30: sédentarité.				

On note une différence significative, où la majorité de la population d'étude (76.30%) ne pratiquait pas une activité physique régulière, avec une sédentarité chez le sexe féminin de 55% et de 45% chez le sexe masculin.

3.1.4 Données biologiques :

3.1.4.1 Répartition selon le taux Acide Urique en fonction de la population et le sexe :

Tableau 12 :Répartition de la population totale en fonction du taux Acide Urique et le sexe				
	Totale N=198	Homme n=102(51,5%)	Femme n=96(48,5%)	p
AU<60mg/l	111 (56,1%)	62 (55,90%)	49 (44,1%)	0,16
AU>60mg/l	87 (43,90%)	40 (46%)	47 (54%)	
p : test X2 de Pearson AU : Acide urique				

on note que 56% de la population ont un taux inférieur à 60mg/l , et 44% supérieur à 60mg/l dont une prédominance féminine de 54%

3.1.4.2 Répartition selon la prise ou non de diurétique en fonction de la population et le sexe :

Tableau 13: Répartition selon la prise ou non de diurétique en fonction de la population et le sexe				
	Totale N=198	Homme n=102(51,5%)	Femme n=96(48,5%)	p
DU NON	94 (47,50%)	47 (50%)	47 (50%)	0,68
DU OUI	104 (52,50%)	55 (52,90%)	49 (47,10%)	
p : test X2 de Pearson DU: diurétique				

La prescription de diurétiques ne diffère pas en fonction du sexe.

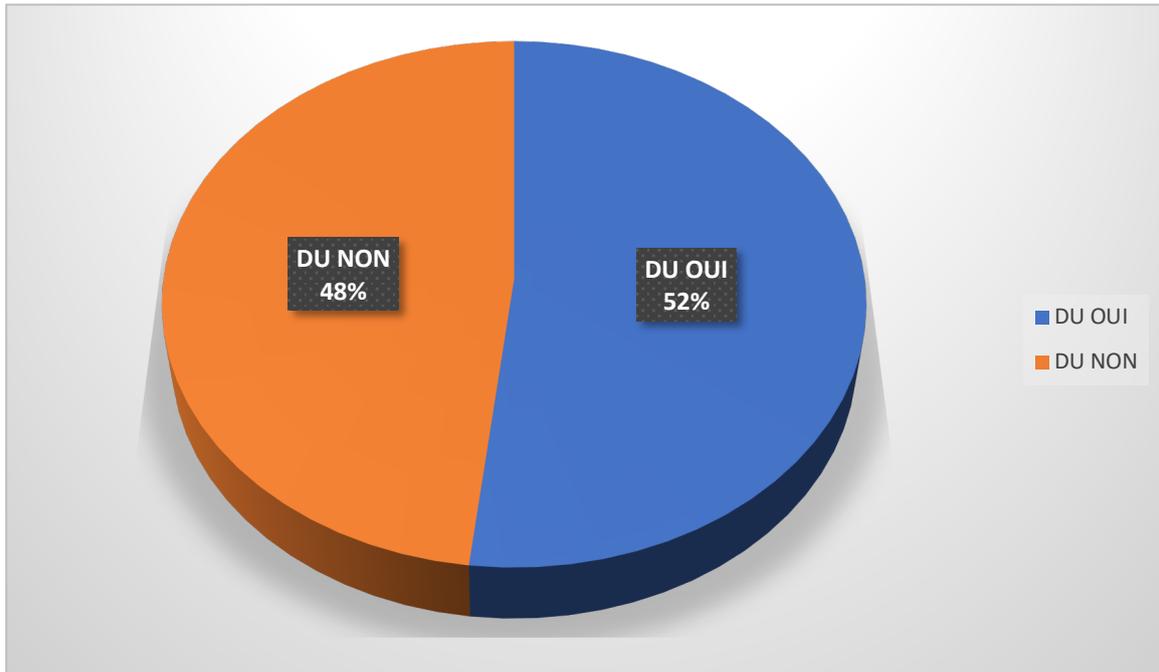


Figure 5 : Répartition de la population en fonction de la prise des DU chez les deux sexes

3.1.4.3 Répartition selon la prise des différents classe Du en fonction la population et le sexe :

Tableau 14 : La répartition selon la prise des différents classe Du en fonction la population et le sexe.

	Totale N=198	Homme n=102(51,5%)	Femme n=96(48,5%)	p
PAS DU	92 (46,50%)	46 (50%)	46 (50%)	0,15
DU DE L'ANSE	3 (1,5%)	1 (33,3%)	2 (66,70%)	
DU THIAZIDIQUE	88 (44,40%)	50 (56,8%)	38 (43,20%)	
DU ÉPARGANT K	11 (5,6%)	3 (27,30%)	8 (72,70%)	
ASSOCIATION 2 DU	2 (1%)	2 (100%)	0 (0%)	
ASSOCIATION 3 DU	2 (1%)	0 (100%)	2 (100%)	

p : test X2 de Pearson
DU : Diurétique

On note que :

- 46,5% de la population ne prenaient pas de DU
- La classe la plus prescrite des Du est la classe des Du thiazidiques avec 44,4%

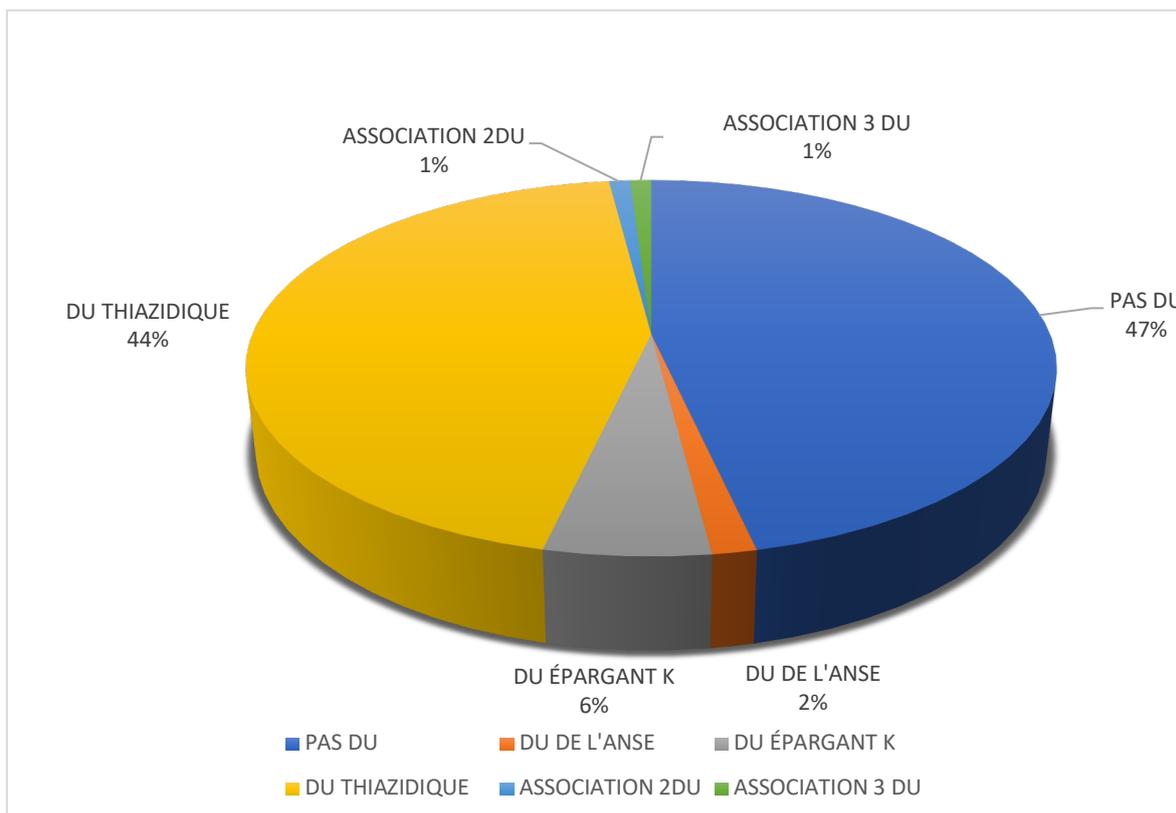


Figure 6 : Répartition selon la prise des différents classe Du en fonction la population chez les deux sexe .

3.1.4.4 Répartition selon la prise des différentes classes antihypertenseur dans la population totale et en fonction du sexe :

Tableau 15: Répartition selon les différents classe anti hypertenseur en fonction de la population totale et le sexe.

	Totale N=198	Homme n=102(51,5%)	Femme n=96(48,5%)	p
B-bloquant oui	49 (24,7%)	23 (46,9%)	26 (53,10%)	0,46
B-bloquant non	149 (75,3%)	79 (53%)	70 (47%)	
IEC OUI	53 (26,80)	26 (49,10%)	27 (50,90%)	0,67
IEC NON	145 (73,20%)	76 (52,40%)	69 (47,60%)	
AA2 OUI	146 (73,70%)	78 (53,40%)	68 (46,60%)	0,36
AA2 NON	52 (26,30%)	24 (46,20%)	28 (53,80%)	
IC OUI	90 (45,5%)	43 (47,20%)	47 (52,20%)	0,67
IC NON	108 (54,5%)	59 (54,60%)	49 (45,4%)	
SYM ALPHA2 OUI	32 (16,2%)	19 (59,4%)	13 (40,6%)	0,33
SYM ALPHA2 NON	166 (83,8%)	83 (50%)	83 (50%)	

IEC: inhibiteur de enzyme de conversion, AA2 : antagoniste de l'angiotensine 2, IC: inhibiteur calcique
SYMALPHA 2 : sympathomimétique 2.
p : test X2 de Pearson

On note que la classe la plus prescrite est la classe des antagonistes de l'angiotensine 2 avec 146 patients ce qui correspond à un pourcentage de 73,70 % de la population d'étude.

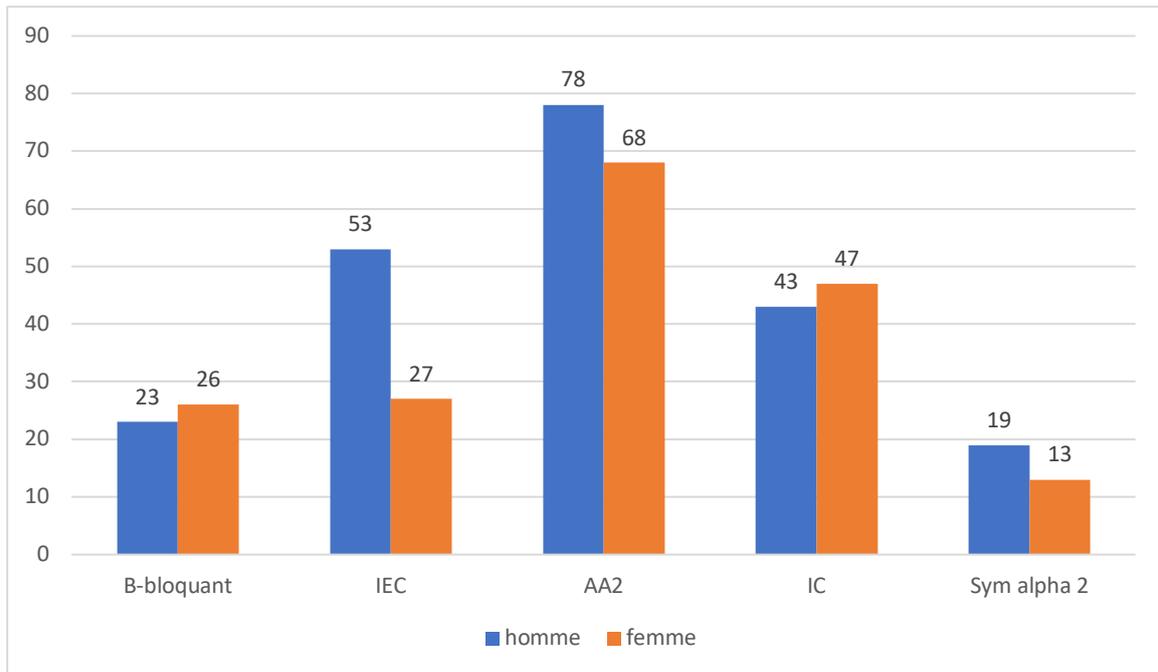


Figure 7 : la prise de différents antihypertenseurs en fonction du sexe

3.1.5 Paramètres hémodynamiques:

Le tableau 16 représente les paramètres hémodynamiques de la population totale en fonction du sexe :

Tableau 16: Paramètres hémodynamiques de la population étudiée et en fonction du sexe.				
	Totale N=198	Homme n=102(51,5%)	Femme n=96(48,5%)	p
PAS	159±26.3	161,4.7±26,4	156,46±26.14	0,187
PAD	85,68±14,9	85,97±15.14	85,37±14,79	0,78
FC	77,2±14, 3	79508±12,87	79,45±15,43	0.31

PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, FC : fréquence cardiaque
P : test t de student.

L'analyse du tableau montre que la population totale présentait des chiffres tensionnels élevés.

Une moyenne de PAS 159±26.3, PAD 85,68±14,9, FC 77,2±14, 3

Aucune différence significative n'était remarquée concernant les 2 sexes.

3.1.6 Paramètre biologique :

3.1.3.1. Les paramètres biologiques de la population étudiée en fonction du sexe

Tableau 17: Caractéristiques biologiques de la population étudiée.				
	Total	Homme	Femme	p
Acide urique T0 (mg/l)	(198) 59,65±17,2	(102) 62,7±16,56	(96) 56,35±17,3	0,009
Glycémie (g/dl)	(196) 1,16±0,48	(102) 1,17±0,5	(94) 1,14±0,42	0,653
Créa T0(mg/l)	(197) 9,92±3,25	(101) 10,65±3,26	(96) 9,15±3,07	0,001
Cholestérol (mmol/l)	(192) 1,72±0,42	(99) 1,72±0,42	(93) 1,83±0,42	0,085
LDL (g/l)	(118) 1,07±0,36	(66) 1,07±0,34	(93) 1,83±0,42	0,085
HDL (g/l)	(148) 0,47±0,17	(83) 0,46±0,18	(65) 0,48±0,16	0,53
TG (g/l)	(190) 1,43±0,7	(97) 1,43±0,63	(93) 1,42±0,76	0,91
kaliémie	(156) 4,11±0,49	(78) 4,15±0,46	(78) 4,07±0,5	0,322
Albumine (mg /g)	(145) 11,49±0,49	(78) 10,82±6,06	(70) 12,21±7	0,208
NA+ urinaire (meq/24H)	(94) 139,50±68,5	(45) 132,13±59,9	(49) 146,27±75,62	0,322
K+ urinaire (meq/24H)	(62) 63,68±36,83	(33) 68,76±44,8	(29) 57,9±24,42	0,23
HDL : lipoprotéines à haute densité, LDL : lipoprotéines à faible densité, TG : triglycéride, Créa : créatinine, Albu : albumine. Le nombre de patients ayant bénéficié du dosage biochimique est montré entre (). <i>P : test t de student.</i>				

L'analyse du tableau montre que :

Les moyennes de l'acide urique est de 59,65±17,2: les hommes ont des valeurs significativement plus élevées 62,7±16,56 que les femmes.

Les valeurs moyennes de la créatinine est de $9,92 \pm 3,25$: les hommes ont significativement des valeurs plus élevées ($p=0,001$).

Les valeurs moyennes des paramètres lipidiques et urinaires sont proches dans les deux sexes.

3.1.7 Les caractéristiques clinico-biologiques en fonction de l'âge :

Notre population e a été partagé en deux sous populations en utilisant le seuil 65 ans, selon l'OMS 65 ans est le seuil qui définit le sujet âgé.

3.1.7.1 Paramètres anthropométriques :

Le tableau 18 représente les paramètres anthropométriques selon l'âge de notre population

Tableau18:Le paramètre anthropométrique selon l'âge			
Age (ans)	<65 N=131	>65 n=67	p
Poids (Kg)	84,37±15,77	73,21±14,6	<0,000001
Taille(M)	1,652±0,098	1,61±0,92	0,009
IMC	30,93±5,61	28,23±5,93	0,002
TT(Cm)	101,13±11,12	96,96±12,14	0,016
IMC : Indice de masse corporel kg /m2= <i>P : test t de student.</i>			

Dans notre étude les paramètres anthropométriques sont significativement plus élevés chez les sujets jeunes.

3.1.7.2 Paramètres hémodynamiques

Le tableau 19 représente les paramètres hémodynamiques selon âge de la population :

Tableau 19 : Les paramètres hémodynamique en fonction de âge			
Age (ans)	<65 N=131	>65 n=67	p
PAS	157,66±26,34	161,61±26,13	0,319
PAD	87,97±14,32	81,14±15,199	0,002
FC	79,14±13,85	73,4±14,52	0,007
PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, FC : fréquence cardiaque` P : test t de student.			

Les sujets âgés avaient significativement une PAD et une FC plus basses.

3.1.7.3 Paramètres biologiques :

Tableau 20 représente les paramètres biologiques selon l'âge

Tableau 20: Comparaison entre les paramètres biologiques en fonction de l'âge			
Age (ans)	<65	>65	p
AcideuriqueT₀ (mg/l)	(131) 57,39±17,07	(67) 64,07±16,73	0,009
Glycémie (g/dl)	(130) 1,15±0,554	(66) 1,17±0,325	0,792
Créa T₀ (mg/l)	(130) 9,34±2,85	(67) 11,04±3,6	0,001
Cholestérol (mmol/l)	(128) 1,81±0,43	(64) 1,69±0,40	0,068
LDL (g/l)	(72) 1,12±0,37	(46) 0,99±0,33	0,0045
HDL (g/l)	(95) 0,48±0,18	(53) 0,45±0,15	0,239
TG (g/l)	(126) 1,44±0,748	(64) 1,405±0,60	0,671
Kaliémie	(102) 4,081±0,50	(54) 4,173±0,48	0,267
Albu (mg /g)	(98) 11,10±6,28	(47) 12,29±7,2	0,31
NA+ urinaire (meq/24H)	(62) 145,66±68,93	(32) 127,56±17,22	0,225
K+ urinaire (meq/24H)	(45) 66,89±41,64	(17) 55,19±17,22	0,268
HDL : lipoprotéines à haute densité, LDL : lipoprotéines à faible densité, TG : triglycéride, Créa : créatinine, Albu : albumine. Le nombre de patients ayant bénéficié du dosage biochimique est présenté entre () P : test t de student.			

Dans notre population on remarque que : l'acide urique, la créatinine et le LDL sont significativement plus élevés chez les sujets âgés..

3.2 Etude analytique :

3.2.1 La variation d'uricémie chez les patients qui prenaient ou pas les diurétiques :

Tableau 21 : la moyenne du taux d'AU0 chez les patients sous diurétiques ou non.			
Diurétique 0	N	AU0	P
Non	94	47.76±13.86	<0.0001
Oui	104	70.40±12.15	
0 : première consultation. Test t de Student			

On remarque que la moyenne du taux d'acide urique lors de la première consultation, chez les patients qui sont sous diurétiques est significativement plus élevée que celle chez ceux qui ne prenaient pas de diurétiques.

3.2.2 Comparaison du taux d'AU en fonction des classes d'antihypertenseurs :

3.2.2.1 Les bêtabloquants :

Tableau 22 : la moyenne d'uricémie en fonction de la prise ou non de bêtabloquant.			
Bêtabloquant	N	AU0	P
Non	149	59,67±17.39	0.9
oui	49	59,59±16.82	
Test t de student			

On remarque qu'il n'existe pas une différence significative du taux d'AU0 en fonction de la prise de bêtabloquants.

3.2.2.2 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

Tableau 23 : la moyenne d'uricémie en fonction de la prise ou non des IEC.			
IEC	N	AU0	P
Non	145	59,62±16.77	<0.9
oui	53	59,72±18.54	

On remarque qu'il n'existe pas une différence significative du taux d'AU0 en fonction de la prise d' IEC.

3.2.2.3 Les antagonistes de l'angiotensine 2 :

Tableau 24 : la moyenne d'uricémie en fonction de la prise ou non de AA2.			
AA2	N	AU0	P
Non	52	56.54±18.60	<0.9
oui	146	60.76±16.61	

On remarque qu'il n'existe pas une différence significative du taux d'AU0 en fonction de la prise d' AA2.

3.2.2.4 Les inhibiteurs calciques :

Tableau 25 : la moyenne d'uricémie en fonction de la prise ou non de IC.			
IC	N	AU0	P
Non	108	60.60±16.06	<0.13
oui	90	58.51±18.52	

On remarque qu'il n'existe pas une différence significative du taux d'AU0 en fonction de la prise d'IC.

3.2.2.5 Les sympathomimétiques alphas 2 :

Tableau 26 : la moyenne d'uricémie en fonction de la prise ou non de SYM ALPHA2.			
SYM ALPHA2	N	AU0	P
Non	166	59.43±17.10	<0.6
oui	32	60.83±17.99	

On remarque qu'il n'existe pas une différence significative du taux d'AU0 en fonction de la prise de sympathomimétiques alphas2.

3.2.3 L'influence de l'association des diurétiques avec chaque classe des antihypertenseurs sur l'uricémie :

3.2.3.1 Diurétiques et bêtabloquants :

Tableau 27 : variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et BB			
Traitement	N	Moyenne	P
0	73	47,99±14.16	<0.0001
1	97	65,71±15.68	
2	28	69,06±12.65	
Total	198	59,65±17.21	

0 : aucun médicament.
 1 : Monothérapie diurétique/ bêtabloquant.
 2 : association diurétique et BB.
 p : test ANOVA

On remarque qu'il y a une corrélation très significative entre la prise d'un diurétique associé à un bêtabloquant et l'augmentation de l'AU. Les sujets prenant une association de diurétiques-BB avaient les taux les plus élevés d'acide urique

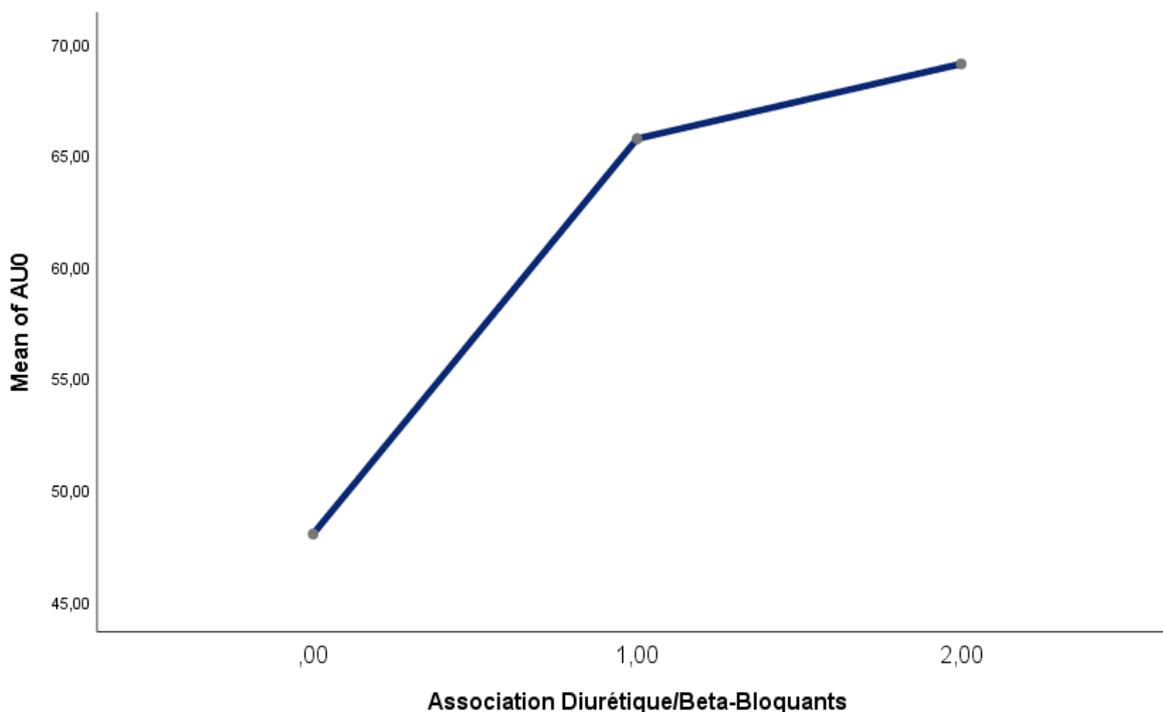


Figure 8: variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et BB

3.2.3.2 Diurétiques et IEC :

Tableau 28 : variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et IEC			
Traitement	N	Moyenne	P
0	70	47,13±12.80	<0.0001
1	99	66,03±15.34	
2	29	68,09±15.73	
Total	198	59,65±17.21	

0 : aucun médicament.
 1 : Monothérapie diurétique/ IEC.
 2 : association diurétique et IEC.
 P : test ANOVA

On remarque qu'il y a une corrélation très significative entre la prise d'un diurétique associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion et l'augmentation de l'AU. Les sujets prenant une association de diurétiques- IEC avaient les taux les plus élevés d'acide urique

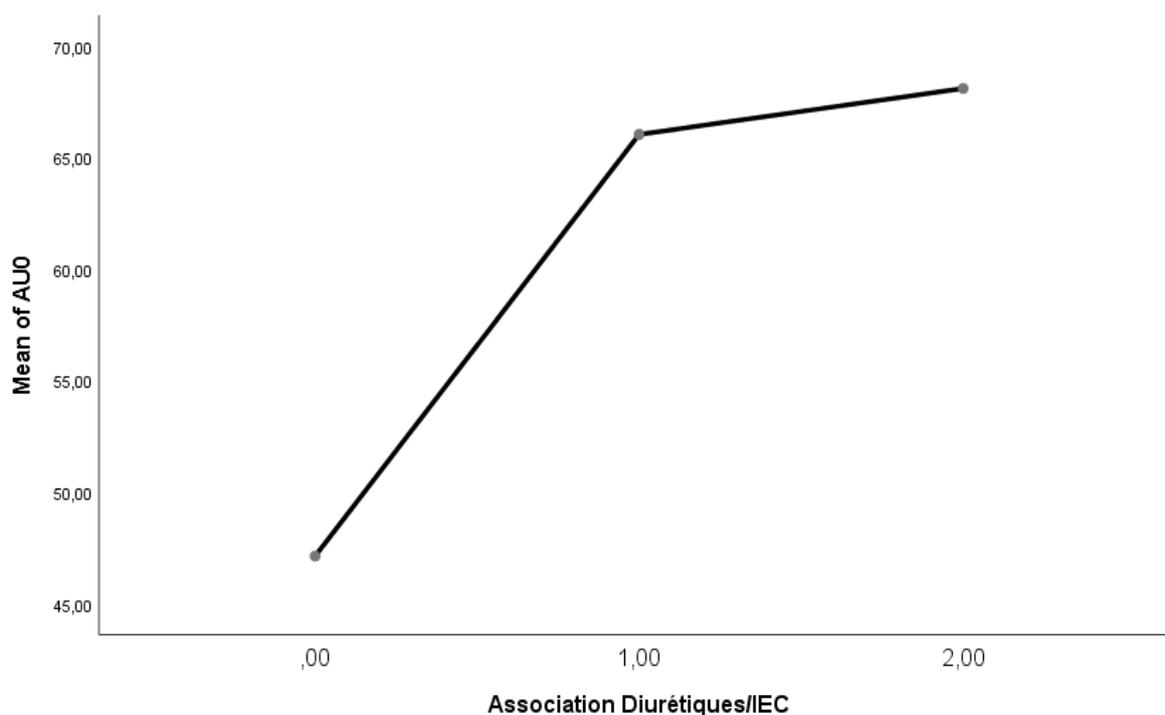


Figure 9 : variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et IEC.

3.2.3.3 Diurétiques et AA2 :

Tableau 29 : variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et AA2			
Traitement	N	Moyenne	P
0	29	45,49±13.34	<0.0001
1	88	54,44±17.06	
2	81	70,37±11.47	
Total	198	59,65±17.21	

0 : aucun médicament.
 1 : Monothérapie diurétique/ AA2.
 2 : association diurétique et AA2.
 P : test ANOVA

On remarque qu'il y a une corrélation très significative entre la prise d'un diurétique associé à un antagoniste de l'angiotensine2 et l'augmentation de l'AU. Les sujets prenant une association de diurétiques- AA2 avaient les taux les plus élevés d'acide urique

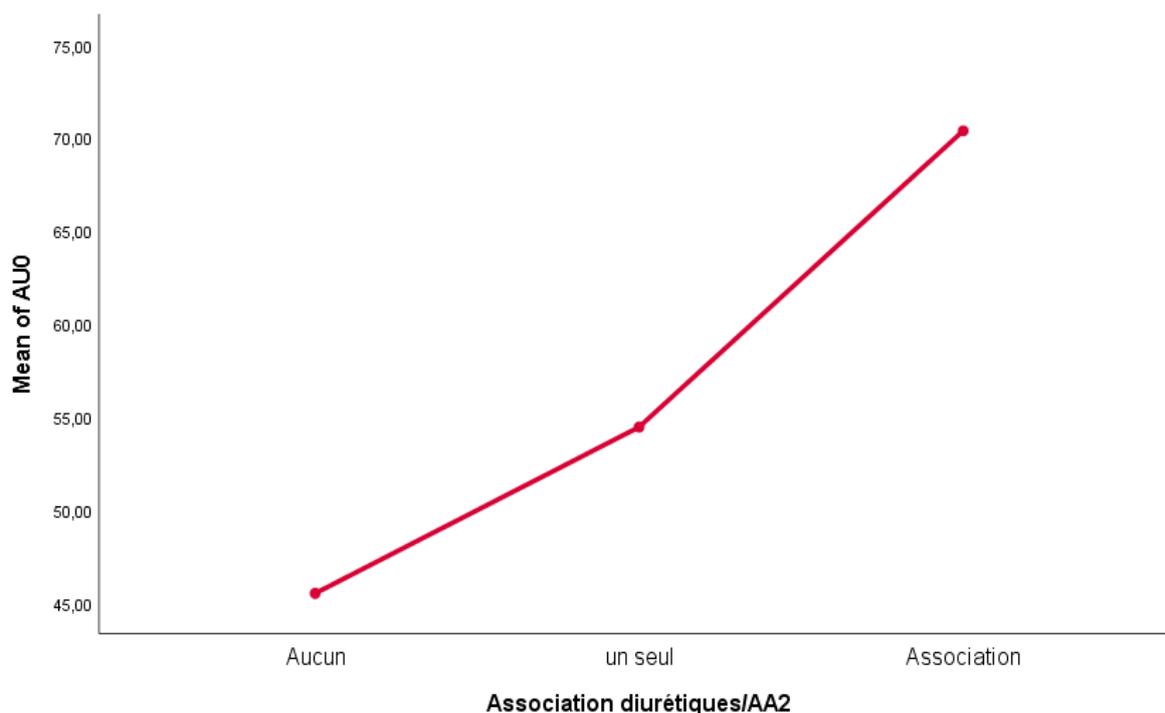


Figure 10 : variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et AA2.

3.2.3.4 Diurétiques et IC :

Tableau 30 : variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et IC.			
Traitement	N	Moyenne	P
0	53	50,35±12.88	<0.0001
1	96	59,34±18.48	
2	49	70,31±12.19	
Total	198	59,65±17.21	

0 : aucun médicament.
 1 : Monothérapie diurétique/ IC.
 2 : association diurétique et IC.
 P : test ANOVA

On remarque qu'il y a une corrélation très significative entre la prise d'un diurétique associé à un inhibiteur calcique et l'augmentation de l'AU. Les sujets prenant une association de diurétiques- IC avaient les taux les plus élevés d'acide urique

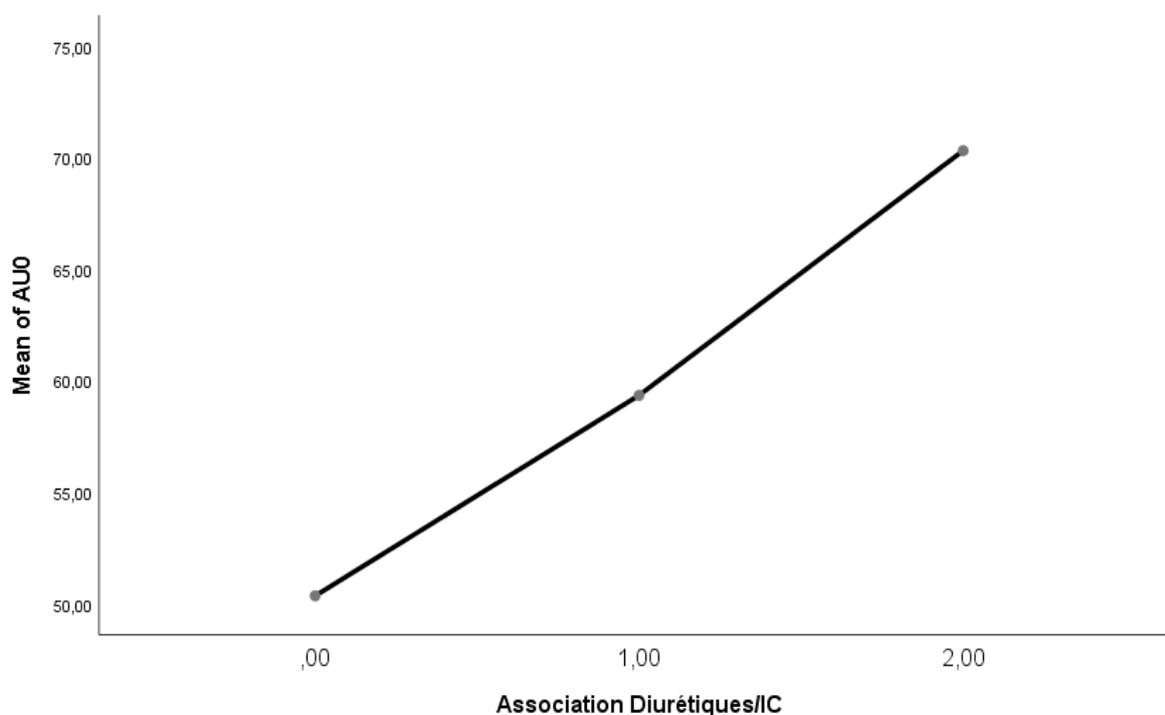


Figure11 : variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et IC.

3.2.3.5 Diurétiques et sympathomimétique alpha2 :

Tableau 31 : variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et sym alpha2

Traitement	N	Moyenne	P
0	84	48,40±13.88	<0.0001
1	92	67,63±14.95	
2	22	69,22±12.96	
Total	198	59,65±17.21	

0 : aucun médicament.
 1 : Monothérapie diurétique/ sym alpha2.
 2 : association diurétique et sym alpha2
 P : test ANOVA

On remarque qu'il y a une corrélation très significative entre la prise d'un diurétique associé à un sympathomimétique alpha 2 et l'augmentation de l'AU. Les sujets prenant une association de diurétiques- sym-alpha2 avaient les taux les plus élevés d'acide urique

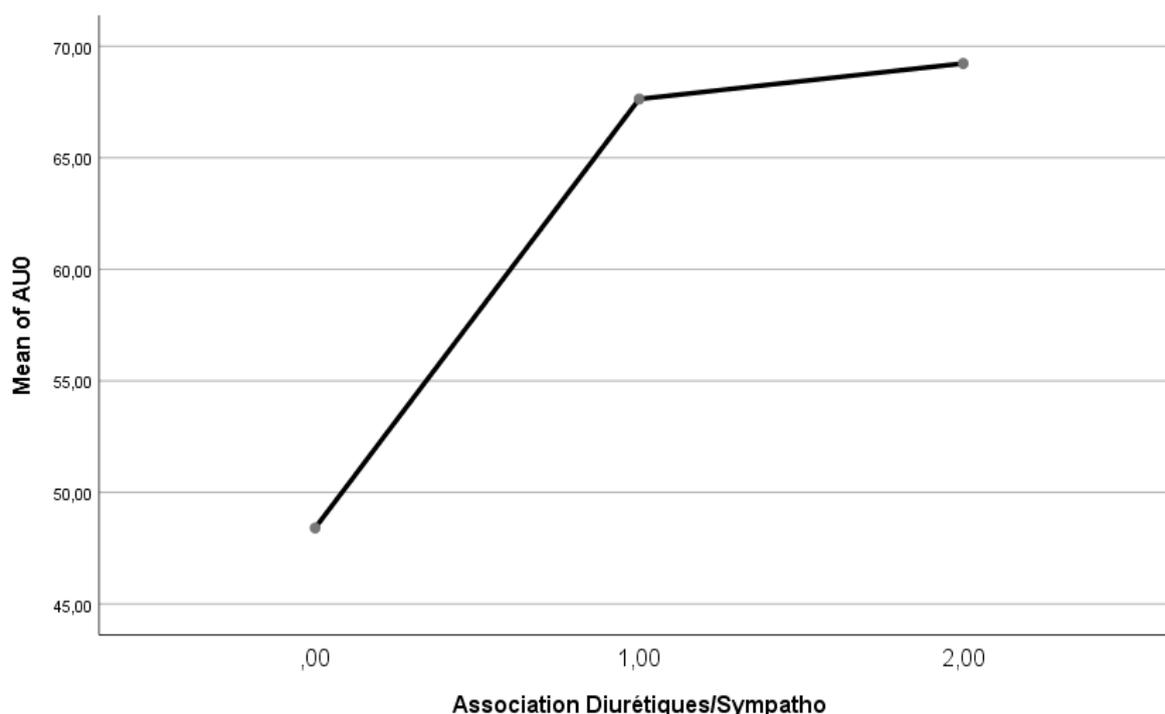


Figure12 : variation du taux d'AU0 en fonction de l'association de diurétiques et sympathomimétique alpha2.

3.2.4 Evolution du taux de l'AU en fonction de la thérapie diurétique :

Ci-dessous les tableaux et les figures qui résument l'évolution de taux d'AU en fonction de la thérapie diurétique, où l'intervalle de la durée entre le premier dosage (AU0) et le deuxième (AU1) est de 6 mois à 9 mois.

On remarque que :

- Le taux d'AU des 66 patients qui n'ont jamais été sous diurétiques le long de suivi était le plus bas.
- La décision d'interrompre le traitement diurétique été prise pour 76 patients, ces patients avaient les taux les plus élevés d'AU.
- La décision d'ajouter un traitement diurétique était faite pour 28 patients ces patients avaient des taux normaux d'acide urique.
- La décision de poursuivre la thérapie diurétique était faite pour 28, ces patients avaient des taux normaux d'acide urique, mais dans la limite de l'intervalle supérieur..

Tableau 32: Moyenne de l'AU0 en fonction de la décision de la thérapie diurétique. P : test ANOVA			
Diurétique0	N	AU0	P
Non	66	46,33±13.44	<0.0001
Arrêt	76	71,42±11.65	
Ajout	28	51,12±14.49	
Continue	28	67,62±13.22	
Total	198	59,65±17.21	

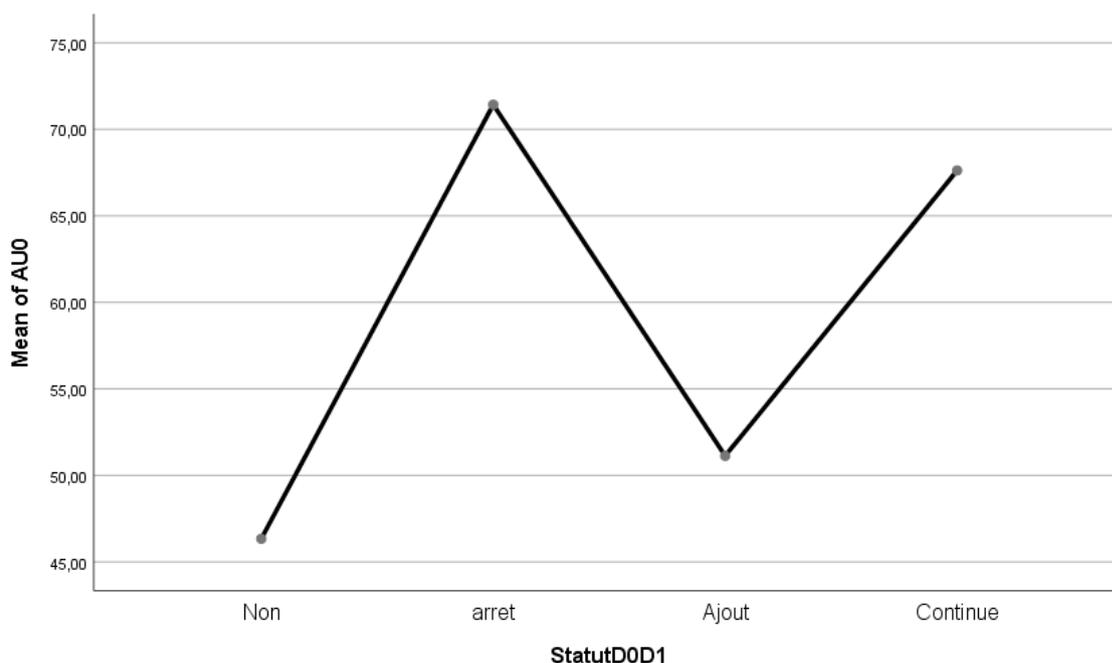


Figure13 : moyenne de l'AU0 en fonction de la décision de la thérapie diurétique.

Tableau 33 : évolution de la moyenne de l'AU1 en fonction de la thérapie diurétique.
P : test ANOVA

Diurétique1	N	AU1	P
Non	22	43,31±12.61	<0.001.
Arrêt	34	71,21±12.98	
Ajout	25	71,40±15.63	
Continue	25	75,84±13.97	
Total	106	66,56±18.21	

AU1 : dosage de l'AU après une période allant de 3 à 9 mois.

Après un suivi de 3 à 6 mois, les taux d'acide urique ont évolué ainsi :

Les 22 patients qui n'ont jamais été sous diurétiques avaient les taux les plus bas d'acide urique.

Les patients chez qui on a ajouté ou poursuivre une thérapie diurétique avaient une augmentation très significative de leurs uricémie.

La décision d'interrompre le traitement diurétique était faite pour 34 patients qui avaient des taux élevés d'acide urique.

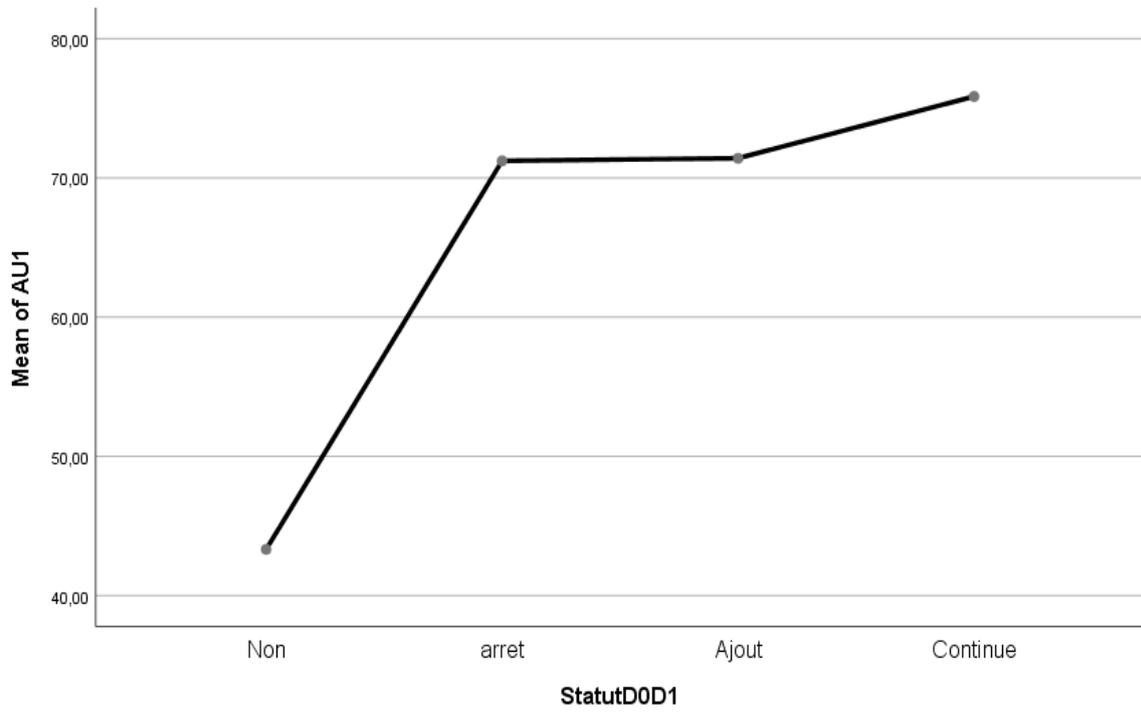


Figure 14 : évolution de la moyenne de l'AU1 en fonction de la thérapie diurétique.

4 Discussion :

L'hyperuricémie est fréquemment retrouvée chez les hypertendus sous traitements diurétiques. Ainsi, la relation entre les diurétiques et l'hyperuricémie fait l'objet d'études depuis plusieurs années. L'hyperuricémie, est un déséquilibre biochimique défini par une concentration élevée d'acide urique dans la circulation sanguine. Plusieurs études expérimentales et épidémiologiques sont en faveur d'un rôle direct de l'hyperuricémie dans la pathogenèse de plusieurs anomalies cliniques participant à la constitution du syndrome métabolique. Le stress oxydant mitochondrial provoqué par l'excès d'acide urique intracellulaire entraîne une perturbation du métabolisme énergétique, un état inflammatoire au niveau des tissus adipeux et hépatiques, une dysfonction des cellules endothéliales vasculaires, une dyslipidémie, une stéatose hépatique, et une insulino-résistance(124).

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'influence des antihypertenseurs diurétiques sur l'uricémie. Le principal résultat est représenté par la mise en évidence d'une association significative entre la prise de diurétiques et l'hyperuricémie chez les patients hypertendus

En effet, le taux d'acide urique lors de la première consultation était significativement plus élevé chez les patients qui sont déjà sous diurétiques par rapport aux patients qui n'étaient pas sous diurétiques($p < 0.0001$). Plusieurs études ont montré une association entre l'utilisation de diurétique et l'augmentation de l'uricémie. Meyers et al ont trouvé une prise de diurétique chez 78 des 92 femmes atteintes de goutte(125). La même observation a été faite par d'autres auteurs, par exemple, Hayem et al ont trouvé que 18% des femmes pré ménopausées prenant abusivement des diurétiques à des fins de perte de poids ont développé une goutte tophacée induite par des diurétiques,)(125). Dans une autre étude de la prévalence de l'hyperuricémie et son association avec le traitement anti-HTA chez les personnes hypertendues à Taiwan, les auteurs ont trouvé que les patients sous diurétiques avaient une uricémie significativement plus élevée que les sujets qui

n'étaient pas sous diurétiques. dans cette étude, les auteurs ont rapporté une hyperuricémie chez 44 % des patients ayant reçu des thiazides, chez 56 % de ceux ayant reçu des diurétiques de l'anse et chez 57 % de ceux ayant reçu des bloqueurs des récepteurs de l'aldostérone(126).

Dans notre étude, la prise des autres familles d'antihypertenseurs : les bêtabloquant, IEC, ARA2, IC et sympathomimétique alpha2, n'avait pas d'influence sur l'uricémie. En effet, aucune différence significative n'a été trouvée entre le taux d'AU chez les patients qui les prennent et ceux qui ne les prennent pas. Ceci rejoint les résultats de l'étude THOMS, dans laquelle, parmi les patients ayant reçu un bêtabloquant, un diurétique, un antagoniste du calcium, un IEC, un alpha bloquant et un placebo, seuls les diurétiques avaient entraîné une élévation du taux d'AU(127).

Notre étude a révélé que la classe la plus prescrite des diurétiques est celle des thiazidiques, représentant 44 % de la population totale et 81% de la population sous diurétiques.les thiazidiques étaient associés à une augmentation significative ($p < 0.0001$) de l'uricémie, ce qui est en accord avec les résultats d'une étude réalisée au Japon 2019 et qui a rapporté une augmentation d'uricémie de 11 ± 21 mg/l chez les patients sous thiazidiques(128).De même, l'étude de Demartini et al qui a examiné l'effet de chlorothiazide sur l'excrétion rénale de l'AU, a démontré que l'administration prolongée du chlorothiazide fait augmenter le taux sanguin d'acide urique chez la majorité des patients inclus(129).

La régulation rénale de l'urate est complexe et dépend de nombreux transporteurs anioniques de la famille des OAT (organic anion transporter) comme l'URAT1, du transporteur GLUT9 et des co-transporteurs sodium-phosphate (NPT 1 et 4)(130). Une étude a trouvé que les diurétiques de l'anse et les thiazidiques inhibent au niveau de la membrane basolatérale proximale, les transporteurs OAT1 et OAT3 responsables de l'élimination de l'AU du sang, avec comme conséquence une augmentation de l'uricémie. L'hydrochlorothiazide augmente la réabsorption tubulaire de l'AU via le OAT4. Les diurétiques de l'anse et les thiazidiques peuvent aussi causer une hyperuricémie en inhibant le transporteur voltage dépendant

NPT4. Ce dernier, localisé au niveau apical du tubule proximale et est impliqué dans la sécrétion de l'AU(131). Dans cette étude le furosémide et l'hydrochlorothiazide ont été identifiés comme substrats du MRP4 (multi-drug resistance associated protein 4), en conséquence, ils inhibent ce transporteur et induisent une hyperuricémie(131).

D'un autre côté, notre étude a révélé que la thérapie qui comprend une association d'un diurétique et un anti-HTA de la famille des : bêtabloquant, IEC, ARA2, IC, sympathomimétique alpha2, augmente également, significativement ($p < 0.0001$) le taux sanguin d'acide urique.

Selon plusieurs études, l'association entre le Losaratan (un ARA2) et l'hydrochlorothiazide (un diurétique thiazidique) n'augmente pas le taux d'acide urique, ce qui représente une exception. En effet, le Losaratan peut contre balancer l'effet hyperuricémiant de l'hydrochlorothiazide, en augmentant l'excrétion urinaire d'acide urique de près de 30% et en diminuant ainsi la réabsorption de l'acide urique au niveau du tubule proximal.

Enfin, dans notre étude, l'influence des diurétiques sur l'uricémie était clairement élucidée par le suivi de l'évolution de l'uricémie en fonction de la thérapie diurétique. En effet, après ajout d'une thérapie diurétique chez des patients qui ne l'étaient pas, l'uricémie a significativement augmenté en passant d'une valeur moyenne de 51.12 ± 14.49 mg/l, à une valeur moyenne de 71.40 ± 15.63 mg/l après la prise de diurétique. De même, les patients chez qui la thérapie diurétique n'a pas été interrompue, l'uricémie a continué à augmenter, en passant d'une valeur moyenne de 67.62 ± 13.22 mg/l à une valeur moyenne de 75.84 ± 13.97 mg/l.

Limite de l'étude:

Notre étude présente les limites suivantes :

Il s'agit d'une étude monocentrique et rétrospective. Les facteurs exogènes pouvant influencer les taux d'acide urique (comme l'alimentation) n'ont pas pu être vérifiés, néanmoins, aucune différence n'a été trouvée entre le taux d'acide urique et le statut pondéral, qui reflète directement la ration calorique. Le facteur alimentaire était donc indirectement contrôlé.

Notre étude est faite sur une petite taille de population, et ceci est expliqué par l'exclusion de beaucoup de patients qui souffraient d'une insuffisance rénale ou de la goutte. Néanmoins, des études à grande échelle peuvent être faites pour renforcer nos résultats.

Conclusion :

Le traitement par les diurétiques chez les patients hypertendus est un facteur majeur de l'élévation de l'uricémie qui peut avec le temps se manifester par une inflammation gouteuse.

Les autres classes des antihypertenseurs ne provoquent pas en général une hyperuricémie. En revanche, leur association avec les diurétiques augmente le taux d'acide urique sérique.

L'augmentation de l'uricémie survient juste quelques jours après l'administration des diurétiques, et est dose dépendante. Le taux d'acide urique revient aux normes après l'arrêt des diurétiques.

Les effets secondaires liés à l'utilisation des diurétiques, doivent être pris en considération lors du choix des médicaments à prescrire, le choix du traitement doit être le mieux, adapté au cas du patient.

L'hyperuricémie peut évoluer en une goutte, qui se traduit par des rougeurs et de fortes douleurs articulaires. En absence du traitement elle peut entraîner des malformations articulaires irréversibles.

Les lithiases urinaires sont aussi une forme de complication de l'hyperuricémie. Au dernier stade, une insuffisance rénale peut apparaître.

Références et bibliographie :

1. Rapport AKLE Iz-Deen& DAVITO_compressed.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: https://biblionumeric.epac-uac.org:9443/jspui/bitstream/123456789/1940/1/Rapport%20AKLE%20Iz%e2%80%90Deen%20%20%26%20DAVITO_compressed.pdf
2. L'hyperuricémie dans l'hypertension artérielle : quelle implication ? [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-32/l-hyperuricemie-dans-l-hypertension-arterielle-quelle-implication>
3. L'hyperuricémie dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale : facteur causal ou épiphénomène ? [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-192/l-hyperuricemie-dans-l-hypertension-arterielle-et-l-insuffisance-renale-facteur-causal-ou-epiphenomene>
4. Hypertension et goutte : quel antihypertenseur choisir ? [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://francais.medscape.com/voirarticle/2001687>
5. Ribstein et al. - 2011 - Dossier coordonné par Pascal Poncet (Hénin-Beaumont).pdf [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: https://cardinale.fr/files/2012/07/CA40_PDF_Dossier.pdf
6. P0122008.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14723/P0122008.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. Physiopathologie de l'acide urique étude biochimique auprès des adultes de la commune d'EL KHROUB.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/biblio/mmf/2017/Physiopathologie%20de%20l'acide%20urique%20%20%D8%A9tude%20biochimique%20aupr%C3%A8s%20des%20adultes%20de%20la%20commune%20d'EL%20KHROUB.pdf>
8.  Acide urique - Définition et Explications [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Acide-urique.html>
9. Ribstein J, Rugale C, Poncelet P. Dossier coordonné par Pascal Poncet (Hénin-Beaumont) et Jean Ribstein (Montpellier). 2011;5:23.
10. Enol. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Enol&oldid=1064054737>
11. Masson E. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/669616/de-l-hyperuricemie-a-la-goutte-physiopathologie>
12. Un aperçu sur l'hyperuricémie | Nutripro [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.nutripro.nestle.fr/article/aperçu-sur-hyperuricemie>
13. Saderne S. L'acide urique : une molécule physiologique pouvant être pathologique. 2013;235.
14. Figure 1. Chemical structures of (a) adenosine and (b) inosine. [Internet]. ResearchGate. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structures-of-a-adenosine-and-b-inosine_fig1_244601613
15. acide urique 2.pdf.
16. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al.

- Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *CellDeathDiffer.* mars 2018;25(3):486-541.
17. Liu D, Yun Y, Yang D, Hu X, Dong X, Zhang N, et al. What Is the Biological Function of Uric Acid? An Antioxidant for Neural Protection or a Biomarker for Cell Death. *Disease Markers.* 10 janv 2019;2019:e4081962.
 18. Purine. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Purine&oldid=188347097>
 19. Base azotée. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Base_azot%C3%A9e&oldid=190735437
 20. Hypoxanthine. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hypoxanthine&oldid=161014242>
 21. Métabolisme de l'acide urique [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_ur_me.html
 22. Métabolisme des acides nucléiques [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.uvt.rnu.tn/resources-uvt/cours/Biochimie-metabolique/ch11/Chapitre-2/Section-2-11.html>
 23. Florkin M. ROLE DE LA RECHERCHE BIOCHIMIQUE FONDAMENTALE EN MEDECINE, ILLUSTRÉ PAR L'EXEMPLE DE LA GOUTTE. :13.
 24. Voet D, Voet JG. *Biochemistry.* John Wiley & Sons; 2010. 1526 p.
 25. Régulation de l'expression des gènes. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9gulation_de_l'expression_des_g%C3%A8nes&oldid=185629148
 26. Acide inosinique. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_inosinique&oldid=171342140
 27. Base purique pyrimidique purine nucleotide Enseignement recherche biochimie enzymologie bioinformatique Emmanuel Jaspard Université Angers biochimej [Internet]. [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: <https://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/3BiochMetab/9BasesNucleotides/1BasesNucleotides.htm>
 28. Structure et métabolisme des nucleotides. :24.
 29. Base purique pyrimidique purine nucleotide Enseignement recherche biochimie enzymologie bioinformatique Emmanuel Jaspard Université Angers biochimej [Internet]. [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: <https://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/3BiochMetab/9BasesNucleotides/1BasesNucleotides.htm>
 30. Métabolisme de l'acide urique [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_ur_me.html
 31. Madhero88. English: Physiology of Nephron [Internet]. [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Physiology_of_Nephron.png?uselang=fr#/media/File:Physiology_of_Nephron.svg
 32. Demirtas H. La goutte: nouveautés en 2020 et particularités en Polynésie Française. :130.
 33. Nucleotide [Internet]. [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://m.20-bal.com/istoriya/1804/index.html>
 34. Scuiller A, Pascart T, Bernard A, Oehler E. La maladie goutteuse. 2020;
 35. Hyperuricemia (High Uric Acid) - Managing Side Effects - Chemocare [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://chemocare.com/chemotherapy/side-effects/hyperuricemia-high-uric-acid.aspx>
 36. Cours D3 Goutte.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.rhumatologie-bichat.com/Cours%20D3%20Goutte.pdf>

37. Hyperuricémie : cause de l'augmentation de l'acide urique dans le sang [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2623231-hyperuricemie-definition-causes-alimentation-goutte-traitement/>
38. axel-meadows. Goutte et Hyperuricémie [Internet]. SlideServe. 2014 [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.slideserve.com/axel-meadows/goutte-et-hyperuric-mie>
39. L'hyperuricémie dans l'hypertension artérielle : quelle implication ? [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-32/l-hyperuricemie-dans-l-hypertension-arterielle-quelle-implication>
40. Goutte - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/arthropathies-microcristallines/goutte>
41. La goutte - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-la-goutte->
42. La goutte - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-la-goutte->
43. Une crise de goutte : qu'est-ce que c'est ? [Internet]. RTBF. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.rtb.be/article/une-crise-de-goutte-quest-ce-que-cest-10972540>
44. Goutte - Troubles osseux, articulaires et musculaires [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/goutte-et-arthrite-%C3%A0-pyrophosphate-de-calcium/goutte>
45. Verger D, Leroux-Robert C, Ganter P, Richet G. Les tophus goutteux de la médullaire rénale des urémiques chroniques. NEF. 1967;4(6):356-70.
46. Goutte - Troubles osseux, articulaires et musculaires - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/goutte-et-arthrite-%C3%A0-pyrophosphate-de-calcium/goutte>
47. Boufettal M, Azouz M. Tophus goutteux de la main révélant une goutte. Pan Afr Med J. 6 mars 2014;17:165.
48. Taoufik D. Goutte [Internet]. Medix cours de médecine en ligne - Encyclopédie Médicale. 2015 [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: https://www.medixdz.com/cours/loco_c_015.php
49. les tophus goutteux pieds et mains – Recherche Google [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=les+tophus+goutteux+pieds+et+mains&tbm=isch&ved=2ahUKEwj90Mq0ws73AhVAQ_EDHYjOD4wQ2-cCegQIABAA&oq=les+tophus+goutteux+pieds+et+mains&gs_lcp=CgNpbWcQAzoECAAQHlCpBljBVGDTWGgBcAB4AYABiRKIAZI0kgEUMC4xMi4wLjEuMS4xLjAuMS4wLjGYAQcGAAQgAQnd3Mtd2l6LWltZ8ABAQ&sclient=img&ei=kP12Yv3IEMCGxc8PiJ2_4Ag&bih=282&biw=1440&rlz=1C5CHFA_enDZ797DZ800#imgrc=kFueySViaLRCRM&imgdii=Xfz4ve-RbAon2M
50. Goutte : définitions et causes [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/goutte/definition-facteurs-favorisants>
51. pourquoidocteur.fr. Goutte : l'acide urique bas protège de la crise douloureuse - Pourquoi Docteur [Internet]. www.pourquoidocteur.fr. 1970 [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.pourquoidocteur.fr/MaladiesPkoidoc/350-Goutte-la-douleur-articulaire-n-est-pas-une-fatalite>
52. Reconnaître une crise de goutte [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur:

- <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/goutte/symptomes-diagnostic-evolution>
53. Aurélien M, Boursier A, Brazier M, Fardellone P. Traitement de la goutte. In 2018. p. 303-315.e2.
 54. Ce qu'il faut savoir sur la colchicine [Internet]. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. 2021 [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/ce-qui-faut-savoir-sur-la-colchicine/>
 55. Choquette D, de MDI, Hazeltine M. La goutte : vieille maladie, nouveaux défis. 2012;(11):12.
 56. Quelles sont les types de traitements existants? -> Info goutte > HilfebeiGicht [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.infogoutte.ch/quelles-sont-les-types-de-traitements-existants/>
 57. Elsevier, N AC. Médicaments de la goutte [Internet]. Elsevier Connect. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/medicaments-de-la-goutte>
 58. Elsevier, N AC. Médicaments de la goutte [Internet]. Elsevier Connect. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/medicaments-de-la-goutte>
 59. Tension artérielle : définition, normale, élevée, basse, tableaux [Internet]. [cité 15 avr 2022]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2488800-tension-arterielle-normale-tableau-age-elevee-basse-mesure-definition-norme/>
 60. Mesure de la pression artérielle [Internet]. Planet-Vie. [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/mesure-de-la-pression-arterielle>
 61. Maladies cardiovasculaires [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-maladies-cardiovasculaires>
 62. Hypertension artérielle (HTA) - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/hypertension-arterielle.html>
 63. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte
 64. Item 130 : Hypertension artérielle de l'adulte. :28.
 65. Qu'est-ce que l'hypertension artérielle ? | Biron [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.biron.com/fr/centre-du-savoir/petit-guide-biron/hypertension/>
 66. Hypertension artérielle en Algérie: 35% de la population atteinte d'HTA [Internet]. Pharmainvest SPA. 2020 [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://pharmainvest.dz/hypertension-arterielle-en-algerie-35-de-la-population-atteinte-dhta/>
 67. L'HYPERTENSION ARTERIELLE DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE - pptvideo online télécharger [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/3736488/>
 68. Hypertension - Troubles cardiovasculaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/hypertension-art%C3%A9rielle/hypertension>
 69. Hypertension artérielle. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hypertension_art%C3%A9rielle&oldid=19018888
 70. HTA, hormones et femme - 2019 | Société Française de Cardiologie [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.sfcadio.fr/publication/hta-hormones-et-femme-2019>

71. Hypertension artérielle de la ménopause : anticiper par une coopération cardio-gynécologique efficace ! - Agir pour le coeur des femmes [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.agirpourlecoeurdesfemmes.com/actualite/media/Hypertension-artérielle-de-la-menopause-anticiper-par-une-cooperation-cardio-gynecologique-efficace>
72. Liens entre sel et hypertension - Ooreka [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://hypertension.ooreka.fr/comprendre/sel-hypertension>
73. Pathak A, Rouet P, Despas F, Jourdan G, Verwaerde P, Galinier M, et al. Obesity and hypertension: Epidemiological, pathophysiological and therapeutical aspects. *MedecineTherapeutique - Cardio*. 1 mai 2007;3:169-77.
74. Baisser sa tension artérielle grâce au sport - FFC [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/je-m-informe/baisser-sa-tension-artérielle-grace-au-sport/>
75. Hypertensions artérielles secondaires d'origine surrénalienne : syndromes de Conn, de Cushing et autres entités - EM consulte [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/224325/hypertensions-artérielles-secondaires-d-origine-su>
76. Cours [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_130/site/html/7.html
77. La prise en charge de l'HTA [Internet]. VIDAL. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/hypertension-artérielle/traitements.html>
78. Les recommandations de l'ESC/ESH 2018 sur l'hypertension artérielle (HTA) [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/recommandations-esc-2018-hypertension-artérielle>
79. Inhibiteur de l'enzyme de conversion. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Inhibiteur_de_l%27enzyme_de_conversion&oldid=191959844
80. Larousse É. inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC - LAROUSSE [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/inhibiteur_de_lenzyme_de_conversion/13891
81. Médicaments du Système Rénine-Angiotensine [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine>
82. Futura. Définition | Antagoniste de l'angiotensine 2 | Futura Santé [Internet]. Futura. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-antagoniste-angiotensine-2-9246/>
83. Makani H, Bangalore S, Supariwala A, Romero J, Argulian E, Messerli FH. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as monotherapy as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis. *EuropeanHeart Journal*. 7 juill 2014;35(26):1732-42.
84. Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Antagoniste_des_r%C3%A9cepteurs_de_l%27angiotensine_II&oldid=191959804
85. Bêta-bloquant. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=B%C3%AAta-bloquant&oldid=192772499>
86. Bêta-bloquants [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-bloquants>

87. Bêta-bloquant. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=B%C3%AAta-bloquant&oldid=192772499>
88. Fiche pratique - Pharmaco-thérapeutique - Bêta-bloquants - 2. Mode d'action - Propriétés pharmacologiques [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Angers_Faure_Betabloquants/co/02-Mode_action-Proprietes_pharmacologiques.html
89. ficheside. Bêtabloquants - Médicaments [Internet]. Fiches IDE. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.fiches-ide.fr/medicaments/betabloquants/>
90. Inhibiteurs des canaux calciques [Internet]. Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.coeuretavc.ca/fr-ca/heart-disease/treatments/medications/calcium-channel-blockers/>
91. Inhibiteurs calciques (sauf comme antiarythmiques) [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-calciques-sauf-comme-antiarythmiques>
92. Fiche pratique - Pharmaco-thérapeutique - Inhibiteurs calciques - 03. Pharmacocinétique [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2012_Angers_Faure_InhibiteursCalciques/co/03-pharmacocinetique.html
93. 04-nephrologie_8e-edition_chap4.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/04-nephrologie_8e-edition_chap4.pdf
94. fichier_produit_3794.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_3794.pdf
95. Larousse É. Néphron, système de filtration rénale – Média LAROUSSE [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/animations/N%C3%A9phron_syst%C3%A8me_de_filtration_r%C3%A9nale/1100386
96. Rappel de physiologie rénale [Internet]. Pharmacorama. 2015 [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-elements/elimination-urinaire-elements-diuretiques/rappel-physiologie-renale/>
97. Chapitre entier - [Physiologie et physiopathologie rénales] [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://cuen.fr/lmd/spip.php?article108>
98. III COMPORTEMENT RENAL DU SODIUM - [Physiologie et physiopathologie rénales] [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <http://cuen.fr/lmd/spip.php?rubrique86>
99. P0612008.pdf [Internet]. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5s.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/14491/1/P0612008.pdf>
100. Diurétiques de l'anse [Internet]. [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/diuretiques-de-l-anse>
101. 04-LES DIURÉTIQUES - Article complet - - [Manuel de NÉPHROLOGIE 8 e édition] [Internet]. [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.cuen.fr/manuel/spip.php?article4>
102. Item 176 : Prescription et surveillance des diurétiques. :10.
103. Diurétiques thiazidiques [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/diuretiques-thiazidiques>
104. Anti-aldostérone et apparentés [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-aldosterone-et-apparentes>
105. Les diurétiques Chapitre complet. PDF - [Manuel de Néphrologie 9^e édition] [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <http://cuen.fr/manuel2/spip.php?article19>
106. Mannitol : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/mannitol-2222.html>
107. Diurétiques osmotiques [Internet]. Pharmacorama. 2015 [cité 9 févr 2022]. Disponible

sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-elements/elimination-urinaire-elements-diuretiques/differents-types-diuretiques/diuretiques-osmotiques/>

108. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique [Internet]. Pharmacorama. 2015 [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-elements/elimination-urinaire-elements-diuretiques/differents-types-diuretiques/inhibiteurs-anhydrase-carbonique/>

109. Richard C, Saudan P, Hernandez T. Utilisation des diurétiques : ce que le praticien doit connaître. *Revue Médicale Suisse*. 2015;5.

110. Utilisation des diurétiques : ce que le praticien doit connaître [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-463/utilisation-des-diuretiques-ce-que-le-praticien-doit-connaître>

111. Item 176 : Prescription et surveillance des diurétiques. :10.

112. L'acide urique, facteur de risque cardiovasculaire | *Journal de Cardiologie* [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.tvcjdc.be/fr/article/23108013/>

113. L'hyperuricémie dans l'hypertension artérielle : quelle implication ? [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-32/l-hyperuricemie-dans-l-hypertension-arterielle-quelle-implication>

114. ueno2016.pdf.

115. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA*. 11 août 1993;270(6):713-24.

116.

117. L'hyperuricémie dans l'hypertension artérielle : quelle implication ? [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-32/l-hyperuricemie-dans-l-hypertension-arterielle-quelle-implication>

118. Aj R. Cardiovascular drugs and serum uric acid. *Cardiovascular drugs and therapy* [Internet]. nov 2003 [cité 23 avr 2022];17(5-6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15107595/>

119. Burnier M, Rutschmann B, Nussberger J, Versaggi J, Shahinfar S, Waeber B, et al. Salt-dependent renal effects of an angiotensin II antagonist in healthy subjects. *Hypertension*. sept 1993;22(3):339-47.

120. Würzner G, Gerster JC, Chioloro A, Maillard M, Fallab-Stubi CL, Brunner HR, et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens*. oct 2001;19(10):1855-60.

121. Burnier M, Roch-Ramel F, Brunner HR. Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int*. juin 1996;49(6):1787-90.

122. Soffer BA, Wright JT, Pratt JH, Wiens B, Goldberg AI, Sweet CS. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension*. juill 1995;26(1):112-7.

123. Chanard J, Toupance O, Lavaud S, Hurault de Ligny B, Bernaud C, Moulin B. Amlodipine reduces cyclosporin-induced hyperuricaemia in hypertensive renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. oct 2003;18(10):2147-53.

124. Schlienger JL. Hyperuricémie chronique : Facteur ou marqueur de risque cardio-métabolique ? *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 mai 2016;10(3):280-4.

125. 2009-11-363.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.rimed.org/medhealthri/2009-11/2009-11-363.pdf>

126. Lin CS, Lee WL, Hung YJ, Lee DY, Chen KF, Chi WC, et al. Prevalence of

hyperuricemia and its association with antihypertensive treatment in hypertensive patients in Taiwan. *International Journal of Cardiology*. 5 avr 2012;156(1):41-6.

127. Deléaval P, Burnier M. L'hyperuricémie dans l'hypertension artérielle : quelle implication ? *Revue Médicale Suisse*. 2005;6.

128. Ohta Y, Kamide K, Hanada H, Morimoto S, Nakahashi T, Takiuchi S, et al. Genetic factors associated with elevation of uric acid after treatment with thiazide-like diuretic in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. mars 2020;43(3):220-6.

129. Demartini FE, Wheaton EA, Healey LA, Laragh JH. Effect of chlorothiazide on the renal excretion of uric acid. *The American Journal of Medicine*. avr 1962;32(4):572-7.

130. Masson E. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie [Internet]. EM-Consulte. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/669616/de-lhyperuricemie-a-la-goutte-physiopathologie>

131. Ben Salem et al. - 2016 - Drug-induced hyperuricaemia and gout.pdf [Internet]. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur:

https://watermark.silverchair.com/kew293.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAac485ysgAAAtYwggLSBqkqkiG9w0BBwagggLDMiICvwIBADCCArGCSqGSIb3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMYHPR8-eycsed1YF-AgEQgIICieaxHi3wvhHuSDZjR-MrDV6T55d6Vfb-3rnVO56sBnAXllpd4vFg_mBx2PI11sWju4IrlmRTZjLBS7uHf_d2yowk5c2hYPItLq2jLKId_AmB8nWgzq7D0USEewDiAMg5_QS9HUZoVS1_BmfLlQorrapv1VOlfQGfAcJ7cf8EADaFQW201VSDgGqR8rSVHWj-EU6dM7DLTZRhmsWqQvKqps_W4x2lkoIxVCLSz65pRpjL1nUZVe-757SQY4P-Xroi96AmOR9UQ3S_xKP72dbvNvurAa-1nN-LoqZQUiPSSIVNn76a-j4zF17iBRXaDGx4BW3pNBfW1usLjKdFlg3PM2yCSX6SC7pGXCDGtEIH0c8FXICFteZLBmCLjdgKIMhd-K156aW7TzCzBGJ2bB5e8koiXV1MD2zHMyvuZ_n4ySr_Fj8Lp6UbCtdy69C39DsvtlQkV9RMAVIX0fvaeMsdaCywaXRJd6vH6o3Z5V5hTcDTHJCHHnsVastltGnU6OueZfO1DcXIFcKnZ94P-NWAZwk3EL5OpsKfErX32zlhOEgOAUBca6A5JHI2n8FGgbb9Njb-cT-GKogax6m7-wDdyZQYvbShJJxCv0UauVqv8ibvemH7L3JAWYGfmhlOTp1b0bVgIjQAosw-wuxgw7ZGQQAXZZwPdFiaCflc0huhPaFkHUtnGbClASosiB5ED_atMhc4sS7BoN9k6PrzTLZjP2-4NCgkz24NV_ALSdQ3eBwAPkhSIKT8DD-O_ECGnTYHbKaKdkR_6o8VD7RYwVdnBmi_PXpoXsmleQ3TF_WvFjpBIz0W-xuZwQFeurv84W10AmcU8ZPSwU8CMdhVh18D0c-C1knJrQ44K9o

BILAN :

❖ ACIDE URIQUE :

❖ CRÉATINÉMIE :

❖ NATRÉMIE : - - -

❖ KALIÉMIE :

❖ HÉMATURIE :- - -

❖ PROTÉINURIE(MICROALBUMINURIE) :

❖ ÉCHOCARDIOGRAMME :- - -

MÉDICAMENT ASSOCIÉS :**BILAN LIPIDIQUE :****CHOLESTÉROL TOTALE :...****HDL :....****TRIGLYCERIDE :****GLYCEMIE :.....****LDL :.....**

ANTIHYERTENSEUR (ARA,IEC,B-BLOQUANT)	-----
Diurétiques	-----
Autre	-----

Médicaments :



Résumé :

Objectifs : Déterminer l'incidence d'hyperuricémie chez une population de patients hypertendus traités par des diurétiques, déterminer le profil à risque des sujets sous diurétiques ayant développé une hyperuricémie, comparer l'incidence d'hyperuricémie entre les patients hypertendus recevant différentes classes de traitement antihypertenseur.

Méthodologie : il s'agit d'une étude cohorte rétrospective, portant sur 198 patients hypertendus suivis au niveau de l'unité de consultation de l'hypertension artérielle, service de médecine interne hôpital Frantz-Fanon, centre hospitalo-universitaire Blida, du 16 Février 2022 au 7 Juin 2022. Une fiche technique préétablie, qui contient les données nécessaires, a été utilisée. Le DFG a été calculé par la formule MDRD.

Résultats : les patients qui étaient sous diurétiques avaient une moyenne élevée d'uricémie 70.40 ± 12.15 . Les patients qui prenaient d'autres classes d'anti-HTA avaient une uricémie normale. Les patients qui prenaient une association d'un diurétique et un anti-HTA d'autres familles avaient une uricémie élevée. Après ajout d'une thérapie diurétique chez des patients qui ne l'étaient pas l'uricémie a passé de 51.12 ± 14.49 mg/l à 71.40 ± 15.63 mg/l. Les patients chez qui la thérapie diurétique n'a pas été interrompue, l'uricémie a continué à augmenter (de 67.62 ± 13.22 mg/l à 75.84 ± 13.97 mg/l).

Conclusion : Le traitement par les diurétiques chez les patients hypertendus est un facteur majeur de l'élévation de l'uricémie. L'augmentation de l'uricémie survient juste quelques jours après l'administration des diurétiques, et est dose dépendante.

Mots clés : Diurétiques, HTA, hyperuricémie, antihypertenseurs, acide urique, goutte.

Abstract:

Objectives: To determine the incidence of hyperuricemia in a population of hypertensive patients treated with diuretics, to determine the risk profile of subjects on diuretics who have developed hyperuricemia, to compare the incidence of hyperuricemia between hypertensive patients receiving different classes of antihypertensive treatment.

Methodology : This is a retrospective cohort study of 198 hypertensive patients followed at the hypertension consultation unit, internal medicine department, Frantz-Fanon Hospital, Blida University Hospital Centre, from 16 February 2022 to 7 June 2022. A pre-established data sheet, which contains the necessary data, was used. The GFR was calculated by the MDRD formular

Results: Patients who were on diuretics had a high mean uricemia of 70.40 ± 12.15 . Patients taking other classes of anti-HTA drugs had normal blood uricemia. Patients taking a combination of a diuretic and an anti-HTA drug from other families had high blood uricemia. After addition of diuretic therapy in patients who were not on diuretic therapy the blood uricemia increased from 51.12 ± 14.49 mg/l to 71.40 ± 15.63 mg/l. In patients in whom diuretic therapy was not discontinued, uricemia continued to increase (from 67.62 ± 13.22 mg/l to 75.84 ± 13.97 mg/l).

Conclusion: Diuretic therapy in hypertensive patients is a major factor in the rise in blood uric acid levels. The increase in uricemia occurs just a few days after diuretic administration and is dose dependent.

Key words: Diuretics, hypertension, hyperuricemia, antihypertensives, uric acid, gout.