

Sommaire :

Liste récapitulative des enseignants.....	2
Remerciements.....	4
Sommaire.....	6
Table des illustrations.....	8
Liste des abréviations.....	9
Introduction.....	10
PARTIE 1 : Généralités sur l'insuffisance cardiaque.....	11
I : Définitions de l'insuffisance cardiaque.....	12
II : Les différentes formes d'insuffisance cardiaque.....	12
1. L'insuffisance cardiaque gauche.....	12
2. L'insuffisance cardiaque droite.....	12
III. Les différents stades évolutifs de l'insuffisance cardiaque.....	12
IV. Les mécanismes intracardiaques et périphériques de compensation.....	14
1. les mécanismes périphériques de compensation.....	14
A. Augmentation de l'activité sympathique.....	14
B. Système rénine-angiotensine-aldostérone.....	14
2. les mécanismes intracardiaques de compensation.....	15
A. L'endothéline.....	15
B. Les peptides natriurétiques.....	15
a) l'ANP : Atrial Natriuretic Peptide.....	15
b) le BNP : Brain Natriuretic Peptide.....	15
C. Les myocytes.....	15
V. La fibrose cardiaque.....	16
1. La sénescence.....	16
2. La mort cellulaire.....	16
3. L'ischémie.....	17
4. Les facteurs endocriniens.....	17
A. L'aldostérone.....	17
B. L'angiotensine II.....	18
C. Les endothélines.....	18
D. L'ANP : Atrial Natriuretic Peptide.....	19
E. Les bradykinines.....	19
VI. Les conséquences cliniques de la fibrose du myocarde.....	19
VII/ L'insuffisance cardiaque et le stress oxydatif.....	20
1. Les radicaux libres et la xanthine oxydase.....	20
2. L'implication de la xanthine oxydase dans l'insuffisance cardiaque.....	22
A. Altération de la fonction endothéliale.....	22
B. Diminution du recaptage du calcium.....	22
C. Diminution de la sensibilité des myofilaments vis-à-vis du calcium.....	23
D. Implication des radicaux libres dans le remodelage cardiaque.....	24

PARTIE 2 : Les effets de l'allopurinol sur l'insuffisance cardiaque.....	26
I. L'allopurinol : un inhibiteur de la xanthine oxydase.....	27
II. L'allopurinol et son utilisation thérapeutique actuelle.....	27
1. Le traitement de la goutte chez l'homme.....	27
2. Traitement et prévention des lithiases uriques.....	27
3. Traitement de la leishmaniose canine.....	28
III. Action de l'allopurinol sur l'efficacité mécanique du myocarde.....	28
1. La contractilité du myocarde.....	28
A. Les indices de cette contractilité.....	28
a) $(dP/dt)_{max}$	28
b) Ees.....	29
c) M_{sw}	30
B. Leur évolution lors d'insuffisance cardiaque.....	31
C. L'effet de l'allopurinol sur ces indices.....	31
a) $(dP/dt)_{max}$	31
b) Ees.....	32
c) M_{sw}	33
2. La relaxation et la compliance du myocarde.....	33
A. les indices de lusitropie.....	34
a) $(dP/dt)_{min}$	34
b) la constante de relaxation τ	34
c) "time to peak filling rate".....	35
B. L'effet de l'allopurinol sur ces indices.....	35
3. La consommation d'oxygène et l'efficacité mécanique du myocarde.....	36
4. Amélioration de la réponse cardiaque à une stimulation β -adrénergique.....	36
IV. Action de l'allopurinol sur le remodelage myocardique.....	37
1. Les modifications de structure et de fonction suite à un infarctus du myocarde...	37
2. L'atténuation de ce remodelage et de ces conséquences par l'allopurinol.....	37
V. L'allopurinol et la fonction endothéliale.....	38
1. Détermination de la fonction endothéliale.....	38
2. Diminution de la résistance vasculaire.....	39
VI. Répercussion clinique de ces améliorations.....	40
1. la tolérance à l'exercice.....	40
2. Effet de l'allopurinol sur l'espérance de vie.....	42
3. le BNP, un facteur pronostic.....	42
Conclusion.....	43
Bibliographie.....	45

Table des illustrations :

Figures :

<i>Figure 1 : Les mécanismes périphériques compensatoires.....</i>	<i>14</i>
<i>Figure 2 : La formation d'acide urique.....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 3 : Activité de la xanthine oxydase chez un insuffisant cardiaque.....</i>	<i>21</i>
<i>Figure 4 : Rôle du calcium dans la contraction du myocarde.....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 5 : Boucles pression-volume du ventricule gauche lors d'une hypovolémie.....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 6 : Evolution lors de l'augmentation de la contractilité à charge constante.....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 7 : Représentation du travail d'éjection.....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 8 : Effet de l'allopurinol sur (dP/dt)max.....</i>	<i>32</i>
<i>Figure 9 : Effet de l'allopurinol sur l'Ees.....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 10 : Variations de volume ventriculaire au cours du cycle cardiaque.....</i>	<i>34</i>
<i>Figure 11 : Amélioration de la réponse à la dobutamine grâce à l'allopurinol.....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 12 : Effet de l'allopurinol sur la fonction endothéliale.....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 13 : Effet dose-dépendant de l'allopurinol sur la fonction endothéliale.....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 14 : Effet de l'allopurinol sur le protocole de Bruce modifié.....</i>	<i>41</i>
<i>Figure 15 : Effet de l'allopurinol sur le test de 6 mn de marche.....</i>	<i>41</i>
<i>Figure 16 : Effet de l'allopurinol sur la concentration en BNP.....</i>	<i>42</i>

Tableaux :

<i>Tableau 1 : La classification ISACHC.....</i>	<i>13</i>
<i>Tableau 2 : impact de l'insuffisance cardiaque sur les indices de contractilité.....</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 3 : Effets de l'allopurinol sur les performances diastoliques.....</i>	<i>35</i>
<i>Tableau 4 : Effet de l'allopurinol sur le remodelage cardiaque.....</i>	<i>38</i>
<i>Tableau 5 : Protocole Bruce modifié.....</i>	<i>41</i>

Liste des abréviations :

ISACHC: International Small Animal Cardiac Health Council

NYHA: New York Heart Association

ADN : Acide DexoriboNucleique

IECA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

TGF- β 1: Transforming Growth Factor- β 1

FA: Facteur Atrial Natriurétique

SERCA: sarco[endo]plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase

Ees: élastance maximale ventriculaire gauche

SW: travail d'éjection

TPFR: time to peak filling rate

MVO₂ : consommation d'oxygène par le myocarde

VG : ventricule gauche

LVEDD: left ventricule end-diastolic diameter

LVESD : left ventricule end-systolic diameter

LVEDV : left ventricule end-diastolic volume

LVESV : left ventricule end-systolic volume

BNP: Brain Natriuretic Peptide

ANP: Atrial Natriuretic Peptide

Introduction :

La physiopathologie et le traitement de l'insuffisance cardiaque chez le chien sont à l'étude depuis de nombreuses années. Bien des progrès ont été réalisés pour améliorer l'efficacité du traitement en agissant sur les conséquences de l'insuffisance cardiaque mais également sur la progression de celle-ci. La meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans cette progression a abouti à l'utilisation par exemple des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou de la spironolactone.

De nombreuses études ont démontré l'implication des radicaux libres dans son développement et sa progression. Or la xanthine oxydase est une des principales sources de radicaux libres. L'utilisation d'un inhibiteur de cette enzyme : l'allopurinol pourrait donc réduire le stress oxydatif et donc avoir des effets bénéfiques sur le cœur et des études récentes ont donné des résultats très intéressants.

Nous avons donc choisi de nous intéresser dans une première partie à l'insuffisance cardiaque, la mise en place d'une fibrose et ses conséquences ainsi qu'à l'implication des radicaux libres et de la xanthine oxydase dans la physiopathologie cardiaque. Enfin, nous envisagerons dans la deuxième partie les effets de l'allopurinol sur le développement de l'insuffisance cardiaque et ses conséquences.

PARTIE 1 : Généralités sur l'insuffisance cardiaque

I : Définitions de l'insuffisance cardiaque :

L'insuffisance cardiaque est définie comme « l'inaptitude du cœur à répondre aux besoins hémodynamiques de l'organisme (17), c'est à dire une pression artérielle et une pression veineuse correctes.

Cliniquement, l'insuffisance cardiaque est un syndrome caractérisé par une symptomatologie particulière résultant des troubles du débit cardiaque et du comportement cardiaque vis-à-vis de la circulation veineuse de retour (17). Elle peut être aiguë ou chronique.

II : Les différentes formes d'insuffisance cardiaque :

1. L'insuffisance cardiaque gauche :

L'insuffisance valvulaire mitrale représente l'affection la plus fréquente des insuffisances cardiaques gauche chez le chien. Cette insuffisance cardiaque gauche est à l'origine d'une stase sanguine en amont et donc d'un œdème du poumon qui va provoquer de la toux chez l'animal d'autant plus que celui-ci effectue un exercice physique. (57)

2. L'insuffisance cardiaque droite :

Chez le chien, l'insuffisance cardiaque droite est très souvent la conséquence d'une hypertension pulmonaire qui provoque une augmentation de la postcharge. Cette insuffisance cardiaque droite se caractérise par l'apparition d'ascite. Il peut également y avoir une défaillance à la fois du cœur droit et du cœur gauche, soit simultanément d'emblée, soit l'une consécutivement à l'autre (57).

III : Les différents stades évolutifs de l'insuffisance cardiaque :

Afin de faciliter l'évaluation et le suivi de l'insuffisance cardiaque, diverses classifications ont été proposées.

La classification par stade proposée en médecine humaine par la NYHA New York Heart Association ne s'adapte pas toujours de aux animaux en insuffisance cardiaque.

L'ISACHC : International Small Animal Cardiac Health Council a préféré éditer un nouveau système de classification basé uniquement sur le diagnostic anatomique et sur la sévérité des signes cliniques au repos (tableau 1). Selon eux cette nouvelle classification plus

objective permettrait de mieux gérer le traitement de l'insuffisance cardiaque des animaux de compagnie.

Stade asymptomatique	Classe I	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopathie compensée • Pas de signes cliniques • Signes de cardiopathie décelable à l'examen (souffle, cardiomégalie) 	Ia : Absence de dilatation cavitaire (pas de modifications visibles à la radio ou à l'échographie)
			Ib : Dilatation cavitaire
Stade symptomatique : Insuffisance cardiaque congestive	Classe II	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance cardiaque légère ou modérée • Symptômes cliniques congestifs après un effort, affectant la qualité de vie 	
	Classe III	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance cardiaque avancée ou sévère • Symptômes cliniques sérieux, permanents, même au repos • Effort impossible 	IIIa : Soins possibles à domicile IIIb : Hospitalisation et soins d'urgence nécessaires (œdème aigu du poumon)

Tableau 1 : La classification ISACHC selon Tilley

Ainsi selon l'ISACHC, le classement d'un animal au stade I correspond à une cardiopathie compensée sans signe clinique mais uniquement des signes visibles à l'examen :souffle, cardiomégalie... Ce stade est lui-même subdivisé en deux selon s'il y a présence ou absence de dilatation cavitaire visible à l'échographie ou à la radiographie. Le stade II correspond au premier stade symptomatique avec une insuffisance cardiaque légère ou modérée marquée par des oedèmes systémiques modérés après un effort. Enfin le stade III marque une insuffisance cardiaque sévère avec des signes cliniques marqués même au repos.

Comme le premier, ce stade se subdivise en deux selon si l'hospitalisation est nécessaire ou pas. (56)

IV : Les mécanismes intracardiaques et périphériques de compensation :

1. les mécanismes périphériques de compensation :

A. Augmentation de l'activité sympathique :

Les barorécepteurs (crosse aortique et sinus carotidiens) enregistrent une baisse de pression artérielle et stimulent l'activation du système sympathique via les récepteurs β -adrénergiques cardiaques, augmentant la fréquence cardiaque la force de contraction du muscle cardiaque (56). (Figure 1)

B. Système rénine-angiotensine-Aldostérone :

Une diminution du débit cardiaque diminue le débit sanguin rénal provoquant une sécrétion de rénine résultant en la synthèse d'angiotensine II et d'aldostérone. Ces mécanismes augmentent la résistance périphérique et la rétention de sodium et d'eau, et donc une augmentation de la pression artérielle. Le volume sanguin augmente et plus de sang est retourné au coeur. Si le coeur est incapable de pomper ce volume additionnel, la pression veineuse augmente avec comme résultante l'apparition d'oedèmes périphérique et pulmonaire. Ces mécanismes compensatoires augmentent la charge de travail du coeur et ils peuvent donc contribuer à détériorer davantage la condition cardiaque. Ces mécanismes participent de plus directement au développement néfaste de l'hypertrophie cardiaque. (56)

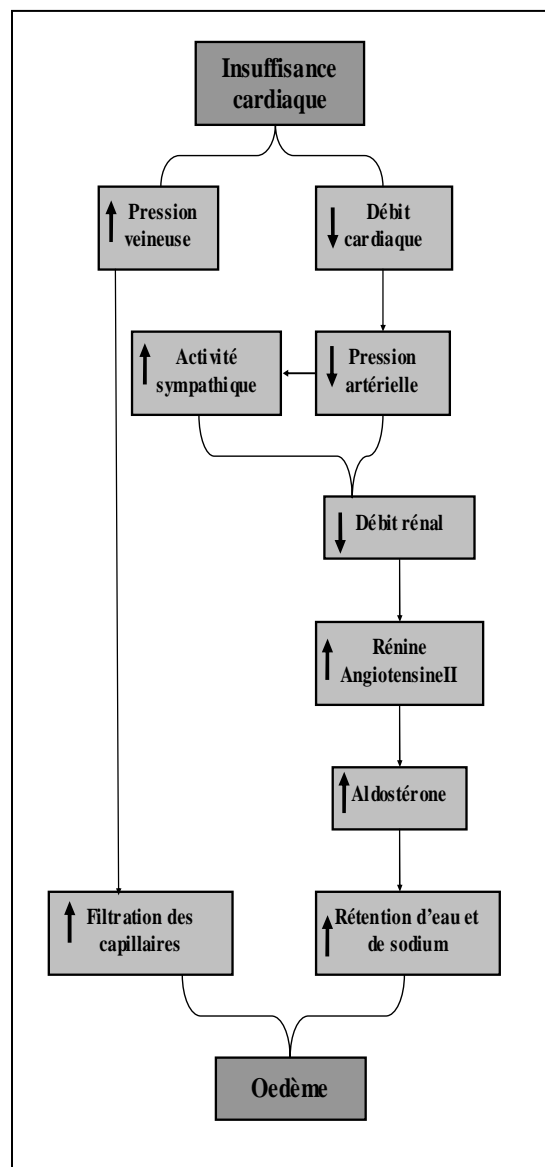


Figure 1 : Mécanismes périphériques compensatoires d'après Tilley 2001

2. les mécanismes intracardiaques de compensation :

A. l'endothéline :

Il s'agit d'une substance vasoconstrictive artérielle très puissante sécrétée par l'endothélium. Son action augmente donc la postcharge ventriculaire gauche et a donc un effet délétère sur un cœur insuffisant. (62)

B. Les peptides natriurétiques :

a) l'ANP : atrial natriuretic peptide :

Ce peptide d'origine cardiaque voit sa concentration augmenter lors d'insuffisance cardiaque. Son action s'exerce sur des récepteurs spécifiques vasculaires, rénaux et surrenaliens, conduisant à une vasodilatation systémique, une diminution du retour veineux et une baisse du volume vasculaire. De plus, en favorisant l'excrétion hydro-sodée, il s'oppose aux actions du système rénine-angiotensine-aldostérone, de la régulation sympathique et de l'activité de l'endothéline. L'ensemble de ces effets tend à diminuer la précharge et la postcharge. (3)

b) le BNP: brain natriuretic peptide:

De la même famille que l'ANP, le BNP est essentiellement synthétisé par les cardiomyocytes ventriculaires. Il possède une action périphérique : vasodilatatrice, diurétique et natriurétique ainsi qu'une action centrale. Le BNP s'oppose donc à l'expansion volémique et permet ainsi de diminuer la précharge et la postcharge. (25)

C. Les myocytes:

L'augmentation de la postcharge entraîne une surcharge barométrique. Pour assurer un débit normal, le cœur doit donc augmenter son travail systolique. Une hypertrophie ventriculaire va alors progressivement se développer par l'augmentation du volume et parfois du nombre de chaque fibre cardiaque ce qui améliorera donc la contraction. Cependant, de part cette augmentation de masse, le cœur consomme plus d'oxygène pour un même travail, il

y a donc une perte d'efficacité. Progressivement, des zones hypertrophiées vont manquer d'oxygène et à terme, le cœur ne pourra plus assurer un débit normal. (56)

L'augmentation de la précharge entraîne une surcharge volumétrique. Pour accroître son volume d'éjection systolique, le cœur va augmenter la longueur de ses fibres myocardiques permettant ainsi une contraction plus efficace. C'est cet allongement qui est responsable d'une dilatation cardiaque. (56)

V : La fibrose cardiaque :

Le terme de fibrose correspond à une augmentation tissulaire en collagène (17). Dans le cœur, le collagène de type I est prédominant (> 50%) suivi du collagène de type III (entre 10 et 45%) et du collagène de type V (<5%). Elle est multifactorielle et plusieurs déterminants peuvent être impliqués.

1. La sénescence :

Il s'agit de la forme la plus habituelle de fibrose ventriculaire. Chez les rats âgés de 24 mois, tout comme chez l'homme de plus de 70 ans, la fibrose interstitielle et la fibrose périvasculaire sont des éléments histologiques majeurs (1)

Les différentes composantes du myocarde vont subir les effets délétères de l'âge. Le secteur myocytaire va perdre progressivement des myofibrilles et les mouvements du calcium myocytaire vont également être modifiés. En effet, dans le myocarde âgé, la force de contraction développée n'est pas modifiée mais il y a une augmentation des durées de contraction et de relaxation. Ce phénomène semble essentiellement dû à une perte d'efficacité du réticulum sarcoplasmique à pomper et relarguer le calcium cytosolique. (2)

2. La mort cellulaire:

La mort myocytaire est un déterminant essentiel du remodelage cardiaque. (8) Elle représente une perte de tissu contractile et est responsable à la fois d'une hypertrophie compensatrice des myocytes restants et d'une fibrose de remplacement. Il y a deux causes de mort cellulaire : la nécrose et l'apoptose ou mort cellulaire programmée. La nécrose se caractérise par des dégâts membranaires sévères, qui rendent la membrane externe perméable aux immunoglobulines. L'apoptose est due à une activation programmée d'une nucléase endogène et d'un certain nombre de gènes marqueurs.

3. L'ischémie:

L'obstruction de la circulation coronaire constitue la principale cause d'ischémie dans le cœur et est à l'origine d'un infarctus du myocarde. La réponse à un infarctus du myocarde comprend un éclatement des myocytes, l'apparition d'une inflammation, une infiltration cellulaire et la formation d'œdème cellulaire. Les fibres de collagènes sont cassées par l'activation de collagénases et d'autres enzymes apparentées. Plus tard, on observe une dilatation ventriculaire globale, une hypertrophie compensatrice des myocytes du myocarde sain, une fibrose de remplacement cicatricielle et une fibrose du myocarde sain. (16)

La réponse du compartiment non myocytaire à l'ischémie implique l'activation à la fois des fibroblastes et des cellules endothéliales. En fait il semblerait que plus de 99% de la synthèse accrue d'ADN dans le cœur ischémique soit trouvé dans le compartiment non-myogénique. Chez l'animal, aussi bien que chez l'homme, la stimulation des fibroblastes augmente la synthèse de collagène et est responsable de la mise en place de la fibrose dans le myocarde ischémique mais également dans le myocarde non ischémique. (8)

4. Les facteurs endocriniens :

A. L'aldostérone :

Comme nous l'avons vu précédemment, il s'agit d'une hormone stéroïdienne sécrétée par les surrénales en réponse à des taux plasmatiques élevés d'angiotensine II ou de potassium. Cependant, les surrénales ne sont pas l'unique lieu de production de cette hormone. En effet, il existe une production ectopique d'aldostérone notamment dans le cœur. (55)

L'administration d'aldostérone est à l'origine d'une fibrose cardiaque. (45). L'utilisation de spironolactone : un antagoniste compétitif de l'aldostérone, chez des insuffisants cardiaques de classes III/IV selon la classification NYHA et traités avec des IECA, diurétique et digitalique, à permis de réduire la mortalité de 30% sur 24 mois. (41). Cette action directe de l'aldostérone est due à la présence de récepteurs aux minéralocorticoïdes cardiaques présents sur de nombreuses cellules comme les myocytes mais également les cellules endothéliales du cœur et des gros vaisseaux. (31)

B. L'angiotensine II:

Cette hormone possède de nombreux effets profibrotiques sur les fibroblasts en ayant une influence à la fois sur la synthèse du collagène et sur sa dégradation.

Son action met en jeu des récepteurs de l'angiotensine de deux types : AT1 et AT2. La fixation de l'angiotensine II aux AT1 provoque au niveau cardiaque une prolifération cellulaire et une synthèse de collagène par les fibroblastes et les myofibroblastes. Ce mécanisme implique plusieurs intermédiaires comme des facteurs de croissance, des substances inflammatoires, des cytokines ou bien l'activation d'intégrines. Plusieurs études ont montré que l'angiotensine II possède des facteurs de croissance spécifiques. En effet, elle induit l'activation de l'expression du gène du collagène de type I par l'intermédiaire à la fois d'une protéine kinase et du Transforming Growth Factor- β 1 : TGF- β 1 (53). Outre sa capacité d'induire la synthèse de collagène, cette hormone, en stimulant les récepteurs AT1, agit également sur la dégradation du collagène en atténuant l'activité de la collagénase

Concernant les récepteurs AT2, leurs effets biologiques au niveau cardiaque et leur mécanisme d'action ne sont pas encore totalement connus. Pour certains, les deux types de récepteurs induiraient des réponses opposées, les AT2 inhibant la croissance cellulaire et la synthèse de collagène. Pour d'autres, la stimulation simultanée des deux récepteurs favoriserait la fibrose et l'action d'inhibition de la collagénase serait spécifique des AT2. (4)

C. Les endothélines:

Comme nous l'avons vu précédemment, il s'agit de peptides vasoconstricteurs très puissants produits par les cellules endothéliales vasculaires. De plus, ils sont également responsable d'une accumulation de collagène dans différents tissus et notamment le cœur. Cette fibrose n'est pas due à l'effet vasoconstricteur des ces endothélines et donc à l'ischémie et la nécrose qui en découlent mais bien à une action directe de ces peptides (particulièrement l'endothéline 1) sur les fibroblastes et notamment les myofibroblastes par l'intermédiaire des récepteurs ETA et ETB. Ils stimulent directement ces cellules et inhibe également l'activité de la collagénase. (43)

Nous venons de voir des facteurs favorisant la synthèse de collagène et donc la fibrose: l'aldostéone, l'angiotensine II, TGF- β 1 et autres facteurs de croissance, les endothélines... Cependant, il existe également des facteurs favorisant la dégradation de collagène :

D. L'ANP: atrial natriuretic peptide:

En plus de ces propriétés cardioprotectrices en jouant un rôle important dans le contrôle de la pression sanguine : provoquant une dilatation systémique, une diminution du

retour veineux et une réduction du volume vasculaire, il constitue un phénomène adaptatif important du myocarde défaillant, le FAN agit également sur le remodelage.

En effet, il a également la capacité d'inhiber la prolifération de fibroblastes cardiaques mis en présence d'angiotensine II. (44).

E. Les bradykinines:

Il existe quatre sous types de récepteurs aux bradykinines: B1, B2, B3, B4 mais seul le récepteur B2 a été identifié dans le tissu cardiaque. (27) Ce récepteur est présent en faible quantité dans les ventricules normaux mais son nombre augmente de façon considérable au niveau des cicatrices fibreuses et lors de fibrose périvasculaire faisant suite à l'administration d'angiotensine II et d'aldostérone. (52). La perturbation des récepteurs B2 aux bradykinines provoque une hypertension, un remodelage du ventricule gauche ce qui montre qu'il joue un rôle essentiel dans la préservation structurale et fonctionnelle du cœur. (9)

VI : Les conséquences cliniques de la fibrose du myocarde :

La fibrose altère toutes les fonctions myocardiques.

Le collagène de type I a la rigidité d'un câble d'acier et le premier effet de la fibrose est d'augmenter la rigidité de la chambre ventriculaire. Il y a corrélation négative linéaire en clinique et dans les modèles expérimentaux entre la compliance passive tissulaire et la concentration en collagène. La conséquence essentielle en est une diminution du remplissage précoce du ventricule et une augmentation compensatrice du remplissage actif par la contraction des oreillettes. Cette gêne du remplissage ventriculaire au cours de la diastole altère considérablement la fonction diastolique du cœur. (35)

Ceci est compliqué par la stimulation des récepteurs α -adrénergiques qui entraîne une vasoconstriction, une augmentation du retour veineux et une augmentation de la pré-charge cardiaque. (56)

La fonction systolique est en général relativement préservée par le phénomène de fibrose. En effet l'altération de cette fonction est liée au processus d'hypertrophie-dilatation du ventricule et intéresse surtout le compartiment myocytaire avec notamment des modifications dans l'activité de la myosine et un ralentissement des mouvements intracellulaires de calcium.(16)

De plus, cette fibrose va altérer la vague d'excitation du myocarde facilitant ainsi l'apparition d'arythmies : troubles du rythme supraventriculaires et des troubles du rythme ventriculaires. (5)

VII : L'insuffisance cardiaque et le stress oxydatif :

1. Les radicaux libres et la xanthine oxydase:

Découverte en 1902 par Schardinger, la xanthine oxydoreductase possède deux formes interconvertibles : la xanthine deshydrogénase et la xanthine oxydase. (48). Ces deux formes sont impliquées dans la dégradation de certaines bases puriques: la xanthine et l'hypoxanthine. L'hypoxanthine est convertie en xanthine et la xanthine en acide urique par cette enzyme. (24) (figure 2)

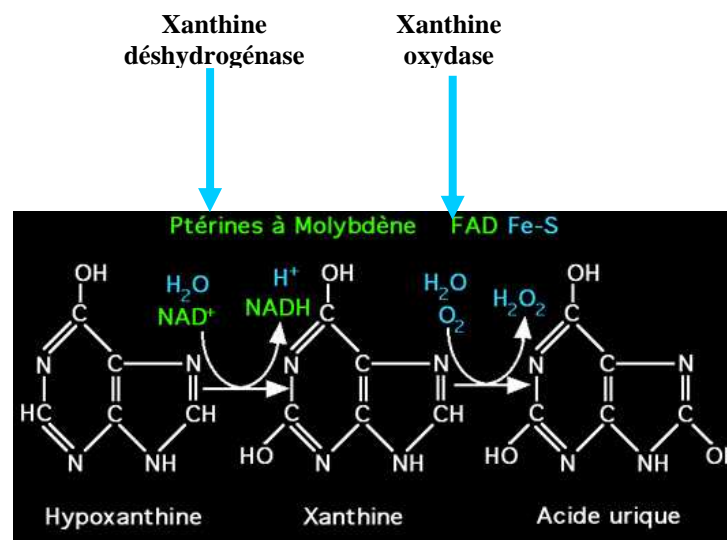
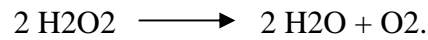


Figure 2 : formation d'acide urique d'après Pr Touitou Y (7)

Au cours de cette réaction, il y a formation de radicaux libres. L'origine des radicaux libres est toujours intracellulaire. Leur production résulte d'un processus physiologique commun à toutes les cellules aérobies au sein desquelles une partie des molécules d'oxygène peut subir une réduction monovalente et séquentielle.

Le premier radical formé est l'anion superoxyde O₂⁻. Ses voies de production sont essentiellement : la réduction monovalente de l'oxygène dans les mitochondries et la voie de la xanthine deshydrogénase qui est particulièrement importante dans l'endothélium vasculaire. (24)

Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) est produit par une réaction de dismutation, catalysée par les superoxydes dismutases : $2 O_2^- + 2 H^+ \rightleftharpoons H_2O_2 + O_2$. Dans les conditions normales, le peroxyde d'hydrogène est dégradé par une catalase ou une glutathion peroxydase :



Cependant, lorsque la production est excessive, le système anti-oxydant précédant est dépassé ce qui aboutit à la formation d'un radical hydroxyl (OH°) selon deux réactions non enzymatiques, en présence de formes ionisées de métaux de transition (fer, cuivre) :

- la réaction de Fenton : $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightleftharpoons OH^- + HO^\circ + Fe^{3+}$ (la réduction de Fe³⁺ par O₂⁻ fournit le Fe²⁺ nécessaire à la réaction)

- la réaction d'Haber-Weiss : $O_2^- + H_2O_2 \rightarrow HO^\circ + OH^- + O_2$. (22)

La xanthine oxydase est donc à l'origine d'une production importante de radicaux libres. Or, l'activité de cette enzyme dans le myocarde est quatre fois plus élevée chez les chiens insuffisants cardiaques. (12)(Figure 3)

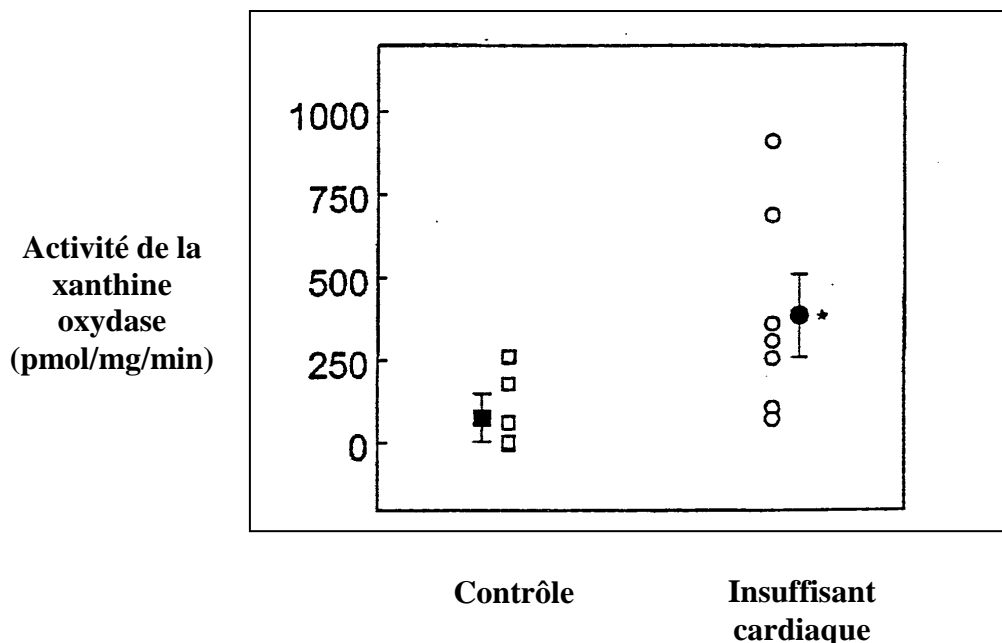


Figure 3 : Activité de la xanthine oxydase chez un insuffisant cardiaque d'après Ekelund et al

2. L'implication de la xanthine oxydase dans l'insuffisance cardiaque:

A. Altération de la fonction endothéliale :

L'endothélium joue un rôle important dans le contrôle du tonus vasculaire en synthétisant et libérant des substances vasoconstrictives et vasodilatatrices.

Le terme de dysfonction endothéliale correspond à un défaut de réponse à une stimulation par un facteur vasodilatateur « endothélio-dépendant ». Cette dysfonction est due essentiellement à une perte d'oxyde d'azote (NO), principal vasodilatateur. Cette perte de NO peut être due à une diminution de l'expression de l'enzyme NO synthétase, un manque de substrat ou de cofacteur pour cette même enzyme ou enfin à une dégradation de l'oxyde d'azote par les radicaux libres. En effet, les radicaux libres et en particulier les anions superoxydes réagissent rapidement avec NO pour former un anion : le peroxynitrite (ONOO⁻). Cette réaction diminue donc la biodisponibilité de NO. De plus les radicaux libres et en particulier le peroxynitrite peuvent oxyder la tétrahydrobioptérin qui est un co-facteur principal de la NO-synthétase.

Cette dysfonction endothéliale est donc à l'origine d'une augmentation de la postcharge et d'une diminution de la tolérance à l'effort. (30)

B. Diminution du recaptage du calcium:

Après la contraction, lors de la relaxation, le calcium libéré sera recapté par la Ca²⁺-ATPase du réticulum sarcoplasmique (sarco[endo]plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase ou SERCA)]. La Ca²⁺-ATPase du réticulum sarcoplasmique est située dans la région longitudinale de ce réticulum. Les analyses de clonage moléculaire ont identifié une famille de pompes Ca²⁺-ATPase codées par trois gènes très homologues (SERCA1, SERCA2 et SERCA3). Le gène de SERCA2 code pour deux isoformes SERCA2a et SERCA2b. L'isoforme SERCA2a est la principale isoforme exprimée dans le cœur. Après son recaptage par la Ca²⁺-ATPase, le calcium est stocké, avant sa libération lors d'une contraction ultérieure, dans différentes protéines du réticulum sarcoplasmique dont la principale est la calséquestrine.

Les radicaux libres diminuent l'expression et l'activité Ca²⁺-ATPase ce qui provoque un défaut de recaptage du calcium. Cela contribue à une surcharge calcique intracellulaire.

D'autre part, les radicaux libres provoquent une diminution de l'activité de la Na^+/K^+ ATPase membranaire entraînant une entrée cellulaire de sodium. La conséquence est une activation inverse de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, dont le rôle semble majeur dans la genèse de la surcharge calcique intracellulaire. Quelle qu'en soit la physiopathologie exacte, l'augmentation massive de la concentration calcique intracellulaire est néfaste pour la fonction contractile myocytaire. Elle entraîne l'activation de nombreuses enzymes, parmi lesquelles des protéases calcium-dépendantes dont l'action semble particulièrement importante. L'activation de ces protéases induit une protéolyse des éléments de l'appareil contractile, réduisant ainsi la réponse calcique des myofilaments. (26)

C. Diminution de la sensibilité des myofilaments vis-à-vis du calcium:

Les myofilaments sont composés de plusieurs protéines associées : la myosine, l'actine, la troponine et la tropomyosine. La contraction des fibres musculaires résulte du glissement des myofilaments d'actine sur les myofilaments de myosine. L'énergie est fournie par l'hydrolyse de l'ATP sous l'action enzymatique de la myosine elle-même. Les protéines régulatrices troponine et tropomyosine inhibent la réponse contractile. Lorsque le Ca^{2+} se lie à la troponine, la réaction entre l'actine et la myosine peut se produire. La myosine purifiée agit comme une ATPase. Elle est inhibée par le Mg^{2+} mais activée par de petites quantités de Ca^{2+} . Lorsqu'elle est combinée à l'actine, elle forme le complexe d'actomyosine qui est enzymatiquement encore plus capable de scinder l'ATP et qui est stimulé par le Mg^{2+} et le Ca^{2+} . (Figure 4)

La troponine est une protéine hétérotrimérique. On distingue donc trois sous-unités distinctes à la troponine :

- ✓ Troponine C (TnC): sous-unités responsable de la liaison avec le calcium.
- ✓ Troponine I (TnI): sous-unités responsable de l'inhibition de la liaison entre la myosine et l'actine (en masquant le site de l'actine qui sert à la liaison avec la myosine). Elle a donc une fonction inhibitrice qui a pour effet d'amorcer la décontraction musculaire.
- ✓ Troponine T (TnT): sous-unités responsable de la liaison avec la tropomyosine.

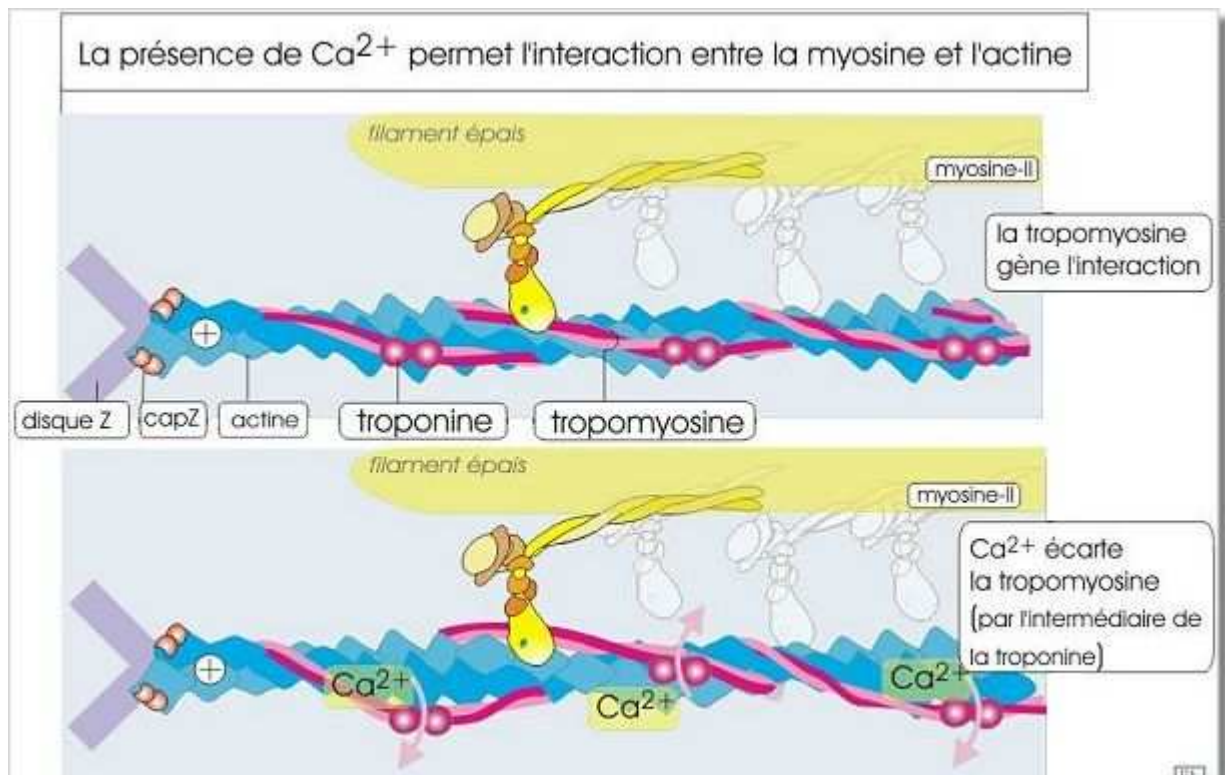


Figure 4 : Rôle du calcium dans la contraction du myocarde (58)

Les radicaux libres diminuent la sensibilité des myofilaments vis-à-vis du calcium en activant une enzyme kinase : ASK1. Cette enzyme provoque la phosphorylation de la troponine et par conséquent diminue la contractilité du myocarde. (23)

D. Implication des radicaux libres dans le remodelage cardiaque :

Les fibres de collagènes jouent un rôle important dans l'intégrité de la structure du myocarde. La quantité et la qualité du collagène sont déterminées par la balance entre sa synthèse et sa dégradation. Cette dégradation fait intervenir des enzymes de la matrice : les métalloprotéinase. Or, les radicaux libres stimulent ces enzymes de la matrice ce qui entraîne donc une augmentation de la dégradation. De plus les radicaux libres diminuent la synthèse de collagène ce qui aboutit donc à une diminution de sa quantité globale. (28)

Le stress oxydatif a également une action sur les myocytes. Les radicaux libres provoquent une hypertrophie des myocytes à faible dose et leur apoptose à forte dose. (32)

Le stress oxydatif est donc impliqué à plusieurs niveaux dans le développement et la progression de l'insuffisance cardiaque. Comme nous l'avons vu précédemment, la xanthine oxydase fait partie des producteurs principaux de radicaux libres. L'utilisation d'antioxydant et en particulier l'inhibition de cette enzyme devrait donc permettre, en diminuant la production de radicaux libres, de ralentir cette progression et donc d'augmenter l'espérance de vie des chiens insuffisants cardiaques.

PARTIE 2 :
Les effets de l'allopurinol sur
l'insuffisance cardiaque

I. L'allopurinol : un inhibiteur de la xanthine oxydase :

L'allopurinol est un analogue de l'hypoxanthine. Il intervient non pas dans la biosynthèse des bases puriques mais dans leur catabolisme, ce qui explique qu'il est beaucoup mieux toléré que les inhibiteurs de la synthèse.

L'allopurinol, à faible concentration, est à la fois un substrat et un inhibiteur compétitif de la xanthine oxydase. A plus forte concentration, il devient un inhibiteur non compétitif. L'allopurinol est transformé par la xanthine oxydase en alloxanthine ou oxypurinol, qui est lui-même un inhibiteur non compétitif de la xanthine oxydase.

II. L'allopurinol et son utilisation thérapeutique actuelle :

1. Le traitement de la goutte chez l'homme :

La goutte est un syndrome constitué d'arthrites aiguës récidivantes et d'infiltration uratique des tissus qui progresse lentement. Sans traitement, cette infiltration finit par créer des dépôts d'urates de sodium visibles sous la peau, par provoquer une détérioration articulaire et par altérer la fonction rénale.

L'hyperuricémie peut être définie par une concentration plasmatique d'acide urique supérieure à $420\mu\text{mol/L}$ chez l'homme et $360\mu\text{mol/L}$ chez la femme.

Le traitement de cette maladie consiste à traiter la crise aiguë pour soulager rapidement le patient et traiter l'hyperuricémie pour éviter les complications à long terme. Le traitement de la crise de goutte repose sur l'utilisation de colchicine et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le traitement de l'hyperuricémie, quant à elle, repose à la fois sur un régime alimentaire adapté avec une restriction des aliments riches en purines et sur l'utilisation d'un inhibiteur de l'uricosynthèse : l'allopurinol. A la dose de 200 à 400 mg/j, il permet de régulariser l'uricémie chez plus de 90% des patients. (40)

2. Traitement et prévention des lithiases uriques :

Le catabolisme des bases puriques aboutit donc à la formation d'acide urique par l'intermédiaire de la xanthine oxydase. La majorité des mammifères possèdent une enzyme hépatique : l'uricase, qui leur permet d'oxyder la majeure partie de leur acide urique en allantoiné. A la différence de l'acide urique, ce catabolite est très soluble dans l'eau et sera facilement excrété dans les urines. (63)

Chez l'homme, l'acide urique est le produit final car celui-ci ne possède pas d'uricase et chez le Dalmatien, seule une faible quantité d'acide urique est oxydée en allantoiné. Chez cette race de chien, l'excrétion d'urate de sodium dans les urines est plus élevée et par conséquent, le risque de formation de lithiases uriques plus fort. (39)

Lors de formation de ces lithiases, l'administration d'allopurinol à la dose de 30mg/Kg/j en trois prises quotidiennes permet leur dissolution. (47)

3. Traitement de la leishmaniose canine:

En France, la leishmaniose est une maladie du chien due à un parasite *Leishmania infantum*. Elle est transmise par un insecte vecteur, le phlébotome, très présent dans le pourtour méditerranéen. A l'heure actuelle, le traitement de choix est l'association d'un leishmanicide : l'antimoniote de méglumine et d'un leishmaniostatique : l'allopurinol (10). Dans ce cas, l'action de l'allopurinol est due à la formation d'un analogue de l'ATP hautement toxique qui est incorporé dans l'ARN du parasite et bloque sa synthèse protéique. (36)

III. Action de l'allopurinol sur l'efficacité mécanique du myocarde :

1. La contractilité du myocarde :

A. Les indices de cette contractilité :

a) $(dP/dt)_{max}$:

Le premier des indices dérivé de l'information « pression intraventriculaire gauche » pour appréhender la fonction systolique a été le pic de pression systolique. Il est en effet facilement compréhensible que plus ce pic est élevé, meilleure est la vidange ventriculaire puisque le débit entre ventricule gauche et aorte dépend du gradient de pression entre ces deux cavités. Pour les mêmes raisons, on comprend que pour un même pic systolique, plus la postcharge est élevée, moins la performance systolique est grande puisque le gradient de pression ventricule gauche-aorte est alors réduit. Le reflet de la performance systolique par le pic systolique de pression intraventriculaire est donc dépendant de la postcharge; de même, il est dépendant de la précharge et de la fréquence cardiaque. (34)

Le pic maximum de la dérivée première de la $(dP/dt)_{max}$ est largement utilisé comme indice de contractilité. (34). Le $(dP/dt)_{max}$ survient normalement au cours de la contraction

isovolumétrique (indice pré-éjectionnel) et est donc peu influencé par la postcharge puisqu'alors la valve aortique est fermée; il reste cependant dépendant de la précharge et de la fréquence cardiaque et ne doit donc pas être considéré comme un indice pur de contractilité. (42)

b) Ees :

Le couplage des informations pression et dimension permet la construction de boucle de fonction ventriculaire : sur l'axe des X est portée la dimension ; sur l'axe des Y la pression. Les premiers travaux expérimentaux chez le chien (51) ont ainsi permis la construction de courbe pression volume dont l'analyse à précharge variable a permis de définir le concept d'élastance ventriculaire variable au cours du cycle cardiaque, et de développer la notion d'élastance maximale comme mesure isolée de contractilité ventriculaire. L'élastance ventriculaire se définit comme le rapport instantané entre pression et volume ($E = P/(V-V_0)$); en télédiastole, l'élastance est minimale puis augmente rapidement pour arriver à un maximum en fin de systole. Lorsque survient la relaxation isovolumétrique, l'élastance ventriculaire chute pour redevenir minimale en télédiastole (Figure 5 et 6).

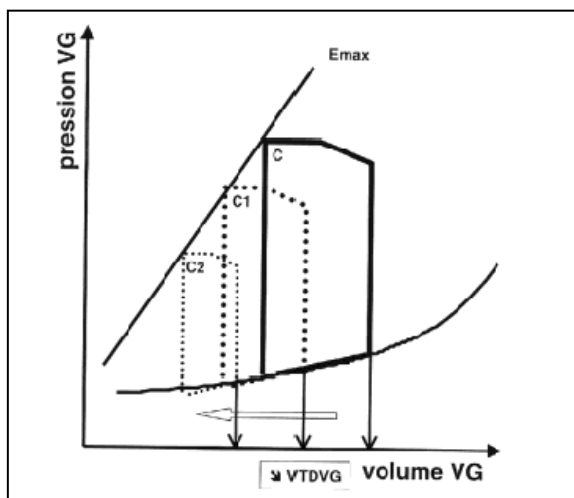


Figure 5 : Boucles pression-volume du ventricule gauche lors d'une hypovolémie à contractilité constante. (11)

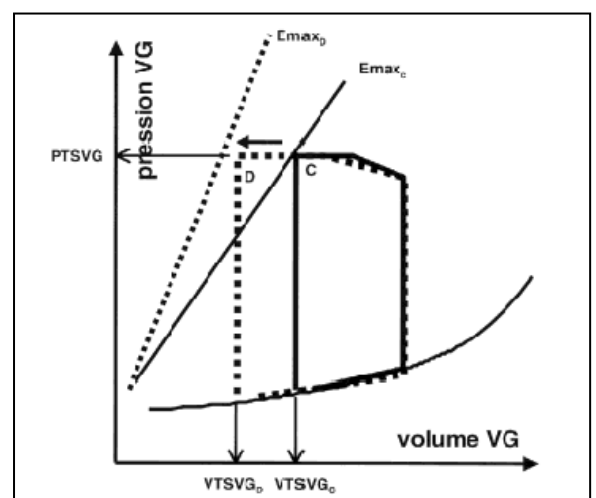


Figure 6 : Evolution de la courbe lors de l'augmentation de la contractilité à charge constante (11)

Par analogie, le même type de courbe pression- dimension peut être reconstruit en utilisant la surface petit-axe ou le diamètre ventriculaire gauche ; les valeurs d'élastance ainsi obtenues sont bien corrélées avec l'élastance ventriculaire dérivée des courbes pression-volume, surtout si la contraction ventriculaire est homogène (absence de trouble de cinétique

segmentaire). Cet indice est relativement indépendant des conditions de charge. Certains travaux font état d'un certain degré de dépendance de l'élastance maximale ventriculaire gauche aux conditions de charge mais uniquement pour les valeurs extrêmes de pré et postcharge. (50)

c) M_{SW} :

Un autre indice de contractilité a été développé à partir du couplage des informations pression et volume ventriculaires gauches : il s'agit de la relation entre travail d'éjection (SW = Stroke Work) et volume télédiastolique (VTD). Le travail d'éjection est l'intégrale de la pression en fonction du volume ventriculaire ; il s'agit donc de la surface de la boucle pression-volume qui représente le travail mécanique externe du ventricule gauche (Figure 7). Lorsque l'on fait varier les conditions de charge (clampage temporaire de la veine cave inférieure par exemple), on obtient plusieurs boucles successives partant de VTD différents et permettant de construire une relation entre VTD et SW. Cette relation est une droite dont la pente M_{SW} est un indice isolé de contractilité indépendant des conditions de charge et de la fréquence cardiaque. Par analogie, la surface ventriculaire gauche peut être utilisée pour construire ce type de courbe ; le travail mécanique ventriculaire gauche est alors appelé la force d'éjection (SF = Stroke Force) (21)

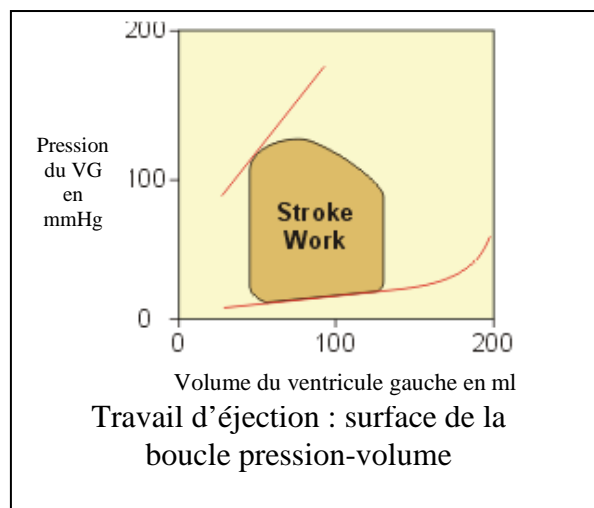


Figure 7 : Schéma du travail d'éjection (29)

B. Leur évolution lors d'insuffisance cardiaque:

Lors d'insuffisance cardiaque, la capacité de contraction du ventricule gauche diminue ce qui provoque des variations sur les indices de contractilité : (dP/dt)_{max}, Ees, Msw. Ces indices vont tous diminuer de manière significative lors d'insuffisance cardiaque.

(12)(Tableau 2)

	Contrôle (n = 10)	Insuffisant cardiaque (n=5)	Indices de significativité
(dP/dt)_{max} en mmHg/s	3103 +/- 162	1602 +/- 190	p < 0,001
Msw en mmHg	81.3 +/- 4.3	55.8 +/- 9.1	p < 0,05
Ees en mmHg/mm	10.2 +/- 1.2	6.0 +/- 1.6	p < 0,05

Tableau 2 : impact de l'insuffisance cardiaque sur les indices de contractilité d'après Ekelund et al

C. L'effet de l'allopurinol sur ces indices :

a) (dP/dt)_{max} :

D'après l'expérience de Ekelund et al (12), l'allopurinol provoque une augmentation significative de l'indice (dP/dt)_{max}. Au cours de cette expérience, Ekelund et al ont utilisé des stimulateurs cardiaques pour provoquer une insuffisance cardiaque chez des chiens mâles de 20 à 30 kg en leur imposant une fréquence cardiaque de 210 battements par minutes pendant 3 semaines puis 240 battements par minute pendant une semaine. Ekelund et al ont ensuite, chez les chiens de contrôle et les insuffisants cardiaques, infusés dans l'atrium droit 200 mg d'allopurinol dilué dans 100 ml de solution saline à un débit de 3,3 ml par minute. Des mesures hémodynamiques et énergétiques ont ensuite été réalisées à To (début de l'infusion) puis toutes les 10 minutes pendant l'infusion et enfin dix et vingt minutes après la fin de celle-ci.

Chez les chiens de contrôle cette augmentation est de 8.3 +/- 3.2% au pic de réponse soit 10 minutes après la fin de l'infusion d'allopurinol. Chez les chiens insuffisants cardiaques, cette augmentation est beaucoup plus importante. En effet, l'indice (dP/dt)_{max} augmente de 24.4 +/- 8.7% 10 minutes après la fin de l'infusion. (Figure 8)

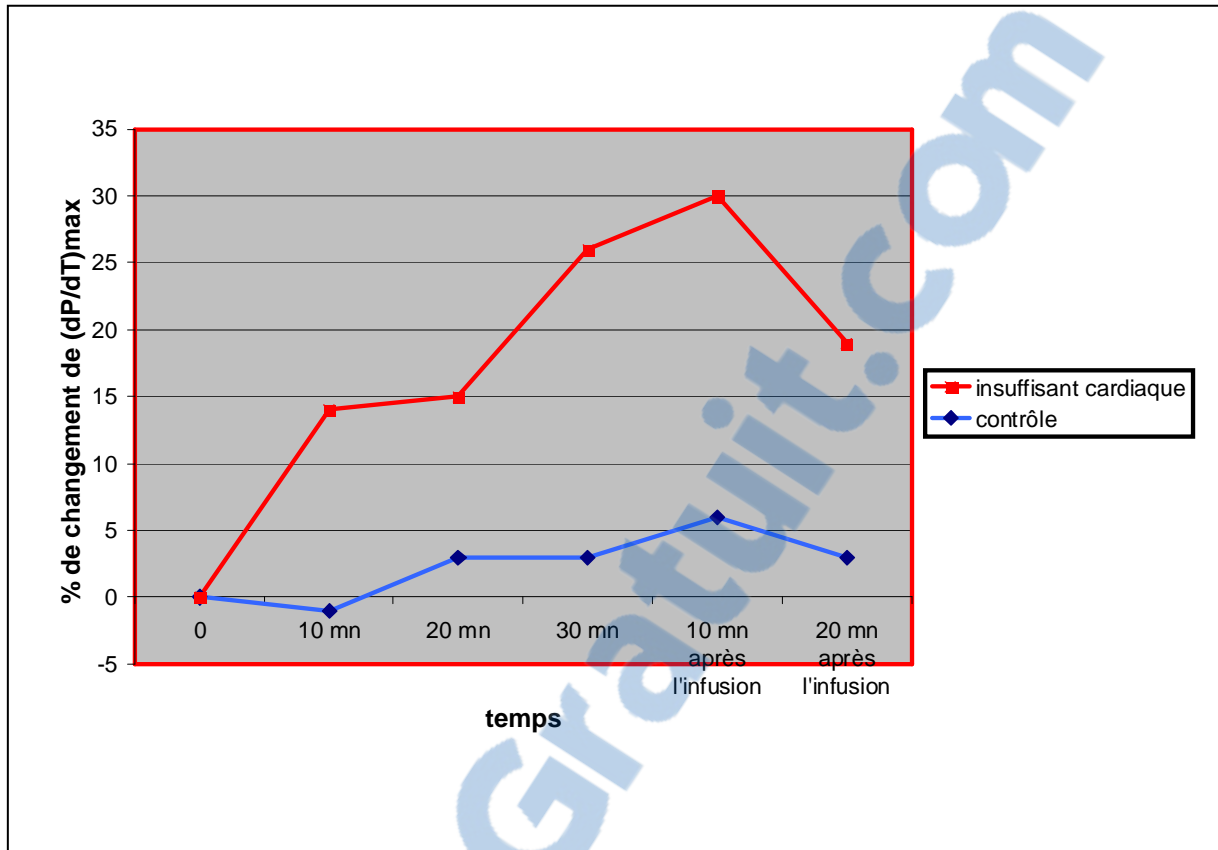


Figure 8 : effet de l'allopurinol sur l'indice (dP /dt)max d'après Ekelund et al

Comme nous l'avons vu précédemment, cet indice n'est pas un indice pur de contractilité puisqu'il dépend également de la fréquence cardiaque et de la précharge. Au cours de cette expérience, la fréquence cardiaque et la précharge (déterminée par le diamètre du ventricule gauche en fin de diastole) n'ont pas varié de manière significative, par conséquent l'indice (dP/dT)max reflétait bien la contractilité.

b) Ees :

Au cours de leur expérience, Ekelund et al (12) ont démontré que l'allopurinol n'avait pas d'effet significatif sur l'élastance ventriculaire des chiens de contrôle mais provoqué une augmentation significative de l'élastance ventriculaire chez les chiens insuffisants cardiaques. (Figure 9).

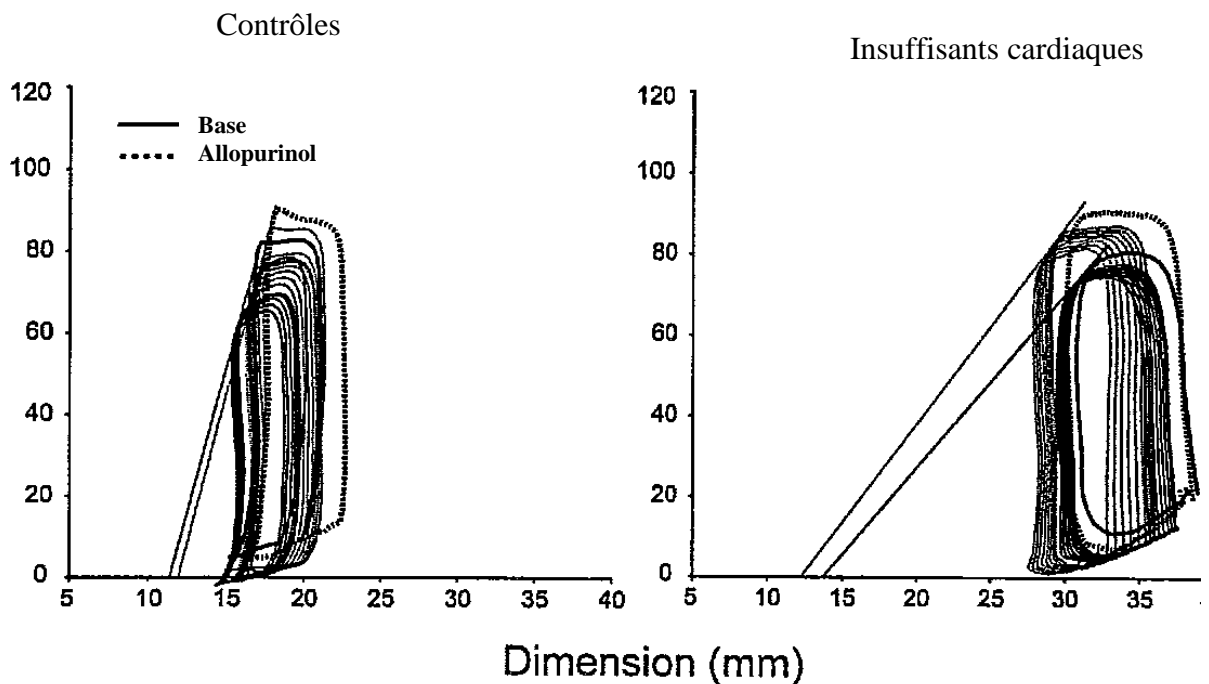


Figure 9 : effet de l'allopurinol sur l'Ees d'après Ekelund et al

c) M_{sw} :

Pour cet indice, cette même expérience (12) a montré que l'allopurinol augmenté significativement M_{sw} et cela uniquement chez les chiens insuffisants cardiaques.

Ainsi, tous les indices de contractilité sont améliorés par l'allopurinol ce qui démontre l'effet inotrope positif de ce médicament.

2. La relaxation et la compliance du myocarde :

Elle correspond à la capacité de remplissage du ventricule gauche. L'atteinte de cette fonction est importante à dépister car elle entraîne une élévation chronique des pressions de remplissage et précède souvent l'apparition d'une dysfonction systolique. La performance diastolique est la sommation de deux composantes successives qui sont la relaxation active et la compliance passive (Figure 10). Les indices de fonction diastolique sont tous dépendants des conditions de charge et de la fréquence cardiaque ; leur interprétation doit être faite en fonction de l'état hémodynamique du patient, notamment lors de mesures répétées.

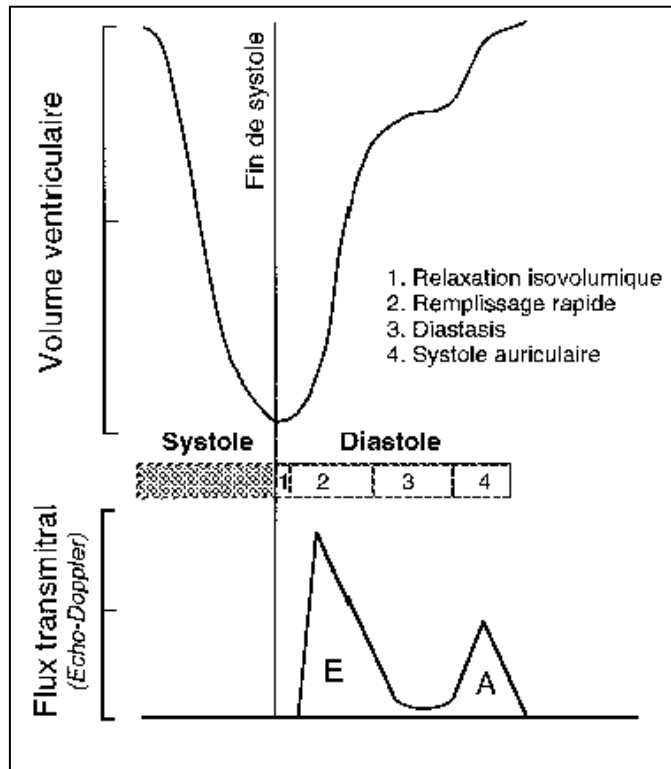


Figure 10 : variations de volume ventriculaire au cours du cycle cardiaque et des flux sanguins mesurés à travers l'anneau mitral d'après (46)

A. les indices de lusitropie :

a) $(dP/dt)_{min}$:

De la même manière que le $(dP/dt)_{max}$ caractérise la montée de pression intraventriculaire, le $(dP/dt)_{min}$ caractérise la chute de pression intraventriculaire survenant pendant la diastole. Il survient habituellement au moment de la fermeture aortique ou juste après celle-ci ; c'est donc un indice de relaxation active qui souffre, comme le $(dP/dt)_{max}$ d'une dépendance aux conditions de charge et à la fréquence cardiaque. Lors d'insuffisance diastolique, cet indice diminue en valeur absolue. (20) (61)

b) la constante de relaxation τ :

Avec le $(dP/dt)_{min}$, la constante τ de relaxation permet de caractériser la relaxation active protodiastolique ; en effet, après la survenue du $(dP/dt)_{min}$, la chute de pression

intraventriculaire se fait selon une décroissance exponentielle pendant le reste de la relaxation isovolumétrique. Cette décroissance exponentielle admet pour équation :

$$P = P_0 e^{-t/\tau} + P_b$$

où P_0 est la pression intraventriculaire au moment du $(dP/dt)_{\min}$, et P_b serait la pression asymptotique en l'absence de remplissage ventriculaire lorsque t tend vers l'infini. Lors d'insuffisance diastolique, la constante de relaxation τ augmente. (20)

c) « time to peak filling rate »:

Le développement de la méthode de détection des contours endocardiques en échocardiographie a permis l'apparition de nouveaux paramètres qui peuvent être utilisés pour appréhender la fonction diastolique ventriculaire gauche : en effet, cette méthode permet d'obtenir une courbe d'évolution des surfaces ou des volumes ventriculaires en fonction du temps. Il est ainsi possible d'obtenir la valeur maximale du remplissage ventriculaire par mesure de la dérivée première en fonction du temps, de l'évolution du volume $(dV/dt)_{\max}$ ou de la surface $(dS/dt)_{\max}$ ventriculaire. Plus cette valeur est grande, meilleure est la performance diastolique. De plus, le temps nécessaire pour obtenir cette valeur maximale correspondent au TPF_R = "time to peak filling rate" caractérise également la fonction diastolique ; plus ce temps est court, meilleure est la fonction diastolique. Par conséquent, lors d'atteinte cardiaque impliquant la fonction diastolique, ce « time to peak filling rate » augmente. (20)

B. L'effet de l'allopurinol sur ces indices:

D'après l'expérience de Ekelund et al (12), les indices de lusitropie : TPF_R, $(dP/dt)_{\min}$, τ n'ont pas significativement changé après l'utilisation de l'allopurinol, à la fois pour les chiens de contrôle et pour les chiens insuffisants cardiaques (tableau 3). L'allopurinol n'agit donc pas sur la relaxation du myocarde.

	Contrôle (n = 10)		Insuffisants cardiaques (n = 5)	
	base	Pic de réponse	base	Pic de réponse
τ en ms	32.2 +/- 1.1	33.3 +/- 2.5	63.6 +/- 21.4	36.4 +/- 4.4
$(dP/dt)_{\min}$ en mmHg/s	- 2520 +/- 130	- 2627 +/- 160	- 1767 +/- 281	- 1995 +/- 244
TTPFR en ms	127 +/- 12.4	121 +/- 13.2	129 +/- 26	112 +/- 18

Tableau 3 : effets de l'allopurinol sur les performances diastoliques d'après Ekelund et al

3. La consommation d'oxygène et l'efficacité mécanique du myocarde :

Dans l'expérience de Ekelund et al (12), l'efficacité mécanique du myocarde est définie par le rapport entre le travail d'éjection (SW) et la consommation d'oxygène par le myocarde (MVO₂).

L'allopurinol a donc un effet inotrope positif uniquement sur les chiens en insuffisance cardiaque. Cependant, dans la thérapeutique cardiaque actuelle, des médicaments ayant un effet inotrope positif sont déjà utilisés : les inhibiteurs de la phosphodiesterase III (pimobendane), les agonistes du système β adrénergique (dobutamine), voire les digitaliques ... Certes ces agents augmentent la contractilité du myocarde ; néanmoins la consommation d'oxygène par le myocarde est proportionnellement plus augmentée et donc l'efficacité mécanique et énergétique diminuée lors de l'utilisation d'agents inotropes positifs comme la dobutamine (12) les inhibiteurs de la phosphodiesterase III (54). De plus, les médicaments comme la dobutamine ne s'administrent qu'en perfusion, ce qui limite leur utilisation à des cas particuliers (urgences et réanimation).

Les expériences de Cappola et al (6) et de Ekelund et al (12) ont démontré que l'allopurinol, tout en augmentant la contractilité du myocarde, entraînait une diminution de la consommation d'oxygène et donc contrairement aux autres agents à effet inotrope positif, permettait une augmentation de l'efficacité mécanique et énergétique du myocarde.

4. Amélioration de la réponse cardiaque à une stimulation β -adrénergique :

La stimulation β -adrénergique endogène (lors d'un exercice) ou exogène augmente la contractilité du myocarde. Chez les insuffisants cardiaques, la réponse à cette stimulation est moins importante à cause d'un défaut d'expression des récepteurs ou d'un mauvais couplage. Cela peut jouer un rôle important dans l'intolérance à l'exercice chez les insuffisants cardiaques. (60)

D'après l'expérience de Ukai et al (59), l'allopurinol permet d'améliorer la réponse à une stimulation β -adrénergique que celle-ci soit exogène ou endogène lors d'exercice et ceci uniquement chez les insuffisants cardiaques. (Figure 11)

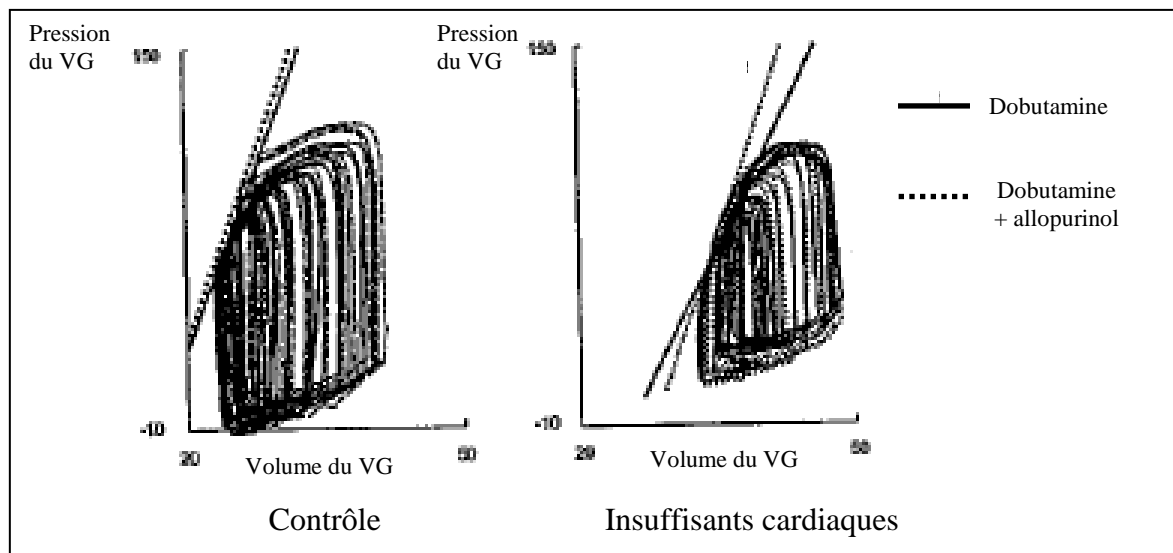


Figure 11 : amélioration de la réponse à la dobutamine grâce à l'allopurinol d'après Ukai et al

De plus, la dobutamine est utilisée en perfusion chez les insuffisants cardiaques en phase de décompensation et ceci malgré le risque avéré de ce traitement (38) L'association de l'allopurinol à ce traitement permettrait donc l'utilisation de dose plus faible et donc diminuerait le risque du traitement en lui-même.

IV. Action de l'allopurinol sur le remodelage myocardique :

1. Les modifications de structure et de fonction suite à un infarctus du myocarde :

Suite à un infarctus du myocarde, le remodelage du ventricule gauche contribue au développement et à la progression de l'insuffisance cardiaque. Ce remodelage comprend une dilatation du ventricule gauche, une hypertrophie du myocarde ayant des répercussions sur la fonction du myocarde avec une diminution de fraction d'éjection et de raccourcissement. (13)

2. L'atténuation de ce remodelage et de ces conséquences par l'allopurinol :

Dans son expérience, Engberding et al (13) a comparé le remodelage du ventricule gauche de rat suite à un infarctus du myocarde entre un échantillon témoin et un échantillon recevant de l'allopurinol.

Après 30 jours de traitement à 20 mg/kg/j d'allopurinol par voie orale, des différences significatives concernant le remodelage du ventricule gauche ont pu être notées (tableau 4):

- ✓ Une diminution de la dilatation du ventricule gauche estimée par la mesure du diamètre du ventricule gauche en fin de diastole : LVEDD (left ventricule end-diastolic diameter)
- ✓ Une augmentation de la fraction de raccourcissement $((LVEDD - LVESD)/LVEDD)$ et de la fraction d'éjection $((LVEDV - LVESV)/LVEDV)$
- ✓ Une diminution de l'hypertrophie de myocarde estimée par l'aire des cardiomyocytes lors de la section transversale : CSA et par le rapport entre le poids du ventricule gauche et le poids du corps
- ✓ Une diminution de la fibrose du myocarde

	contrôle	Infarctus du myocarde	Infarctus du myocarde + allopurinol
Fraction de raccourcissement	37.1 +/- 1.1	9.9 +/- 2.2 *	19.5 +/- 2.3 §
Fraction d'éjection	55.9 +/- 3.1	19.6 +/- 4.5 *	33.4 +/- 4.7 §
LVEDD en mm	3.7 +/- 0.1	6.0 +/- 0.2 *	4.9 +/- 0.2 §
CSA en μm^2	259 +/- 12	543.1 +/- 64.1 *	313.4 +/- 8.7 †
Poids du VG/ poids du corps en mg/g	3.6 +/- 0.1	5.2 +/- 0.2 *	4.4 +/- 0.2 §

Indices de significativité : * = $P < 0.01$ vs contrôle, § = $P < 0.05$ vs infarctus, † = $P < 0.01$ vs infarctus

Tableau 4 : effet de l'allopurinol sur le remodelage cardiaque suite à un infarctus du myocarde d'après Engberding et al

V. L'allopurinol et la fonction endothéliale :

1. Détermination de la fonction endothéliale :

L'insuffisance cardiaque se caractérise au point de vue vasculaire, par une élévation de la résistance périphérique, consécutive à une augmentation des concentrations plasmatiques de nombreux vasoconstricteurs mais aussi à l'existence d'un dysfonctionnement de la fonction vasodilatatrice de l'endothélium. Cette dysfonction endothéliale, décrite aussi bien chez l'homme que chez l'animal, est encore mal connue en ce qui concerne sa (ou ses) cause(s).

Son exploration clinique peut être réalisée par le dosage de marqueurs circulants d'origine endothéliale. Cependant, ces marqueurs ne sont pas spécifiques d'un territoire vasculaire et indiquent plutôt un état d'activation qu'un état de dysfonction endothéliale. La fonction endothéliale peut être étudiée par méthodes fonctionnelles en réponse à des stimuli pharmacologiques ou physiologiques. Elles reposent sur l'administration locale de substances telles que l'acétylcholine, qui agissent par l'intermédiaire de récepteurs endothéliaux, et sur la mesure des changements concomitants du débit sanguin par pléthysmographie ou Doppler. La pléthysmographie est une technique non invasive, étudiant la capacité de remplissage et de vidange des veines profondes. Lors de dysfonction endothéliale, cette capacité de remplissage est diminuée. L'injection locale de vasodilatateurs « endothélio-dépendant » comme l'acétylcholine permet de détecter cette dysfonction. (37)

2. Diminution de la résistance vasculaire :

D'après l'expérience de Farquharson et al chez l'homme (14), l'allopurinol permet d'améliorer la fonction endothéliale chez les insuffisants cardiaques. En effet, la réponse de l'endothélium à l'acétylcholine est plus importante en présence d'allopurinol. En revanche, l'allopurinol n'a aucun effet sur la réponse au nitroprusside de sodium et au vérapamil qui sont deux autres vasodilatateurs « endothélio-indépendant ». (Figure 12)

Modification du flux sanguin de l'avant-bras en %

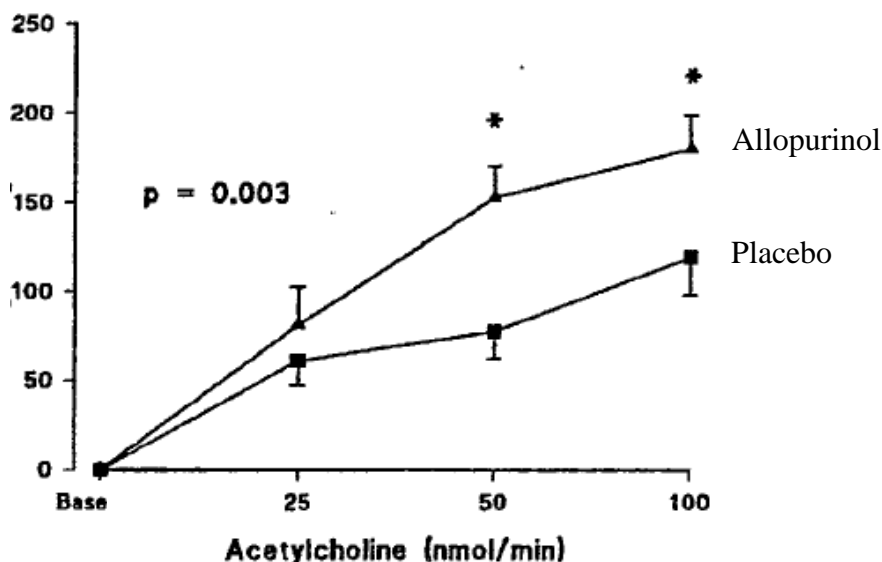


Figure 12 : effet de l'allopurinol sur la fonction endothéliale d'après Farquharson et al

De plus, d'après l'expérience de George et al (19), cette action de l'allopurinol est dose-dépendante. En effet, plus la dose d'allopurinol augmente, plus la vasodilatation en réponse à l'acétylcholine est importante. (Figure 13)

Modification du flux sanguin de l'avant-bras en %

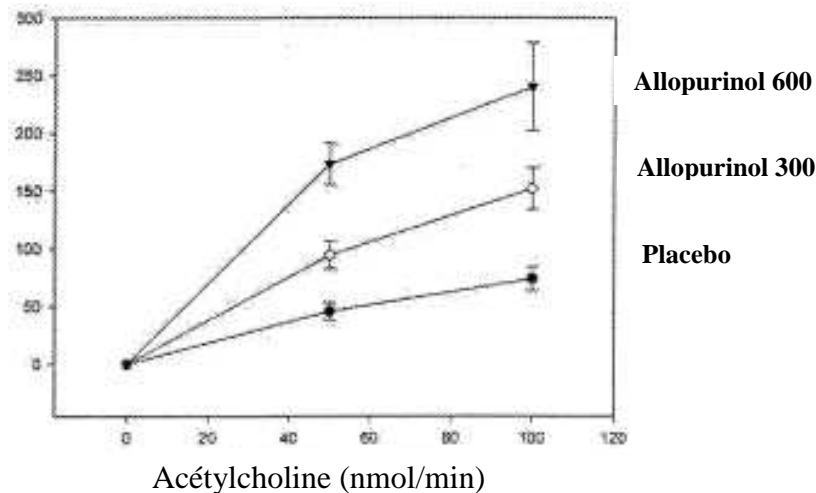


Figure 13 : effet dose-dépendant de l'allopurinol sur la fonction endothéliale d'après George et al

VI. Répercussion clinique de ces améliorations :

1. la tolérance à l'exercice :

Dans leur expérience, Gavin et Struthers (18) ont essayé de démontrer l'effet de l'allopurinol sur la tolérance à l'exercice chez l'homme. Pour cela, ils ont utilisé deux tests : le protocole de Bruce modifié et un test de 6 mn de marche. Le protocole de Bruce modifié consiste à utiliser un tapis roulant dont la vitesse et l'inclinaison varient en fonction des paliers (tableau 5) et de déterminer le temps maximal de chaque personne sur le tapis roulant, les paliers augmentant toute les 3mn. Après deux et trois mois de traitement à l'allopurinol, aucune amélioration significative de la tolérance à l'exercice n'a été notée dans les deux tests. (Figure 14 et 15).

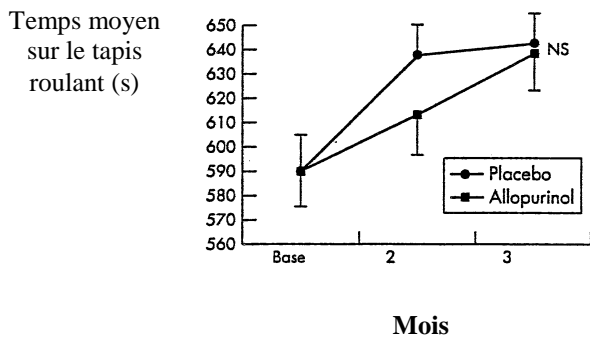


Figure 14 : effet de l'allopurinol sur le protocole de Bruce modifié d'après Gavin et Struthers

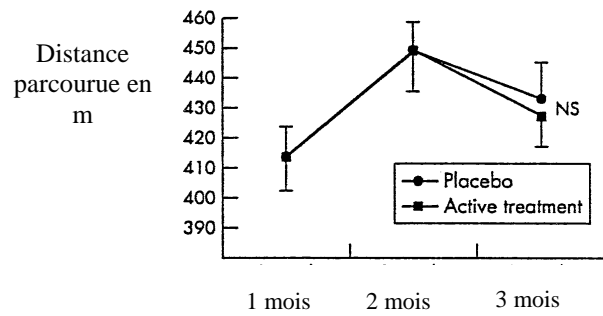


Figure 15 : effet de l'allopurinol sur le test de 6 mn de marche d'après Gavin et Struthers

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce résultat négatif :

- ✓ L'allopurinol entraîne une légère diminution de l'hémoglobinémie ce qui pourrait masquer un effet positif sur la tolérance à l'exercice (18)
- ✓ Dans cette expérience, les patients recevaient déjà un traitement optimal pour leur insuffisance cardiaque et avaient donc déjà pu atteindre leur capacité maximale de tolérance à l'effort.

Paliers	Vitesse en Km/h	Inclinaison en %
1	2.74	0
2	2.74	5
3	2.74	10
4	4.02	12
5	5.47	14
6	6.76	16
7	8.05	18
8	8.85	20
9	9.65	22
10	10.46	24

Tableau 5 : protocole Bruce modifié

2. Effet de l'allopurinol sur l'espérance de vie :

Dans leur expérience, Struthers et al (49), ont montré chez l'homme que l'utilisation au long terme de forte dose d'allopurinol permettait de d'augmenter l'espérance de vie des patients insuffisants cardiaques.

3. le BNP, un facteur pronostic :

L'augmentation du BNP (Brain Natriuretic Peptide) plasmatique représente un marqueur de mauvais pronostic lors d'insuffisance cardiaque humaine. (33).

Malgré un résultat négatif concernant l'amélioration de la tolérance à l'exercice, Gavin et Struthers (18) ont démontré que l'allopurinol entraînait une diminution significative du BNP après 3 mois de traitement. (Figure 16)

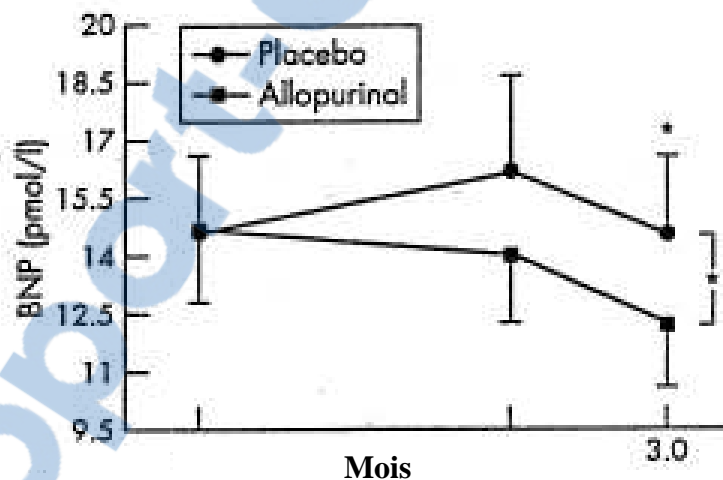


Figure 16 : effet de l'allopurinol sur la concentration en BNP d'après Gavin et Struthers

Conclusion :

Le stress oxydatif a donc un rôle dans la mise en place et la progression de l'insuffisance cardiaque. L'allopurinol, en diminuant la formation de radicaux libres, possède un effet inotrope positif tout en diminuant la consommation d'oxygène par le myocarde ce qui le différencie des agents à effet inotrope positif actuellement utilisés. Il permet également d'atténuer le phénomène de remodelage cardiaque et donc de préserver la fonction systolique et diastolique du cœur. Enfin, l'allopurinol possède une action sur la fonction endothéliale en diminuant les résistances vasculaires et donc la postcharge.

Pour l'instant aucune étude n'a montré l'efficacité de ce médicament sur la tolérance à l'effort. Cependant, il permet, chez l'homme d'augmenter l'espérance de vie et de diminuer certains facteurs de mauvais pronostic comme le BNP.

Actuellement, chez l'homme, une large étude contrôlée est en cours pour évaluer l'efficacité de l'oxypurinol en complément d'une thérapeutique standard chez des insuffisants cardiaques de classe III/IV. (15)

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Mr Michaël, Régis, Patrick BOUSSELLIER

a été admis(e) sur concours en : 2003

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 15/05/2008

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussignée, Madame Armelle DIQUELOU, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, autorise la soutenance de la thèse de :

Mr Michaël, Régis, Patrick BOUSSELLIER

intitulée :

« Intérêt de l'utilisation de l'allopurinol dans l'insuffisance cardiaque chez le chien : Etude bibliographique »

**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Docteur Armelle DIQUELOU**



**Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON**



**Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Didier CARRIE**



**Vu le : 28 MAI 2008
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Gilles FOURTANIER**



Bibliographie :

1. ANVERSA P, PALACKAL T, SONNENBLICK EH et al: Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart, *Circ. Res.*, 1990, **67**, 871-885
2. ARAI M, ALPERT NR, MACLENNAN DH et al: Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure. A possible mechanism for alterations in systolic and diastolic properties of the failing myocardium *Circ.Res.*, 1993, **72**, 463-469
3. BOLLI P, MULLER FB, LINDER L et al: The vasodilator potency of atrial natriuretic peptide in man, *Circulation*, 1987, **75**, 221-228
4. BRILLA C.G, ZHOU G, MATSUBARA L et al : Collagen Metabolism in Cultured Adult Rat Cardiac Fibroblasts: Response to Angiotensin II and Aldosterone, *J Mol. Cel. Cardiol.*, 1994, **26**, 809-820
5. CALIFF RM, BURKS JM, BEHAR VSet al: Relationships among ventricular arrhythmias, coronary artery disease, and angiographic and electrocardiographic indicators of myocardial fibrosis, *Circulation*, 1978, **57**, 725-732
6. CAPPOLA T P, KASS DA, NELSON GS et al: Allopurinol Improves Myocardial Efficiency in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy; *Circulation*; 2001, **104**, 2407-2411
7. CHU de la Pitié-Salpêtrière (page consultée le 22 avril 2008). Site du CHU-PS [en ligne]. AdresseURL: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/CNbioch/POLY.Chp.3.21.html>
8. CLEUTJENS J.P, VERLUYTEN MJ, SMITHS JF et al: Collagen remodeling after myocardial infarction in the rat heart, *Am J Pathol*, 1995, **147**, 325–338
9. COSTANZA E; R MAESTRI; D CORRADI et al: Dilated and failing cardiomyopathy in bradykinin B2 Receptor Knockout mice. *Circulation*, 1999, **100**, 2359-2365
10. DENEROLLE P, BOURDOISEAU G: Combination allopurinol and antimony treatment versus antimony alone and allopurinol alone in the treatment of canine leishmaniasis (96 cases), *J. Vet. Intern. Med.*, 1999, **13**, 413-415
11. DUTERQUE D: Altération de la fonction ventriculaire gauche en réanimation ; Éditions scientifiques et médicales Elsevier; Conférences d'actualisation 2001, 723-742
12. EKELUND U E G, HARRISON RW, SHOKEK O et al: Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure, *Circ. Res.* 1999, **85**, 437-445
13. ENGBERDING N, SPIEKERMANN S, SCHAEFER A et al: Allopurinol Attenuates Left Ventricular Remodeling and Dysfunction After Experimental Myocardial Infarction ; *Circulation*. 2004, **110**, 2175-2179

14. FARQUHARSON C A.J, BUTLER R, HILL A et al: Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure; *Circulation*. 2002, **106**, 221-226
15. FREUDENBERGER R S, SCHWARZ Richard P, BROWN J et al: Rationale, design and organisation of an efficacy and safety study of oxypurinol added to standard therapy in patients with NYHA class III – IV congestive heart failure, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2004, **13**, 1509-1516
16. FOX P R, SISSON D, MOISE N S, Textbook of canine and feline cardiology, W.B Saunders, second edition, 1999, 955p
17. GARNIER M, DELAMARE V., DELAMARE J et al : Dictionnaire des termes de médecine, 24^o edition, Maloine, Paris, 1995, p 488
18. GAVIN A D, STRUTHERS A D: Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure; *Heart* 2005, **91**, 749-753
19. GEORGE, CARR E, DAVIES J et al : High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress. *Circulation*. 2006, **114**, 2508-2516
20. GILBERT JC, GLANTZ SA: Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation; *Circ Res*. 1989, **64**, 827-52
21. GLOWER D.D, SPRATT JA, SNOW ND et al: Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work ; *Circulation*, 1985, **71**, 994-1009
22. GRIEVE D J, BYRNE JA, CAVE AC et al: Role of oxidative stress in cardiac remodelling after myocardial infarction; *Heart, Lung Circ*. 2004, **13**, 132-138
23. HE X, LIU Y, SHARMA V et al: ASK1 associates with troponin T and induces troponin T phosphorylation and contractile dysfunction in cardiomyocytes; *Am. J Pathol*. 2003, **163**, 243-251
24. HILLE R, NISHINO : Xanthine oxidase and xanthine deshydrogenase *FASEB J*, 1995, **9**, 995-1003
25. HOLMES SJ, ESPINER EA, RICHARDS AM et al: Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, **76**, 91-96
26. KAPLAN P, BABUSIKOVA E, LEHOTSKY J et al: Free radical-induced protein modification and inhibition of Ca²⁺-ATPase of cardiac sarcoplasmic reticulum; *Mol. Cell Biochem.*, 2003, **248**, 41-47
27. KIM N N, VILLEGAS S., SUMMEROUR S R et al: Regulation of Cardiac Fibroblast Extracellular Matrix Production by Bradykinin and Nitric Oxide. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1999, **31**, 457-466

28. KING M K, COKER ML, GOLDBERG A et al: Selective matrix metalloproteinase inhibition with developing heart failure: effects on left ventricular function and structure, *I.* 2003, **92**, 177-185
29. KLABUNDE R E: Cardiovascular Physiology Concepts (page consultée le 22 avril 2008) ; Adresse URL : <http://www.cvphysiology.com>
30. LANDMESSER U, DREXLER H: Allopurinol and endothelial function in heart failure: future or fantasy? *Circulation.* 2002, **106**, 173-175
31. LOMBES M, OBLIN ME, GASC JM et al: immunohistochemical and biochemical evidence for a cardiovascular mineralocorticoid receptor. *Circ Res*, 1992. **71**, 503-510
32. KWON S H, PIMENTEL DR, REMONDINO A: H₂O₂ regulates cardiac myocyte phenotype via concentration-dependent activation of distinct kinase pathways; *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003, **35**, 615–621
33. LATINI R, MASSON S, ANAND I et al: The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT; *Eur. Heart J.* 2004, **25**, 292-299
34. MASON DT, BRAUNWALD E, COVELL JW et al: assessment of cardiac contractility, the relation between the rate of pressure rise and ventricular pressure during isovolumic systole *Circ*, 1971, **44**, 47-58
35. MATSUBARA L S, MATSUBARA BB, OKOSHI MP et al : Myocardial fibrosis rather than hypertrophy induces diastolic dysfunction in renovascular hypertensive rats, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1997, **75**, 1328–1334
36. NELSON DJ., BUGGE CJ, ELION GB et al: metabolism of pyrazolo(3,4-d)pyrimidines in *Leishmania braziliensis* and *Leishmania donovani*. Allopurinol, oxipurinol, and 4-aminopyrazolo(3,4-d)pyrimidine, *J. Biol. Chem.*, 1979, **254**, 3959-3964
37. NIGEL B, CALVER A, COLLIER J et al: Measuring Forearm Blood Flow and Interpreting the Responses to Drugs and Mediators *Hypertension.* 1995, **25**, 918-923
38. O'CONNOR CM, GATTIS WA, URETSKY BF et al: Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial *Am. Heart J.* 1999, **138**, 78-86
39. OSBORNE C.A, LULICH J.P et al: Canine and feline urolithiasis: relationship of etiopathogenesis to treatment and prevention, *Canine and feline nephrology and urology.* Baltimore 1995, chp 41, 798-888
40. PERKINS P, JONES A: Gout; *Ann Rheum Dis*, 1999, **58**, 611–617

41. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999, **341**, 709–717
42. QUINONES MA, GAASCH WH, ALEXANDER JK: influence of acute changes in preload, afterload, contractile state and heart rate on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man; *Circ*, 1976, **53**, 293-302
43. RAMIRES F, NUNES V, FERNANDES F et al: Endothelins and Myocardial Fibrosis ; *J. Cardiac Fail* 2003, **9**, 232-237
44. REDONDO J, BISHOP JE, WILKINS MR: Effect of atrial natriuretic peptide and cyclic GMP phosphodiesterase inhibition on collagen synthesis by adult cardiac fibroblasts, *Br J Pharmacol.* 1998, **124**, 1455–1462
45. ROBERT V, VAN THIEM N, CHEAV SL et al: Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt, *Hypertension*, 1994, **24**, 30-36
46. SAMAIN E: Dysfonction cardiaque diastolique ; Conférences d'actualisation 1999, 571-588.
47. SORENSON JL, LING GV: diagnosis, prevention, and treatment of urate urolithiasis in Dalmatians; *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1993, **203**, 807-862
48. STIRPE F, DELLA CORTE E: The Regulation of Rat Liver Xanthine Oxidase; *J Biochem. Chem.*; 1969, **244**, 3855-3863
49. STRUTHERS A, DONNAN PT, LINDSAY P: Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study; *Heart* 2002, **87**, 229-23
50. SU J.B., CROZATIER B: Preload-induced curvilinearity of left ventricular end-systolic pressure-volume relations. Effects on derived indexes in closed-chest dogs. *Circ.*, 1989, **79**, 431-440
51. SUGA H, SAGAWA K, SHOUKAS AA: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ. Res.*, 1973, **32**, 314-322
52. SUN Y, RATAJSKA A, WEBER KT: Bradykinin receptor and tissue ACE binding in myocardial fibrosis: response to chronic angiotensin II or aldosterone administration in rats. *J Mol Cell Cardiol.*, 1995, **27**, 813-22
53. SUN Y, ZHANG JQ, ZHANG J et al : Angiotensin II, transforming growth factor-b1 and repair in the infarcted heart ; *J Mol Cell Cardiol*, 1998, **30**, 1559–1569
54. SUNDERDIEK U, KORBMACHER B, GAMS E et al : myocardial efficiency in stunned myocardium. Comparison of Ca²⁺-sensitization and PDE III-inhibition on energy consumption ; *Eur. J. Cardio-Thor. Surg*, 2000, **18**, 83-89
55. TAKEDA Y, YONEDA T, DEMURA M et al: Cardiac Aldosterone Production in Genetically Hypertensive Rats *Hypertension* 2000, **36**, 495-500

56. TILLEY L.P, GOODWIN J-K: Manual of small animal cardiology, third edition, W.B Saunders company, 2001, 347-370
57. TILLEY L.P, MILLER M.S: Manual of small animal cardiology, second edition, W.B Saunders company, 1995, 562p
58. Université de bordeaux [site en ligne] (page consultée le 25 mars 2008); Adresse URL http://www.ulyse.ubordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell_diffusion/gbb.cel.fa.104.b3/content/access.htm
59. UKAI T, CHENG CP, TACHIBANA H et al: allopurinol enhances the contractile response to dobutamine and exercise in dogs with pacing-induced heart failure; *Circ*, 2001, **103**, 750-755
60. WAGONER L E, CRAFT LL, SINGH B et al: Polymorphisms of the β 2-Adrenergic Receptor Determine Exercise Capacity in Patients With Heart Failure, *Circ. Res.* 2000, **86**, 834-840
61. WEISS JL, FREDERIKSEN JW, WEISFELDT ML: Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure, *J Clin Invest.* 1976, **58**, 751–760
62. YANAGISAWA M., KURIHARA H, KIMURA S et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 1988, **332**, 411–415
63. YU T.F, GUTMAN A.B, BERGER L et al: Low uricase activity in the Dalmatian dog simulated in mongrels given oxonic acid, *Am J Physiol*, 1971, **220**, 973-97

Toulouse, 2008

NOM : BOUSSELLIER

Prénom : Michael

TITRE : INTERÊT DE L'UTILISATION DE L'ALLOPURINOL DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LE CHIEN : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

RESUME : Chez le chien comme chez toutes les autres espèces, la mise en place et la progression de l'insuffisance cardiaque mettent en jeu plusieurs causes. Parmi elles, le stress oxydatif joue un rôle important et notamment une enzyme : la xanthine oxydase par sa production d'anions superoxydes. L'allopurinol, en tant qu'inhibiteur de cette enzyme, permet d'améliorer la contractilité cardiaque tout en augmentant son efficacité, diminuer le remodelage du myocarde et diminuer les résistances vasculaires.

Dans l'avenir, l'allopurinol pourrait donc renforcer l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque chez le chien.

MOTS-CLES : ALLOPURINOL / INSUFFISANCE CARDIAQUE / CARDIOLOGIE / CHIEN / BIBLIOGRAPHIE

ENGLISH TITLE: INTEREST OF ALLOPURINOL IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE IN DOGS: BIBLIOGRAPHIC STUDY

ABSTRACT: In dogs like in other species, the beginning and the progression of heart failure have got many causes. Among these reasons, oxidative stress plays an important part and notably an enzyme: xanthine oxidase with superoxide anion production. Allopurinol, an inhibitor of this enzyme, improves cardiac contractility, increases efficacy, reduces cardiac remodelling and reduces vascular resistance.

In the future, allopurinol could strengthen the therapeutic arsenal in heart failure in dogs.

KEYWORDS : ALLOPURINOL / HEART FAILURE / CARDIOLOGY / DOG / BIBLIOGRAPHY