

L'hyperuricémie dans l'hypertension artérielle : quelle implication ?

Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 2072-9

P. Deléaval
M. Burnier

Dr Patrik Deléaval
 Pr Michel Burnier
 Service de néphrologie et
 consultation d'hypertension
 CHUV, 1011 Lausanne
 michel.burnier@chuv.ch

Hyperuricemia in hypertension : any clinical implication ?

Twenty-five percent of untreated hypertensive patients are hyperuricemic. The causal role of uric acid in the pathogenesis of hypertension has not been clearly demonstrated in humans. An elevated serum uric acid appears to be predictive of the development of hypertension. Serum uric acid has also been considered as a cardiovascular risk factor but this issue is controversial. A high serum uric acid is associated with an increased cardiovascular morbidity and mortality in men. Thus, hyperuricemia in hypertensive patients should be considered as a sign of increased risk leading to a more intensive management of all other risk factors. When managing hypertensive patients with hyperuricemia, physicians should know the impact of antihypertensive drugs on serum uric acid to prevent a further increase in uric acid and the development of gout.

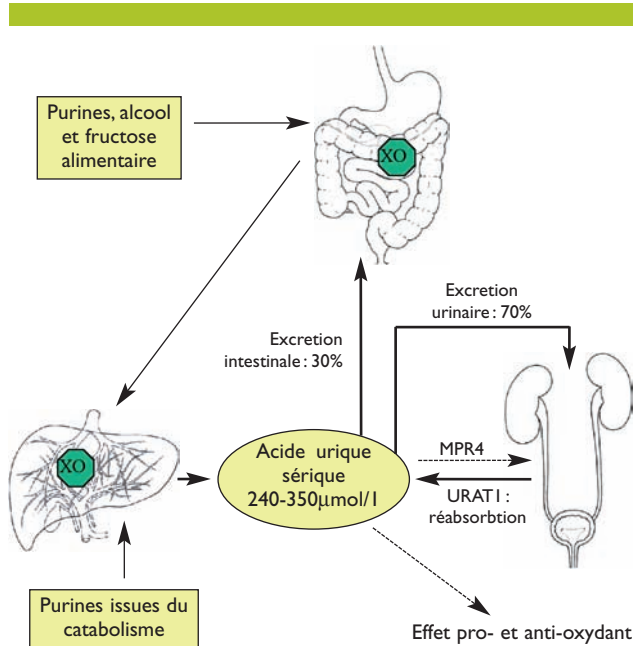
On retrouve une hyperuricémie chez environ 25% des patients hypertendus non traités. Le rôle causal de l'acide urique dans le développement d'une hypertension n'est pas établi chez l'humain. L'acide urique a une valeur prédictive dans la survenue d'une hypertension. L'acide urique est aussi un facteur de risque cardiovasculaire controversé. En effet, le taux sérique d'acide urique possède une valeur prédictive établie de morbidité et de mortalité cardiovasculaire en particulier chez les hommes. Une hyperuricémie doit donc alerter le clinicien et motiver une prise en charge plus agressive des facteurs de risque cardiovasculaires. Le traitement d'un patient hypertendu avec hyperuricémie nécessite la connaissance de l'effet des différents antihypertenseurs sur le taux d'acide urique pour éviter les complications courantes comme la goutte.

INTRODUCTION

L'acide urique (AU) est le produit de dégradation final du métabolisme des purines. Dans un environnement comme le sang (pH à 7.40), l'équation acide urique \leftrightarrow urate⁻ + H⁺ est largement déplacée vers la droite et par conséquent la plupart de l'acide urique circule sous forme d'urate. Grâce à l'uricase, une enzyme qui convertit l'AU en allantoïne facilement excrétée

dans les urines parce qu'hydrosoluble, la plupart des mammifères ont un taux sérique d'AU extrêmement bas. Le gène codant pour l'uricase est devenu non fonctionnel chez l'humain d'où la présence d'une concentration sérique d'AU élevée et la nécessité pour l'être humain d'excréter cet acide par le rein. L'AU n'est pas directement ingéré avec les aliments. Il est produit dans le foie et provient soit de la dégradation des aliments riches en purines soit du métabolisme endogène des composants riches en purine comme l'ADN, l'ARN ou encore l'ATP (figure 1). Le taux d'acide urique est néanmoins influencé par la prise alimentaire : en effet, un régime sans purine réduit de 40% l'excrétion urinaire d'urates. Les aliments riches en purines se retrouvent principalement dans certains aliments comme indiqué dans le tableau 1. L'effet de l'alcool sur le taux d'AU est lié à l'augmentation de la dégradation d'ATP produit pendant la métabolisation de l'éthanol et à l'action du lactate sur le transport rénal de l'urate. La consommation excessive de fructose (composant majeur du sucre de table) induit aussi une augmentation de la production d'AU liée à la génération d'ADP pendant sa métabolisation hépatique.

En résumé, le taux d'AU est influencé essentiellement par une nourriture trop riche en purines, trop sucrée, ou encore une consommation d'alcool excessive.¹ Comme l'AU ne peut pas être métabolisé dans les tissus humains, le maintien du taux sérique dépend de la balance entre production et excrétion. Cette dernière est assurée pour 30% par l'intestin et pour 70% par le rein pour maintenir des taux en général entre 240 et 350 μ M en fonction du sexe. Les taux d'acide d'urique augmentent avec l'âge chez la femme et restent assez stables chez l'homme.² Les taux augmentent lorsque la fonction rénale diminue.



L'urate est le produit final de dégradation du métabolisme des purines par le foie. La synthèse de l'urate est catalysée par une enzyme : la xanthine oxydase (XO). Dans le rein, l'urate filtré est en grande partie réabsorbé via le transporteur URAT1. L'urate peut aussi être directement sécrété dans le tubule via le MRP4.

Figure 1. Homéostasie de l'acide urique chez l'homme

Tableau 1. aliments riches en purines

Richesse en purines	Aliments
Très riche en purines A éviter	anchois, cervelle, cœur, crevettes, extraits de viande, foie, gibier, hareng, maquereau, pétoncles, ris de veau, rognons, sardines, moules
Riches en purines Consommer avec modération	asperges, champignons, choux-fleurs, épinards, fruits de mer (crabe, homard, huître), lentilles, pain et céréales à grains entiers, pois verts, poissons, son, germe de blé, bœuf, agneau, porc, poulet, canard, dinde
Aliments pauvres en purines Permis	fromages, fruits et jus de fruits, gélatine, gras, lait, légumes, amandes, œufs, pains et céréales raffinés, thé, café
Comportements à suivre	<ul style="list-style-type: none"> – éviter les jeûnes et les régimes sévères permettant des pertes de poids rapides – limiter la consommation d'alcool – boire au minimum 2 litres d'eau par jour – éviter les excès de table – restreindre les aliments trop gras, même si ceux-ci contiennent peu de purines

TRANSPORTEUR RÉNAL DE L'ACIDE URIQUE

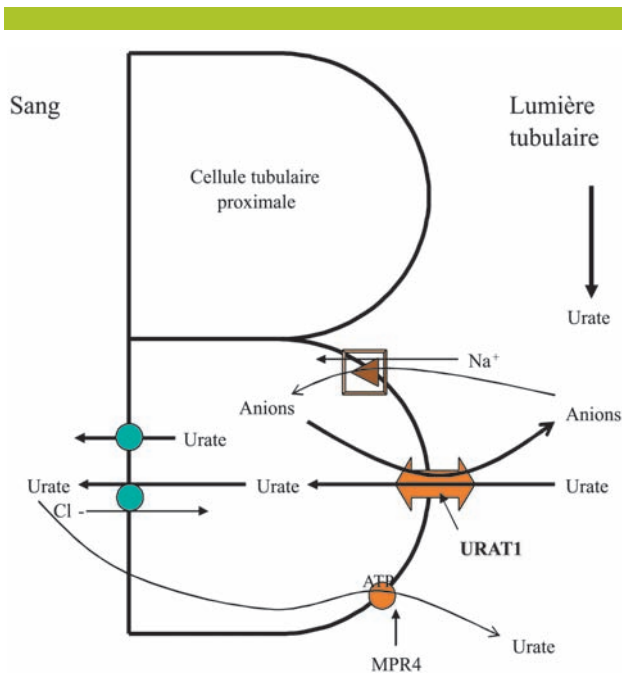
Le taux d'AU est principalement régulé au niveau rénal où les urates sont filtrés dans le glomérule puis réabsorbés et sécrétés dans les tubules rénaux.¹ La réabsorption des urates de la lumière tubulaire vers le sang est prédominante : en effet beaucoup plus d'urate est filtré et sécrété que finalement excrété dans l'urine. On a récemment identifié le transporteur responsable de la réabsorption de l'urate.³ Il est appelé URAT1. Il se situe sur la membrane apicale des cellules du tubule proximal rénal. L'urate est échangé via le transporteur URAT1 contre un anion intracellulaire tel que, par exemple, le lactate. Un autre transporteur, appelé MPR4, est quant à lui responsable de la sécrétion d'acide urique de la cellule dans la lumière tubulaire (figure 2).

Le transporteur URAT1 interagit avec une variété de substances pharmacologiques. On distingue les substances qui bloquent le transport de l'acide urique vers le sang et favorisent son excrétion urinaire. Ce sont les drogues uricosuriques comme le benzbromarone (Desuric®) ou le losartan (Cosaar®) pour ne citer qu'elles. Ces médicaments agissent en bloquant le transporteur URAT1 directement au niveau de la lumière du tubule proximal. En revanche, les substances « anti-uricosuriques » produisent des anions intracellulaires qui servent de substrats d'échange avec les urates et favorisent ainsi la réabsorption de ces derniers. Ces substances sont par exemple le lactate ou le pyrazinamide (Rifater®).

Notons encore que l'expression du transporteur URAT1 semble être régulée par les hormones sexuelles, en particulier par les oestrogènes qui augmentent le nombre de transporteurs présents sur la membrane cellulaire. Ceci explique le taux sérique d'AU plus bas chez la femme que chez l'homme et les variations observées avec l'âge chez la femme.² On a constaté aussi que la déplétion volumique intravasculaire favorise la réabsorption de l'acide urique.⁴ En effet la réabsorption de l'acide urique est couplée avec la réabsorption de Na⁺ au niveau du tubule proximal. Cette dernière est stimulée en cas d'hypovolémie ou de déplétion sodée ce qui fait du taux sérique d'AU un bon marqueur de la déplétion volémique (figure 2).

ASSOCIATION HYPERURICÉMIE ET HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'hypertension est fréquemment associée à l'hyperuricémie. Ainsi, on retrouve un taux élevé d'acide urique (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.⁵ A l'inverse, on diagnostique une hypertension chez 30% des patients connus pour une hyperuricémie ou une goutte. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer la fréquence de cette association : la première est une diminution de la perfusion rénale (caractéristique du patient hypertendu) qui favoriserait la réabsorption de l'AU couplée au sodium.⁶ La deuxième est liée au développement d'une artériolopathie induisant une ischémie tissulaire et une activation du système rénine-angiotensine.⁷ L'ischémie induit une destruction cellulaire et un relargage d'ADN



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 URAT1. 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 URAT1 qui joue un rôle essentiel dans la régulation du taux sérique d'acide urique.

Figure 2. Transport des urates dans le tubule proximal

et d'ARN et une dégradation d'ATP augmentant ainsi la synthèse endogène d'AU. Finalement, l'ischémie tissulaire des hypertendus augmenterait l'activité de la xanthine oxydase, une enzyme impliquée dans la formation de l'AU.

La question principale non-encore résolue est de savoir si l'hyperuricémie est une cause ou une conséquence de l'hypertension artérielle. Plusieurs études expérimentales récentes conduites par R. Johnson et coll. suggèrent que l'hyperuricémie contribue à l'apparition d'une hypertension artérielle probablement par le biais du développement de lésions artériolaires et interstitielles rénales.⁸ Chez le rat, cette hypertension peut être prévenue par un traitement réduisant le taux d'AU.^{7,8} La réalité de cette hypothèse intéressante reste à démontrer chez l'humain et des études cliniques sont en cours.

Il faut cependant relever que le rôle de l'AU dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle est compliqué par le fait que plusieurs facteurs de risque sont communs autant à l'hyperuricémie qu'à l'hypertension, comme par exemple la consommation d'alcool, la résistance à l'insuline et l'obésité. Il est dès lors difficile de séparer les différents paramètres pour évaluer leurs rôles respectifs dans la genèse de l'hypertension artérielle. Malgré ces difficultés, une observation semble se confirmer, à savoir qu'un taux élevé d'AU est un facteur prédictif de la

survenue d'une HTA.⁹⁻¹² Dans ce cas, l'hyperuricémie serait le reflet d'une réabsorption tubulaire proximale de sodium augmentée qui participe à la genèse de l'hypertension artérielle.¹³ Une étude longitudinale de quatre ans, portant sur 3329 personnes, parue en 2005, a confirmé la valeur pronostique de l'AU.¹² Dans cette étude, chaque augmentation d'une déviation standard de l'AU correspondait à 17% d'augmentation du risque d'hypertension ce qui correspond à une augmentation de la pression artérielle sur 5 ans.¹³

L'ACIDE URIQUE, UN FACTEUR DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE INDÉPENDANT ?

L'AU est également fortement associé au développement de complications cardiovasculaires.¹⁴⁻¹⁷ Dès lors, l'AU pourrait être considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire (FRCV).¹⁸ Le fait que l'AU soit un FRCV a cependant donné lieu à de nombreuses controverses principalement pour ce qui concerne son caractère indépendant. Plusieurs auteurs ont démontré qu'un taux d'AU élevé est associé à une augmentation de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires dans la population générale, dans la population de patients hypertendus, diabétiques ou encore connus pour une maladie vasculaire ou cardiaque.¹⁴⁻¹⁷ De plus, on observe fréquemment une élévation du taux d'AU dans des situations à haut risque cardiovasculaire comme dans l'hypertension, l'obésité, la dyslipidémie, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique, le diabète de type II ou encore le syndrome métabolique.¹⁸ Cependant, la question principale reste toujours de savoir s'il s'agit d'un FRCV indépendant même après correction statistique pour les autres facteurs de risques (hypertension, diabète, alcool, utilisation de diurétiques...). L'étude de B. Culleton et coll., se basant sur la cohorte de la *Framingham Heart Study*, suggère qu'après ajustement pour les autres FRCV et autres facteurs confondants, l'AU n'est pas un FRCV indépendant.¹⁴

Cependant, d'autres études récentes suggèrent le contraire.¹⁸ Ainsi, Niskanen et coll. ont démontré récemment, que l'acide urique est un facteur prédictif de la mortalité cardiovasculaire dans une population d'hommes d'âge moyen en bonne santé, et ceci indépendamment de tous les facteurs confondants.¹⁷

Une autre question reste en suspens : quelle est la relation entre l'acide urique et le développement de maladies cardiovasculaires ? S'agit-il d'un lien causal ou uniquement circonstanciel ? Plusieurs voix s'élèvent pour considérer l'acide urique comme un des responsables du développement des lésions d'artériosclérose. En effet l'acide urique à des taux bas se comporte comme un antioxydant et pourrait avoir un effet protecteur sur les vaisseaux dans la phase précoce de l'artériosclérose. Mais plus tard dans le processus de la formation de l'artériosclérose, lorsque les taux d'AU sont élevés, paradoxalement, l'acide urique deviendrait pro-oxydant. Par conséquent, des taux élevés d'acide urique contribueraient à la survenue d'une artériosclérose rapide.¹⁹ Envers et contre tous, AJ Reyes se pose, lui, en défenseur de l'acide urique.²⁰ Il avance que l'urate est un puissant antioxydant capable de réduire le stress oxy-



datif qui contribue au développement de l'artériosclérose. Par conséquent l'acide urique protégerait des maladies cardiovasculaires. La perte de l'uricase est pour lui un événement de sélection positive dans l'évolution de la race humaine.

Les résultats de plusieurs grandes études cliniques suggèrent cependant que l'AU a plutôt un effet délétère que protecteur. Ainsi dans une ré-analyse de l'étude SHEP (*Systolic Hypertension in Elderly Patients*), les patients dont l'AU a augmenté sous traitement diurétique ont développé plus de complications cardiovasculaires que ceux dont l'AU était resté stable.²¹ Plus récemment, les résultats de l'étude LIFE ont été analysés sous l'angle de l'AU.²² Dans cette étude qui comparait le losartan à l'aténolol chez des patients hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche, les taux d'AU sous traitement étaient toujours significativement plus bas dans le groupe losartan. Cette étude a montré une diminution significative des complications cardiovasculaires dans le groupe losartan. L'analyse de Hoiegggen et coll. a estimé à 29% la contribution de la baisse de l'acide urique aux bénéfices cliniques du losartan.²²

EFFET DES TRAITEMENTS ANTI-HYPERTENSEURS SUR L'ACIDE URIQUE (tableau 2)

Peu d'études ont comparé directement les effets de différentes classes d'anti-hypertenseurs sur les taux d'acide urique. La seule grande étude clinique ayant évalué ce paramètre est l'étude THOMS dans laquelle les patients ont reçu un bêta-bloquant, un diurétique, un antagoniste du calcium, un IEC, un alpha bloquant et un placebo. Les résultats de cette étude sont résumés dans la figure 3.²³

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 de

Variation des taux d'acide urique sous traitement (µmol/l)

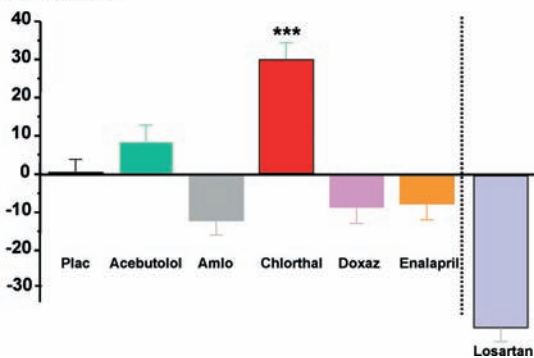


Figure 3. Effet de différents antihypertenseurs sur le taux sérique d'acide urique

Plac: placebo; Amlodipine; Chlorthal: chlorthalidone; Doxaz: doxazosine. (Adapté des références 23 et 28).

Na⁺ filtré et des anions urates au niveau du tubule proximal (comme exposé dans le schéma II) 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. 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. Par conséquent les diurétiques doivent si possible être évités dans la prise en charge de l'hypertension chez des patients avec des antécédents d'arthrite goutteuse.²⁴

Les alpha- et bêta-bloquants

Les bêta-bloquants (aténolol, propranolol, métoprolol et timolol) sont connus pour produire une augmentation très modeste des taux d'acide urique.^{24,25} Dans une étude où

Tableau 2. Effet des antihypertenseurs sur le taux sérique d'acide urique

Effets des différents anti-hypertenseurs et de leur association sur le taux sérique d'acide urique.

Abréviations: AU = taux sérique d'acide urique, IEC = inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

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%)
Bêta-bloquants	→ ou ↑	Effet modeste (5-10%)
Bêta-bloquants + diurétiques	↑ ↑	L'association augmente l'AU



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 $\mu\text{mol/l}$.²⁶ Pour un même effet anti-hypertenseur, les bêta-bloquants augmentent de façon nettement moins marquée l'AU que les diurétiques. Le mécanisme responsable de l'élévation de l'AU sous bêta-bloquant est inconnu. Aux doses communément utilisées, les alpha-1 bloquants ne modifient pas le taux d'AU.²⁴

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les IEC comme le captopril, l'enalapril, le ramipril et le lisinopril, augmentent l'excrétion rénale d'urate et réduisent la réabsorption nette d'acide urique de l'ordre de 10%.²⁴ 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.

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.²⁴ 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.²⁷ Par conséquent, le losartan diminue de façon significative les taux circulants d'AU.²⁸ 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.²⁹ Une observation clinique intéressante est que le losartan prévient l'hyperuricémie induite par les thiazides.³⁰ 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.

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.^{31,32} Toutefois ces patients étaient transplantés rénaux et sous un traitement immunosuppresseur de cyclosporine.³¹ 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 SUA de façon modérée lorsqu'il est utilisé à des doses conventionnelles.³²

CONCLUSIONS

Les patients hypertendus qui présentent une hyperuricémie doivent être considérés comme une population à haut risque d'événements cardiovasculaires et de goutte. Aujourd'hui, il n'est pas recommandé de traiter une hyperuricémie asymptomatique. Néanmoins, il est préférable d'éviter chez ces patients l'administration d'antihypertenseurs hyperuricémiant comme les diurétiques, et de favoriser l'utilisation de composés qui abaissent le taux sérique d'acide urique comme le losartan. Si l'acide urique se confirme comme facteur de risque cardiovasculaire, notre attitude envers l'hyperuricémie asymptomatique devra peut-être être révisée en fonction des données futures. ■

Le sujet de cet article a été proposé par le groupe de praticiens du Chablais.

Implications pratiques

- L'anamnèse portant sur des antécédents de goutte et le dosage sanguin de l'acide urique font partie du bilan initial de la prise en charge d'une hypertension artérielle
- Un taux sérique d'acide urique élevé chez un patient présentant une hypertension artérielle doit conduire à l'identification des facteurs de risque classiques et à leur prise en charge de façon agressive
- Il faut éviter les traitements diurétiques seuls chez des patients avec antécédents de goutte
- En cas d'introduction d'un antagoniste de l'angiotensine II chez un patient hypertendu et connu pour une goutte, envisager l'utilisation du losartan

Bibliographie

- 1 ** Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki MH, et al. Molecular physiology of urate transport. *Physiology* 2005; 20:125-33.
- 2 Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health* 2004;4:9.
- 3 * Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002;417:447-52.
- 4 Fotherby MD, Potter JF. Metabolic and orthostatic blood pressure response to low sodium diet in elderly hypertensive. *J Hum Hypertens* 1997;11:361-6.
- 5 Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med* 1966;275:457-64.
- 6 ** Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: An indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980;93:817-21.
- 7 Mazzali M, Hughes J, Kim Y, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ. Elevated uric acid increase blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38:1001-6.
- 8 ** Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, et al. Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41:1183-90.
- 9 Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tataru K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003;18:523-30.
- 10 Hunt SC, Stephenson SH, Hopkins PN, Williams RR. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah. A screening analysis. *Hypertension*. 1991;17: 969-76.



- 11** Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogiwara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension*. 2003;42:474-80.
- 12** Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45:28-43.
- 13** Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinaro E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling: Results from a population-based study. *JAM* 1993;270: 354-9.
- 14** * Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular disease and mortality: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 31:7-13.
- 15** Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA* 2000;283:2404-10.
- 16** Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998;29: 635-9.
- 17** Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: A prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004;26:1546-51.
- 18** Burnier M., Brunner H.R. Is hyperuricemia a predictor of cardiovascular risk? *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1999;8:167-72.
- 19** Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an older risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab* 2004;19:1-10.
- 20** Reyes AJ, Leary WP. The increase in serum uric acid induced by diuretics could be beneficial to cardiovascular prognosis in hypertension: A hypothesis. *J Hypertens* 2003;21:1775-7.
- 21** Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens*. 2000;18:1149-54.
- 22** ** Hoiweggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004;65:1041-9.
- 23** Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993;270:713-24.
- 24** Reyes AJ. Cardiovascular drugs and serum uric acid. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:397-414.
- 25** Aurell M, Bengtsson C, Björck S, et al. Enalapril versus metoprolol in primary hypertension: Effects on the glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2289-94.
- 26** Andersen GS. Atenolol versus bendroflumethiazide in middle-aged and elderly hypertensives. *Acta Med Scand* 1985;218:165-72.
- 27** Burnier M, Rutschmann B, Nussberger J, Versaggi J, et al. Salt dependent renal effects of an angiotensin II antagonist in healthy subjects. *Hypertension* 1993;22: 339-47.
- 28** * Würzner G, Gerster JC, Chioloro A, et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 2002;19:1855-60.
- 29** * Burnier M, Roch-Ramel F, Brunner HR. Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int* 1996;49:1787-90.
- 30** * Soffer BA, Wright JT, Pratt H, Wiens B, Goldberg AI, Sweet CS. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995;26:112-7.
- 31** Chanard J, Toupance O, Lavaud S, et al. Amlodipine reduces cyclosporin-induced hyperuricemia in hypertensive renal transplant recipients. *Nephrol Dial transplant* 2003;18:2147-53.
- 32** Yeung PK, Buckley SJ, Hung OR, et al. Effect of diltiazem on plasma concentrations of oxypurines and uric acid. *Ther Drug Monit*. 1997;19:286-91.

* à lire

** à lire absolument