

INTRODUCTION	p.9
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	p.11
I- Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone	p.13
A- Mise en place du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone	p.13
A.1- Schéma fondamental du SRAA circulant	p.13
A.2- Fonction du SRA : le maintien de l'homéostasie	p.14
A.2.1- La sécrétion de rénine	p.14
A.2.1.1- Sécrétion de rénine et système nerveux sympathique	p.14
A.2.1.2- Régulation de la sécrétion de rénine par le sel	p.15
A.2.1.3- Barosensibilité de la sécrétion de rénine	p.15
A.2.1.4- Régulation de la sécrétion de rénine par l'angiotensine II	p.16
A.2.1.5- Mécanisme intracellulaire régulant la sécrétion de rénine	p.16
A.2.2- L'angiotensine II	p.17
A.2.2.1- Récepteurs de l'angiotensine II	p.17
A.2.2.2- Effets périphériques de l'angiotensine	p.19
A.2.2.2.1. - Effets vasculaires	p.19
A.2.2.2.2. - Effets cardiaques	p.19
A.2.2.2.3. - Effets corticosurrénaux	p.19
A.2.2.2.4. - Effets rénaux	p.22
A.2.2.2.5. - Effets intestinaux	p.23
A.2.2.2.6. - Effets sur les fibroblastes :	p.23
A.2.2.3- Effets centraux de l'angiotensine II	p.23
A.2.3- Le SRAA dans l'insuffisance cardiaque congestive	p.23
A.3- L'enzyme de conversion	p.27
A.3.1- Nature et rôles de l'enzyme de conversion	p.27
A.3.2- Intérêt du blocage de l'enzyme de conversion	p.28
B- Les SRA tissulaires	p.31
B.1- Arguments en faveur de l'existence des SRA tissulaires	p.31
B.2 - Principaux SRA locaux et leurs fonctions	p.33
B.2.1- Le système rénine angiotensine vasculaire	p.33
B.2.2- Le système rénine angiotensine rénal	p.35
B.2.3- Le système rénine angiotensine cardiaque	p.37
B.2.4- Autres SRA tissulaires	p.38
B.3- Comparaison des deux systèmes	p.40
B.4- Intérêts de l'inhibition des SRA locaux	p.40

II- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion	p.41
A- Données pharmacologiques et pharmacocinétiques	p.41
A.1- Classification générale des IECA	p.41
A.1.1- IECA à fonction sulfhydrile	p.41
A.1.2- IECA à fonction carboxylique	p.41
A.1.3- IECA à fonction phosphorée	p.42
A.2- Effets secondaires des IECA	p.43
A.2.1- IECA et insuffisance rénale	p.43
A.2.2- IECA et toux	p.46
A.2.3- Autres effets secondaires des IECA chez l'homme et l'animal	p.46
A.3- Associations médicamenteuses	p.47
A.3.1- Associations dangereuses	p.48
A.3.2- Associations bénéfiques	p.48
B- Le ramipril	p.51
B.1- Pharmacologie générale du ramipril	p.51
B.2- Pharmacocinétique du ramipril	p.51
B.2.1- Biotransformation et absorption du ramipril	p.51
B.2.2- Evolution des concentrations plasmatiques	p.53
B.2.3- Fixation aux protéines plasmatiques	p.54
B.2.4- Distribution tissulaire	p.54
B.2.5- Transfert placentaire	p.55
B.2.6- Excrétion avec le lait	p.56
B.2.7- Circulation entérohépatique	p.56
B.2.8- Excrétion	p.56
B.3- Propriétés biochimiques	p.57
B.3.1- Un inhibiteur plasmatique puissant	p.57
B.3.2- Une molécule lipophile pour une meilleure pénétration tissulaire	p.58
B.3.3- Une inhibition tissulaire puissante et durable	p.59
B.3.4- Une inhibition de l'enzyme de conversion tissulaire des organes cibles	p.60
B.4- Effets thérapeutiques du ramipril	p.62
B.4.1- Actions vasculaires	p.62
B.4.1.1- La vasodilatation : une action immédiate	p.62
B.4.1.2- La protection vasculaire : une action à long terme	p.62
B.4.1.2.1. - Protection de l'endothélium vasculaire	p.62
B.4.1.2.2. - Limitation de la prolifération musculaire des vaisseaux	p.64
B.4.2- Actions cardiaques	p.65
B.4.2.1- Régulation de la consommation en oxygène	p.65
B.4.2.1.1. Les kinines, le NO et la respiration tissulaire	p.65
B.4.2.1.2. Modulation de la consommation tissulaire en oxygène par le ramipril	p.66
B.4.2.2- Réduction de l'hypertrophie myocardique	p.68
B.4.2.3- Limitation de l'infarctus lors d'ischémie	p.69

B.4.2.4- Réduction des troubles du rythme	p.70
B.4.3- Actions rénales	p.72
B.4.3.1- Une action rénale immédiate : régulation du débit glomérulaire et réabsorption du sodium et de l'eau	p.72
B.4.3.2- Une action rénale à long terme : la prévention des lésions rénales	p.72
B.4.3.2.1- Effet du ramipril sur la protéinurie du syndrome néphrotique	p.72
B.4.3.2.2- Effet sur la néphropathie diabétique débutante	p.73
B.4.3.2.3- Mécanisme protecteur du ramipril	p.73
B.4.4- Actions sur le système nerveux central	p.74
B.5- Toxicité du ramipril	p.74
B.5.1- Toxicité aiguë du ramipril	p.74
B.5.2- Toxicité du ramipril par administration répétée	p.74
B.5.2.1- Effet toxique sur le système hématopoïétique	p.75
B.5.2.2- Effet toxique sur le rein	p.75
B.5.2.3- Effet gastrique	p.75
B.6- Dose thérapeutique	p.76
B.7- Effet à long terme sur le stade de l'insuffisance cardiaque	p.76

III- La propentofylline lutte contre les effets du vieillissement du chien p.79

A- La propentofylline, une xanthine différente p.79

B- Mode d'action de la propentofylline p.81

B.1- Inhibition de la dégradation de l'AMP cyclique par inhibition de la phosphodiesterase	p.81
B.1.1- Formation d'AMP cyclique	p.81
B.1.2- La propentofylline dynamise l'action de l'AMP cyclique	p.83
B.1.3- Les actions biologiques de l'AMP cyclique diffèrent en fonction des substrats protéiques de la kinase	p.83
B.2- Inhibition de la dégradation du GMP cyclique par inhibition de la phosphodiesterase	p.84
B.3- Inhibition de la recapture de l'adénosine extracellulaire par la cellule	p.85
B.3.1- L'adénosine	p.85
B.3.2- Une large gamme d'actions	p.86
B.3.2.1- Récepteurs de l'adénosine	p.86
B.3.2.2- Rôles de l'adénosine dans les systèmes cardiovasculaire et respiratoire	p.88
B.3.2.3- Rôles de l'adénosine dans le système nerveux central	p.88

C- Effets pharmacologiques de la propentofylline p.91

C.1- Augmentation de la déformabilité des érythrocytes	p.91
C.1.1- La théorie de l'AMP cyclique	p.91
C.1.2- La théorie du 2,3- DPG	p.91
C.1.3- La théorie de l'ATP	p.92
C.1.4- La théorie du calcium	p.93

C.2- Action sur l'agrégation plaquettaire	p.94
C.2.1- Métabolisme de l'acide arachidonique dans les plaquettes	p.94
C.2.2- La propentofylline est un inhibiteur de la sérotonine et de l'ADP, agents induisant l'agrégation plaquettaire	p.95
C.2.3- La propentofylline inhibe le métabolisme de l'acide arachidonique	p.95
C.2.4- La propentofylline augmente le taux d'AMPc	p.95
C.2.5- Autres effets de la propentofylline	p.96
C.3- Effets cardiovasculaires	p.96
C.3.1- Accroissement du flux sanguin dans le myocarde	p.96
C.3.2- Accroissement de la densité des capillaires myocardiques	p.97
C.3.3- Réduction de la taille de l'infarctus du myocarde	p.97
C.3.4- Effets chronotropes, inotropes positifs et antiarythmiques	p.98
C.3.5- Prévention des atteintes à l'intégrité de la membrane érythrocytaire de la propentofylline	p.98
C.4- Effets sur le système respiratoire	p.99
C.4.1- La propentofylline possède un effet bronchodilatateur puissant	p.99
C.4.2- L'action bronchodilatatrice de la propentofylline est liée à son action inhibitrice sur les phosphodiésterases	p.100
C.4.3- L'action bronchodilatatrice de la propentofylline est renforcée par l'action de l'adénosine	p.100
C.5- Effets sur le système nerveux central	p.101
C.5.1- Changements liés au vieillissement dans le système nerveux central du chien. Similitudes avec la maladie d'Alzheimer	p.101
C.5.2- La propentofylline améliore la circulation sanguine cérébrale	p.101
C.5.3- La propentofylline inhibe la production de radicaux libres dans la microglie	p.102
C.5.4- La propentofylline inhibe la formation de plaques séniles	p.103
C.5.5- La propentofylline protège de la mort neuronale consécutive à une ischémie cérébrale	p.104
C.5.6- La propentofylline stimule la synthèse et la sécrétion de NGF	p.105
C.6- Action musculaire squelettique	p.105
C.6.1- Augmentation du flux sanguin au niveau de la musculature squelettique	p.105
C.6.2- Augmentation de la densité des capillaires au niveau de la musculature squelettique	p.105
D- Pharmacologie de la propentofylline	p.107
D.1- Pharmacocinétique de la propentofylline	p.107
D.2- Tolérance de la propentofylline	p.108
D.3- Posologie de la propentofylline	p.108
D.4- Contre-indications et précautions d'emploi	p.108
D.5- Evénements indésirables	p.109

PARTIE EXPERIMENTALE	p.111
I- Protocole expérimental	p.113
A- Sélection des animaux	p.115
A.1- Critères d'inclusion	p.115
A.2- Critères d'exclusion	p.115
A.2.1- Critères d'exclusion en préadmission	p.115
A.2.2- Critères d'exclusion après admission	p.116
A.3- Premier examen avant inclusion	p.117
A.3.1- Anamnèse	p.117
A.3.2- Examen clinique	p.117
A.3.3- Examens complémentaires	p.117
A.4- Animaux admis dans l'étude	p.118
B- Matériel	p.121
B.1- Les examens complémentaires	p.121
B.1.1- La radiographie	p.121
B.1.2- L'électrocardiogramme	p.122
B.1.3- L'échocardiographie	p.123
B.1.4- Les examens sanguins	p.123
B.2- Les médicaments	p.124
B.2.1- Le ramipril : Vasotop ND	p.124
B.2.2- Le furosémide : broncho-dilatateurs ND	p.124
B.2.3- La propentofylline : Karsivan ND	p.124
B.2.4- Le produit de contrôle : le placebo	p.125
B.2.5- Traitement concomitant	p.125
B.3- Analyse statistique	p.125
B.3.1- Homogénéité des groupes de traitement	p.126
B.3.2- Analyse statistique de la tolérance	p.126
C- Méthode	p.127
C.1- Méthodologie générale	p.127
C.1.1- Randomisation	p.127
C.1.2- Chronologie du suivi clinique	p.127
C.1.3- Modifications envisageables des examens	p.128
C.1.4- Evénements défavorables	p.128
C.1.5- Sorties d'essai	p.129
C.1.6- Evaluation de la tolérance des traitements	p.129
C.2- L'évaluation du patient	p.129
C.2.1- Evaluation clinique	p.129
C.2.1.1- Examen général	p.129
C.2.1.2- Examen des différents systèmes	p.130
C.2.2- Evaluation par les examens complémentaires	p.131

II- Résultats de l'expérimentation	p.133
A- Analyse de la population sélectionnée	p.133
A.1- Caractéristiques générales	p.133
A.1.1.- Homogénéité des sexes	p.133
A.1.2- Homogénéité des âges	p.134
A.1.3- Homogénéité des poids	p.135
A.1.4- Homogénéité des races	p.136
A.2- Caractéristiques pathologiques	p.137
A.2.1- Attitude générale	p.137
A.2.1.1- Dépression et fatigue	p.137
A.2.1.2- Attitude, activité et tolérance à l'exercice	p.138
A.2.2- Troubles cardio-respiratoires	p.141
A.2.2.1- Fréquence respiratoire et cardiaque	p.141
A.2.2.2- Difficultés respiratoires, syncope, bruits pulmonaires et trachéaux anormaux à l'auscultation	p.143
A.2.2.3- Nature et fréquence de la toux	p.145
A.2.3- Troubles gastro-intestinaux	p.147
A.2.3.1- Vomissement et diarrhée	p.147
A.2.3.2- Appétit	p.147
A.2.4- Examens biochimiques	p.148
A.2.4.1- Urémie	p.148
A.2.4.2- Créatinémie	p.149
A.2.4.3- Transaminases sériques	p.150
A.2.4.4- Phosphatase alcalines	p.151
A.2.4.5- Natrémie	p.152
A.2.4.6- Kaliémie	p.153
A.2.5- Posologie du furosémide	p.154
B- Analyse de la tolérance	p.155
B.1- Attitude générale	p.155
B.1.1- Dépression et fatigue	p.155
B.1.2- Attitude, activité et tolérance à l'exercice	p.157
B.2- Troubles cardio-respiratoires	p.162
B.2.1- Fréquence respiratoire et cardiaque	p.162
B.2.2- Difficultés respiratoires, syncope, bruits pulmonaires et trachéaux	p.164
B.2.3- Nature et fréquence de la toux	p.168
B.3- Troubles gastro-intestinaux	p.172
B.3.1- Vomissement et diarrhée	p.172
B.3.2- Appétit	p.173
B.4- Examens biochimiques	p.174
B.4.1- Urémie et créatinémie	p.174
B.4.2- Transaminases et phosphatases alcalines sériques	p.176
B.4.3- Natrémie et kaliémie	p.177
B.5- Evénements cliniques indésirables	p.178

III- Discussion	p.181
A- Critique du protocole	p.181
A.1- Sélection des animaux	p.181
A.2- Déviation du protocole	p.181
B- Intérêts des résultats de l'expérimentation	p.183
CONCLUSION	p.185
LISTE DES TABLEAUX ET PHOTOGRAPHIE	p.187
LISTE DES FIGURES	p.191
ANNEXES	p.195
BIBLIOGRAPHIE	p.257

INTRODUCTION

Les nouvelles découvertes concernant le système rénine angiotensine tissulaire ont relancé les recherches dans le domaine de la thérapeutique cardiologique. L'existence de ce système tissulaire implique une synthèse locale d'angiotensine II au sein même des tissus des organes tels que le rein, les vaisseaux et le cœur.

Le système rénine angiotensine plasmatique est connu pour sa régulation à court terme : vasoconstriction, réabsorption d'eau et de sodium.

Le système rénine angiotensine tissulaire induit, lui, des modifications structurelles des organes cibles se traduisant par une hypertrophie vasculaire, myocardique, une hypertension intraglomérulaire et une fibrose rénale.

Un nouvel axe de recherche a été de développer une molécule possédant une importante pénétration au sein des organes cibles (cœur, vaisseaux, reins) et une forte inhibition tissulaire. Ainsi, le laboratoire Intervet a lancé un nouvel inhibiteur de l'enzyme de conversion plasmatique et tissulaire : le ramipril.

Les chiens souffrant d'insuffisance cardiaque sont généralement âgés et présentent des signes cliniques pouvant être améliorés par la propentofylline. En effet, cette méthylxanthine utilisée en gériatrie canine agit sur de nombreux organes (cœur, poumon, cerveau, muscle) en améliorant leur métabolisme cellulaire.

Lors de la première partie de ce travail sont exposées des données bibliographiques sur les systèmes rénine angiotensine tissulaire et plasmatique, sur le ramipril et enfin sur la propentofylline. Dans une seconde partie, est présentée l'étude expérimentale ayant eu pour objectif d'étudier la tolérance de l'administration concomitante du ramipril, de la propentofylline et du furosémide chez des chiens insuffisants cardiaques de stades II et III de la classification NYHA.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I- Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

A- Mise en place du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est un système qui contrôle la pression artérielle et le bilan sodé.

Il est constitué de plusieurs composés dont les interactions vont aboutir à la formation terminale d'angiotensine II et d'angiotensine III, substances à la fois vasoconstrictrices et stimulantes d'autres systèmes hormonaux (aldostérone, arginine-vasopressine) (56).

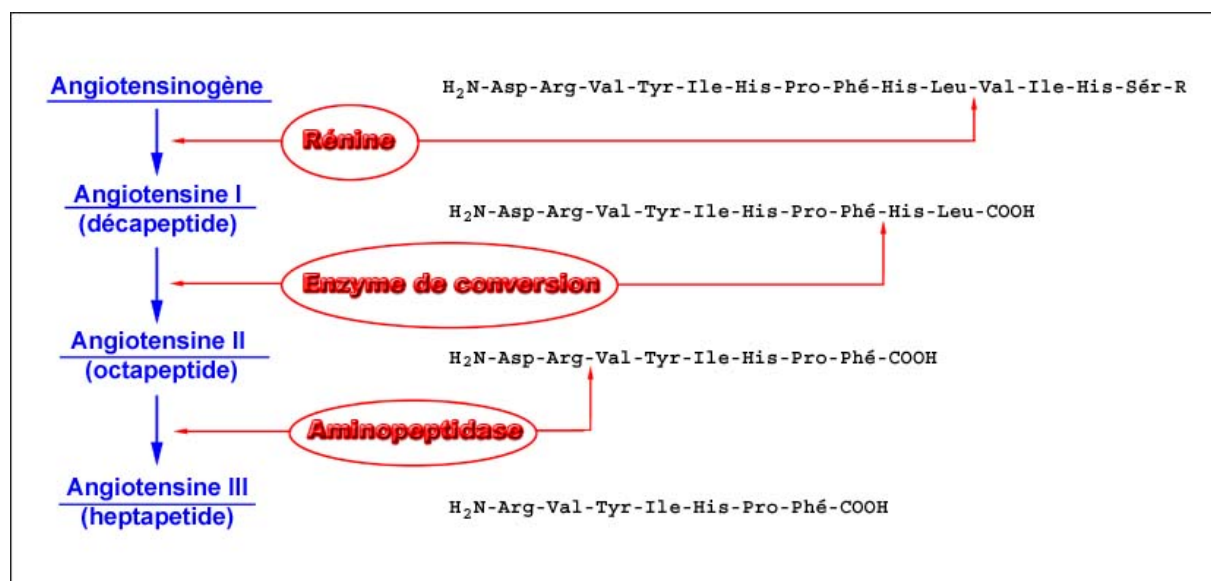
A.1- Schéma fondamental du SRAA circulant

La rénine est une enzyme glycoprotéique, une peptidase de 40000 daltons présente dans les granules cytoplasmiques des cellules juxta glomérulaires (25). Elle transforme *in situ* dans le rein et le plasma, une globuline alpha-plasmatisque de 50000 daltons, l'angiotensinogène, synthétisé par le foie en un décapeptide, l'angiotensine I.

Une enzyme de conversion, présente dans le rein, le poumon et le plasma, détache alors deux aminoacides de l'angiotensine I et produit l'angiotensine II, un octapeptide physiologiquement actif mais à vie brève ($t_{1/2} = 90$ sec) qui est un puissant vasoconstricteur et stimule la sécrétion d'aldostérone par les cellules juxta glomérulaires du cortex surrénal (48).

Amputé d'un acide aminé, il donne l'angiotensine III, heptapeptide également actif, lui-même dégradé par les aminopeptidases sériques ou tissulaires (56) (figure 1).

Figure 1 : Constituants du système rénine-angiotensine (56).



A.2- Fonction du SRA : le maintien de l'homéostasie

A.2.1- La sécrétion de rénine

La rénine est fabriquée dans de nombreux organes mais il est admis que la rénine rénale est la plus importante.

Les cellules juxta glomérulaires (cellules myoépithéloïdes de Ruyters) présentes dans l'artériole afférente du glomérule rénal et dans la portion qui lui est contiguë du tubule distal (macula densa) sécrètent la rénine. Elle provient d'une prépro-rénine de quarante six acides aminés, synthétisée dans le réticulum endoplasmique. De cette substance sont détachés successivement vingt et quarante six acides aminés, ce qui libère la pro-rénine puis la rénine définitive.

Une particularité inhabituelle pour un précurseur hormonal est la libération de la pro-rénine (inactive) dans le sang en proportion importante au lieu d'un stockage dans les granules sous forme de rénine. Elle est plus abondante que la rénine dans le sang circulant. La rénine active est libérée des granules par exocytose (25) (48).

Trois grandes classes de régulation de sécrétion de la rénine sont connues :

- la barosensibilité ou pression dépendance de la sécrétion de rénine,
- la fonction de la macula densa ou sel dépendance de la sécrétion de rénine,
- les influences hormonales et des neurotransmetteurs où les deux principaux facteurs sont le système nerveux sympathique et le rétrocontrôle négatif de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine (41).

A.2.1.1- Sécrétion de rénine et système nerveux sympathique

L'appareil juxta-glomérulaire reçoit une riche innervation et des terminaisons orthosympathiques, en provenance des nerfs splanchniques, ont été mises en évidence au contact de l'artériole glomérulaire afférente et de la macula densa (39).

Les anesthésiques en majorité activent la sécrétion de rénine.

Les molécules interférant avec le système nerveux autonome : la stimulation α présynaptique (α 2) inhibe la sécrétion de catécholamines par la terminaison nerveuse et freine la sécrétion de rénine ; inversement, le blocage α postsynaptique potentialise les effets β sur la sécrétion de rénine ; la stimulation α postsynaptique freine la sécrétion de rénine.

Les agonistes β -adrénergiques activent puissamment la sécrétion de rénine. Les β -bloquants la bloquent par antagonisme du tonus β -adrénergique qu'exercent les catécholamines sécrétées par les terminaisons nerveuses des appareils juxta glomérulaires

La réserpine, les ganglioplégiques inhibent la sécrétion de rénine.

Les inhibiteurs du recaptage des catécholamines par les terminaisons nerveuses, les activateurs de la transmission ganglionnaire augmentent la sécrétion de rénine. Les vasodilatateurs activant le système nerveux sympathique augmentent aussi la sécrétion de rénine (41).

A.2.1.2- Régulation de la sécrétion de rénine par le sel

La régulation de la sécrétion de rénine par le bilan sodé passe par la macula densa. Une perfusion déplétée en sel de la macula densa s'accompagne d'une sécrétion de rénine. Inversement, une perfusion enrichie en sel freine cette sécrétion.

Le mécanisme intime par lequel le signal "sel" est transmis de la lumière tubulaire aux cellules myoépithélioïdes de l'artériole afférente est inconnu. L'adénosine et le monoxyde d'azote pourraient y jouer un rôle. Cet effet semble dépendant de la consommation d'ATP par la macula densa (41).

A.2.1.3- Barosensibilité de la sécrétion de rénine

Le site de la barosensibilité est la partie terminale de l'artériole afférente. A ce niveau, la plus ou moins grande abondance de cellules sécrétoires, dépourvues de myosine, limite les capacités de ce segment à se contracter.

Le mécanisme intime de cette barosensibilité est probablement proche de ce que l'on observe avec l'angiotensine II et le réflexe myogénique.

En réponse à une augmentation de contrainte tensionnelle, les cellules myoépithélioïdes vont se déformer, s'étirer, activant la voie des phosphoinositides et de la protéine kinase C, inhibant la sécrétion de rénine.

On peut décrire une courbe dose/réponse de la barosensibilité de la sécrétion de rénine.

Cette courbe est en plateau pour les hautes pressions et présente un aspect en escalier montant pour les basses pressions, qui se traduit par un doublement de la sécrétion de rénine tous les 2 mm Hg. Le point d'inflexion de la courbe est plus élevé que la limite inférieure de l'autorégulation du débit sanguin rénal (65 mm Hg) et de la filtration glomérulaire (80 mm Hg). Il se situe entre 80 mm Hg et 100 mm Hg (moyenne 94 mm Hg). La sécrétion de rénine est maximale pour 60 mm Hg.

Cette relation n'est reproductible que dans des conditions tout à fait standardisées d'apport sodé, de stimulation sympathique, ces paramètres étant eux-mêmes influencés par la pression de perfusion rénale.

Cette barosensibilité s'identifie donc comme un mécanisme indépendant de régulation de la sécrétion de rénine, mais intégrant en permanence au niveau de l'organisme entier les autres signaux associés (41).

A.2.1.4- Régulation de la sécrétion de rénine par l'angiotensine II

Une des spécificités importantes de la régulation de la sécrétion de rénine est le rétrocontrôle négatif qu'exerce l'angiotensine II sur son propre système de génération.

Cette contre régulation est tonique comme le montrent les résultats du blocage du système quel qu'en soit le niveau. La perfusion d'angiotensine II freine la sécrétion de rénine de façon considérable (41).

A.2.1.5- Mécanisme intracellulaire régulant la sécrétion de rénine

La sécrétion de rénine par les cellules myoépithélioïdes de l'artériole afférente sous le contrôle de différents mécanismes intracellulaires fait intervenir le calcium libre intracellulaire, l'AMP cyclique et le GMP cyclique.

Le calcium libre intracellulaire joue un rôle primordial dans cette régulation. L'ensemble des signaux hormonaux ou mécaniques couplés à une activation de la phospholipase C et de la protéine kinase C, s'accompagnant d'une augmentation du calcium libre intracellulaire, freine la sécrétion de rénine.

Il en est ainsi de l'angiotensine II, de l'endothéline, de la vasopressine, de la stimulation α adrénergique.

Surtout, c'est probablement par un mécanisme proche que se transmet le signal d'augmentation de contraintes et de déformation (dépendant de la pression de perfusion), dans l'artériole afférente au glomérule.

Les esters de phorbols activant la protéine kinase C et mimant les effets de l'activation de la voie des phosphoinositols freinent la sécrétion de rénine.

Inversement, les antagonistes des canaux calciques, les chélateurs du calcium, les ions inorganiques (Mg^{++}), les stimulateurs de la Na-K-ATPase et les antagonistes de la calmoduline augmentent la sécrétion de rénine comme le fait une diminution importante des contraintes et de la déformation.

Outre le calcium intracellulaire, la seconde voie régulant la sécrétion de rénine est celle de l'AMP cyclique.

L'augmentation du taux d'AMP cyclique intracellulaire s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion de rénine. Ceci a pu être définitivement démontré dans des systèmes de cultures cellulaires où l'activation de l'adénylate cyclase par la forskoline ou l'injection de 8 bromo AMP cyclique s'accompagnait d'une augmentation de sécrétion de rénine.

L'ensemble des hormones ou des neuromédiateurs couplés positivement à l'adénylate cyclase active la sécrétion de rénine.

Il en est ainsi de la stimulation β adrénergique, de la dopamine, du glucagon, de l'histamine, de la prostacycline, de la PGE₂, des agonistes A₂ de l'adénosine.

Inversement les récepteurs couplés négativement à l'adénylate cyclase freinent la sécrétion de rénine.

D'autres seconds messagers interfèrent également avec la sécrétion de rénine, tel que le GMP cyclique. Le taux intracellulaire de GMP cyclique est sous le contrôle de l'activité des guanylates cyclases particulières et solubles.

La guanylate cyclase particulaire est activée par le facteur atrial natriurétique et la guanylate cyclase soluble par l'oxyde nitrique et les dérivés nitrés.

Le rôle de NO est moins clair, dépendant probablement de l'état d'activation endogène de la voie des inositol phosphates dont le métabolisme intracellulaire est limité en permanence par le GMP cyclique.

Les antagonistes de l'arginine, en bloquant la production de NO, potentialisent les effets des activateurs de la voie des inositol phosphates et freinent la sécrétion de rénine. L'équipement de la cellule myoépithélioïde en kinase dépendante du GMP cyclique et de l'AMP cyclique est inconnu (41).

A.2.2- L'angiotensine II

A.2.2.1- Récepteurs de l'angiotensine II

Les rôles de l'angiotensine II sont multiples et peuvent être classés en effets périphériques et effets centraux, ces effets pouvant être dus soit à une action directe (récepteurs spécifiques), soit à une action indirecte (barorégulation et ses conséquences).

Les effets directs sont obtenus par l'action sur deux types de récepteurs (56).

Ces deux types de récepteurs ont été définis pharmacologiquement à l'aide de ligands de synthèse déplaçant partiellement l'angiotensine II du récepteur.

Ainsi, les récepteurs AT1 et AT2 ont été définis (41).

Le nombre des récepteurs membranaires à l'angiotensine II peuvent être régulés en fonction de la présence ou non de l'agoniste. Un excès d'angiotensine II diminue le nombre de récepteurs, un défaut d'angiotensine II l'augmente et ceci indépendamment de l'occupation préalable des sites par l'angiotensine II endogène. C'est le phénomène de désensibilisation.

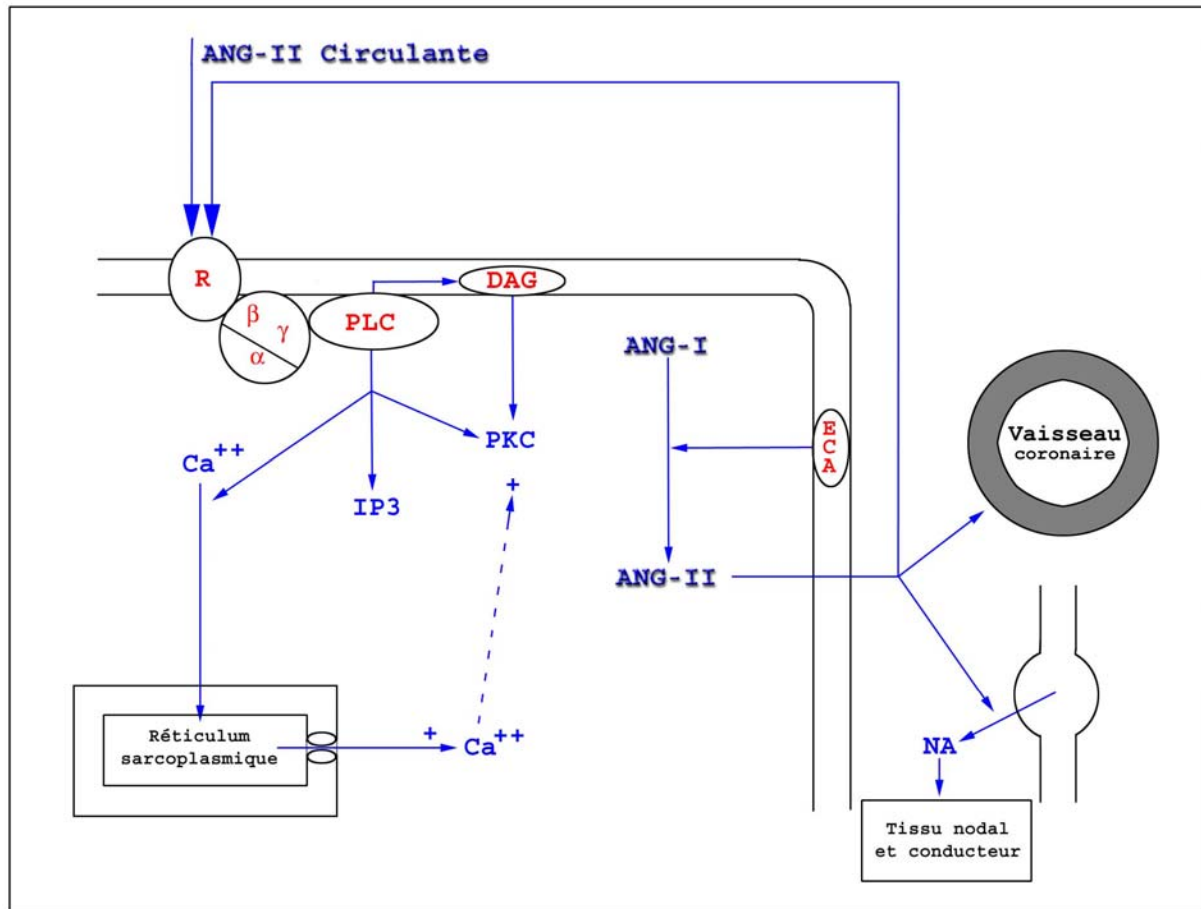
Le récepteur AT1 est localisé dans les muscles lisses des vaisseaux du cœur, du cortex surrénalien, du rein et du foie, ainsi que dans les cellules cardiaques en particulier les cardiocytes auriculaires et les cellules du tissu de conduction (41).

L'angiotensine II *via* la stimulation de son récepteur induit la production d'inositol 1,4,5 triphosphate (IP3) et de diacylglycérol (DAG). Cette production met en jeu une protéine G et une phospholipase (C).

L'IP3 formé stimule la libération de calcium par le réticulum et en présence de Ca²⁺, le DAG active la protéine kinase C (PKC) (figure 2) (25).

Figure 2 : Actions de l'angiotensine II sur le cardiomyocyte (25).

(ANG I : angiotensine I, ANG II : angiotensine II, DAG : diacylglycérol, IP3 : inositol 1,4,5 triphosphate, NA : noradrénaline, PKC : protéine kinase C, PLC : phospholipase C, R : récepteur)



Le calcium libre intracellulaire en se liant à la calmoduline va activer la kinase (phosphorylation) de la chaîne légère de la myosine (MLCK) qui en présence d'ATP permettra la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine et l'apparition d'interaction entre la myosine et l'actine et donc la contraction.

Les sites d'action de la protéine kinase C sont multiples, impliqués dans les processus de différenciation et de prolifération cellulaire. Un des effecteurs est l'échangeur sodium proton. Il échange un ion Na^+ contre un ion H^+ (intracellulaire). Phosphorylé par la protéine kinase C cet échangeur va fonctionner plus, entraînant une sortie d'ion H^+ et donc une alcalinisation du milieu intracellulaire.

Cette modification du pH intracellulaire est indispensable à l'augmentation d'expression génétique et à la mise en route des phénomènes de prolifération cellulaire. La protéine kinase C va interagir avec la cascade des MAPkinases impliquées dans l'entrée en mitose des cellules.

La protéine kinase C génère également la formation du complexe AP1 facteur d'activation nucléaire capable d'augmenter l'expression de nombreux gènes possédant l'élément de réponse aux phorbol-esters dans leur promoteur (41).

Le récepteur AT2, dont la transduction est mal connue, est retrouvé au niveau du cerveau, de la médullosurrénale et de l'utérus ; la stimulation de ce récepteur semble être un des facteurs de la sécrétion de vasopressine (ADH) (56).

A.2.2.2- Effets périphériques de l'angiotensine

A.2.2.2.1. - Effets vasculaires

L'angiotensine II est un vasoconstricteur quarante fois plus puissant que la noradrénaline (à dose équimolaire) ; cette vasoconstriction essentiellement artériolaire précapillaire est liée à l'action directe (récepteurs) et à l'action indirecte de l'angiotensine II sur la sécrétion de catécholamines (56).

A.2.2.2.2. - Effets cardiaques

L'action directe sur les récepteurs myocytaires entraîne :

- un effet inotrope positif,
- un effet chronotrope positif,
- un effet lusitrope positif.
- un effet arythmogène : suite à une ischémie du myocarde, il y a libération d'angiotensine II lors de la reperfusion. Elle serait responsable de troubles du rythme : extrasystoles en salves.

Les effets indirects (vasculaires) sur la pré- et surtout la postcharge l'emportent sur les effets directs, donc à long terme, l'angiotensine II présente sur le cœur des effets inotropes et lusitropes négatifs (37) (56).

A.2.2.2.3. - Effets corticosurréaliens

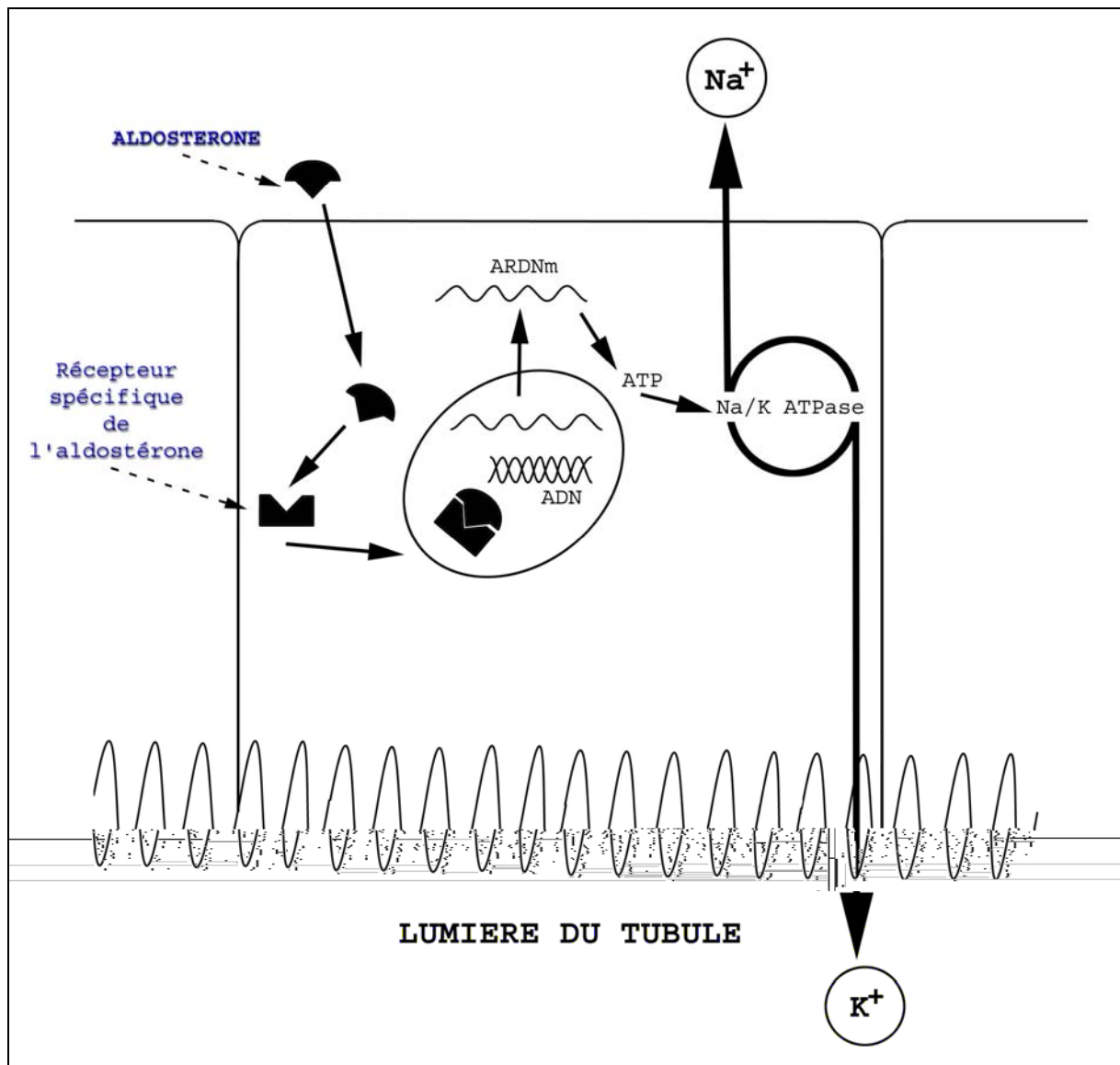
La stimulation des récepteurs AT1 du cortex surrénalien entraîne une augmentation de la sécrétion d'aldostérone.

L'aldostérone, hormone minéralocorticoïde, est synthétisée à partir du cholestérol au niveau du cortex surrénalien. Sa synthèse et sa sécrétion sont activées en partie par l'angiotensine II, mais aussi par la kaliémie et l'ACTH et à un degré moindre la natrémie, les catécholamines, les prostaglandines (56).

Le mode d'action intracellulaire de l'aldostérone passe par une liaison de l'hormone à un récepteur intracellulaire, cytosolique de haute affinité et spécificité. Le taux de récepteurs est autorégulé par le taux d'aldostérone.

Le couplage hormone-récepteur va se fixer sur le noyau, induisant une augmentation de la biosynthèse des protéines responsables de l'échange Na-K. Cette synthèse des protéines entraîne une augmentation de la perméabilité du pôle apical des cellules épithéliales au sodium, une augmentation d'activité des enzymes du cycle de Krebs, et une augmentation d'activité de la Na-K-ATPase (figure3) (41).

Figure 3 : Mécanisme d'action intracellulaire de l'aldostérone (56).

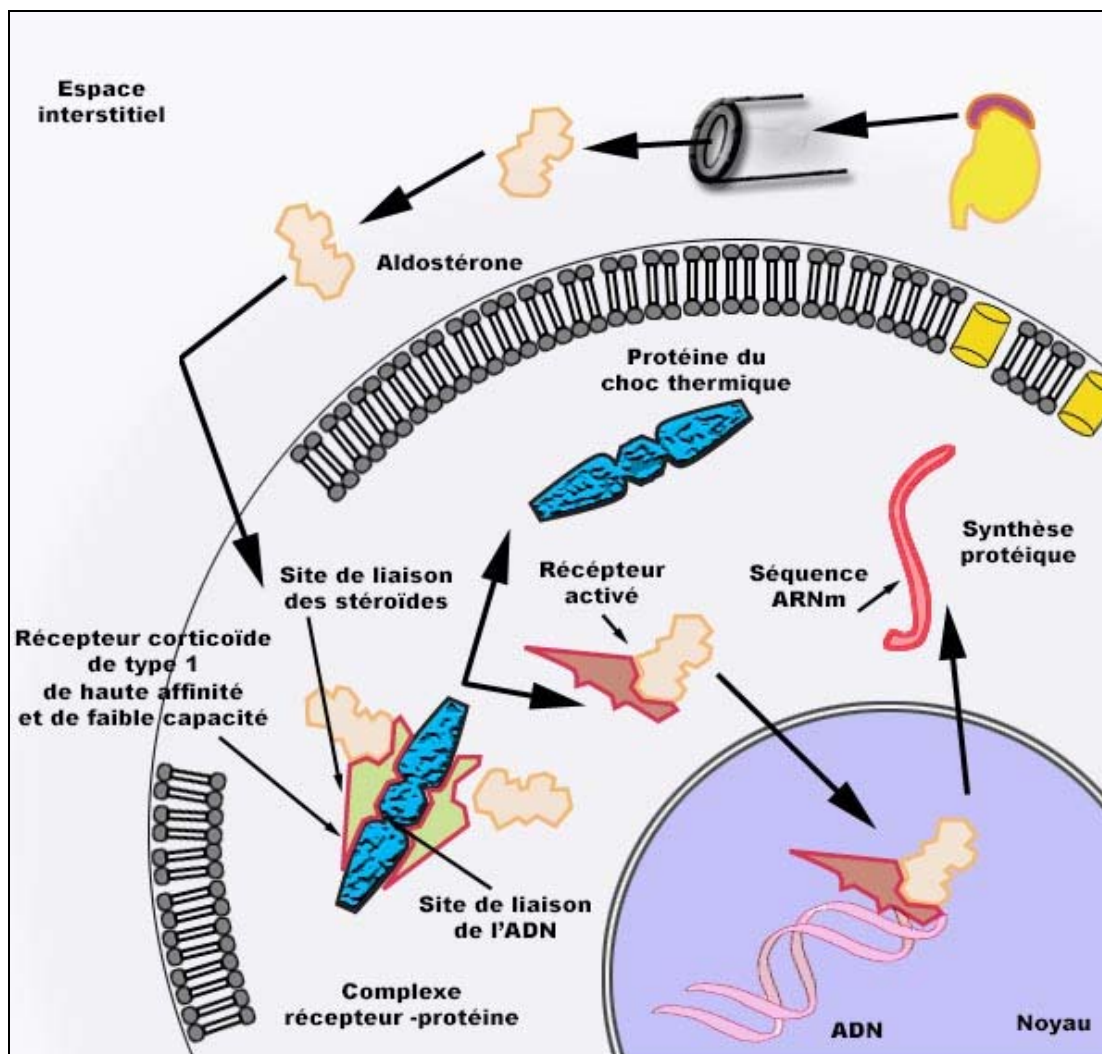


L'action majeure de l'aldostérone se situe dans le rein mais elle agit également en modifiant le rapport Na/K au niveau de la muqueuse intestinale (surtout du côlon), des glandes sudoripares, et des glandes salivaires (48).

L'action rénale se manifeste par une augmentation au niveau du tube contourné distal (et de la partie initiale du tube collecteur) de la réabsorption de Na⁺ en échange avec K⁺ + s'accompagnant d'une élimination urinaire accrue. La conséquence de la rétention hydrosodée est une augmentation de la pression artérielle.

Récemment, des récepteurs spécifiques de l'aldostérone ont été découverts au niveau cardiaque ; leur stimulation entraîne une production accrue de collagène et donc à long terme une fibrose myocardique très préjudiciable (figure4) (56).

Figure 4 : L'aldostérone circulante provoque une fibrose par l'intermédiaire du récepteur cellulaire (56).



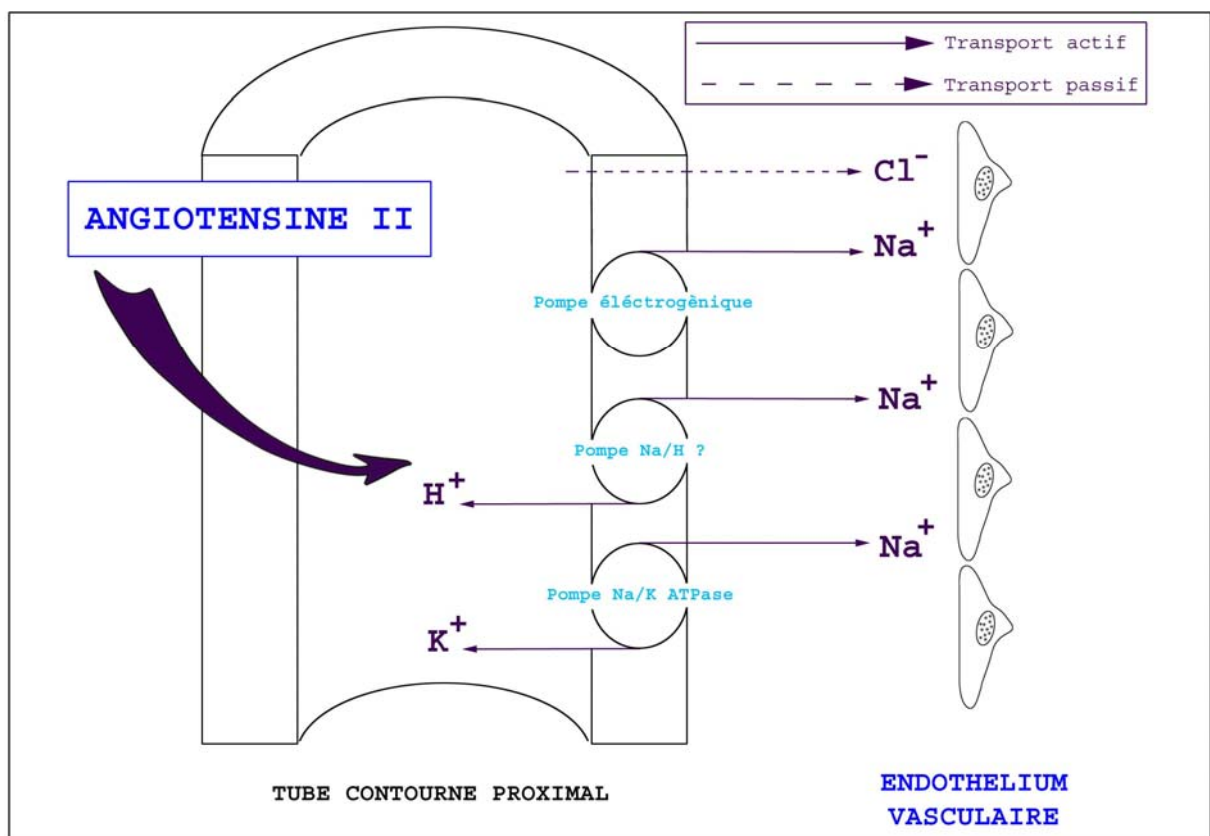
L'aldostérone entraîne également une vasoconstriction coronaire et une nette augmentation du travail cardiaque.

A.2.2.2.4. - Effets rénaux

Les effets rénaux directs sont une vasoconstriction des artérioles afférentes et efférentes des glomérules, entraînant ainsi une diminution du débit sanguin rénal ; mais la protection assurée par les prostaglandines vasodilatatrices au niveau de l'artériole afférente explique que la vasoconstriction s'exerce surtout au niveau de l'artériole efférente.

L'angiotensine peut également exercer une action directe sur la résorption de sodium au niveau du tube contourné proximal par activation de l'échangeur Na/H avec donc une augmentation de la réabsorption de Na indépendante de l'aldostérone (figure 5) (56).

Figure 5 : Point d'impact tubulaire de l'angiotensine II (56).



L'angiotensine II exerce aussi un rétrocontrôle négatif sur le SRAA en inhibant la sécrétion de rénine par les cellules juxta glomérulaires. Enfin, l'angiotensine II exerce une action indirecte sur la fonction rénale par l'intermédiaire des effets sur la pression artérielle, sur le tonus sympathique, sur la sécrétion d'aldostérone et sur le système nerveux central (56).

A.2.2.2.5. - Effets intestinaux

L'angiotensine stimule l'absorption d'eau et de sodium par l'intestin par un mécanisme indirect qui pourrait mettre en jeu une libération de noradrénaline agissant sur un récepteur de type α_1 (25).

A.2.2.2.6. - Effets sur les fibroblastes :

Par action directe sur les récepteurs AT1, l'angiotensine II augmente la production d'endothéline par les fibroblastes, endothéline ayant un effet autocrine sur la prolifération et la production de collagènes par les fibroblastes (41).

A.2.2.3- Effets centraux de l'angiotensine II

Chez les mammifères, les régions du cerveau les plus sensibles à l'angiotensine sont l'organe subfornical et l'organe vasculaire de la lame terminale (25).

Ces effets participent essentiellement au maintien de l'homéostasie hydrosodée par :

- augmentation de la sensation de soif,
- augmentation de l'appétence sodée,
- libération d'ADH.

De plus, l'angiotensine II exerce une stimulation centrale directe sur le système sympathique (56).

A.2.3- Le SRAA dans l'insuffisance cardiaque congestive

L'insuffisance cardiaque est l'incapacité du cœur à assurer un débit suffisant nécessaire aux besoins tissulaires.

Quelle que soit la cause de l'insuffisance cardiaque, elle s'accompagne d'une modification des propriétés contractiles du myocarde (78).

L'adaptation cardiaque à un surcroît de travail s'effectue grâce à une dilatation ventriculaire et grâce à des mécanismes neurohormonaux :

- La dilatation ventriculaire a pour conséquence une élévation des pressions de remplissage (précharge) et elle est responsable des signes congestifs de l'insuffisance cardiaque. Elle est majorée par l'augmentation de la volémie et la rétention sodée. Cette dilatation détermine de plus un accroissement des besoins en oxygène du myocarde (17).

- La stimulation du système sympathique précoce en cas de défaillance myocardique, est déclenchée par la baisse de la pression artérielle perçue par les barorécepteurs β -myocardiques et sinocarotidiens. Elle aboutit à la libération de noradrénaline qui stimule les récepteurs β et α .

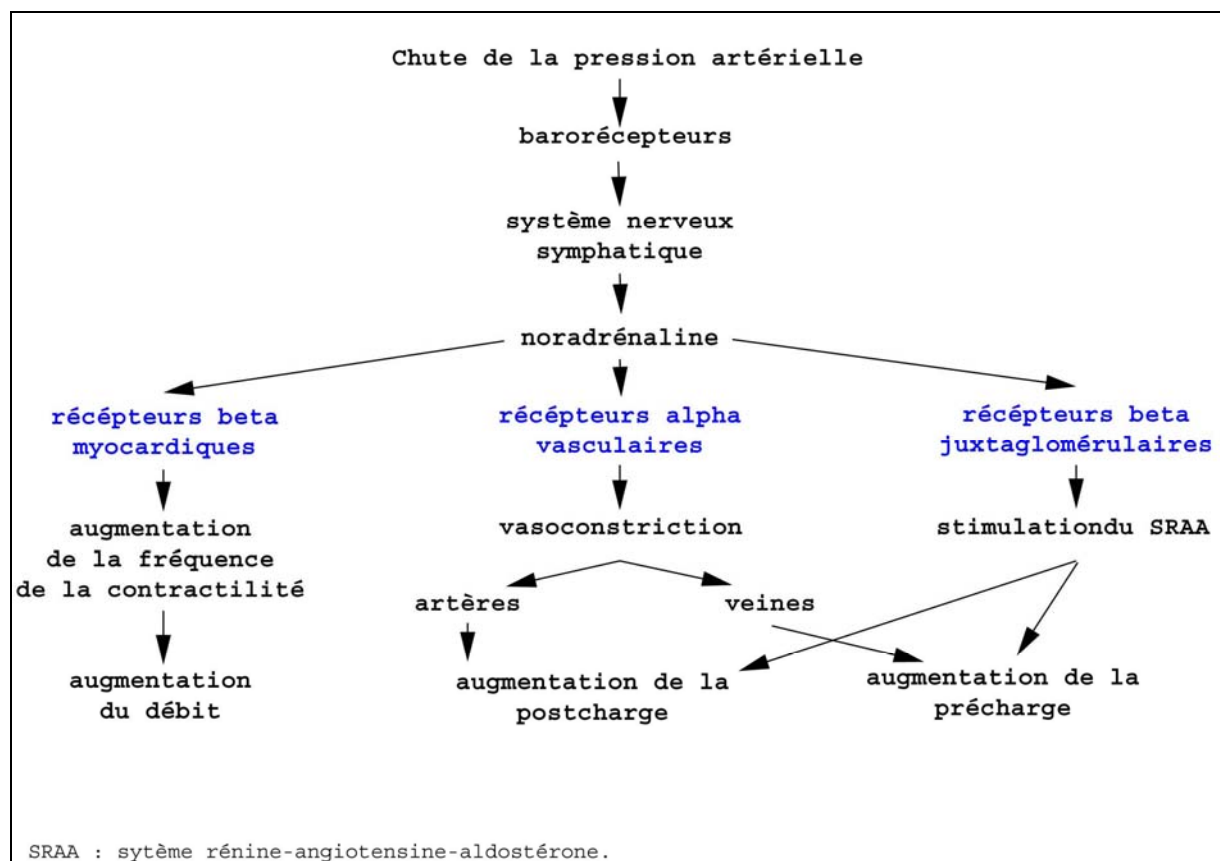
La stimulation des récepteurs β myocardiques entraîne une élévation de la fréquence cardiaque ainsi qu'une augmentation de la contractilité myocardique, conduisant à un accroissement du débit. Cette réponse favorable a cependant une limite, car la tachycardie peut gêner le remplissage ventriculaire et l'excès de catéchomamines circulantes conduit à une diminution de ses récepteurs.

La stimulation des récepteurs α entraîne une vasoconstriction artériolaire et veineuse.

La vasoconstriction artériolaire est inhomogène et n'affecte pas le myocarde, le cerveau et les muscles respiratoires au détriment de la peau, des muscles, du tube digestif et du rein, plus riches en récepteurs α . L'action rénale épargne les néphrons ayant la plus forte capacité à résorber le sodium. Ainsi, la vasoconstriction augmente le retour veineux, donc la précharge et la pression artérielle, donc la postcharge.

Enfin, la stimulation des récepteurs β de l'appareil juxta-glomérulaire participe à l'activation du système rénine-angiotensine aldostérone (figure 6) (79).

Figure 6 : Action du système noradrénergique dans l'insuffisance cardiaque (79).



- La stimulation du système rénine-angiotensine est déclenchée par la stimulation catécholergique et par la baisse de la pression de perfusion dans l'artère afférente glomérulaire. L'angiotensine II produite a la capacité d'activer centralement le système sympathique. Il existe donc une synergie d'action entre le SRAA et le système noradrénergique aboutissant à une rétention hydrosodée, et à une élévation des pressions de remplissage à l'origine des oedèmes.

- La stimulation du système arginine-vasopressine s'effectue plus tardivement au cours de l'insuffisance cardiaque par l'angiotensine II et par la baisse de pression de perfusion. Il provoque une vasoconstriction et une rétention d'eau.

A côté des mécanismes vasoconstricteurs, deux systèmes vasodilatateurs jouent un rôle dans l'insuffisance cardiaque : le système des prostaglandines vasodilatatrices et le facteur natriurétique atrial.

L'activation des systèmes vasodilatateurs par les systèmes vasoconstricteurs atténue les effets nuisibles de la vasoconstriction et de la rétention sodée, mais de façon insuffisante lorsque les symptômes de l'insuffisance cardiaque apparaissent (79).

Ces mécanismes neurohormonaux compensateurs peuvent être bénéfiques en permettant le maintien d'une pression tissulaire (figure 7). Cependant, à un certain stade de l'évolution de l'insuffisance cardiaque, ils sont délétères, car responsables des signes congestifs, de l'augmentation des besoins en oxygène myocardique et surtout d'une élévation inappropriée des résistances périphériques.

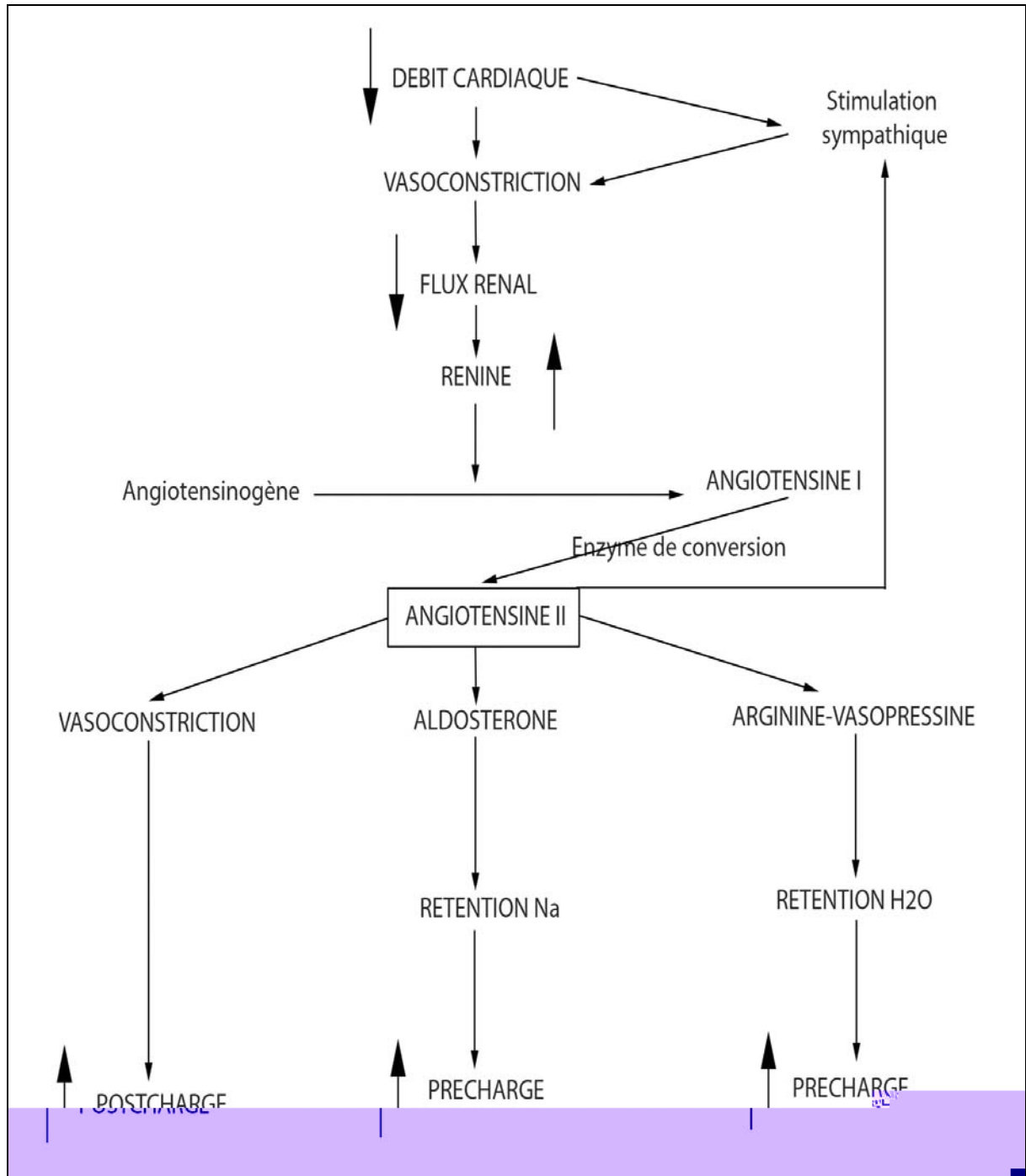
Cette augmentation de la postcharge, a pour conséquence une accélération de la chute du débit cardiaque.

L'insuffisance cardiaque sévère s'accompagne donc invariablement d'une vasoconstriction artérielle et veineuse marquée. L'activité rénine-angiotensine ne cesse d'augmenter pour maintenir la pression sanguine, ce qui aggrave encore la postcharge et diminue le débit cardiaque. Se crée alors un cercle vicieux caractérisé par des résistances vasculaires périphériques trop élevées et un débit cardiaque trop faible (17).

Dès lors nous comprendrons que les effets compensateurs lors d'insuffisance cardiaque doivent être précocement combattus.

Pour cela, il est possible d'interrompre la formation de l'angiotensine II en inhibant la fonction de l'enzyme de conversion.

Figure 7 : Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone dans l'insuffisance cardiaque (78).



A.3- L'enzyme de conversion

A.3.1- Nature et rôles de l'enzyme de conversion

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou dipeptide carboxy-peptidase est une enzyme ubiquitaire dont la fonction habituelle est d'hydrolyser les deux derniers acides aminés de l'extrémité carboxy-terminale des peptides.

On lui connaît de nombreux substrats : angiotensine I, tétradécapeptide, bradykinine... Elle possède plusieurs caractéristiques biochimiques.

C'est une métallo-enzyme à zinc dont l'activité enzymatique est dépendante de la présence d'anion et en particulier de chlore.

L'ECA appartient à la famille des carboxypeptidases et d'une part la présence de l'atome de zinc et d'autre part la nécessité de la présence de chlore modifient la conformation allostérique du site actif et lui donnent sa spécificité pour les substrats dipeptidiques.

Le clonage de l'enzyme de conversion humaine a permis de mieux comprendre la structure de la protéine. L'ECA existe sous trois formes, une forme membranaire, la plus répandue, une forme circulante soluble légèrement plus petite et enfin une forme testiculaire dont la reconnaissance par les anticorps est médiocre.

L'enzyme de conversion est de distribution ubiquiste. La forme membranaire est présente sur toute les cellules endothéliales et épithéliales.

De ce fait, l'ECA est particulièrement présente dans tous les lits vasculaires d'autant plus qu'ils sont riches en capillaires : poumons, capillaires glomérulaires et sur les épithéliums.

Le poumon est particulièrement riche en ECA endothéliale permettant la transformation de l'angiotensine I circulante en angiotensine II en un seul passage pulmonaire.

L'ECA épithéliale est présente sur la bordure en brosse du pôle apical des cellules épithéliales du tube contourné proximal dans le rein, sur les cellules épithéliales des microvillosités intestinales, et des plexus choroïdes cérébro-ventriculaires (41).

Les deux rôles principaux de l'ECA sont le système rénine angiotensine et le système kallikréine-kinine-bradykinine.

En effet, l'ECA en plus de son action déterminante sur l'activation de l'angiotensine II, a également une action de désactivation des kinines ; or l'une d'entre elles, la bradykinine, est un stimulant puissant de la synthèse de monoxyde d'azote (NO) et de prostaglandines (prostacyclines), avec comme conséquence directe une vasodilatation et une augmentation de la natriurèse. La vasodilatation des vaisseaux de la trachée est d'ailleurs une des explications de l'effet secondaire tussigène parfois observé avec les IECA.

La bradykinine agit également au niveau cardiaque, en augmentant la perfusion myocardique, et en améliorant l'état métabolique par augmentation des réserves glycogène (56).

Il apparaît ainsi que l'enzyme de conversion est doublement vasoconstrictrice non seulement en libérant l'angiotensine II (vasoconstriction) mais aussi en dégradant la bradykinine (vasodilatation).

A.3.2- Intérêt du blocage de l'enzyme de conversion

Agissant dès le début de la cascade neurohormonale de l'insuffisance cardiaque, les IECA constituent sans conteste un traitement de première intention quelle que soit l'étiologie.

Le seul point actuellement encore controversé porte sur le moment optimal pour commencer un traitement IECA (55).

Traditionnellement, et par copie de la cardiologie humaine (NYHA), on sépare en 4 stades l'évolution symptomatique de l'insuffisance cardiaque :

- stade 1 : aucun symptôme,
- stade 2 : symptômes (exemple : toux) apparaissant uniquement en cas d'efforts intenses ou prolongés,
- stade 3 : symptômes apparaissant même en cas d'efforts modérés,
- stade 4 : symptômes existant au repos.

Mais dans la pratique, ce découpage est mal adapté à la médecine canine, dans laquelle, les stades II et III ne peuvent être séparés que très subjectivement. Il est plus simple et plus pratique de faire un découpage en trois stades selon la classification ISACHC (International Small Animal Cardiac Health Council) de l'insuffisance cardiaque :

- classe 1 : aucun symptôme,
- classe 2 : symptômes à l'effort,
- classe 3 : symptômes au repos.

Si les IECA sont désormais incontournables pour les classes 2 et 3, leur utilisation en classe 1 fait toujours l'objet de controverses. En effet à ce stade, elle est en théorie moins justifiée, puisque le ventricule gauche est peu ou pas dilaté, et le SRAA peu ou pas activé. Mais à ce stade déjà les concentrations plasmatiques de noradrénaline et le FAN augmentent considérablement. De plus, des travaux expérimentaux sur le chien ont démontré que la dégradation de la fonction cardiaque était retardée par des IECA donnés précocement (56).

Il semble donc que les stades asymptomatiques dans lesquels les remaniements cardiaques sont déjà décelables à l'échographie, puissent bénéficier avec profit de ce type de prescription (55).

Les IECA agissent en s'opposant à la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II par l'enzyme de conversion. Cette action empêche la stimulation du SRAA et explique d'une façon simple l'ensemble des bénéfices obtenus dans le traitement de l'insuffisance cardiaque :

- amélioration de la pompe cardiaque par diminution de la précharge et de la postcharge,
- meilleure qualité de vie pour les patients,
- prolongation de la durée de survie, prouvée chez l'homme et démontrée aussi chez le chien. Les IECA retardent l'évolution de l'insuffisance cardiaque et l'expression des signes cliniques terminaux (79).

Cependant de nombreuses investigations tendent à démontrer que la seule action contre la production d'angiotensine II circulante ne suffit pas à expliquer les effets bénéfiques constatés.

En effet, on constate une dissociation nette entre la baisse de la pression artérielle et l'activité plasmatique du SRAA au cours de l'inhibition de l'enzyme de conversion. C'est pourquoi, à l'heure actuelle, l'activité des IEC s'explique aussi par leurs effets sur le système rénine angiotensine tissulaire (79).

B- Les SRA tissulaires

B.1- Arguments en faveur de l'existence des SRA tissulaires

Le concept de système rénine angiotensine tissulaire local a progressivement émergé s'appuyant sur des arguments :

- clinique : dissociation entre la baisse de pression artérielle et l'activité plasmatique du système rénine angiotensine au cours de l'inhibition de l'enzyme de conversion,
- physiologique : la quantité d'angiotensine I transformée en angiotensine II dans la circulation est deux fois moindre que celle produite dans les tissus au contact des cellules : moins de 10 % de l'enzyme de conversion sont circulantes et plus des 90 % restantes sont localisées à la surface des cellules endothéliales au contact des vaisseaux et des organes,
- biochimique enfin, puisqu'il existe une dissociation importante entre les taux circulants d'angiotensine II et l'affinité de son récepteur membranaire (12).

Ainsi, à côté du système rénine angiotensine circulant, il pourrait exister des systèmes tissulaires locaux, véritables systèmes paracrines, qui participeraient à la régulation générale de la pression artérielle et pourraient avoir des actions spécifiques dans les organes impliqués.

Trois critères théoriques impératifs sont requis pour pouvoir parler d'un système rénine angiotensine local :

- les quatre protéines du système doivent être présentes en même temps au niveau de l'organe, soit parce qu'elles sont synthétisées localement, soit parce qu'elles sont stockées dans le tissu,
- l'angiotensine II doit exercer un effet physiologique spécifique sur cet organe,
- cet effet est clairement la conséquence de la génération locale d'angiotensine II et non d'un apport circulatoire de l'angiotensine II (12).

Tableau 1 : Localisation tissulaire des protéines du système rénine - angiotensine. («Synthèse» signifie que l'ARN messenger de la protéine a été identifié dans le tissu; «stockage» signifie que l'ARN messenger n'a pas été identifié alors que la protéine l'a été) (12).

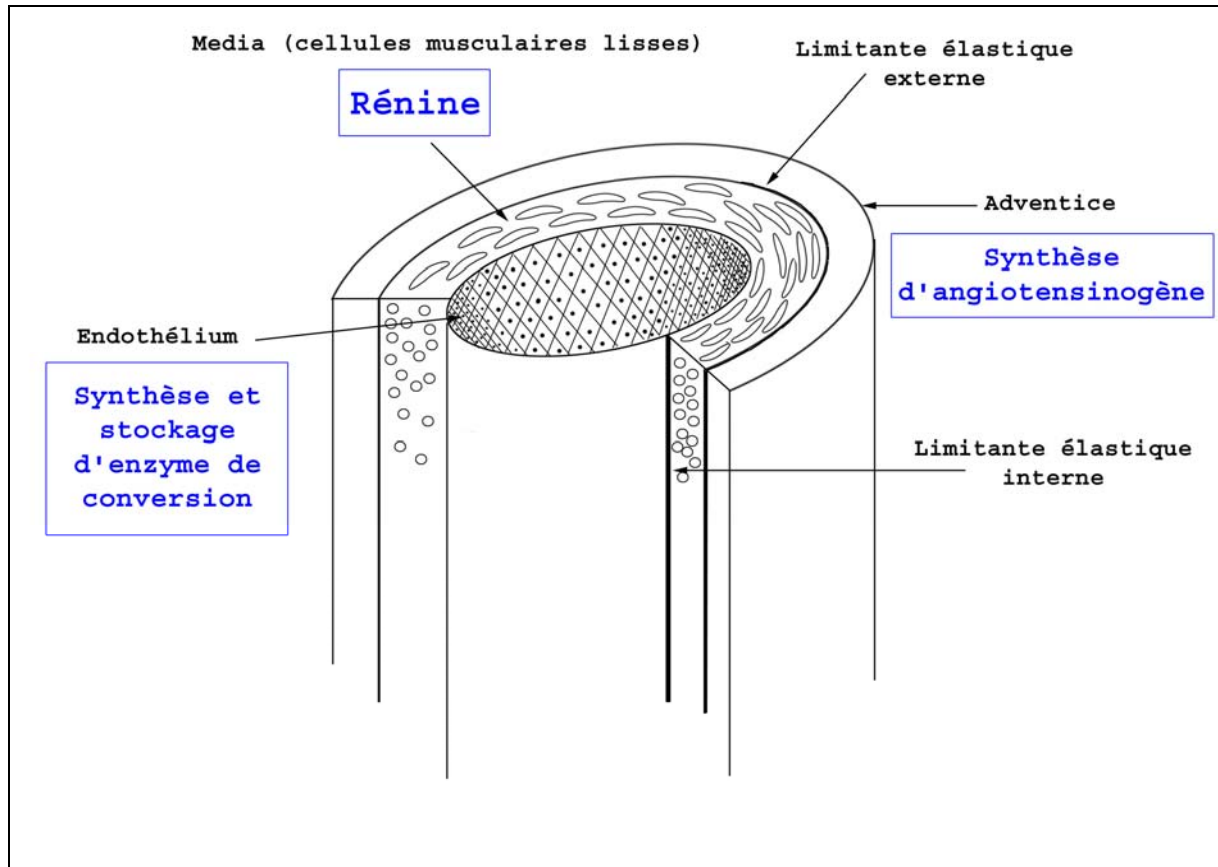
		ANGIOTENSINOGENE	RENINE	ENZYME DE CONVERSION
REIN	GLOMERULE	-	SYNTHESE	
	TUBULE	SYNTHESE	-	SYNTHESE
COEUR	ENDOCARDE	-	-	SYNTHESE
	MYOCARDE	-	STOCKAGE	-
	PERICARDE	SYNTHESE	-	-
VAISSEAUX	ENDOTHELIUM	-	-	SYNTHESE
	MEDIA	-	STOCKAGE	-
	ADVENTICE	SYNTHESE	-	-
CERVEAU	CORTEX	-	-	-
	THALAMUS	SYNTHESE	-	-
	HYPOTHALAMUS	ASTROCYTAIRE	-	-
	NOYAUX		-	-
	PERIVENTRICULAIRES	-	DISCUTE	SYNTHESE
AUTRES TISSUS (données préliminaires)	GRAISSE BRUNE	+++	-	-
	EPITHELIA DIGESTIFS	-	-	+++
	CHORION	-	++	-
	OVAIRE	+	++	-
	TESTICULE	-	-	+++

Ainsi, les SRA locaux ont pu être définis (tableau 1).

B.2 - Principaux SRA locaux et leurs fonctions

B.2.1- Le système rénine-angiotensine vasculaire

Figure 8 : Anatomie d'un gros vaisseau et localisation des 3 composantes protéiques du système rénine-angiotensine local (81).



La réalité anatomique d'un système rénine-angiotensine vasculaire passe par la démonstration de la synthèse ou au moins par la présence des protéines du système dans le vaisseau.

Les ARNm pour l'angiotensinogène dans l'adventice du vaisseau et pour l'enzyme de conversion dans l'endothélium ont été détectés.

Seule la rénine ne peut pas être synthétisée dans le vaisseau, mais la détection de la protéine dans la paroi vasculaire laisse penser qu'elle est captée dans cette dernière à partir du pool circulatoire.

Ainsi, les 3 protéines sont réunies dans le vaisseau pour produire de l'angiotensine II qui peut agir sur les récepteurs, nombreux à la surface des cellules musculaires lisses vasculaires (figure 8).

La principale action de l'angiotensine II au niveau des vaisseaux est bien connue. Elle entraîne la contraction des cellules musculaires lisses.

L'angiotensine II entraîne une vasoconstriction par trois mécanismes possibles :

- l'angiotensine II endothéliale agit de façon paracrine avec les cellules musculaires lisses proches, créant une vasoconstriction par action directe,
- ou l'angiotensine II sécrétée par les cellules musculaires lisses de la média agit selon le mode autocrine, par action directe sur les cellules dont elle est issue,
- ou encore par action sur la région présynaptique des terminaisons nerveuses périartérielles avec libération de norépinéphrine vasoconstrictrice.

Mais l'angiotensine II produit aussi la libération de prostaglandines ou de EDRF (facteur de relaxation), vasodilatateurs, à partir de l'endothélium.

Il y a donc un équilibre entre les substances vasodilatatrices et vasoconstrictrices agissant sur le tonus vasculaire. Toute perturbation de cet endothélium vasculaire peut être impliquée dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle (81).

L'angiotensine II posséderait également des actions spécifiques puisqu'elle aurait un effet hypertrophique sur la musculature lisse du vaisseau (11).

L'angiotensine II induirait l'expression séquentielle de proto-oncogènes dans les cellules musculaires lisses ainsi qu'un facteur de croissance autocrine, le PDGF (50).

De plus, des expériences sur le réseau vasculaire de muscle, isolé de toute circulation et perfusé par du sérum physiologique, ont démontré que le SRA local, en plus de ses effets sur les gros troncs artériels, pouvait provoquer des réponses vasomotrices notamment vasoconstriction de la microcirculation, induites par la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II dans les microvaisseaux.

On a ainsi la preuve de l'existence d'angiotensines et d'enzymes de conversion dans les vaisseaux périphériques de petit calibre et de leur implication dans les résistances périphériques. Ainsi, l'angiotensine II augmente les résistances périphériques vasculaires et favorise l'hypertension artérielle à court terme (50).

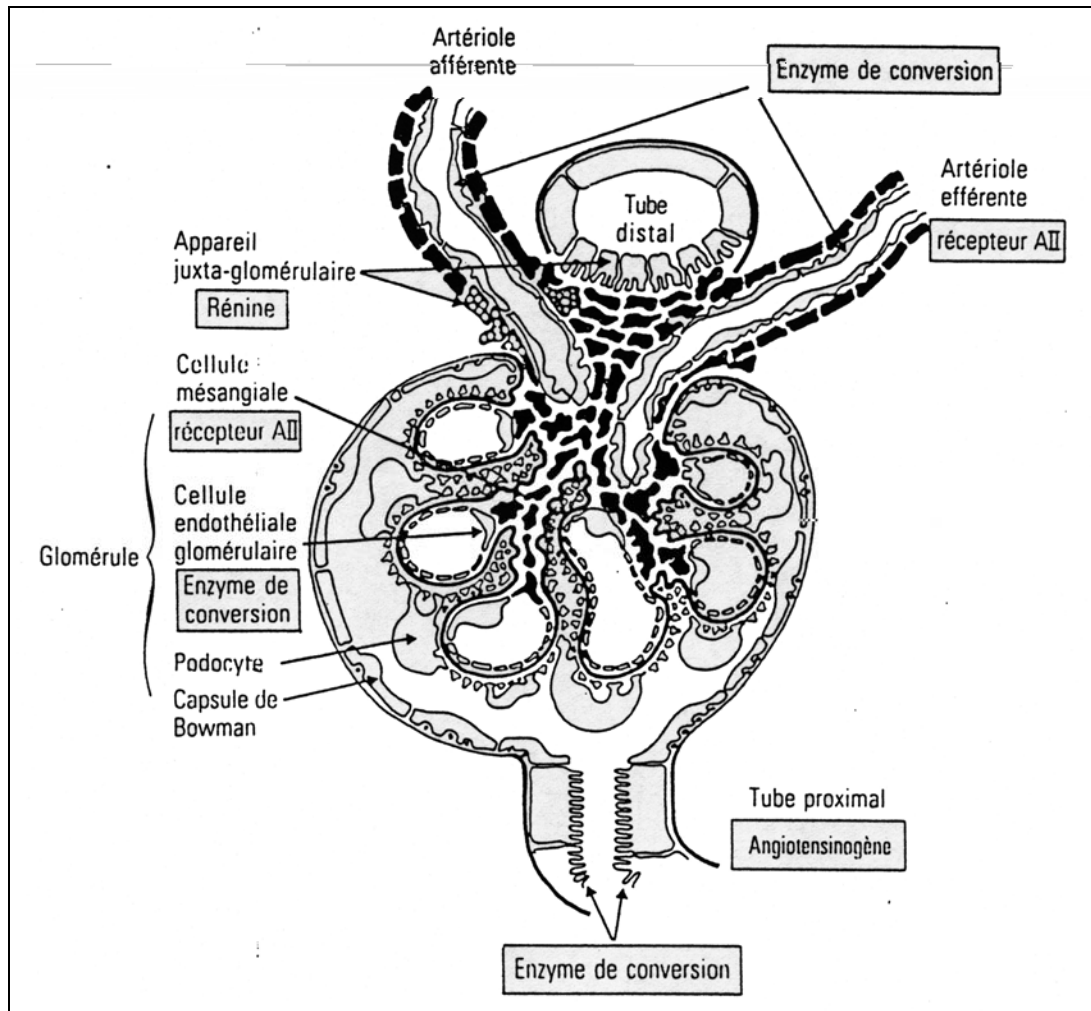
L'angiotensine II peut donc théoriquement être produite dans la paroi des vaisseaux et possède, sur ces vaisseaux, plusieurs actions spécifiques.

Tout le problème est de démontrer quelle est la part de la génération locale ou l'apport circulatoire d'angiotensine II dans ses effets vasculaires.

Il n'est pas encore possible de répondre à cette question. Cependant de nombreux arguments expérimentaux laissent penser que l'angiotensine II, aussitôt produite, agit sur la musculature vasculaire localement, et que la notion d'action vasculaire à distance de l'angiotensine II n'est pas actuellement probante (12).

B.2.2- Le système rénine-angiotensine rénal

Figure 9 : Schéma d'un glomérule avec représentation des différents lieux de synthèse des 3 protéines principales du système rénine-angiotensine (81).



Les quatre protéines du système sont clairement identifiées dans différentes parties du néphron. Des récepteurs de l'angiotensine II ont été trouvés à la surface de la plupart des types cellulaires du rein et en particulier des cellules musculaires lisses des vaisseaux (figure 9).

L'angiotensine II produite localement ou circulante, provoque des effets spécifiques au niveau du rein.

Les effets de l'angiotensine II sur le néphron recouvrent :

- une action antinatriurétique par diminution du flux sanguin rénal, par action directe sur la réabsorption de Na⁺, la sécrétion de H⁺ et de bicarbonates au niveau du tube contourné proximal,
- une action sur la filtration glomérulaire par vasoconstriction de l'artériole efférente,
- un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de rénine,
- une action sur les différents paramètres de la filtration glomérulaire, à savoir sur la résistance des artéioles afférentes et efférentes, sur le flux plasmatique glomérulaire, et sur la surface du mésangium.

Quand le flux plasmatique diminue, les résistances efférentes augmentent, afin que la pression de filtration et la filtration glomérulaire restent constantes (50).

Rappelons que l'angiotensine II a une affinité pour les récepteurs de l'artériole efférente supérieure à celle des récepteurs du capillaire glomérulaire, affinité, elle-même supérieure à celle des récepteurs de l'artériole afférente.

Ainsi, on peut conclure que l'action du SRA intrarénal résulte de son rôle dans la régulation de la microcirculation glomérulaire par réduction de la vitesse du flux plasmatique et du coefficient d'ultrafiltration et par augmentation de la différence de pression hydrolique et des résistances artériolaires rénales.

Ces actions locales pourraient expliquer certains effets rénaux des IECA en dehors de tout effet antihypertensif.

Ainsi, en administrant pendant 6 semaines du ramipril à des doses infra antihypertensive à des diabétiques normotendus microprotéinuriques, une baisse significative de la protéinurie sans modification significative de la pression artérielle systémique a été observée. Cela pourrait traduire un effet propre du produit sur l'hémodynamique intrarénale qui entraînerait une diminution de la pression intraglomérulaire (12).

B.2.3- Le système rénine angiotensine cardiaque

L'angiotensinogène est synthétisé au niveau du péricarde et de la graisse péricardique.

L'enzyme de conversion est synthétisée probablement au niveau de l'endocarde.

Seule la rénine n'est pas clairement synthétisée dans le coeur, mais l'identification de la protéine dans le tissu cardiaque laisse présager une capture à partir de la circulation.

Les récepteurs de l'angiotensine II sont présents au niveau de toutes les cellules du tissu cardiaque y compris au niveau du tissu conducteur.

Ainsi, l'activation de ces récepteurs par l'angiotensine II pourrait être à l'origine des troubles du rythme observés dans les cas d'hypertension et de défaillance cardiaque : suite à une ischémie du myocarde, il y a libération d'angiotensine II lors de la reperfusion. Elle serait responsable de troubles du rythme : extrasystoles en salves (25) (37).

De plus, l'angiotensine II participerait à l'état de vasoconstriction des artères coronaires et un effet chronotrope dépendant de la dose a été démontré sur l'oreillette droite isolée de cobaye et une action inotrope positive de l'angiotensine II a aussi été mise en évidence.

L'angiotensine II (myocardique) facilite la neurotransmission noradrénergique périphérique en augmentant la libération de noradrénaline issue des terminaisons nerveuses sympathiques, en inhibant la recapture de la noradrénaline dans les terminaisons nerveuses et en améliorant la réponse vasculaire à l'adrénaline (34).

Enfin, l'angiotensine II serait un facteur de stimulation de l'hypertrophie myocardique par stimulation de la synthèse des protéines et de la croissance cellulaire.

En effet, l'angiotensine II se fixe sur ses récepteurs membranaires spécifiques et pénètre à l'intérieur des cellules, allant se fixer au niveau d'organites intracellulaires tels que les mitochondries, ainsi qu'au niveau du noyau où des récepteurs spécifiques de l'angiotensine II ont été trouvés sur la chromatine. L'effet direct de l'angiotensine II sur le noyau provoque un accroissement de la transcription, une augmentation de la solubilisation de la chromatine par une nucléase.

Ces deux effets suggèrent donc une action directe de l'angiotensine II sur l'activation des gènes et sur la synthèse des ARN messagers. L'angiotensine II aurait donc un rôle d'activation de la mitose.

L'angiotensine induit aussi l'expression de plusieurs proto-oncogènes dans les cellules musculaires lisses et vasculaires en culture et favorise leur hyperplasie (12) (50).

B.2.4- Autres SRA tissulaires

L'angiotensinogène est synthétisé dans le cerveau et se retrouve préférentiellement localisé dans les astrocytes et les cellules gliales périépendymaires mais on a récemment découvert une localisation neuronale d'angiotensinogène dans les noyaux cérébraux "angiotensine II répondeurs".

La rénine est retrouvée dans la glande pituitaire, la glande pinéale, le plexus choroïde, l'hypothalamus, le cervelet et le noyau de l'amygdale cérébelleuse.

L'enzyme de conversion est localisée dans les plexus choroïdes, la cavité épendymaire de tous les ventricules, les vaisseaux sanguins intracérébraux et l'organum vasculosum de la lamina principalement mais aussi dans le ganglion basal, le noyau neurosecrétoire de l'hypothalamus, l'éminence médiane et la posthypophyse. On la trouve aussi dans le liquide céphalorachidien.

La localisation des récepteurs de l'angiotensine II est par ordre décroissant : le septum, le mésencéphale, l'hypothalamus, la médulla oblongata, le sub fornical organe, l'hypophyse antérieure et le tronc cérébral (50).

L'angiotensine cérébrale pourrait réguler la pression artérielle locale, la soif, la production de vasopressine, la libération de catécholamines (13).

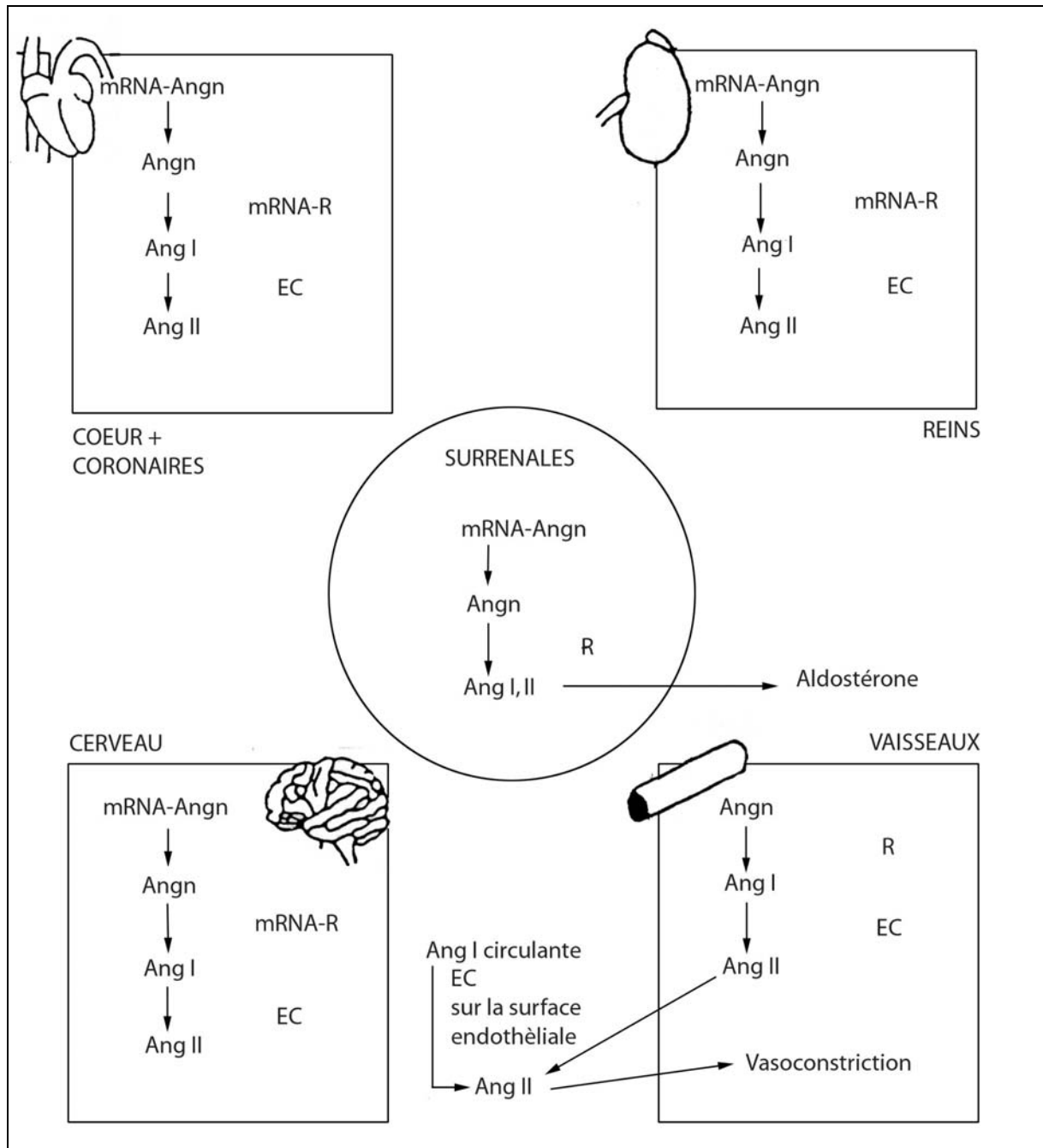
D'autres SRA locaux existent au niveau des surrénales, des ovaires, des testicules et dans l'œil (26) (50).

Les SRAA circulants semblent exercer leurs effets à court terme alors que les SRAA tissulaires les exercent à long terme et pourraient expliquer les effets délétères de l'hypertension sur les organes cibles (18).

L'expression de la rénine et de l'angiotensinogène dans ces tissus est dépendante de la concentration en sodium. Un régime pauvre en sodium augmente la synthèse de ARNm dans ces tissus.

La stimulation β adrénergique stimule quant à elle, l'expression de rénine dans le cœur, le rein et les vaisseaux (26).

Figure 10 : Les systèmes rénine-angiotensine tissulaires (50). (Ang I et II : angiotensine I et II, Angn : angiotensinogène, EC : enzyme de conversion, mRNA : acide ribonucléique messenger, R : rénine)



B.3- Comparaison des deux systèmes

La comparaison des deux systèmes révèle que :

- la rénine active est sécrétée par le rein de façon quasiment exclusive,
- la principale source d'angiotensinogène est le foie mais une biosynthèse in situ dans certains tissus n'est pas complètement exclue,
- la rénine comme l'angiotensinogène diffuse abondamment dans les interstitiums,
- 20 % de la réaction rénine substrat a lieu dans le plasma, 80 % dans l'interstitium,
- les deux secteurs ne sont pas indépendants,
- l'enzyme de conversion est biosynthétisée et présente dans tous les interstitiums.
- les échanges entre les secteurs en termes de peptides (angiotensine I et II) sont probablement plus limités,
- les récepteurs à l'angiotensine II sont dans les tissus et l'interaction angiotensine II-récepteurs a lieu à l'interface interstitium-cellules,
- le système rénine angiotensine circulant pourrait être responsable de la régulation rapide mais brève de la pression artérielle, alors que les systèmes rénine angiotensine tissulaires, notamment au niveau du coeur, des vaisseaux et des reins, produiraient un effet décalé mais plus prolongé, du fait des modifications structurales qu'ils provoquent sur les organes cibles de l'hypertension artérielle : rein, coeur, vaisseaux (41) (50).

B.4- Intérêts de l'inhibition des SRA locaux

Si les effets à court terme des IECA sur la pression artérielle apparaissent liés à l'inhibition du SRA circulant, ce mécanisme semble moins important dans les effets hémodynamiques à long terme. Certains IECA sont capables de diminuer la concentration de l'angiotensine II et l'activité de l'enzyme de conversion dans la paroi artérielle, le rein et le cerveau alors que l'effet antihypertenseur ne persiste pas.

Dans l'insuffisance cardiaque, les IECA agissent en grande partie localement en atténuant l'action néfaste de l'angiotensine II, c'est à dire qu'ils limitent l'hypertrophie myocardique, réduisent la stimulation sympathique, favorisent la circulation coronaire et s'opposent aux troubles du rythme (9) (79).

II- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

A- Données pharmacologiques et pharmacocinétiques

A.1- Classification générale des IECA

Les IECA peuvent être classés en fonction de leur structure chimique, qui conditionne le mode de liaison avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, mais aussi en fonction de leurs paramètres pharmacocinétiques, qui eux influent de façon beaucoup plus nette sur leur posologie (9).

Le principe de la réaction EC-IECA est :

- la formation du complexe enzyme inhibiteur : la vitesse de réaction liée à l'affinité, conditionne la posologie,
- l'isomérisation de ce complexe : la durée d'action de l'IECA est dépendante de la réversibilité de cette réaction et aussi de l'affinité (37).

L'affinité des liaisons conditionne donc aussi bien la puissance que la durée d'action de l'IECA (37).

Ainsi, il est possible de classer les IECA par le radical ayant une affinité avec l'atome de zinc de l'enzyme de conversion (figure 11) (56).

A.1.1- IECA à fonction sulfhydrile

- libre : captopril, fentiapril
- cachée (libérée après métabolisation seulement) : alacepril, moveltipril, pivalopril, zofenopril

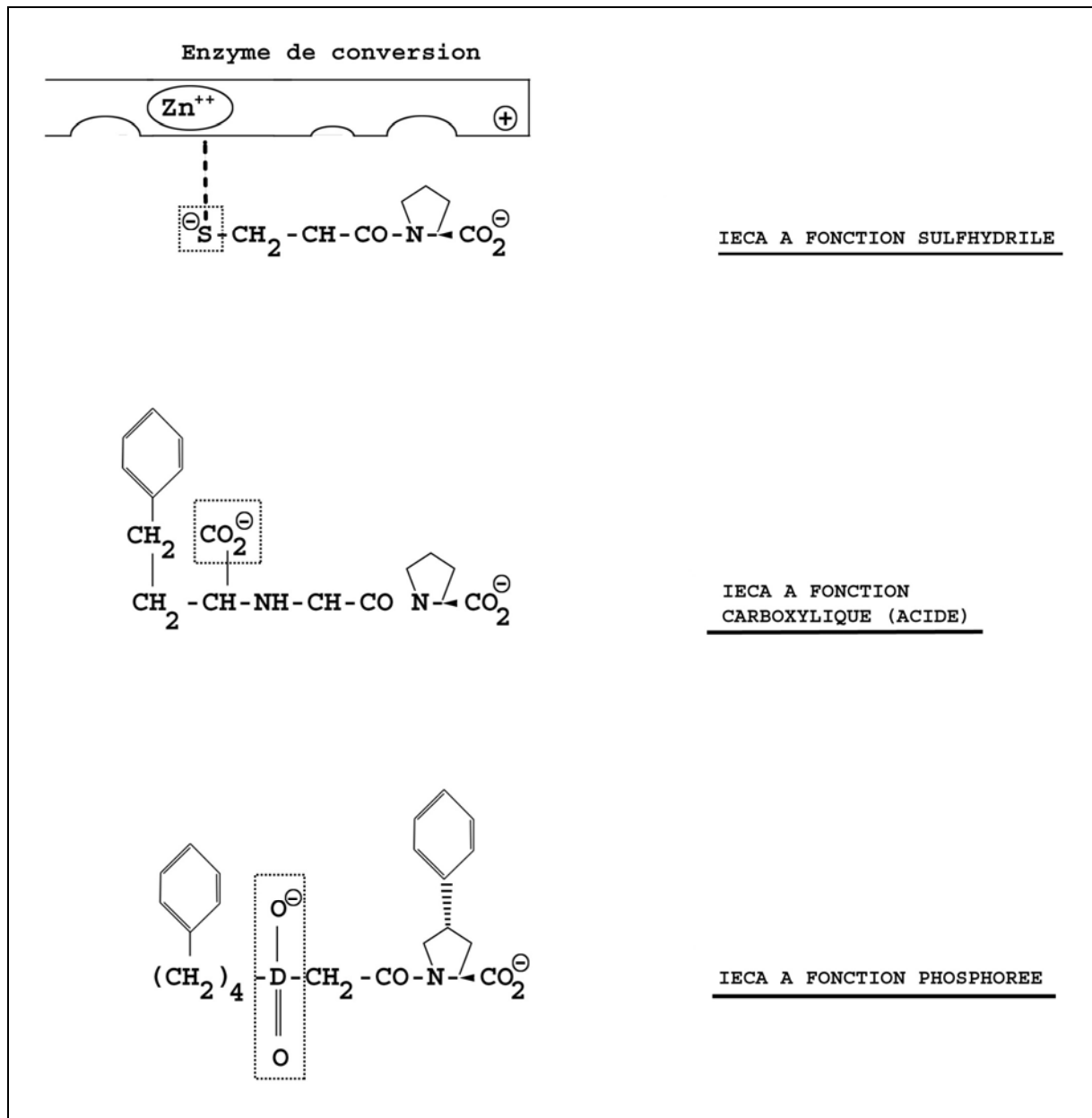
A.1.2- IECA à fonction carboxylique

- libre : lisinopril
- estérifiée (libérée après métabolisation seulement) : énalapril, périntopril, ramipril, quinapril, benazepril, cilazapril

A.1.3- IECA à fonction phosphorée

- fosinopril

Figure 11 : Représentation schématique des familles chimiques d'IECA, classées par le radical ayant une affinité avec l'atome de Zinc de l'Enzyme de conversion (56).



Les IECA tels le captopril et le lisinopril sont directement actifs, sans qu'ils aient à subir de biotransformation.

En revanche, d'autres doivent subir une conversion enzymatique, plasmatique ou hépatique, pour exercer leurs effets : ces prodrogues tels l'énalépril, le perindopril et le ramipril ont été synthétisées pour améliorer l'activité thérapeutique et l'acceptabilité des premiers IEC comme le captopril (9).

La structure des différents IECA conditionnent leur cinétique d'action, leur élimination, leurs effets secondaires et par conséquent leur utilisation.

A.2- Effets secondaires des IECA

A.2.1- IECA et insuffisance rénale

Le mécanisme de l'insuffisance rénale aigue imputable aux IECA lors de néphroangiosclérose résulte d'une perturbation de l'autorégulation rénale.

Le système rénine-angiotensine joue un rôle prépondérant dans l'autorégulation de la vascularisation glomérulaire (76).

La pression hydrostatique du capillaire glomérulaire est fonction du tonus vasculaire afférent (ou pré-glomérulaire) et efférent (ou post-glomérulaire) (figure 12). Lorsque la perfusion glomérulaire est réduite comme lors de sténose des artères rénales, le débit de filtration glomérulaire (DFG) est maintenu par une libération accrue de rénine qui augmente la formation d'angiotensine II. Cette élévation de l'angiotensine II est responsable préférentiellement d'une augmentation du tonus de l'artériole glomérulaire efférente par vasoconstriction (figure 13) (76).

Si on administre un IECA, une diminution de la production d'angiotensine II en découle, d'où une vasodilatation de l'artère efférente et donc une perte du mécanisme régulateur.

La sténose des artères rénales empêchant une adaptation du flux sanguin rénal (niveau de l'artériole afférente), la pression capillaire glomérulaire s'effondre et donc une chute importante du débit de filtration glomérulaire en résulte (figure 14) (76).

En revanche, en l'absence de sténose, si le flux sanguin rénal peut s'accroître normalement sous l'effet des prostaglandines vasodilatatrices ou du facteur atrial natriurétique, le débit de filtration glomérulaire est peu affecté (76).

En cas d'hypoperfusion rénale, comme lors d'hypovolémie, d'insuffisance cardiaque ou vasculaire, chez un animal normal, l'autorégulation glomérulaire maintient le débit de filtration glomérulaire par vasoconstriction de l'artériole afférente par l'intermédiaire de l'angiotensine II. L'IECA prévient alors l'efficacité de ce mécanisme adaptatif et entraîne une chute du taux de filtration glomérulaire (76).

Cet accident hémodynamique peut être aggravé par des agents susceptibles d'augmenter la vasoconstriction de l'artériole afférente comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Le flux sanguin rénal ne peut alors s'accroître (76).

Figure 12 : Hémodynamique glomérulaire dans les conditions physiologiques normales (76).

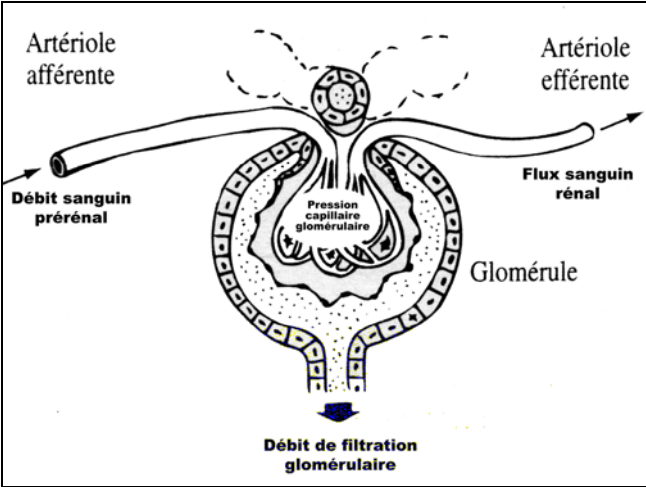


Figure 13 : Hémodynamique glomérulaire lors d'insuffisance rénale chronique (76).

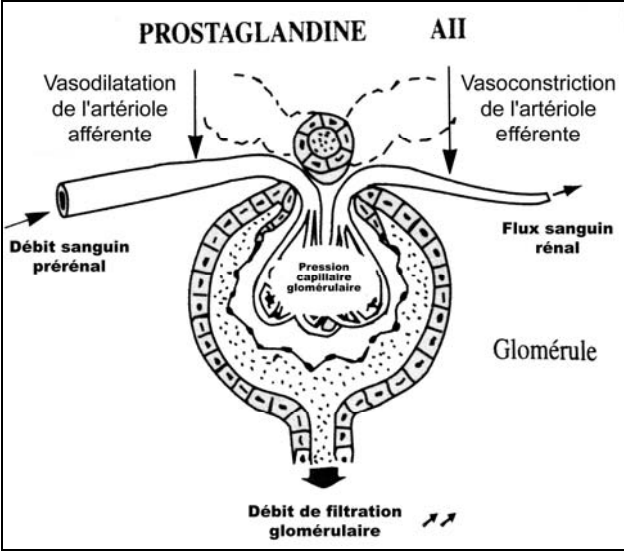
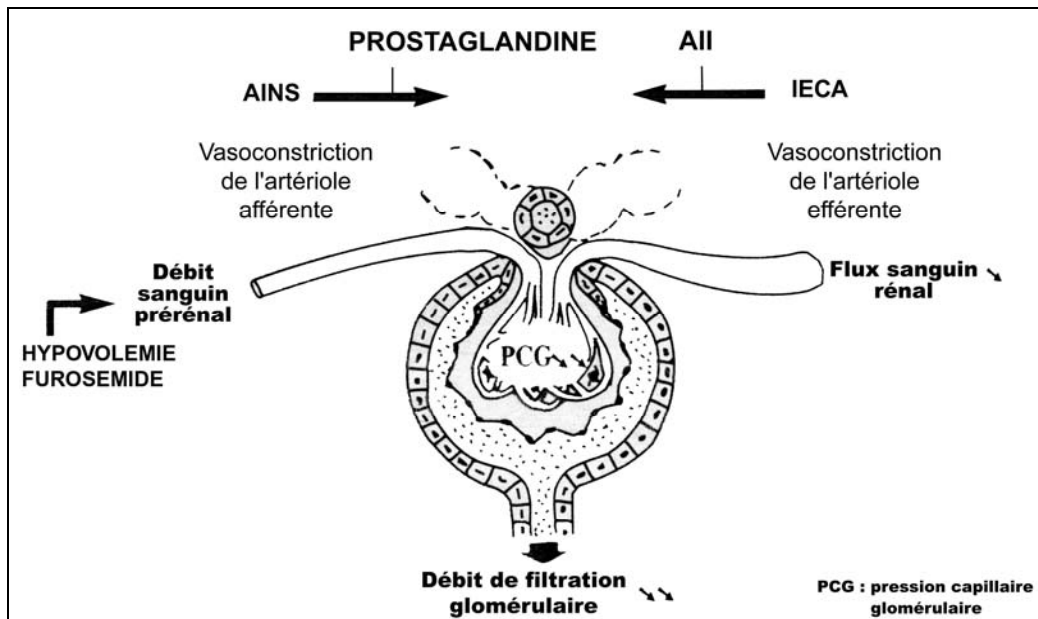


Figure 14 : IRA associée à la prise d'IECA (76).



Connaissant les effets secondaires des IEC sur la fonction rénale, il convient lors de leur utilisation de toujours tenir compte de leur effet sur le rein et d'essayer d'évaluer le risque d'hypoperfusion rénale en particulier lors de prescription simultanée d'AINS ou lors d'hypovolémie iatrogène (doses importantes de diurétiques) ou spontanée (vomissements, diarrhées) (76).

Les IECA ne sont absolument pas contre-indiqués lors d'insuffisance rénale bien au contraire. En effet, l'hypertension glomérulaire est fréquemment associée aux maladies rénales chez le chien et le chat et doit être rapidement traitée car elle constitue un facteur d'entretien et d'aggravation de l'insuffisance rénale chronique par l'induction de lésions de glomérulosclérose (18).

Les complications de protéinurie, de glomérulonéphrite extra-membraneuse observées chez l'homme, ne l'ont pas été chez le chien et le chat aux doses recommandées (17).

A.2.2- IECA et toux

La motricité bronchique résulte de la mise en jeu des systèmes parasympathique et orthosympathique respiratoires ainsi que de la mise en jeu d'un troisième système neurovégétatif non adrénergique et non cholinergique dans les poumons appelé système NANC respiratoire.

Le NANC possède une composante bronchoconstrictrice (excitatrice) et une composante bronchodilatatrice (inhibitrice).

La composante excitatrice fait intervenir plusieurs médiateurs peptidiques dont les principaux sont : la substance P, la neurokinine A et le CGRP (calcitonin gene related peptide).

Ces neuromédiateurs sont contenus dans des fibres sensibles distribuées au niveau des muscles lisses bronchiques, dans l'adventice des vaisseaux et l'épithélium.

La stimulation des terminaisons sensibles de ces neurones afférents provoque la libération des neuropeptides à proximité des muscles, des vaisseaux et de l'épithélium bronchique. Cette stimulation est assurée par de nombreux facteurs dont font partie les kinines.

Les neuropeptides ainsi libérés induisent une contraction musculaire lisse, une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire et une hypersécrétion de mucus.

Le catabolisme de ces neuromédiateurs est assuré par plusieurs enzymes dont l'endopeptidase neutre qui affecte la neurokinine A et l'enzyme de conversion qui dégrade la substance P.

Ainsi, l'inhibition de la voie de dégradation des kinines par les IECA augmenterait, la concentration locale en kinines dans le tissu pulmonaire, ce qui entraînerait des conséquences directes sur la motricité bronchique.

De même, l'inhibition par les IECA de la voie de dégradation de certains peptides du NANC excitateur conduirait à une accumulation de ces peptides, donc une hyperactivité de la composante bronchoconstrictrice du NANC.

La toux associée à la prise d'IECA a été observée chez l'homme mais chez le chien, elle est rarement citée comme effet indésirable (80).

A.2.3- Autres effets secondaires des IECA chez l'homme et l'animal

Une agueusie ainsi qu'une hypotension accentuée en début de traitement a été décrite chez des chiens avec les IECA à radical SH (captopril).

La présence d'un groupement thiol peut aussi entraîner une agranulocytose transitoire rétrocedant dès l'arrêt du traitement (18).

Les complications de neutropénie, d'éruptions cutanées, de glucosurie, de trouble du goût observées chez l'homme n'ont pas été rencontrées chez le chien et le chat aux doses recommandées (9) (17).

Un grave accident a été décrit chez l'homme traité par un IEC, après piqûre d'insecte est l'apparition d'un œdème de Quincke dû à une exacerbation du système bradykinine. Ceci n'a pas été rapporté chez le chien mais doit être possible (55).

Les contre indications absolues chez l'homme sont limitées à la grossesse et à l'allaitement en raison de leur potentialité à produire des retards de croissance *in utero* ou des avortements (9).

A.3- Associations médicamenteuses

Il est possible d'associer les IECA avec d'autres médicaments que ce soit dans le cadre d'une polythérapie de l'insuffisance cardiaque (utilisation d'inotropes, de diurétiques, de vasodilatateurs ou d'antiarythmiques) ou dans le cadre d'autres affections intercurrentes (tableau 2) (56).

Tableau 2 : Associations et interactions médicamenteuses avec les IECA (56).

Association IECA avec :	Avantages	Inconvénients	Conclusions sur l'association
<p>1. INOTROPES</p> <p>- DIGITALIQUES</p> <p>- Inhibiteurs des PDE</p> <p>- Calcium sensibilateurs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bonne complémentarité • Pas d'interaction nocive <ul style="list-style-type: none"> • Bonne complémentarité 	<p>Toxicité cumulée en cas d'IR ou hyperkaliémie</p> <p>Sommation des effets vasodilatateurs</p>	<p>Recommandée avec précautions</p> <p>Possible, avec précautions</p>
<p>2. DIURETIQUES</p> <p>- DE L'ANSE (Furosémide, Bumétanide)</p> <p>-SPIRONOLACTONES</p> <p>-THIAZIDIQUES</p>	<p>Bonne complémentarité</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'un contrebalance le SRAA stimulé par l'autre • L'un est hyperkaliémiant, l'autre hypokaliémiant <p>Bonne synergie anti-aldostérone avec protection myocardique renforcée à long terme</p> <p>Existent associés en présentation unique (« CAPTEA » ND, « CORENITEC » ND)</p>	<p>Danger de bas débit glomérulaire dans les premiers jours d'un traitement simultané à posologie élevée</p> <p>Danger d'hypoaldostérionisme, avec IR et hypokaliémie</p> <p>Association destinée au traitement de l'HTA chez l'homme ; peu d'intérêt chez le chien</p>	<p>Recommandée avec précautions</p> <p>Possible, avec précautions</p> <p>Peu recommandé</p>
<p>3. VASODILATATEURS</p> <p>- Veineux (dérivés nitrés)</p> <p>- Artériels (inhibiteurs calciques, Nefressol)</p> <p>- Mixtes (Alpha bloquants)</p> <p>- Coronariens (« Isonergine » ND, « CORvasal » ND)</p>	<p>AUCUN</p> <p>Supplée l'IECA sur son seul « point faible »</p>	<p>Sommation des effets hypotenseurs</p> <p>La polythérapie limite toujours l'observance du traitement</p>	<p>Déconseillée</p> <p>Recommandée</p>
<p>4. ANTI-ARYTHMIQUES</p> <p>- Classe I-II-III</p> <p>- Classe IV (Inhibiteurs calciques)</p>	<p>Traitement des troubles du rythme secondaires à une IC</p> <p>Traitement des troubles du rythme secondaires à une IC</p>	<p>Aucun</p> <p>Danger de sommation des effets hypotenseurs</p>	<p>Possible</p> <p>Déconseillée</p>
<p>5. AUTRES</p> <p>- AINS</p> <p>- Insuline + Sulfamides hypoglycémiantes</p>	<p>AUCUN</p> <p>Complémentarité dans le traitement du Diabète sucré</p>	<p>Danger de potentialisation sur la chute de filtration glomérulaire</p> <p>Hypoglycémie (chez l'homme)</p>	<p>Déconseillée</p> <p>Recommandée avec précautions</p>

A.3.1- Associations dangereuses

L'association avec les inotropes digitaliques présente une toxicité cumulée en cas d'insuffisance rénale ou d'hyperkaliémie (56).

L'association furosémide-IEC peut être génératrice d'insuffisance rénale prérénale que l'on peut éviter dans deux circonstances différentes :

- si en début de traitement, une posologie élevée de furosémide est nécessaire, on peut différer la prescription de l'IEC et ne la commencer qu'à l'abaissement de la posologie de diurétique,
- en cas d'urémie progressivement croissante, il est beaucoup plus fréquent d'obtenir une diminution de celle-ci dans la mesure du possible par réduction de la posologie du diurétique que par celle de l'IECA (55).

Les IECA peuvent théoriquement entraîner une hyperkaliémie. Ainsi, l'association avec spironolactone : diurétique épargneur potassique est à surveiller (18).

L'association avec les AINS est déconseillée à cause du risque de majoration de la baisse de la filtration glomérulaire (8).

A.3.2- Associations bénéfiques

Les diurétiques de l'anse luttent contre les manifestations œdémateuses de l'insuffisance cardiaque en diminuant la pré charge, mais par cette même action stimulent le SRAA, aggravant donc quand ils sont utilisés seuls à moyen et long terme la situation qu'ils améliorent immédiatement (56).

Les diurétiques anti-aldostérone (spironolactone) à action douce et durable sont utilisés dans les stades précoces de l'IC, pour leur action de protection du myocarde contre la fibrose induite par l'aldostérone et pour leurs effets hypovolémiants (55).

La digoxine est employée :

- lors de perte d'inotropisme ou de tonotropisme, donc en première intention dans les cardiomyopathies dilatées (CMD), plus tardivement dans l'insuffisance mitrale,
- lors de tachycardies supraventriculaires,
- lors de perte de la variabilité sinusale notamment lors de tachycardie sinusale de l'insuffisance mitrale à fuite sévère (rupture de cordage) (55).

L'association avec des inotropes digitaliques (digoxine) entraîne une bonne complémentarité et pas d'interaction nocive.

L'association avec les inhibiteurs des phosphodiesterases ou avec les inhibiteurs des PDE calcium sensibilisateur (inotrope et vasodilatateur) est d'une complémentarité probable mais avec une sommation des effets vasodilatateurs (56).

L'association avec les inodilatateurs (inhibiteurs des PDE et calcium sensibilisateurs) allonge la durée de survie des cockers mais pas des dobermans lors de CMD (31).

L'association des IEC avec les vasodilatateurs coronariens : en dehors des cardiopathies ischémiques (indication principale mais rare chez le chien), la vasoconstriction ou plutôt l'écrasement du lit coronaire participe à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque. L'association est possible avec un bénéfice détectable dans le confort de vie.

Cependant, une polythérapie à 3 ou 4 médicaments en rend le suivi difficile (55).

En conclusion on notera que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion n'interviennent pas uniquement sur le plan symptomatique mais ils modifient également le pronostic vital de l'insuffisance cardiaque :

- amélioration de la qualité de vie des patients en diminuant la fréquence des hospitalisations et en augmentant la tolérance à l'effort,
- mais surtout, diminution très importante de la mortalité (51). L'effet bénéfique sur la durée de vie a été démontré dans l'étude du Bench Study group : le taux moyen de survie des chiens insuffisants cardiaques a été multiplié par 2,7 dans le groupe traité avec le bénazepril par rapport au groupe témoin (10).

De nombreux inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, leur choix s'effectuera en fonction de leurs caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques.

B- Le ramipril

B.1- Pharmacologie générale du ramipril

En administration orale, le ramipril n'entraîne :

- aucun effet sur le comportement, sur la coordination motrice, sur l'électroencéphalogramme, sur la température corporelle et aucun effet analgésique, il ne possède donc aucune action centrale périphérique,
- aucun effet sur les sécrétions d'acide gastrique, sur le transit intestinal, sur la sécrétion pancréatique et peu d'effet sur les contractions utérines. A hautes concentrations uniquement (0.001mol/l), des études sur des utérus isolés de rat ont montré que le ramipril pouvait entraîner une baisse de la motricité de 40 à 60%. Le ramipril possède donc très peu d'action sur le système nerveux autonome,
- aucun effet sur la glycémie, le cholestérol sérique, les triglycérides ou sur l'appétit, donc pas d'action sur les fonctions métaboliques,
- aucun effet sur la perméabilité vasculaire ou sur le temps de coagulation mais légère action sur l'agrégation plaquettaire. Il présente donc peu d'action sur l'hémostase,
- aucun effet diurétique direct ni aucun effet adverse sur les fonctions rénales : débit urinaire, filtration glomérulaire, excrétion d'électrolytes.

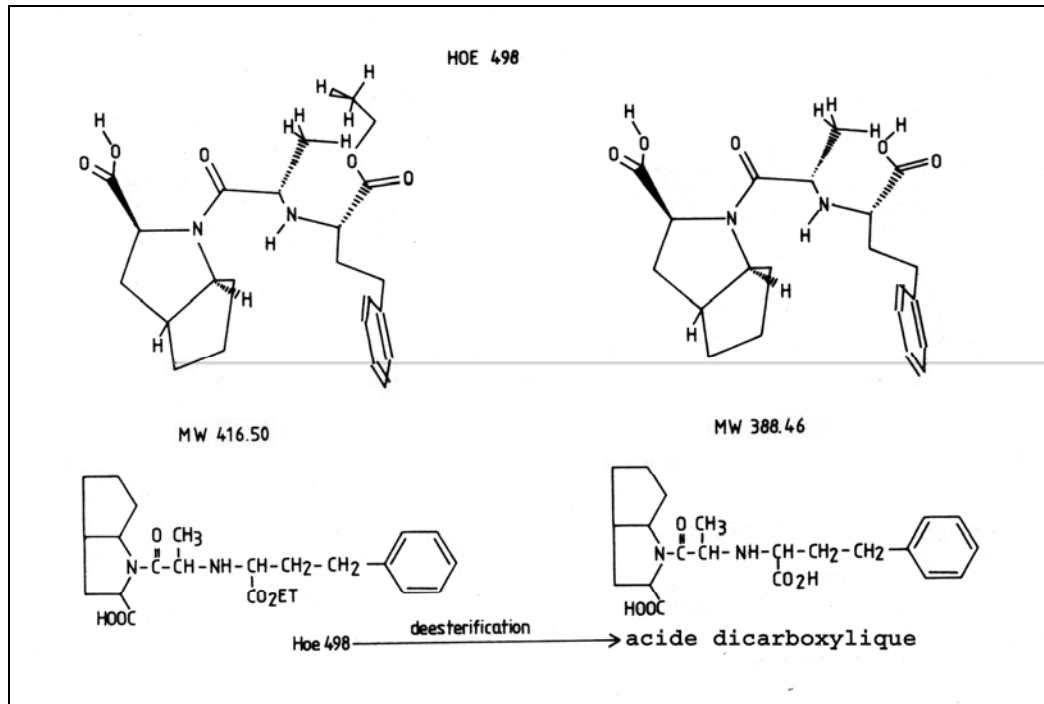
Les effets du ramipril sont donc inexistantes sur le système nerveux central, sur le système nerveux autonome, les fonctions métaboliques, digestives ou de coagulation et se limitent aux fonctions hémodynamiques par action sur les SRA circulants et tissulaires (75).

B.2- Pharmacocinétique du ramipril

B.2.1- Biotransformation et absorption du ramipril

Le ramipril : HOE 498, acide dicarboxylique monoethyl ester, est un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I. L'effet antihypertensif n'est pas dû au HOE 498 lui-même mais à son produit de déstérification, l'acide dicarboxylique: le ramiprilate (figure 15).

Figure 15 : Deestérification de HOE 498 (4).



Ce produit est faiblement absorbé par voie orale. Des études sur des rats ont montré qu'après une administration orale de 14-C6 acide dicarboxylique, l'absorption s'élève à environ 5%.

Par contre, le HOE 498 est bien absorbé par voie orale (environ 56% de biodisponibilité chez le rat).

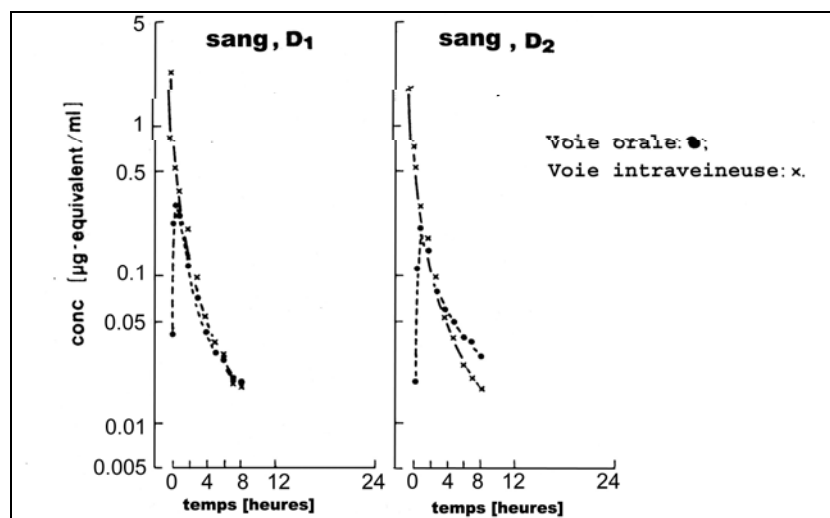
Chez le chien, l'absorption est estimée à 60%.

La prise de nourriture n'a aucune influence sur le taux d'absorption du ramipril.

Le ramipril est presque entièrement métabolisé dans le foie, lors de ce processus, la substance biologiquement active, le ramiprilate, est formée à travers une saponification par une estérase ainsi que trois autres métabolites. Lors de déficience hépatique, la transformation du ramipril en ramiprilate est réduite à cause de manque d'activité estérase du foie (27) (43) (44).

B.2.2- Evolution des concentrations plasmatiques

Figure 16 : Concentration dans le sang ou le sérum de chiens mâles, après administration, à la dose de 2 mg/kg, de HOE 498 marqué au carbone 14 (27).



Une étude réalisée sur des chiens de race Beagle montre après une administration orale et intraveineuse de 2 mg de ^{14}C -HOE 498/kg que le début de l'absorption est rapide.

En effet, les niveaux maximums sanguins de 0,21 et 0,29 μg équivalents/ml sont mesurés 0,5 à 1 heure après administration orale.

La disparition de la radioactivité du sang a lieu en deux phases avec des demi-vies de 1 et 3,5 heures, suggérant un modèle pharmacocinétique biocompartimental.

Huit heures après l'administration orale, aucune concentration ne peut être mesurée dans le sang avec un seuil de détection limite de 0,015 μg équivalents/ml (figure 16).

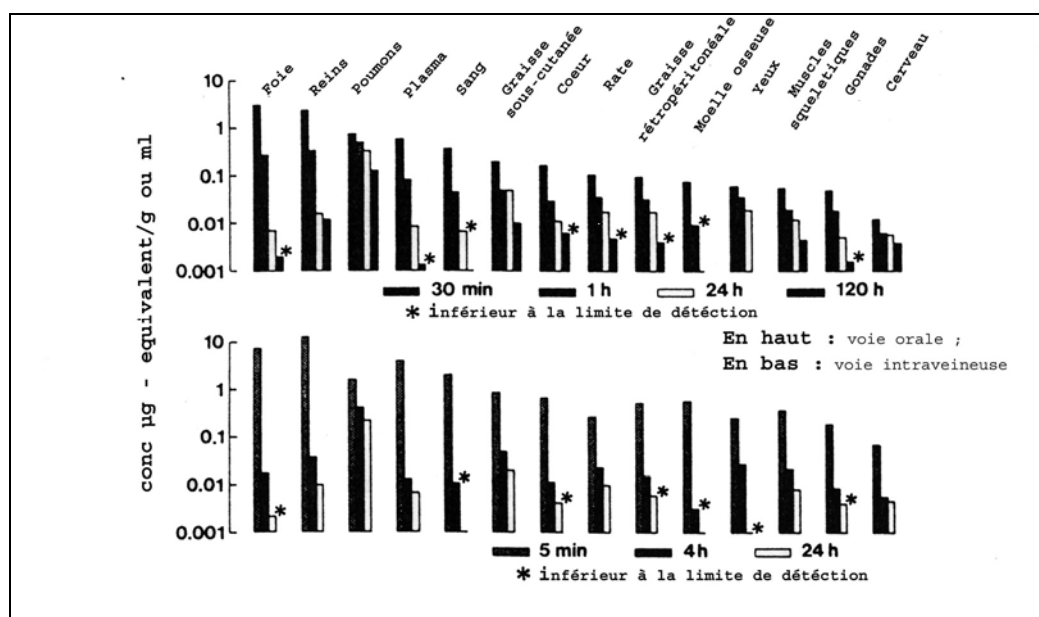
Après administration intraveineuse, les plus hauts niveaux sanguins sont obtenus 5 minutes après injection et s'élève à 1,84 et 2,31 μg équivalent de HOE 498 par ml. La diminution de la radioactivité est similaire à celle après administration orale. Elle s'effectue en deux phases avec deux demi-vies de 0,5 et 2,2 heures (figure 16) (27).

B.2.3- Fixation aux protéines plasmatiques

78% du ramipril et 56% du ramiprilat circulants sont liés à des protéines plasmatiques (27).

B.2.4- Distribution tissulaire

Figure 17 : Distribution tissulaire chez des rats mâles, après administration de 14C-HOE 498 à la dose de 2.1 mg/kg (27).



Au taux maximum dans le sang, 5 minutes après administration intra veineuse et 0,5 heure après administration orale de 2 mg de 14 C-HOE498/kg à des rats, la radioactivité est détectable dans tous les organes et tissus examinés.

Les plus hautes concentrations sont trouvées dans le rein, le foie, le sang et les poumons.

Tous les autres tissus montrent une concentration inférieure à 1 µg équivalent/g.

Après 4 heures, les niveaux tissulaires dans le rat traité IV tombent en dessous de 0,1 µg équivalent/g.

Les poumons sont une exception. En effet, après 4 heures de l'administration orale, la concentration dans les poumons est presque identique à 0,46 µg équivalent/g.

Les reins (0,3 µg équivalent/g) et le foie (0,25 µg équivalent/g) montrent une concentration plus basse.

Après 24 heures, tous les tissus, à l'exception des poumons (0,23 et 0,3 µg équivalent/g respectivement) ont une concentration inférieure à 0,05 µg équivalent/g.

La détermination de la radioactivité résiduelle 5 jours après une simple dose montre une concentration de 0,12 µg équivalent /g dans les poumons, concentration distinctement au dessus du seuil de détection limite. Les niveaux tissulaires (dans le rein 0,01 µg équivalent/g , graisse 0,009 µg équivalent/g, muscles 0,004-0,008 µg équivalent/g et cerveau 0,004 µg équivalent/g) sont très bas et fluctuent à la portée du seuil de détection limite. Dans les autres tissus, les concentrations apparaissent sous le seuil de détection limite (figure 17).

Les niveaux plasmatiques peuvent être mesurés jusqu'à 24 heures après administration. Pendant ce temps, la concentration dans le poumon est trente fois supérieure à celle du sang et dans la graisse sous cutanée environ trois fois supérieure.

Pour la diminution de la radioactivité dans les poumons et dans la graisse sous cutanée durant la période entre 4 et 120 heures après administration orale, une demi vie de 63 heures pour les poumons et de 48 heures pour la graisse peut être estimée.

De plus, la détermination des concentrations du 14C- ramipril dans le sang et le plasma montre que les concentrations sanguines sont toujours 50% inférieures à celle du plasma et suggère que le 14C-ramipril et ses métabolites ne sont pas liés aux éléments figurés du sang.

La distribution importante et rapide du HOE 498 est liée à la grande lipophilie du ramipril. Les poumons sont le site principal de transformation de l'angiotensine I en angiotensine II (27).

B.2.5-Transfert placentaire

Une étude réalisée sur des rates à 18 jours de gestation recevant du 14 C-HOE 498 administré par voie intraveineuse (IV) ou oralement à la dose de 2 mg/kg montre que les niveaux sanguins de 2,1 (5 minutes après une administration IV) et 0,36 µg équivalents de HOE 498/ml (0,5 heure après une administration orale) sont presque identiques à ceux des rats mâles.

Les concentrations dans le foie et dans les poumons après 0,5 heure, 4 heures et 24 heures sont aussi très similaires chez le rat mâle et la femelle gestante.

Vingt quatre heures après administration, le poumon maternel contient la plus haute concentration à savoir 0,45 (IV) et 0,37 µg équivalent/g (oral).

Dans le foie fœtal et les carcasses fœtales restantes, le liquide amniotique et le placenta, les concentrations sont dans la plupart des cas plus basses que celles dans le sang maternel ou dans le plasma.

Après 24 heures, les concentrations basses qui restent toujours au dessus du seuil de détection limite sont seulement observées dans le placenta (0,02 ou 0,029µg équivalent/g) et le liquide amniotique (0,007 µg équivalent/g, IV).

Dans le fœtus, dans la carcasse restante, dans le sang maternel et dans le plasma, il n'y a pas de radioactivité détectable, le transfert se fait sous le seuil de détection limite.

Au moment du pic de concentration dans le sang maternel, seulement 0,05% de la dose administrée à la mère a été trouvée dans le foie fœtal, la carcasse fœtale restante et le liquide amniotique (27).

On peut donc conclure que le transfert placentaire du ramipril est transitoire et ne laisse pas de résidus notables dans le fœtus.

B.2.6- Excrétion avec le lait

Une étude réalisée sur des rats recevant du 14 C-HOE 498 administré par voie orale à la posologie de 2 mg/kg montre que le pic de l'absorption est rapide et conduit à un maximum de 0,43-0,91 µg équivalent de HOE 498/ml dans le sang, 0,75 d'heure après administration.

A ce moment, la concentration dans le lait est seulement au dixième de celle observée dans le sang.

Après 1,5 heures, la concentration dans le sang et dans le lait s'avère identique.

Alors que la radioactivité diminue rapidement dans le sang, elle augmente dans le lait et après environ 7 heures, le lait contient une plus haute concentration que celle dans le sang, à savoir 0,055 µg équivalent de HOE 498/ml.

Ensuite, les concentrations diminuent et atteignent voire restent au dessous du seuil de détection limite.

La production de lait de rat est de 11 g/j et la concentration moyenne de 0,1 µg équivalent/g, ainsi environ 0,25% de la dose est excrétée avec le lait dans la période d'étude mentionnée (27).

B.2.7- Circulation entérohépatique

Les études sur l'excrétion montre que 71,4% de 14 C-HOE 498 administré oralement est excrété fécalement chez le rat.

Un tiers de la radioactivité est retrouvée dans la bile sous 48 heures.

Pour déterminer si oui ou non la radioactivité excrétée par la bile subit un cycle entérohépatique, la bile obtenue de différents rats a été mise en commun et administrée intraduodénalement à des animaux avec une fistule expérimentale biliaire.

Dans la moyenne, 7,1% de la dose administrée intraduodénalement est trouvée dans la bile collectée jusqu'à 48 heures après administration.

Durant le même intervalle, 5,8% est excrétée dans l'urine révélant une réabsorption d'au moins 13% de la dose donnée. Avec la radioactivité trouvée dans les fèces, environ 86% de la dose administrée dans la bile a été excrétée encore après deux jours (27).

Le ramipril subit donc un cycle entérohépatique.

B.2.8- Excrétion

L'excrétion de la radioactivité dans l'urine et dans les fèces a été examinée jusqu'à quatre jours après administrations intraveineuse et orale de 2 mg/kg de 14 C-HOE 498 à des chiens Beagle. Elle peut être considérée comme complète car une basse proportion de la dose éliminée est excrétée le dernier jour.

Après une administration orale, la radioactivité est principalement excrétée dans les fèces. 71 à 87 % de la dose est retrouvée dans les fèces, et 11 à 18%, dans l'urine (et 0,9 et 3,8% dans les produits de nettoyage de la cage).

Après une administration intraveineuse, environ un tiers de la radioactivité est excrétée dans l'urine. Après quatre jours, entre 92 et 97% de la dose administrée a quitté le corps.

La demi vie pour l'excrétion rénale est de 9,5 heures après administration orale et 13,10 heures après une administration intraveineuse.

Indépendamment de la voie d'administration, l'élimination dans les fèces a lieu avec une demi vie de 8 heures.

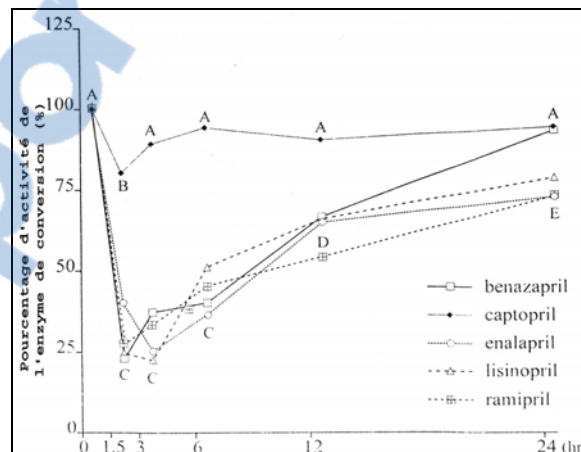
Chez le rat avec une fistule biliaire expérimentale, en 48 heures, une moyenne de 36,1% de la radioactivité administrée oralement est excrétée dans la bile. L'urine collectée des mêmes rats contient 23% de la radioactivité administrée et les fèces 10,6%. Quarante huit heures après l'administration, un peu plus de 70% de la dose ont quitté le corps (27).

L'élimination du ramipril s'effectue chez le chien à plus de 80% par voie biliaire. Cette élimination représente une sécurité d'emploi pour des chiens ayant une clairance rénale limitée (43) (44).

B.3- Propriétés biochimiques

B.3.1- Un inhibiteur plasmatique puissant

Figure 18 : Pourcentage d'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) (par rapport à l'activité initiale) après administration de 5 inhibiteurs (IECA) (36).



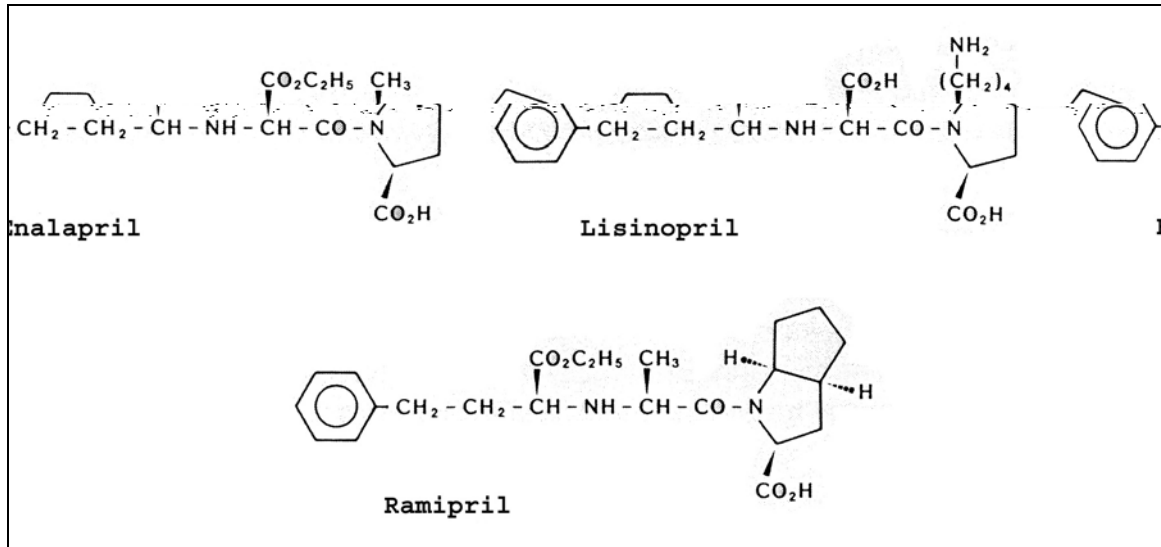
Une étude réalisée par Hamlin sur des chiens de race Beagle a comparé les paramètres pharmacocinétiques de 5 IECA : le captopril, le bénazépril, l'énalapril, le lisinopril et le ramipril.

Les résultats montrent que le pouvoir inhibiteur de l'enzyme de conversion plasmatique du ramipril est semblable à celui de l'énalapril, bénazépril, lisinopril. Par contre il est nettement supérieur à celui du captopril (figure 18) (36).

B.3.2- Une molécule lipophile pour une meilleure pénétration tissulaire

Les IECA énalapril, lisinopril et le ramipril montrent des différences mineures dans leur structure (figure 19).

Figure 19 : Structure chimique de l'énalapril, lisinopril et ramipril (5).

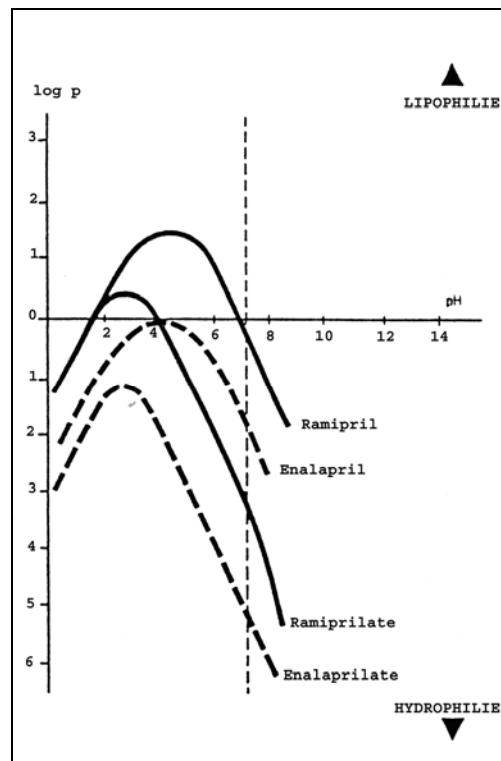


Cependant, la principale différence entre le ramipril et les autres IECA est la présence d'un cycle pentane attaché à un cycle pyrrol.

Cette légère différence a pourtant une influence énorme sur ses propriétés physicochimiques. Le cycle pentane est principalement responsable de la haute lipophilie du ramipril et du ramiprilat.

La lipophilie est évaluée par le coefficient de partage octanol/eau.

Figure 20 : Coefficient de partage octanol/eau (Log p) du TRIATEC ND (ramipril) et de l'énalapril en fonction du pH (81).



Ainsi, le ramipril est seize fois plus lipophile que l'énalapril à pH 7,4 et au moins vingt trois fois plus que l'énalaprilat à pH 5 (figure 20).

Cette haute lipophilie lui permet une très forte diffusion tissulaire en facilitant le franchissement des couches bilipidiques membranaires dans des tissus comme le coeur, la paroi des vaisseaux le rein et conséquemment l'amène à inhiber l'ECA située à l'intérieur des membranes tissulaires (5) (50) (81).

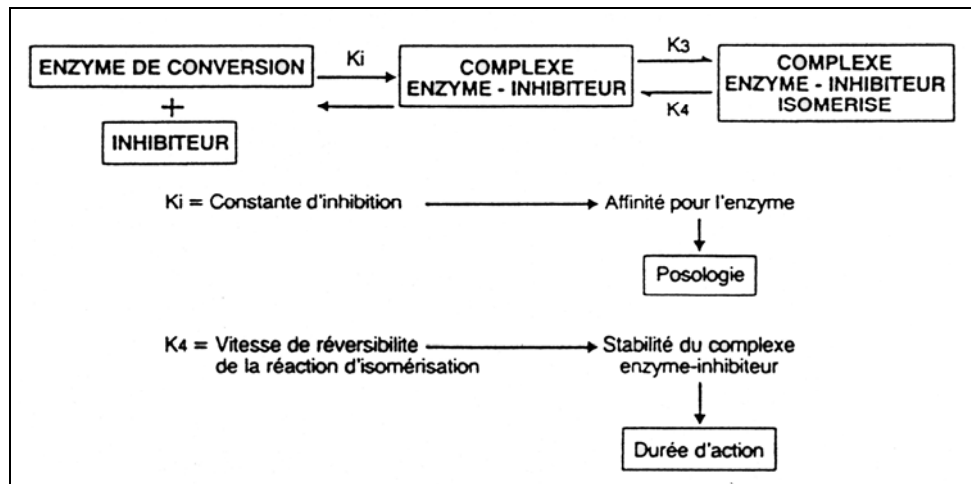
B.3.3- Une inhibition tissulaire puissante et durable

En plus de sa bonne pénétration dans les tissus, le ramipril possède également une affinité et une liaison forte avec l'ECA, ce qui permet de l'administrer à une faible dose et une seule fois par jour.

Buenning a démontré que le ramiprilat et l'enzyme de conversion purifiée *in vitro* se lient rapidement pour former un complexe initial qui alors passe par une lente réaction d'isomérisation pour former un complexe stable final avec un faible taux de dissociation (figure 21).



Figure 21 : Inhibition in vitro de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par les inhibiteurs (50).



Plus le « K_i » (constante d'inhibition globale) est petite, plus l'affinité de l'inhibiteur pour l'enzyme de conversion sera forte et plus l'inhibiteur sera puissant.

Plus le « K_4 » sera petit, plus le complexe inhibiteur-enzyme sera stable entraînant ainsi une durée d'action plus prolongée.

L'affinité du ramiprilat pour l'ECA est sept fois plus haute que pour l'énalaprilat et 47 fois supérieure à celle du captopril.

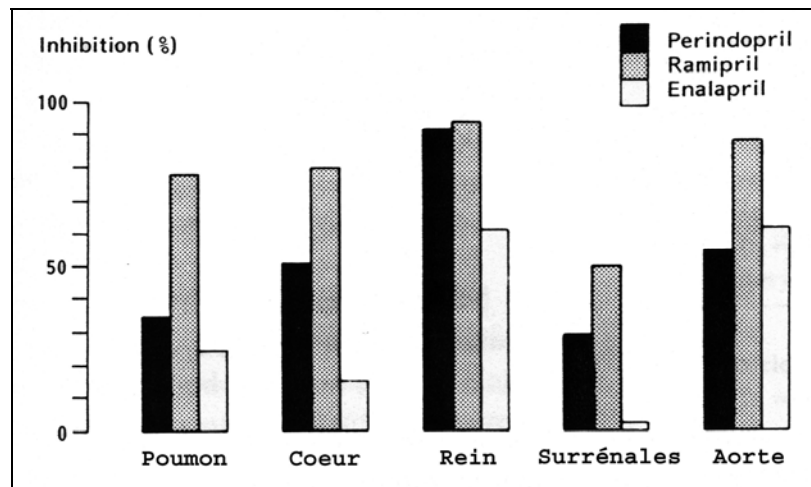
La petite valeur de « K_4 » indique que le complexe final est 72 fois plus stable que le complexe captopril et six fois plus qu'avec l'énalaprilat.

Ainsi, comparé au captopril et à l'énalapril, le ramipril montre une plus longue durée d'action à une dose plus basse (5) (50) (81).

B.3.4- Une inhibition de l'enzyme de conversion tissulaire des organes cibles

Lors d'un traitement de 4 semaines à la dose de 10 mg/kg/j chez le rat, le pourcentage d'inhibition de l'enzyme de conversion dans des tissus variés est plus prononcé avec le ramipril que pour le perindopril ou l'énalapril (figure 22) (5).

Figure 22 : Pourcentage d'inhibition de l'enzyme de conversion suite à un traitement oral de 4 semaines, à la dose de 10mg/kg/j de perindopril, ramipril et énalapril (50).



Une autre étude sur le rat ayant reçu du ramipril pendant une semaine (3 mg/kg/j) montre qu'au retrait du ramipril, la réduction de l'activité ECA dans le plasma est restaurée en une journée alors que la pression artérielle reste diminuée pour encore deux semaines, aussi l'inhibition de l'ECA persiste dans le rein, les parois vasculaires aortiques et mésentériques.

Ces nouvelles données démontrent que l'action antihypertensive prolongée du ramipril n'est pas liée à l'inhibition de l'ECA dans le plasma mais est à mettre en relation avec une inhibition persistante de l'ECA dans les tissus.

Ainsi, le ramipril se distingue nettement des inhibiteurs classiques de l'ECA par ses propriétés physicochimiques et sa cinétique de liaison enzymatique.

Ces propriétés sont responsables de la bonne pénétration du ramiprilat dans les différents tissus cibles (par la présence du cycle pentane lié au cycle pyrol), ainsi que de son affinité élevée et de sa forte liaison à l'ECA dans le plasma et dans les tissus.

Cliniquement, il en résulte que le ramipril est un puissant inhibiteur de l'ECA, d'action prolongée, dont l'efficacité antihypertensive est fiable sur 24 heures même à une faible posologie administrée en une seule prise quotidienne.

De plus, cette posologie minimise le risque d'effets indésirables en évitant tout excès de médicament et permet de réduire le coût de ce produit.

Le ramipril permet également de renforcer la protection des organes cibles de l'hypertension, rein, vaisseaux et coeur par un effet tissulaire direct (5).

B.4- Effets thérapeutiques du ramipril

B.4.1- Actions vasculaires

B.4.1.1- La vasodilatation : une action immédiate

La vasodilatation résulte d'une part de l'atténuation directe de l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II. Mais d'autre part, l'ECA est structurellement identique à la kininase II, enzyme responsable de la dégradation des bradykinines.

Les kinines entraînent une vasodilatation principalement par stimulation de la synthèse cellulaire endothéliale de NO à travers l'activation spécifique du B2 kinine récepteur.

Le ramipril possède donc une action vasodilatatrice immédiate issue de la synergie entre l'inhibition de la production d'angiotensine II et l'augmentation de la libération de NO secondaire à l'augmentation des bradykinines locales ou circulantes (95) (98).

B.4.1.2- La protection vasculaire : une action à long terme

En agissant sur le système rénine angiotensine vasculaire grâce à son fort pouvoir lipophile, le ramipril présente des propriétés protectrices vasculaires.

B.4.1.2.1. - Protection de l'endothélium vasculaire

Le ramipril prévient le développement d'une dysfonction endothéliale aiguë induite par une ischémie chez le chien.

Martorana a étudié l'effet d'infusion aiguë de ramiprilat sur le développement de la dysfonction endothéliale induite par une ischémie d'artère coronaire chez le chien (67).

La morphologie de l'endothélium d'artères coronaires des chiens traités par le ramipril et des chiens contrôles a été directement observée par des moyens de balayage électron microscopique pour identifier les marqueurs morphologiques de la dysfonction endothéliale.

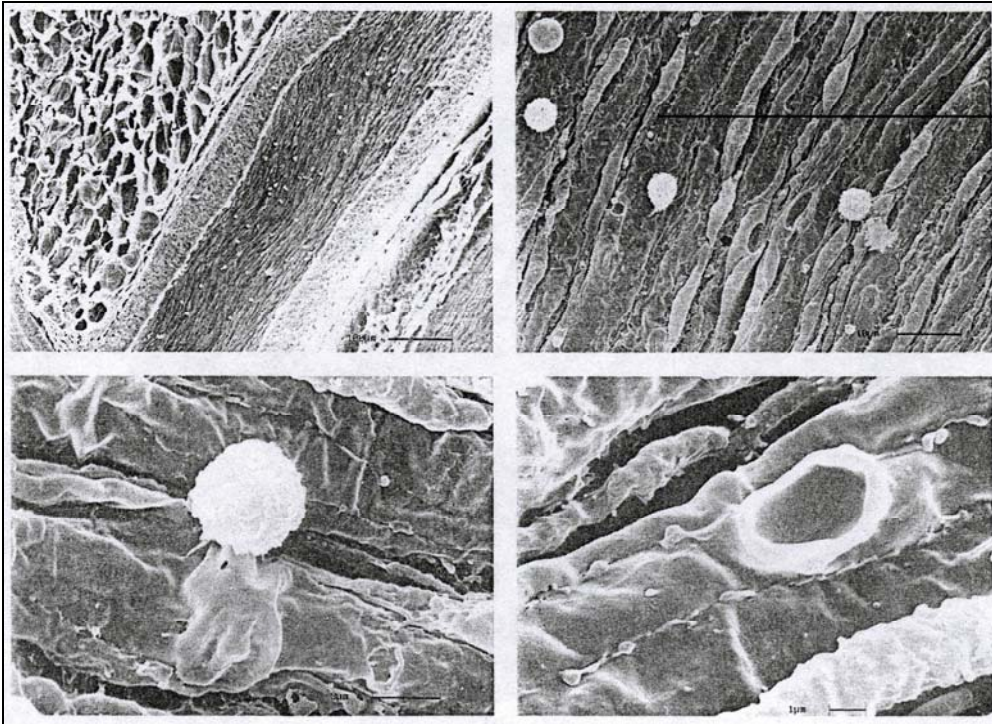
L'altération de l'endothélium après une ischémie et reperfusion est associée à une adhésion des leucocytes à la surface endothéliale et à leur migration à travers la paroi des vaisseaux.

Les leucocytes activés par l'ischémie et reperfusion jouent un rôle important dans le développement de la dysfonction endothéliale par décharge de radicaux libres oxygénés, de protéases, de facteurs vasoactifs et chimiotactiques.

D'autre part, les leucocytes semblent jouer un rôle limité dans l'ischémie non suivie de reperfusion. A l'examen SEM (microscopie électron scanning), un nombre important de leucocytes adhérant à la surface de l'endothélium a été constaté dans les artérioles épicroardiales des chiens du groupe « contrôle » et associé à la formation de cratères à la surface de l'endothélium.

Photographie 1 : photographies obtenues par microscopie électronique d'une artère coronaire subépicardiale chez le chien suivant une ischémie et une reperfusion (67)

(En haut à gauche : nombreux leucocytes adhérents à l'endothélium de l'artériole (x 240) ; en bas à gauche : réaction endothéliale formant une vésicule suite à l'adhésion des leucocytes (x 15900) ; en haut à droite : cratères visibles près des sites d'adhésion des leucocytes (x 4500) ; en bas à droite : détails d'un cratère situé sur une vésicule de la membrane d'une cellule endothéliale (x 25500).)



La formation de ces cratères a été préalablement rapportée suivant l'ischémie et reperfusion chez le chien.

Dans l'étude de Martorana, les cratères semblent être le résultat soit de ruptures de vésicules intracytoplasmiques, soit de la migration de leucocytes dans le subendothélium.

Des observations compatibles avec la dernière hypothèse sur des artères coronaires de lapin perfusées avec des leucocytes activés montrent la présence de cratères à la surface des vaisseaux et des leucocytes pénétrant à travers l'endothélium.

Le mécanisme possible de la formation de ces cratères, lorsque les leucocytes adhèrent à la membrane, est la réaction de nombreuses cellules endothéliales en formant une bulle au site d'adhésion. Le cratère représente un collapsus d'une bulle réactive de la membrane cellulaire formée au site d'adhésion des leucocytes.

Les cratères ont seulement été constatés chez les chiens du groupe contrôle et peuvent représenter un marqueur morphologique de la dysfonction endothéliale.

On pense que l'effet protecteur du ramipril a lieu pendant la période de reperfusion.

Mais le mécanisme d'action de cet effet est mal connu. Récemment, il a été reporté que dans un cœur isolé de rat, il se manifeste une expression de récepteurs de l'angiotensine II type 1 (AT1) à la surface cellulaire immédiatement après ischémie-reperfusion.

L'angiotensine II produit un effet vasoconstricteur et augmente l'activité de la NADH oxydase vasculaire et la production d'anions superoxydes. Le blocage du récepteur AT1 réduit la production d'anions superoxydes. Le prétraitement de rats avec le ramiprilate ou avec un antagoniste du récepteur AT1 entraîne une augmentation significative du flux sanguin coronaire durant la reperfusion. Il est donc possible que l'effet protecteur du ramiprilat soit lié en partie à l'inhibition de la formation de l'angiotensine II.

ECA et kininase sont les mêmes enzymes, un mécanisme alternatif du ramiprilat pourrait être la potentialisation des effets des bradykinines endogènes *via* l'inhibition des kininases II des cellules endothéliales.

Les bradykinines dans les cellules endothéliales stimulent les bradykinines 2 récepteurs et ceci entraîne une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire et la libération de prostacycline (PGI₂) et de NO. Ces deux effets sont bloqués par un antagoniste du récepteur de bradykinine 2. Donc, l'effet protecteur du ramipril observé ici pourrait dépendre de l'activité de deux médiateurs NO et PGI₂. Il a été récemment rapporté sur un cœur isolé de cochon que l'inhibition de l'ECA entraîne une décharge de NO et donc prévient l'adhésion des leucocytes postischémique et les lésions dépendant des leucocytes pendant la reperfusion (67).

B.4.1.2.2. - Limitation de la prolifération musculaire des vaisseaux

Des expériences réalisées sur des rats montrent que le ramipril réduit la formation de la neointima par limitation de la prolifération musculaire.

Les kinines endogènes sont les médiateurs d'une partie de l'effet antiprolifératif du ramipril car l'administration d'un antagoniste du récepteur des kinines inhibe partiellement cet effet antiprolifératif.

Le ramipril affecte probablement la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses par blocage à la fois de la formation de l'angiotensine II et l'augmentation de la concentration des kinines.

Les kinines sont donc des médiateurs importants dans la réduction de la formation de la néointima par le ramipril (57).

Les kinines entraînent la décharge endogène de NO par les cellules musculaires lisses qui régule la prolifération du muscle lisse vasculaire dans un mécanisme dépendant du GMP cyclique (57).

Ainsi, le ramipril en limitant la production d'angiotensine II locale et en augmentant les kinines et secondairement le NO, lutte contre la sténose vasculaire.

B.4.2- Actions cardiaques

B.4.2.1- Régulation de la consommation en oxygène

B.4.2.1.1. Les kinines, le NO et la respiration tissulaire

Parallèlement au système rénine angiotensine tissulaire, il existe un système local de formation des kinines dans les vaisseaux sanguins coronaires de chiens.

Les kinines sont des puissants peptides vasoactifs formés par action enzymatique des kininogénases sur les kininogènes. Les kininogènes peuvent être synthétisées et stockées par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins.

Les kinines entraînent la dilatation des vaisseaux artériels à travers la décharge de NO depuis l'endothélium après l'activation du récepteur B2-kinine.

Le NO dérivé de l'endothélium est formé durant le métabolisme de L-arginine par NO synthase et entraîne une relaxation du muscle lisse vasculaire généralement à travers un mécanisme dépendant de GMP cyclique.

Le NO est aussi produit dans des macrophages activés cytotoxiques pour inhiber la respiration mitochondriale de cellules cibles. Les macrophages cytotoxiques activés induisent la perte intracellulaire de fer et l'inhibition des enzymes comme l'aconitate hydratase et le complexe I et II de la chaîne de transport des électrons de la mitochondrie.

Toutes ces enzymes ont un hème actif catalytiquement coordonné au soufre qui pourrait être le site d'interaction de NO avec ces enzymes. La cytochrome C oxydase est le complexe terminal de la chaîne de transport des électrons, elle est aussi responsable de toute la consommation en oxygène des tissus.

Des preuves récentes suggèrent que le NO peut réguler la respiration mitochondriale et la consommation tissulaire de l'oxygène (O₂) principalement à travers l'inhibition de la cytochrome oxydase.

L'effet inhibiteur du NO sur la cytochrome oxydase est dû à la compétition avec l'O₂ sur son site de liaison. NO se lie avec une plus grande affinité sur le site de liaison de l'oxygène de la cytochrome oxydase et supprime le métabolisme énergétique de la mitochondrie et la production de l'ATP cellulaire (30).

La production de NO de l'endothélium des vaisseaux sanguins peut donc réguler la fonction mitochondriale dans le parenchyme cellulaire de tissu périphérique.

Une étude a montré qu'un inhibiteur de la NO synthase peut significativement augmenter la consommation d'oxygène chez des chiens conscients suggérant que la décharge basale de NO peut contribuer à la régulation de l'utilisation tissulaire de l'oxygène.

D'autres travaux ont aussi suggéré la possibilité d'un rôle de NO dérivé de l'endothélium dans la régulation du flux sanguin du muscle squelettique et ceci doit être considéré en liaison avec ses effets associés sur la demande en oxygène (100).

L'ECA est une kininase qui désactive les kinines en enlevant le COOH-terminal Phe-Arg ; elle est principalement localisée à la surface luminale de cellules endothéliales. Durant un simple passage des kinines à travers les vaisseaux sanguins, l'ECA dégrade les kinines en fragments inactifs. Les kinines ont donc une durée de vie courte liée à l'inactivation protéolytique.

Les IECA peuvent par conséquent entraîner une accumulation des kinines à la surface de l'endothélium avec une augmentation également de la production de NO.

Zhang et al. (100) ont étudié sur des tranches de muscle cardiaque l'effet de l'utilisation de kininogène ou d'IECA sur la formation endogène de kinines dans des microvaisseaux coronaires canins. Il a aussi déterminé qu'en stimulant la production locale vasculaire endothéliale de NO, ils peuvent inhiber la consommation mitochondriale du myocarde en oxygène (100).

B.4.2.1.2. Modulation de la consommation tissulaire en oxygène par le ramipril

Les IECA et kininogène peuvent de façon significative augmenter la production de nitrite dans des microvaisseaux isolés coronaires de coeur de chiens et par conséquent diminuer la consommation d'oxygène dans les tranches de muscle cardiaque.

Ces effets sont bloqués par un bradykinine B2 récepteur antagoniste HOE 140 et par un inhibiteur de la synthèse de NO indiquant que la modulation de la respiration tissulaire induite par les IECA et le kininogène sont dépendants du mécanisme de décharge de NO et entraînés par l'activation du récepteur B2-kinine (99) (100).

Ces données lient les effets des IECA et kininogènes sur la consommation d'oxygène aux kinines locales et à la synthèse de NO et suggèrent que la formation locale des kinines dans les vaisseaux sanguins peut moduler la respiration mitochondriale des cellules parenchymateuses adjacentes par un mécanisme intermédiaire médié par la production de NO dans l'endothélium.

Le fait que les IECA augmentent par eux-mêmes la production de NO dans des microvaisseaux coronaires isolés illustre bien qu'il y a un système de formation endogène des kinines dans les vaisseaux sanguins coronaires.

De plus, l'utilisation de trois protéases inhibitrices sériques (TI, DCIC et Aprotinin) réduit la production de NO due aux IECA confirmant encore une fois l'existence d'un système de formation locale des kinines.

NO réduit aussi le statut contractile des cardiomyocytes *in vitro*. Cette donnée est en accord avec notre conclusion, car une suppression de la consommation d'oxygène par le myocyte peut réduire la disponibilité de l'ATP et le raccourcissement du myocyte.

Zang et al (100) ont montré que le captopril, l'énalapril et le ramiprilat augmentent de façon significative la production de NO à travers les microvaisseaux coronaires isolés (100).

Le captopril, l'énalaprilat et le ramipril entraînent une augmentation de la production de NO de 66% à 97% abolie par HOE 140.

Egalement, le ramiprilat comparé à l'énalaprilat et au captopril, possède un plus fort effet de stimulation de la production de NO des microvaisseaux coronaires et de suppression de la consommation de l'oxygène dans le myocarde.

Le ramiprilat (10^{-8} mol/L) entraîne une augmentation supérieure de 1,2 et 1,4 fois de la production de NO que 10^{-8} mol/L enalaprilat ou captopril respectivement (figure 24).

L'effet inhibiteur de la consommation de O₂ du myocarde de 10^{-4} mol/L de ramiprilat est aussi 1,4 et 1,9 fois plus puissant que 10^{-4} mol/L d'énalaprilat ou de captopril (figure 23) (57) (99) (100).

Figure 23 : Pourcentage de changement de la consommation cardiaque en O₂ en réponse à l'utilisation de captopril (en haut), d'énalaprilat (au milieu) et au ramiprilat (en bas) (100).

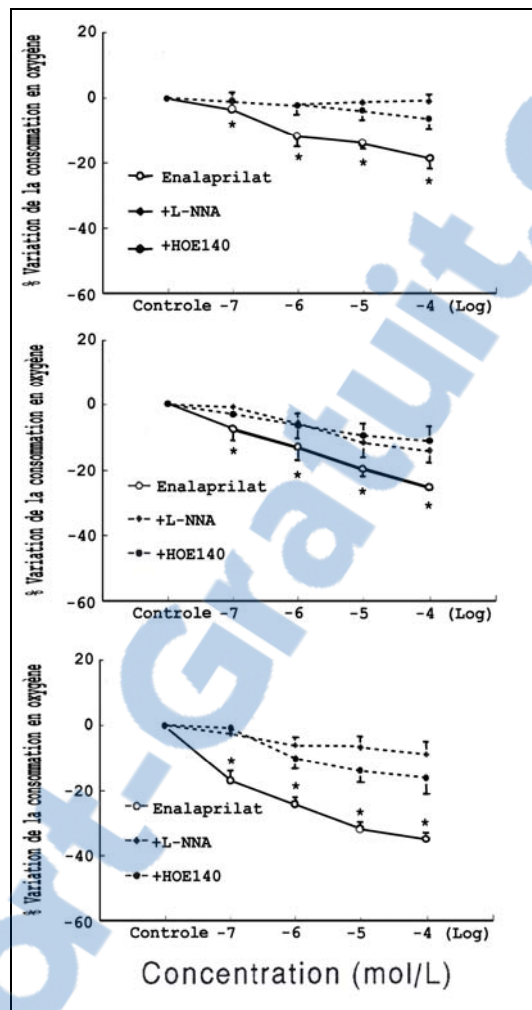
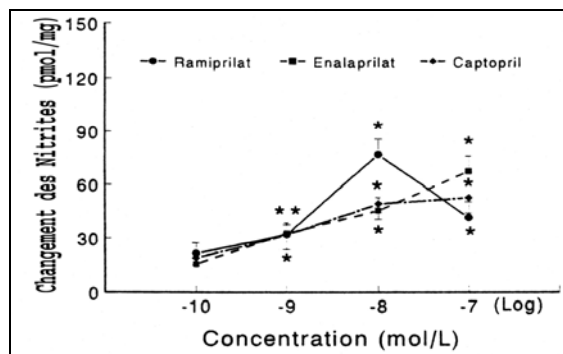


Figure 24 : Changements dans la formation des nitrites dans les micro-vaisseaux coronariens, en réponse au ramiprilat, énalaprilat et captopril (n=12 pour chacun) (100).



Ces différences entre le ramiprilat et le captopril d'une part et l'énalaprilat d'autre part sont liées à sa plus grande lipophilie et à sa meilleure affinité pour l'ACE. Ainsi, la concentration du ramiprilat dans le cœur et dans les tissus vasculaires est supérieure à la concentration obtenue avec l'énalaprilat ou le captopril.

B.4.2.2- Réduction de l'hypertrophie myocardique

Une étude réalisée sur des chiens montre qu'après un choc direct de courant transmyocardique, le ventricule subit des remodelages caractérisés par une augmentation rapide de la masse ventriculaire gauche et consécutivement par une dilatation de la chambre. Lorsque ces chiens étaient traités avec du ramipril, ces remaniements étaient atténués (63).

Le ramipril par sa réduction de la charge de travail du myocarde pourrait contribuer à cet effet mais d'autres agents qui réduisent potentiellement la charge de travail du myocarde n'ont pas eu de résultat sur l'inhibition du remodelage (63).

De plus, le ramipril en réduisant la formation de l'angiotensine II limite l'hypertrophie et la synthèse de collagène. Mais l'inhibition de l'ACE par le ramipril augmente le niveau des bradykinines pouvant également contribuer à la prévention de la réponse hypertrophique par génération secondaire de NO et de PGI₂ (57)(58)(63).

Une étude réalisée par Mac Donald et al a permis de déterminer l'importance des bradykinines dans l'effet anti-remodelage du ramipril (63). L'expérience a porté sur des chiens ayant subi un choc direct de courant transmyocardique. Vingt quatre heures après, ces animaux ont été séparés en trois groupes. Un groupe témoin, un groupe traité avec du ramipril 10 mg matin et soir et le dernier avec du ramipril 10 mg matin et soir et une injection continue sous cutanée de HOE 140, un antagoniste de la bradykinine.

Dans le groupe contrôle et le troisième groupe, au bout de 4 semaines, la masse ventriculaire gauche a augmenté de façon comparable. Par contre les changements structuraux ont été atténués chez les chiens par le ramipril (figure 25).

Ainsi, la complète inhibition des effets du ramipril par le HOE 140 supporte l'hypothèse que la préservation des bradykinines dans la thérapie du ramipril est le mécanisme majeur par lequel ces agents atténuent l'augmentation de la masse du myocarde dans ce modèle canin.

Il peut être intéressant de noter que ce modèle produit des dégâts du myocarde modeste équivalent à un petit infarctus.

Le processus expliquant le potentiel anti-remodelage des bradykinines peut résulter de l'augmentation de la synthèse de NO ou d'un effet sur le métabolisme des prostaglandines.

Des agents comme les bradykinines responsables de l'augmentation de cGMP extracellulaire peuvent posséder une activité directe antiproliférative.

L'effet de l'inhibition de la NO synthase et de la prostaglandine synthase sur l'activité anti-remodelage du ramipril apporte des éclaircissements supplémentaires sur le système d'action des bradykinines.

La conservation des bradykinines peut être le mécanisme par lequel le ramipril atténue l'augmentation de la masse ventriculaire après un choc direct de courant transmyocardique. Des expériences antérieures ont démontré que les nitrates peuvent aussi prévenir les remaniements. Il est

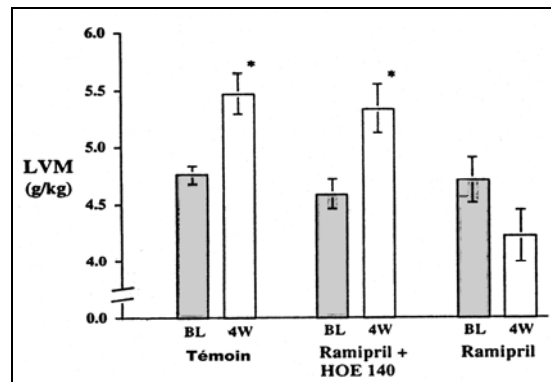
possible que le cGMP augmenté dans le compartiment intracellulaire explique l'effet antiprolifératif de ces deux agents (63).

Les changements régionaux de la masse ventriculaire observés dans l'étude de Mac Donald et al. (63) sont similaires au niveau du choc, à proximité et dans les zones écartées. Ils ne sont donc pas localisés aux régions à proximité de la zone nécrotique.

Avec l'addition d'un antagoniste des bradykinines, l'effet anticroissance du ramipril est inhibé alors que l'effet hypotensif du ramipril n'est pas atteint.

Ces données indiquent donc que l'effet antiremodelage du ramipril n'est pas lié à son effet hémodynamique (63).

Figure 25 : Histogramme représentant les moyennes de la masse du ventricule gauche (LVM) exprimé en gramme par kilogramme à T0 (BL) et après 4 semaines (4W) (63).



B.4.2.3- Limitation de l'infarctus lors d'ischémie

Martorana et al. (66) ont démontré sur des chiens anesthésiés que dans des conditions d'ischémie, le ramipril limite la taille de l'infarctus.

Des chiens dont l'artère coronaire descendante a été ligaturée pendant 6 heures, ont reçu une solution saline dans la principale branche de l'artère coronaire gauche 30 avant l'occlusion et durant toute la durée de l'expérience (66).

Un deuxième groupe a reçu du ramiprilat à une dose sous hypertensive de 40 ng/kg/min.

Un troisième groupe a reçu des bradykinines à une dose de 1 ng/kg/min.

Le quatrième groupe a reçu le ramiprilat plus HOE 140 à 0,5 ng/kg/min.

Enfin, le cinquième groupe a reçu HOE 140 seul.

La voie intracoronaire et les posologies ont été choisies pour obtenir aucun ou un effet minimal sur l'hémodynamique systémique.

Après 6 heures d'occlusion coronaire, la perfusion de ramiprilat n'a pas eu d'effet sur l'hémodynamique systémique.

La taille de l'infarctus sur les chiens traités avec la solution saline atteint 56% de la zone à risque et le ramiprilat et les bradykinines ont réduit de façon significative la taille de l'infarctus à 26%.

Dans les deux derniers groupes, de nombreux chiens sont décédés probablement à cause du blocage des kinines endogènes.

Le ramiprilate limite donc la taille de l'infarctus après occlusion coronaire avec une posologie sans effet sur l'hémodynamique systémique.

Cette réduction de l'infarctus du myocarde par le ramiprilat a été indépendante de l'inhibition de la synthèse de l'angiotensine II.

Comme d'une part l'effet limitant la taille de l'infarctus du ramiprilat est aboli par l'utilisation d'un antagoniste du récepteur des B2 kinines et comme d'autre part l'administration de bradykinine réduit également la taille de l'infarctus, nous pouvons conclure que l'effet protecteur du ramipril est lié à la stimulation du récepteur B2 kinine avec en conséquence une décharge de NO et de PGI₂.

Le NO stimule la guanylyl cyclase soluble à la forme cyclique GMP conduisant à une vasodilatation et à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Le GMP cyclique améliore également le statut énergétique dans le coeur ischémique.

Les bradykinines ont donc des effets métaboliques cardiaques favorables, par exemple par augmentation de la capture du glucose par le myocarde (57) (58) (59) (64) (65) (66).

Lors d'une ischémie du myocarde, la formation des bradykinines est stimulée. Néanmoins, elles ne sont pas suffisantes en nombre pour assurer une cardioprotection. C'est uniquement la combinaison de l'augmentation de leur formation lors d'ischémie/reperfusion et la diminution de leur dégradation par le ramipril qui paraît provoquer une quantité suffisante pour assurer une protection myocardique (28).

La protection myocardique assurée par le ramipril lors d'ischémie/reperfusion est prévenue par l'utilisation de l'indométhacine, un inhibiteur de la cyclooxygénase. L'aspirine, également inhibiteur de la cyclooxygénase utilisée notamment pour ses propriétés antiagrégantes plaquettaires peut être néanmoins administrée simultanément avec le ramipril sans effet négatif sur ses propriétés cardioprotectrices. Cette différence est liée à la puissance d'inhibition de la synthèse de PGF₂ α de l'indométhacine 23 fois supérieure à celle de l'aspirine (82).

B.4.2.4- Réduction des troubles du rythme

Ces arythmies peuvent être la conséquence de l'ischémie du myocarde et de la reperfusion.

Des études réalisées sur des rats et des porcs ont montré qu'à la fois *in vivo* et *in vitro*, le ramipril prévient l'arythmie reperfusion et améliore la fonction cardiaque et le métabolisme. Ces études ont aussi déterminé le mécanisme par lequel le ramipril limite les troubles du rythme (60).

In vivo, le ramipril atténue les troubles du rythme induits par des glycosides responsables des changements électrophysiologiques ainsi que ceux provoqués par une déficience en oxygène. Cette action pourrait être due à l'amélioration du statut métabolique et à la préservation du K⁺, depuis qu'une corrélation significative entre la magnitude du déficit en K⁺ et la probabilité de fibrillations ventriculaires spontanées durant l'infarctus a été montrée chez des chiens (60).

Les bradykinines réduisent l'incidence et la durée des fibrillations ventriculaires et améliorent la fonction et le métabolisme de coeur isolé ischémique travaillant de rat, alors que l'angiotensine I (3x10⁻⁹M/L) et l'angiotensine II (1x10⁻⁹M/L) aggravent ces arythmies de reperfusion et détériorent la fonction cardiaque, la perte d'enzyme et le métabolisme.

Des données comparables ont été obtenues avec des coeurs provenant de rat prétraité au ramipril (1mg/kg per os) ou avec une perfusion de ramiprilate (60).

Les antagonistes des bradykinines inversent à la fois l'action induite par le ramipril et par les bradykinines supportant l'idée que les bradykinines sont impliquées dans l'action bénéfique cardiaque de cet IECA.

Les effets protecteurs des bradykinines endogènes contre les arythmies de reperfusion ne sont pas surprenants car elles augmentent les coronaires et le flux nutritionnel à travers la paroi capillaire augmentant la capture de glucose dans le coeur de rat (60).

Les bradykinines entraînent également un accroissement de la densité des capillaires du myocarde. Ces effets sont accompagnés d'une augmentation significative des concentrations tissulaires myocardiques de glycogène, adénosine triphosphate et créatine phosphate dans les coeurs prétraités au ramipril alors que les concentrations de lactate deshydrogénase et créatine kinase sont diminuées dans les non traités (3) (57) (58) (59) (60) (64).

La réduction de la dégradation des bradykinines par le ramipril peut stimuler la décharge de PGI₂ dans le coeur. Cette prostaglandine dérivée de l'acide arachidonique est cytoprotectrice, vasodilatatrice et s'oppose à l'agrégation plaquettaire (57).

Il a aussi été montré que les bradykinines activent la synthèse du NO suffisamment pour l'action vasodilatatrice et antiagrégante de l'EDRF (endothelium derived relaxing factor). Ce dernier stimule la soluble guanylate cyclase pour former du GMP cyclique conduisant à une vasodilatation et à une inhibition de l'agrégation plaquettaire. Le GMP cyclique améliore aussi le statut énergétique dans le coeur ischémique de rat (57) (60) (64).

L'angiotensine II peut aussi contribuer à la genèse de l'arythmie par diminution du flux coronaire et par affaiblissement de la perfusion coronaire et de ce fait produire une condition d'ischémie et une réduction de la réserve de phosphate riche en énergie.

L'angiotensine II facilite aussi la neurotransmission sympathique.

Un écoulement marqué de norépinéphrine durant la reperfusion a été rapporté à la fois dans un coeur isolé perfusé et chez des chiens anesthésiés. Quand les catécholamines sont oxydées durant la reperfusion, elles sont capables de fournir des électrons pour la formation de radicaux libres.

Le ramipril de même que les bradykinines sont capables de réduire la décharge de norépinéphrine du nerf sympathique terminal pendant la reperfusion dans des coeurs isolés de rats résultant en une diminution de la formation des radicaux libres oxygénés dérivés de l'autooxydation des catécholamines (28).

L'effet arythmogène de l'angiotensine II pourrait être également lié à l'activation de la phospholipase A₂ et/ou C, lequel dans le cycle de décharge de dérivé de l'acide arachidonique crée un environnement de radicaux libres qui est autocatalytique pour la cyclooxygénase.

En conclusion, la réduction des arythmies de reperfusion pourrait être la conséquence de l'inhibition locale de la formation de l'angiotensine II et de la dégradation des bradykinines. De nombreux mécanismes incluant une amélioration de la dynamique cardiaque et la préservation de phosphates riches en énergie paraissent être impliqués.

B.4.3- Actions rénales

B.4.3.1- Une action rénale immédiate : régulation du débit glomérulaire et réabsorption du sodium et de l'eau

L'action immédiate du ramipril au niveau de la fonction rénale concerne la filtration glomérulaire ainsi que la résorption de l'eau et des ions sodium.

En effet, une étude menée sur le chien par Omosu (74) montre que parallèlement à la réduction de la pression sanguine générale, le ramipril diminue les résistances vasculaires rénales et augmente la filtration rénale (74).

Comparativement, l'effet du captopril diminue rapidement alors que celui du ramipril est considérablement prolongé. Le ramipril possède un effet plus puissant et plus durable luttant contre la résistance vasculaire rénale.

Le ramipril induit également une diurèse plus importante de sodium. L'inhibition de la sécrétion d'aldostérone par le ramipril peut être en partie impliquée dans son effet diurétique.

L'implication du système des kinines et des prostaglandines dans l'action rénale du ramipril sur le rein de chien a été étudiée en utilisant un groupe de chiens traité au ramipril seul et l'autre groupe au ramipril associé à de l'indométhacine. L'indométhacine réduit les augmentations induites par le ramipril du flux sanguin rénal et du volume urinaire d'environ 50% et réduit l'excrétion de sodium.

L'action diurétique du ramipril est donc principalement due au système des kinines et prostaglandines (38) (52) (74).

B.4.3.2- Une action rénale à long terme : la prévention des lésions rénales

B.4.3.2.1- Effet du ramipril sur la protéinurie du syndrome néphrotique

Une étude a porté sur 23 hommes atteints d'une glomérulonéphrite histologiquement prouvée s'accompagnant d'un syndrome néphrotique. La protéinurie des patients était en moyenne de 10,4 g/j (81) (12).

Les doses administrées de ramipril étaient de 1,25 mg tous les 2 jours, elles étaient augmentées au besoin jusqu'à 2,5 mg/j en fonction de l'effet sur la pression artérielle et la protéinurie. Le traitement a duré 24 semaines.

A partir de la douzième semaine de traitement, la pression artérielle est restée relativement stable, et n'a plus diminuée.

Les résultats ont montré que le taux sérique de protéines totales initialement à 5,2 mg/dl a significativement augmenté à 5,9 mg/dl au bout de 24 semaines de traitement.

Cette étude montre donc qu'en cas de glomérulonéphrite accompagnée d'un syndrome néphrotique, le ramipril ne normalise pas la protéinurie mais la diminue de façon significative sans dégradation notable de la fonction rénale pendant un traitement prolongé de 24 semaines.

Goetz et al. supposent que cet effet antiprotéinurique du ramipril serait dû à son action vasodilatatrice rénale. Comme la pression artérielle est restée relativement stable au bout de la douzième semaine de traitement, la réduction de la protéinurie n'est donc pas exclusivement imputable à la diminution tensionnelle. Le ramipril en agissant sur le SRA rénal entraîne une diminution de la pression capillaire intra- glomérulaire responsable de la diminution de la protéinurie (12) (81).

B.4.3.2.2- Effet sur la néphropathie diabétique débutante

Pour tenter de dissocier les effets hypotenseurs du ramipril de ses effets hémodynamiques intrarénaux, 8 hommes diabétiques insulino-dépendants normotendus et porteurs d'une microalbuminurie (comprise entre 30 et 300 mg par 24 heures) du fait d'une néphropathie, ont reçu du ramipril à 1,25 mg/j pendant six semaines.

A cette posologie, la pression artérielle n'a pas été modifiée alors qu'une diminution significative de la microalbuminurie a été observée.

Cette diminution était corrélée avec une baisse de la fraction de filtration témoignant d'une amélioration des conditions hémodynamiques intrarénale indépendante de toute modification de la pression artérielle (81).

B.4.3.2.3- Mécanisme protecteur du ramipril

Il s'agit d'un effet lié directement aux modifications du tonus pré- et post-glomérulaire en diminuant la pression intraglomérulaire sans pouvoir écarter une action éventuellement concomitante sur les propriétés de perméabilité de la membrane glomérulaire.

Le ramipril possède donc des puissants effets vasodilatateurs rénaux en agissant à la fois sur les vaisseaux pré- et post-glomérulaires.

Ce résultat est en accord avec les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II sur les artéioles efférentes. La dilatation efférente semble entraîner une baisse de la pression glomérulaire capillaire (12) (81).

B.4.4- Actions sur le système nerveux central

Le ramiprilat peut passer la barrière hémato-encéphalique.

Le degré d'inhibition de l'ACE dans le liquide cébrospinal après une administration chronique, à des rats, de ramipril, d'énalapril ou de captopril est en rapport avec leur lipophilie.

Les concentrations de ramiprilat dans le liquide cébrospinal après une administration de ramipril sont probablement atteintes après hydrolyse du ramipril en ramiprilat dans des tissus en dehors du système nerveux central car l'activité de l'estérase dans le liquide cébrospinal est insuffisante pour hydrolyser le ramipril.

Les expériences de Nordström (73) ont montré que des concentrations de ramiprilat pouvaient être détectées dans le système nerveux central de chien lorsque le ramipril est utilisé à de hautes posologies : 10 mg/kg. Ainsi, aux posologies habituelles, on peut suspecter que le ramiprilat ne peut être détecté dans le système nerveux central (73).

B.5- Toxicité du ramipril

B.5.1- Toxicité aiguë du ramipril

La toxicité aiguë du ramipril chez la souris, le rat, et le chien après administration orale ou intraveineuse est très basse. On n'observe pas de différence significative entre les valeurs de LD50 entre les mâles et les femelles.

La dose admissible de ramipril sans effet secondaire chez le chien est de 2,5 mg/kg/j.

La toxicité aiguë du ramipril est significativement plus basse que celle de l'énalapril (23) (50).

B.5.2- Toxicité du ramipril par administration répétée

Des études de la toxicité sur un mois n'ont montré aucun effet indésirable chez le rat et le chien jusqu'à des doses respectivement de 2500 mg/kg et 32 mg/kg de poids corporel.

Des études de la toxicité pendant 3 et 6 mois chez les rat, chien et singe et 12 mois chez le chien ont révélé les organes cibles de la toxicité. Il s'agit des reins, du système hématopoïétique et de l'estomac du rat (23).

B.5.2.1- Effet toxique sur le système hématopoïétique

Une légère anémie peut avoir lieu quand la période de traitement supérieure à trente jours et à la dose de 40 mg/kg ou plus chez le rat, 25 mg/kg ou plus chez le chien et 500 mg/kg chez le singe. L'anémie légère est réversible et a déjà été rencontrée avec les autres IECA indépendamment de la présence ou non du groupe sulfhydryl dans la molécule. L'anémie pourrait être due à une hémolyse survenant dans le système réticuloendothélial du chien.

D'autre part, l'angiotensinogène est un précurseur de l'érythropoïétine et le ramipril pourrait exercer quelques effets sur la formation de l'érythropoïétine par le rein (23).

B.5.2.2- Effet toxique sur le rein

Le rat est l'espèce la plus sensible aux effets rénaux du ramipril puisque chez lui un traitement chronique entraîne une atrophie rénale.

A la dose de 3,2 mg/kg l'incidence sur l'atrophie tubulaire est basse mais encore présente.

Un affaiblissement du fonctionnement rénal démontré par une augmentation de l'urée a été noté à la dose de 40 mg/kg ou plus.

Chez le chien et le singe, le changement le plus important observé dans le rein est l'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire alors que l'atrophie tubulaire a été seulement trouvée chez le chien à la dose de 320 mg/kg/j et n'est pas rencontrée chez le singe (23).

B.5.2.3- Effet gastrique

Des lésions de la muqueuse gastrique ont été trouvées chez le rat traité chroniquement à la dose de 3,2 mg/kg/j ou plus. Ces lésions ne sont rencontrées que chez cet animal et on suppose qu'il s'agit d'un effet spécifique d'espèce bien que le mécanisme ne soit pas encore connu.

Ceci a été rapporté pour le captopril dans un mois d'étude à la dose de 100 mg/kg ou plus (23).

En conclusion, on peut dire que la toxicité aiguë et chronique du ramipril à la posologie habituelle est faible.

B.6- Dose thérapeutique

Le ramipril commercialisé par le laboratoire Intervet sous le nom de Vasotop ND se présente sous forme de comprimés pelliculés sécables de 1,25 mg, de 2,5 mg ou de 5mg.

En raison de ses propriétés pharmacologiques, le ramipril s'utilise à la faible dose de 0,125 mg/kg/j per os en une seule prise quotidienne.

B.7- Effet à long terme sur le stade de l'insuffisance cardiaque

Une étude portant sur 66 chiens a étudié l'effet du ramipril sur des chiens insuffisants cardiaques pendant 4 ans (89).

La posologie du ramipril a varié de 0,125 mg/kg/j à 0,25 mg/kg/j.

Les chiens atteints d'endocardiose mitrale ont en moyenne gagné un degré NYHA (figure 26), ceux atteints de cardiomyopathie dilatée ont augmenté de 2 degrés (figure 27). En parallèle, l'activité, la vigilance et la vivacité au cours du traitement se sont également améliorées (89).

Figure 26 : Evolution des degrés d'insuffisance cardiaque (NYHA) chez les chiens atteints d'endocardiose mitrale (89).

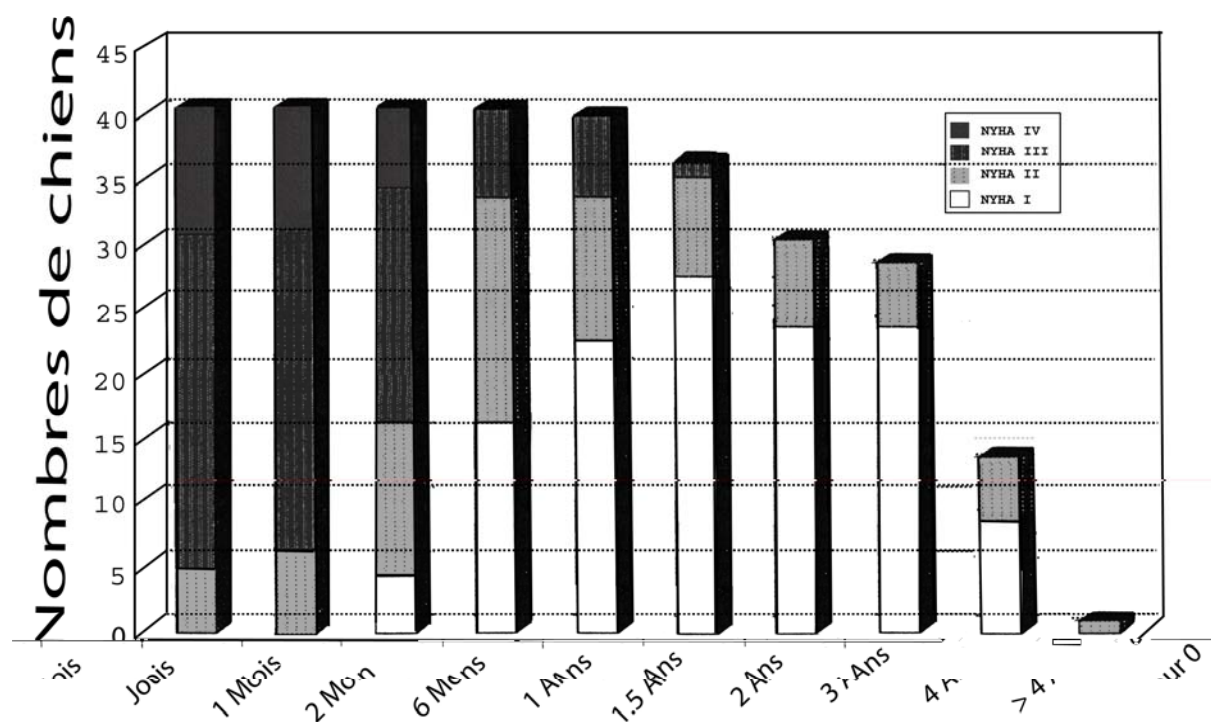
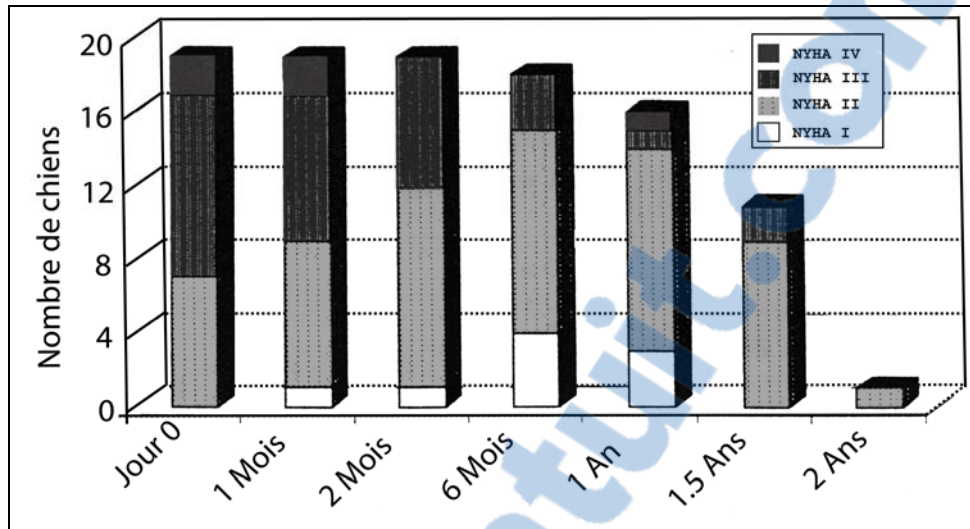


Figure 27 : Evolution des degrés d'insuffisance cardiaque (NYHA) chez les chiens atteints de cardiomyopathie dilatée (89).



En conclusion, le ramipril est donc un IECA de référence en cardiologie par son degré d'efficacité thérapeutique et son action protectrice tissulaire prouvée tant au niveau cardiaque, vasculaire que rénal par de nombreuses études cliniques.

Nous allons étudier les propriétés de la propentofylline dans une troisième partie.

III- La propentofylline lutte contre les effets du vieillissement du chien

Le processus du vieillissement a fait l'objet de nombreuses études chez l'homme, tandis qu'en médecine vétérinaire, pour diverses raisons, la gériatrie, n'en est qu'à ses débuts. Très souvent, les pathologies chroniques qui affectent fréquemment les animaux âgés se manifestent par une symptomatologie insidieuse d'évolution lente dans le temps.

Les propriétaires de ces animaux ne sont généralement pas à même d'identifier ces signes comme révélateurs de maladies nécessitant un diagnostic et un traitement adapté.

S'agissant des animaux âgés, l'objectif fondamental du vétérinaire consiste à retarder et à limiter la détérioration progressive et irréversible de l'ensemble des systèmes et organes. Dans cette perspective, il convient de déceler les premières altérations, car à ce stade les traitements, outre le fait d'être simples, s'avèrent également remarquablement efficaces.

Le vieillissement n'est pas une maladie mais peut être défini comme la perte de capacité d'adaptation induite par un déficit de la réserve fonctionnelle des différents organes et systèmes. L'enjeu consiste de ce fait à identifier précocement les symptômes, souvent peu manifestes; symptômes qui vont justifier la mise en place de mesures correctives reposant sur des traitements médicaux et diététiques.

La propentofylline est destinée à améliorer la condition du chien âgé en intervenant sur le métabolisme cellulaire de tous les tissus de l'organisme (cœur, poumon, cerveau, muscle) (6).

A- La propentofylline, une xanthine différente

La théophylline et ses dérivés (propentofylline, pentoxifylline) sont des inhibiteurs de la phosphodiesterase, une enzyme responsable de la destruction de l'AMP cyclique en 5'AMP inactif. Par inhibition du mécanisme de l'élimination, ces méthylxanthines provoquent une augmentation de l'AMP disponible.

Bien que cette action soit connue depuis plus de 40 ans, d'autres mécanismes expliquent certains effets obtenus avec des très petites doses ou obtenus en dépit du blocage de l'action des phosphodiesterases : l'action sur l'adénosine, la libération d'adrénocatécholamines, l'antagonisme avec les prostaglandines et l'altération du calcium intracellulaire font partie des ces mécanismes parallèles d'action.

Toutes les méthylxanthines affectent les mêmes organes et produisent les mêmes effets : effets qui cependant varient en intensité avec le composé et avec sa solubilité dans l'eau. En effet, plus le composé sera soluble dans l'eau et plus l'effet vasodilatateur augmentera dans d'autres lits extracoronaires (6) (97).

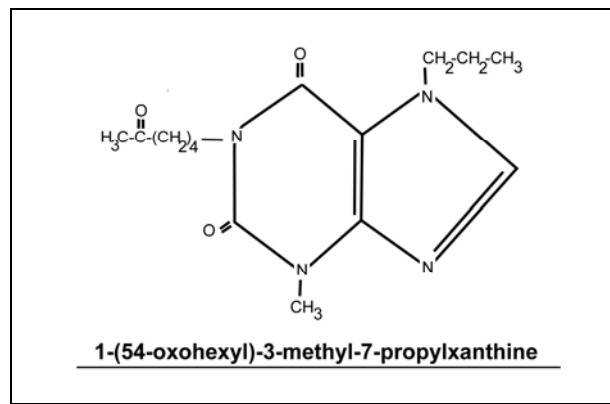
La variabilité de l'action biologique est due aux substitutions chimiques différentes dans la molécule. Toutes les molécules actives pharmacologiquement possèdent des substitutions en 1-3-7.

Parmi elles, celles qui possèdent des substitutions en 1 comme la théophylline bloquent l'action de l'adénosine, probablement par antagonisme compétitif avec les récepteurs responsable d'une diminution de l'effet bradycardique de l'adénosine.

D'autres molécules avec des substitutions en 3 comme la pentoxifylline ont un effet plus marqué sur l'inhibition enzymatique de la phosphodiesterase. Comme résultat, elles induisent une augmentation de l'AMP cyclique avec un effet inotrope positif et chronotrope cardiaque et une vasodilatation périphérique.

La substitution du groupe méthyl de la pentoxifylline en position 7 par un résidu propyl comme la propentofylline, augmente sa solubilité dans les lipides et par conséquent entraîne une amélioration de son transport à travers la paroi des capillaires et à l'intérieur des cellules (figure 28) (45).

Figure 28 : Formule chimique de HWA 285 ou propentofylline (29).



Cette meilleure solubilité explique l'action différente de la théophylline et de la propentofylline sur les vaisseaux cérébraux.

B- Mode d'action de la propentofylline

B.1- Inhibition de la dégradation de l'AMP cyclique par inhibition de la phosphodiesterase

B.1.1- Formation d'AMP cyclique

L'AMP cyclique (AMPc) est impliqué comme second messager dans de nombreux processus biologiques : dilatation des vaisseaux sanguins, inhibition de l'agrégation plaquettaire, métabolisme énergétique et structural, processus neuronal.

L'AMPc est synthétisé à partir de l'ATP par une enzyme liée à la membrane plasmique, l'adénylate cyclase. De nombreuses molécules extracellulaires agissent en contrôlant le taux d'AMP cyclique par l'intermédiaire d'une modulation de l'activité de l'adénylate cyclase.

Les différents récepteurs activent l'adénylate cyclase à laquelle ils sont couplés par une protéine G trimérique. Cette protéine étant impliquée dans l'activation enzymatique est appelée protéine G stimulatrice (Gs) (1) (97).

La protéine G trimérique est composée de 3 chaînes polypeptidiques différentes appelées α , β et γ . La chaîne α de Gs lie et hydrolyse le GTP et active l'adénylate cyclase. Les chaînes β et γ de Gs forment un complexe ($\beta\gamma$) qui ancre Gs à la face cytoplasmique de la membrane plasmique grâce au moins en partie à une chaîne lipidique liée de façon covalente à la sous unité γ .

Dans sa forme inactive, Gs existe sous la forme d'un trimère dans lequel le GDP est lié à α s. Lorsqu'elle est activée par liaison à un récepteur, lui-même activé par un ligand, α s échange son GDP en GTP.

Cette réaction provoquerait la séparation de α s et de $\beta\gamma$, et permettrait ainsi à α s de se lier à une molécule d'adénylate cyclase l'activant pour produire de l'AMP cyclique (figure 29).

Si des cellules sont capables de répondre rapidement à des variations de concentration d'une molécule informative extracellulaire, l'activation de l'adénylate cyclase doit cesser rapidement dès que le ligand se dissocie de son récepteur.

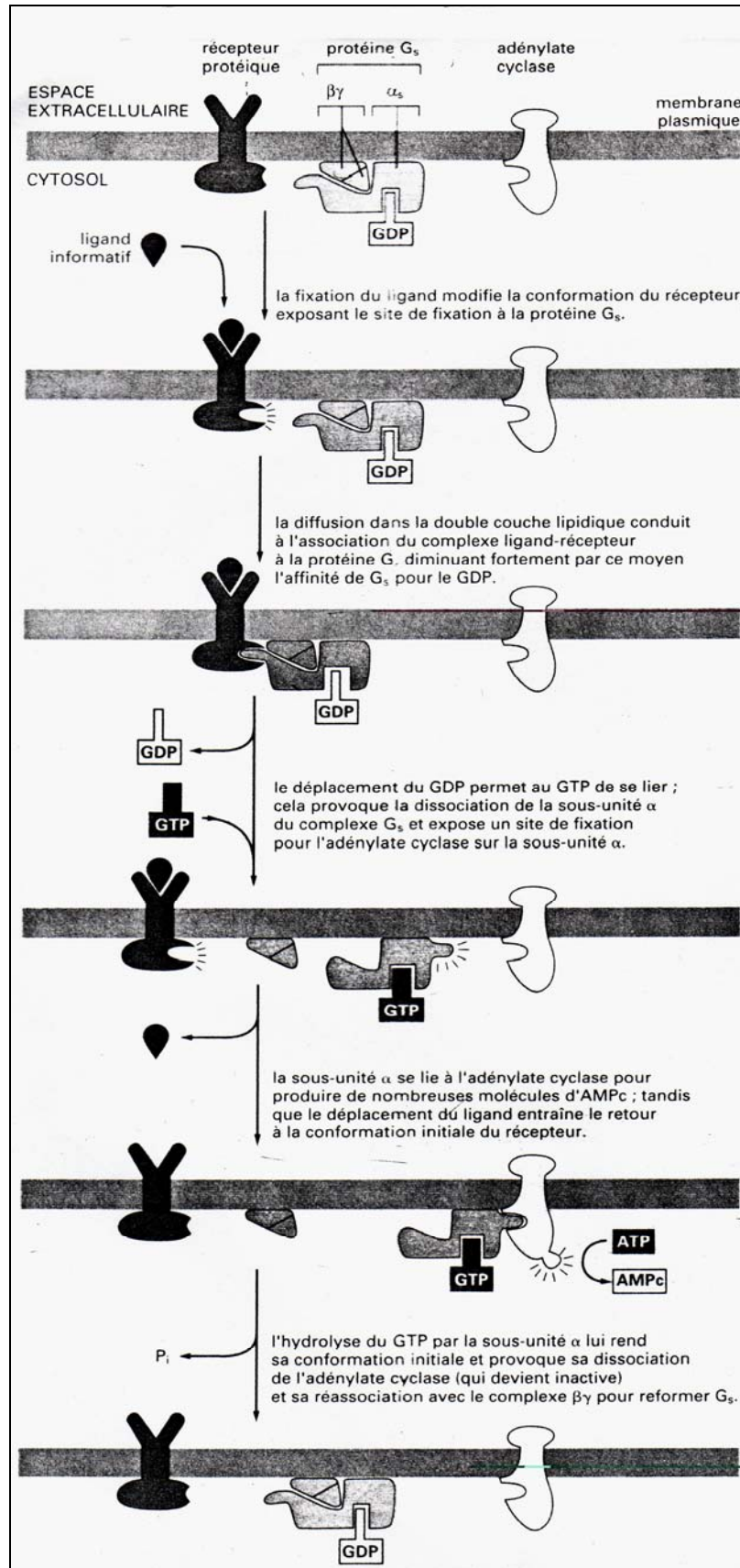
Cette capacité de réponse rapide à ces changements est due à la durée de vie courte de la forme active de α s : l'activité GTPase de α s est stimulée par sa liaison à l'adénylate cyclase, de telle sorte que le GTP lié est hydrolysé en GDP, rendant inactifs à la fois α s et l'adénylate cyclase. La protéine α s se réassocie ensuite avec $\beta\gamma$ pour reformer une molécule Gs inactive (1) (97).

Certains récepteurs diminuent la concentration en AMP cyclique en inhibant l'adénylate cyclase par l'intermédiaire d'une protéine G inhibitrice (Gi).

Cette protéine possède le même complexe $\beta\gamma$ que Gs, mais elle est dotée d'une sous-unité α différente (α i).

Lorsque le récepteur est activé, il se lie à Gi entraînant l'union de GTP à α i et la dissociation de cette dernière du complexe $\beta\gamma$. Les deux sous-unités α i et $\beta\gamma$ libérées contribueraient à l'inhibition de l'adénylate cyclase (1) (97).

Figure 29 : Modèle classique du couplage fonctionnel des récepteurs protéiques à l'adénylate cyclase via la protéine G stimulatrice, G_s (1).



La protéine α_i inhiberait lui probablement la cyclase, indirectement, alors que le complexe $\beta\gamma$ inhiberait la synthèse d'AMP cyclique de 2 façons :

- directement, en se liant à la cyclase elle-même,
- et indirectement, en se liant à toutes les sous unités α s libres dans la même cellule, les empêchant ainsi d'activer d'autres molécules d'adénylate cyclase (1) (97).

B.1.2- La propentofylline dynamise l'action de l'AMP cyclique

Cette action de la propentofylline *via* l'augmentation de l'AMP cyclique est réalisée avec l'inhibition directe de l'AMPc-phosphodiesterase par la propentofylline. Cette enzyme est responsable de la dégradation de l'AMPc à l'intérieur des cellules en adénosine 5'-monophosphate (5'-AMP).

L'AMPc catalyse la transformation de la protéine kinase A inactive en protéine kinase A active qui catalyse le transfert du groupement phosphate terminal de l'ATP sur des résidus sérine ou thréonine spécifiques de certaines protéines.

La propentofylline en accroissant le pool de protéine kinase active augmente l'activité cellulaire de l'ensemble de l'organisme.

Les substrats de la kinase A diffèrent d'un type cellulaire à l'autre, ce qui explique que les effets de l'AMP cyclique varient en fonction de la cellule cible (1) (49) (71).

B.1.3- Les actions biologiques de l'AMP cyclique diffèrent en fonction des substrats protéiques de la kinase A

L'AMP cyclique active la protéine kinase A et la spécificité des effets régulateurs de l'AMP cyclique réside dans les différents substrats protéiques de la kinase qui sont exprimés dans des cellules différentes.

Le foie par exemple est riche en phosphorylase kinase et glycogène synthétase, enzymes dont la régulation réciproque par phosphorylation liée à l'AMP cyclique contrôle le stockage et la libération des glucides.

L'AMP cyclique active la protéine kinase A qui phosphoryle 2 autres enzymes, la phosphorylase kinase, phosphorylant à son tour la glycogène phosphorylase. Cette phosphorylation active l'enzyme, qui peut alors détacher des résidus glucose de la molécule de glycogène. La seconde enzyme phosphorylée par la kinase A est la glycogène synthétase, qui effectue l'étape finale de la synthèse du glycogène à partir du glucose.

Cette phosphorylation inactive la glycogène synthétase et, de cette façon, arrête la synthèse de glycogène.

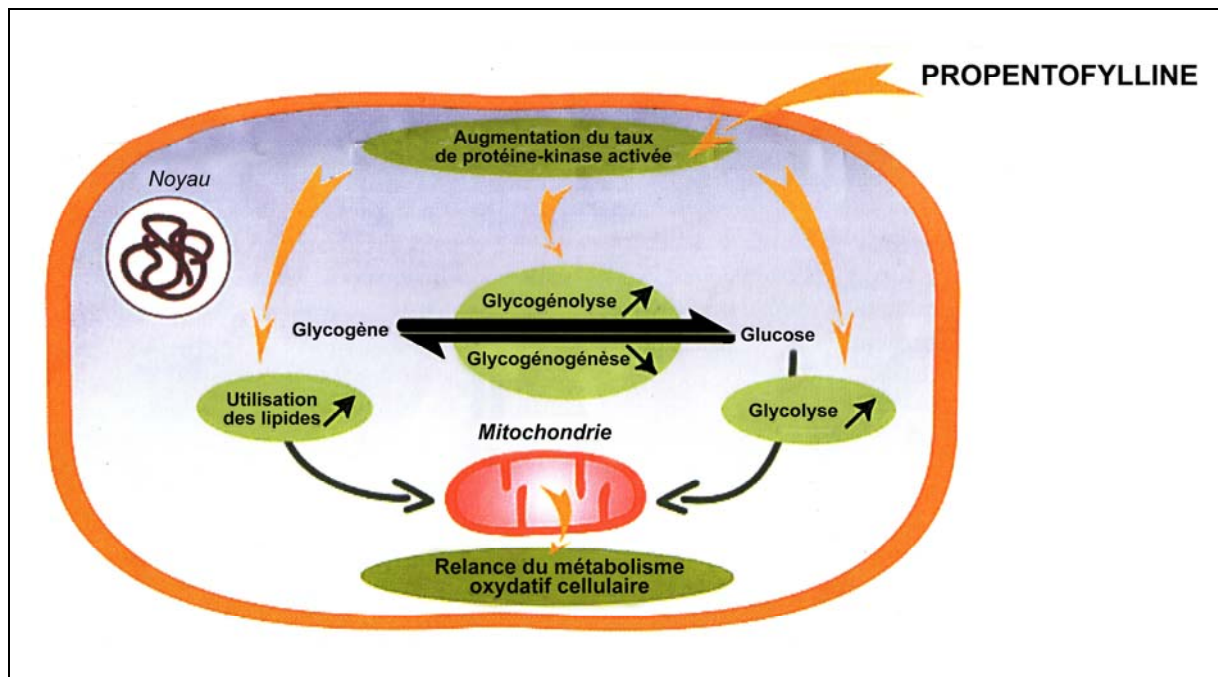
Grâce à cette cascade d'interactions, une augmentation de la concentration en AMP cyclique inhibe la synthèse du glycogène et stimule en même temps sa dégradation, augmentant ainsi la quantité de glucose disponible pour la cellule (figure 30).

Les adipocytes sont riches d'une lipase dont la phosphorylation liée à l'AMP cyclique sert d'intermédiaire pour la libération d'acides gras libres par le foie.

De façon similaire, la phosphorylation d'une kinase spécifique des chaînes légères de la myosine (ou MLCK) est impliquée dans la relaxation du muscle libre sous l'influence des amines béta-adrénomimétiques.

Cette action explique l'effet vasodilatateur et bronchodilatateur de la propentofylline (1) (53).

Figure 30 : Action de la Propentofylline sur l'activité cellulaire (49).



La stimulation du métabolisme énergétique et l'action sur le tissu nodal sont responsables des effets inotropes et chronotropes positifs de la propentofylline.

B.2- Inhibition de la dégradation du GMP cyclique par inhibition de la phosphodiesterase

La propentofylline inhibe aussi la cyclique guanosine monophosphate phosphodiesterase entraînant une augmentation de la concentration de GMP cyclique (GMPc), « second » messager impliqué dans la régulation de la fonction neuronale (72).

La GMPc agit en stimulant une protéine kinase G(53), homologue de la protéine kinase A. A la différence de l'AMPc, la GMPc a des rôles de transmission du signal qui n'ont été établis que dans quelques types de cellules (intestin, vaisseaux, plaquettes, cerveau, cartilage).

Une augmentation de la concentration de GMPc relaxe, par exemple, le muscle lisse vasculaire par un mécanisme dans lequel une kinase sert d'intermédiaire, et qui implique la phosphorylation de la kinase de la chaîne légère de la myosine (53).

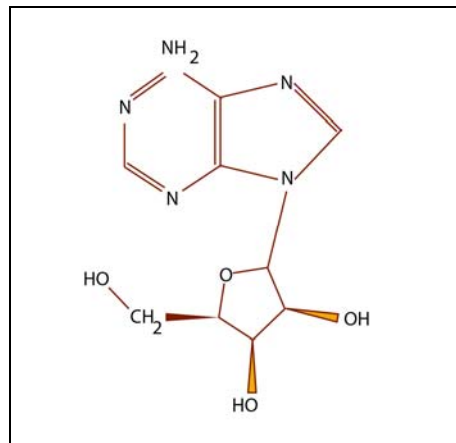
B.3- Inhibition de la recaptation de l'adénosine extracellulaire par la cellule

La propentofylline inhibe la recapture du neuromodulateur, l'adénosine entraînant une accumulation extracellulaire de cette molécule et la potentialisation de ces effets exercés par l'intermédiaire de ses récepteurs A2 et A1 (32) (77).

B.3.1- L'adénosine

L'adénosine est un nucléoside purique d'origine naturelle, produit par l'organisme à partir d'adénine et de ribose.

Figure 31 : Structure chimique de l'adénosine (20).



L'adénosine a une activité biologique propre. Elle est également précurseur d'autres molécules biologiquement actives. Elle est présente à la fois au niveau intracellulaire, et dans le liquide extracellulaire de la plupart des tissus (20).

B.3.2- Une large gamme d'actions

L'adénosine a un rôle bien connu de transport et de stockage de l'énergie dans les cellules, dû à ses liaisons phosphate fortement énergétiques ; l'adénosine triphosphate (ATP) est un dérivé essentiel de l'adénosine.

L'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) est un autre dérivé important, messenger intracellulaire essentiel dans la réponse des cellules aux messages extracellulaires.

L'adénosine présente également d'importants effets physiologiques propres, en interagissant avec des récepteurs spécifiques de la surface des cellules ou après transport à travers la membrane cellulaire.

Un effet intracellulaire important de l'adénosine est l'inhibition des phosphodiésterases, entraînant l'augmentation des taux d'AMPc.

Certaines terminaisons nerveuses utilisent l'adénosine comme neurotransmetteur.

L'adénosine est également capable d'agir comme neuromodulateur pour la dopamine et le glutamate (20).

B.3.2.1- Récepteurs de l'adénosine

Pour agir comme hormone ou neurotransmetteur, l'adénosine se lie à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Ces récepteurs diffèrent en type et en concentration selon les tissus et les espèces. Quatre sous-types de récepteurs sont identifiés : les récepteurs A1, A2A, A2B et A3 impliqués chacun dans le contrôle de réponses physiologiques différentes (20).

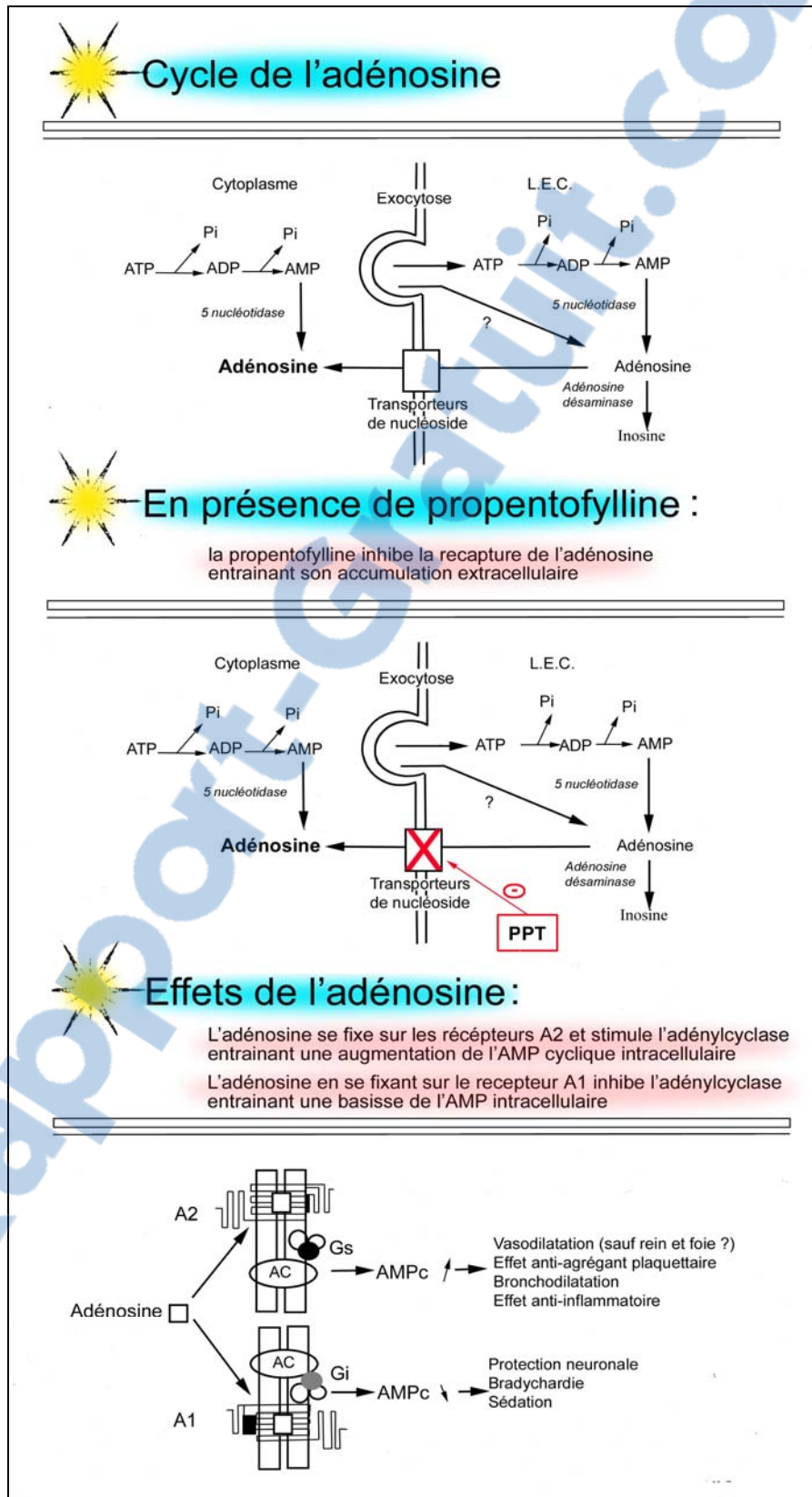
Le rôle physiologique des récepteurs A2B et A3 reste mal connu (72).

L'adénosine se fixe sur ses récepteurs et stimule l'adénylate cyclase entraînant soit une augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire s'il s'agit du récepteur A2 soit une diminution s'il s'agit du récepteur A1 (figure 32) (92).

La propentofylline possède une affinité 10 fois plus basse pour les récepteurs A2 que pour les A1 (68).

La propentofylline antagonise aussi faiblement et directement les récepteurs de l'adénosine A1 mais la conséquence clinique de cet effet reste obscure. Elle est par contre agoniste du récepteur A2 (72) (90).

Figure 32 : Cycle de l'adénosine en l'absence ou en présence de propentofylline et effets (33).
 (AC : adényl cyclase, ADP : adénosine diphosphate, AMP : adénosine monophosphate, ATP : adénosine triphosphate, Gi : protéine G inhibitrice, Gs : protéine G stimulatrice, LEC : liquide extracellulaire, PPT : propentofylline).



B.3.2.2- Rôles de l'adénosine dans les systèmes cardiovasculaire et respiratoire

Au sein du système nerveux autonome NANC (Non adrénérgique Non cholinérgique) et dont les médiateurs sont des dérivés puriques (ATP, adénosine), l'adénosine joue un rôle direct de relaxation des fibres musculaires lisses par action sur les récepteurs A_{2A}, provoquant une vasodilatation (21). L'effet vasodilatateur est renforcé par superposition des deux actions de la propentofylline.

L'effet anti-agrégant plaquettaire de l'adénosine sur les récepteurs A_{2A} des thrombocytes contribue également à l'amélioration de la circulation sanguine.

L'adénosine en agissant sur les récepteurs A₁ entraîne une bradycardie par diminution du taux d'AMP cyclique intracellulaire. En superposant ces deux actions la propentofylline reste tachycardisante mais toutefois beaucoup moins que la théophylline qui possède une action antagoniste forte des récepteurs A₁ (33).

L'adénosine par action sur les récepteurs A₂ entraîne une bronchodilatation. Cet effet est également renforcé par superposition des deux actions de la propentofylline.

L'adénosine est également impliquée dans le préconditionnement du cœur, processus selon lequel de courtes périodes d'ischémie sublétales contribuent à protéger le cœur contre d'autres ischémies-reperfusions cardiaques.

Pendant l'ischémie, les taux d'adénosine s'élèvent fortement par métabolisation de l'ATP, ce qui provoque une vasodilatation coronarienne. Il est donc possible que la potentialisation de l'adénosine protège le cœur pendant l'ischémie.

Enfin, l'adénosine agit comme modulateur de la stimulation cardiaque adrénérgique et noradrénérgique, et empêche ainsi une excitation orthosympathique excessive du cœur. C'est également un inhibiteur puissant des nœuds sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire (14) (15) (19) (22) (70) (91).

B.3.2.3- Rôles de l'adénosine dans le système nerveux central

Les récepteurs A₁ et A_{2A} ont été identifiés dans le système nerveux central, les récepteurs A₁ apparaissant modulateurs de l'activité des neurones et les récepteurs A₂ stimulants. Cependant, la prépondérance des récepteurs A₁ et la présence très discrète des récepteurs A_{2A} confèrent à l'adénosine un effet globalement inhibiteur sur le système nerveux central (24) (94).

L'adénosine est un neuroprotecteur direct en limitant les conséquences néfastes de l'ischémie et de l'inflammation chronique qui en résulte.

Son action se situe à plusieurs niveaux :

- L'adénosine en agissant sur les récepteurs A1 inhibe la libération de glutamate, molécule libérée par les neurones ischémiés, toxique pour les neurones avoisinants, et à l'origine d'une réaction en chaîne de mort neuronale. En effet, en inhibant la libération massive de glutamate, la propentofylline prévient l'accumulation de calcium intraneuronal responsable de la mort neuronale.
- L'adénosine par action sur A2 limite l'ensemble des processus de l'inflammation cérébrale que ce soit la multiplication des macrophages ou les conséquences nuisibles de leur activité (libération de cytokines et de radicaux libres).
- L'adénosine par action sur les récepteurs A2 stimule la synthèse et la sécrétion de NGF (Nerve growth factor) dans les astrocytes de souris. Le NGF est une substance neurotrophique endogène ayant un rôle important dans le maintien de la fonction neuronale.

Cette action permet de limiter la formation de plaque sénile.

L'effet neuromodulateur de l'adénosine sur le cerveau se traduit par un net effet inhibiteur de la décharge neuronale, probablement anticonvulsivant (33) (90).

C- Effets pharmacologiques de la propentofylline

C.1- Augmentation de la déformabilité des érythrocytes

La capacité naturelle des érythrocytes à se déformer disparaît dans bon nombre de situations cliniques et en particulier lors de vieillissement cellulaire ou lors de réduction du débit sanguin dans les capillaires. Ces états sont marqués par une accumulation d'acide lactique ou par une modification de l'entrée de calcium dans les globules rouges.

Les érythrocytes sont modifiés par les effets de la propentofylline. Leur capacité à se déformer est augmentée et donc leur passage à travers des capillaires est plus facile, la distribution d'oxygène aux muscles squelettiques et aux autres régions organiques est ainsi améliorée.

Il résulte, de l'augmentation de la capacité déformatoire des érythrocytes, une baisse de la viscosité du sang. Le mécanisme de la déformabilité érythrocytaire de la propentofylline est complexe et n'est pas parfaitement connu (6) (42) (97).

Il repose sur plusieurs théories.

C.1.1- La théorie de l'AMP cyclique

La propentofylline augmente la concentration intra-érythrocytaire en AMP cyclique transformant la kinase inactive en kinase active phosphorylant ainsi la spectrine. La spectrine phosphorylée permet de maintenir la forme biconcave du globule rouge.

C.1.2- La théorie du 2,3- DPG

Le globule rouge dépourvu de mitochondrie, donc de respiration cellulaire, à comme voie métabolique essentielle, la dégradation anaérobie du glucose par la voie d'EmbdenMeyerhoff.

Le cycle de Rapoport-Luebering, voie métabolique en dérivation sur la chaîne principale, permet en utilisant l'ATP produit par la voie d'EmbdenMeyerhoff de fournir en grande quantité du 2,3-DPG (42).

La propentofylline augmente la concentration de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) dans les érythrocytes. En effet, la propentofylline diminue la concentration de calcium dans les érythrocytes entraînant une augmentation de la métabolisation du glucose donc un accroissement de l'ATP et du 2,3-DPG (42).

La propentofylline améliore ainsi considérablement la capacité de relargage de l'oxygène par l'hémoglobine. En effet, l'augmentation de la concentration cellulaire de 2,3-DPG entraîne un abaissement du pH d'une part, responsable d'une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, donc d'une augmentation de sa libération et d'autre part, le 2,3-DPG se fixe sur l'hémoglobine réduite (42).

Cette liaison stabilise la désoxygénation de l'hémoglobine avec diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène ou avec l'augmentation d'un relargage d'oxygène au niveau tissulaire.

Le 2,3- DPG n'intervient pas uniquement dans le contrôle du relargage de l'oxygène. Il semble qu'il puisse diminuer l'affinité de la spectrine pour l'actine responsable d'une augmentation de la déformabilité.

Enfin, le 2,3-DPG pourrait augmenter le taux d'ATP entraînant secondairement une augmentation de la phosphorylation de la spectrine et donc une augmentation de la déformabilité (42) (54) (97).

C.1.3- La théorie de l'ATP

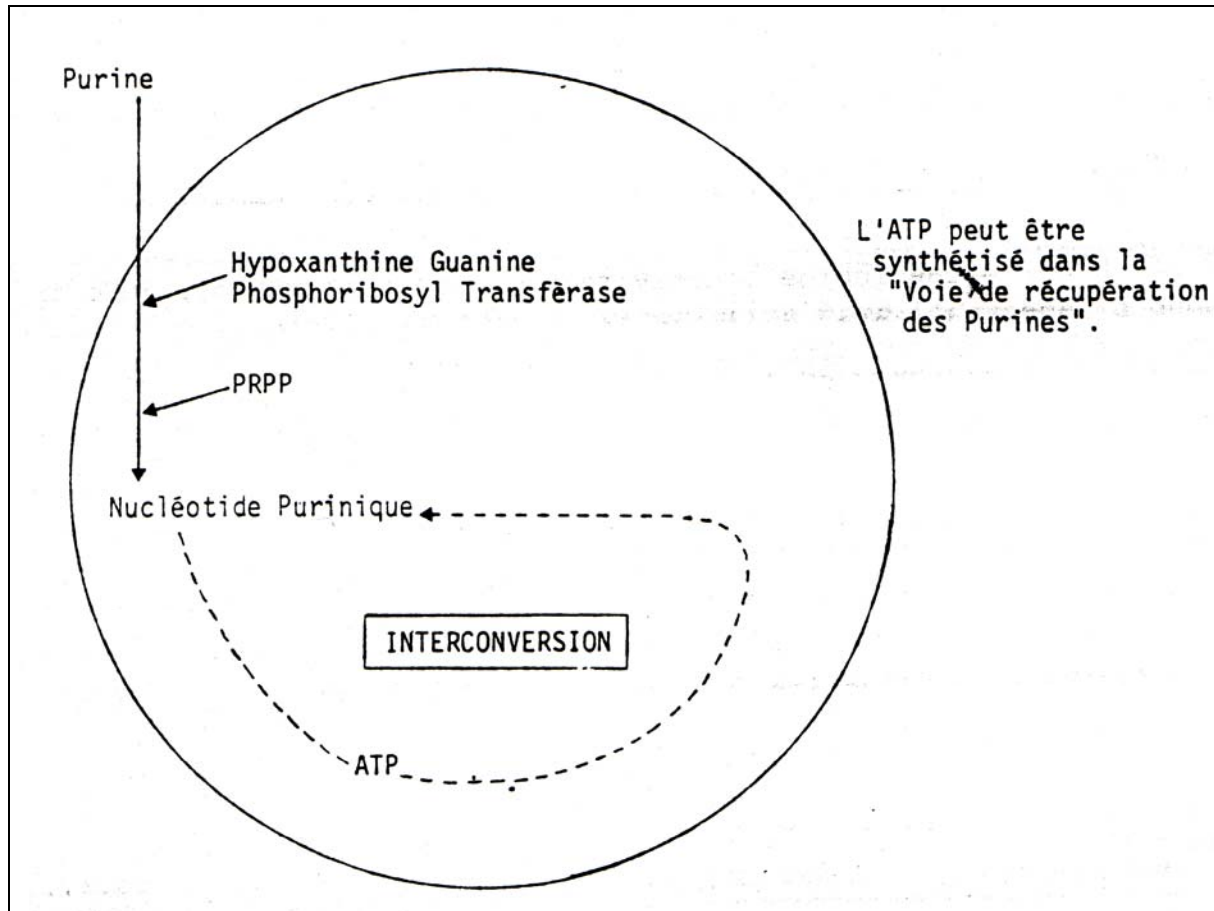
Les hématies ayant un taux d'ATP diminué présentent une réduction de leur déformabilité. De ce fait toute substance pouvant augmenter la concentration en ATP dans le globule rouge favorise sa déformabilité (41) (53). Ainsi, des expériences réalisées (42) (54) *in vitro* sous l'action de la pentoxifylline, un analogue de la propentofylline, montrent que le taux d'ATP et la déformabilité des hématies augmentent de façon statistiquement significative.

La phosphorylation de la spectrine est dépendante du taux d'ATP.

Le mécanisme responsable de l'augmentation de l'ATP intra-érythrocytaire serait lié à la transformation de la base purinique de la propentofylline en nucléotide adénylique par le biais du système (figure 33) :

- APRT (Adénine phosphoribosyl transférase),
- ou HGPRT (hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase) très riche dans le globule rouge,
- ainsi, la propentofylline et les purines circulantes pourraient être transformées et par interconversion aboutir à l'ATP (42) (54).

Figure 33 : Système HGPRT (hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase) dans le globule rouge (42).



C.1.4- La théorie du calcium

La déformabilité des globules rouges incubés dans une solution concentrée de CaCl_2 est améliorée après addition de pentoxifylline. Une élévation du calcium intra érythrocytaire même relativement modérée diminue la déformabilité du globule rouge. La pentoxifylline diminue l'entrée de calcium dans le globule rouge et plusieurs mécanismes tentent d'expliquer cette action. La pentoxifylline formerait un complexe avec les ions calciques, lié de façon réversible à la membrane du globule rouge, probablement dans la partie hydrophobe de celle-ci. Ainsi, en se complexant au niveau de la membrane, la pentoxifylline empêcherait l'entrée du calcium dans le globule rouge (42).

De plus, la pentoxifylline exercerait une action favorable sur la déformabilité érythrocytaire, en abaissant la sortie de potassium induite par le calcium grâce à une pompe ATPase.

En abaissant le calcium érythrocytaire, la pentoxifylline s'oppose aux réactions dépendantes du calcium. Inversement, elle lève l'inhibition exercée par le calcium sur certaines enzymes, notamment les protéines kinases membranaires, et entraîne une augmentation de la phosphorylation de certaines protéines (42).

Au delà de la phosphorylation des protéines membranaires, toutes les enzymes calcium dépendantes sont influencées par la pentoxyfilline. Ainsi, les phosphatases, les glutaminases responsables de la formation de complexes protéiques entravant la déformabilité, et les phospholipases manifestent une activité plus faible dès lors que la concentration en ions calciques est abaissée (42) (54).

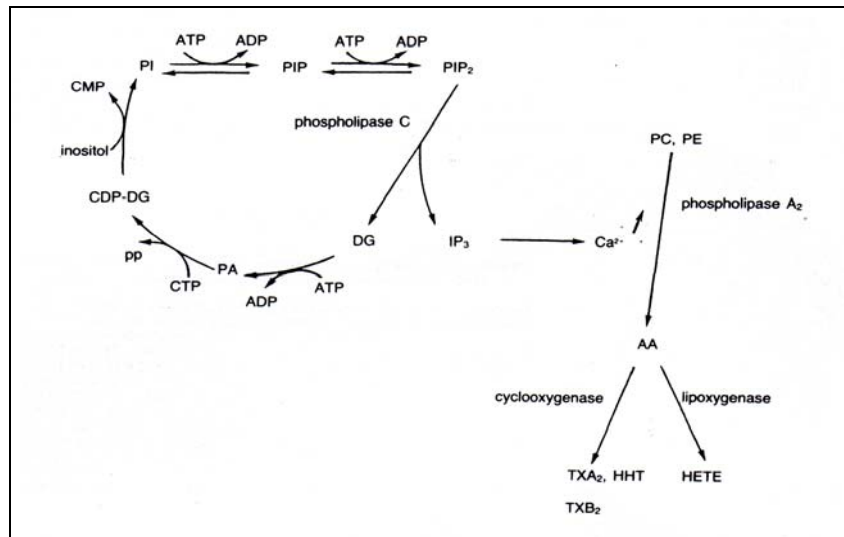
C.2- Action sur l'agrégation plaquettaire

La propentofylline présente un effet antithrombotique marqué.

C.2.1- Métabolisme de l'acide arachidonique dans les plaquettes

Figure 34 : Métabolisme des polyphosphoinositides, en relation avec la libération d'acide arachidonique des phospholipides (83).

(ADP: adénosine diphosphate, ATP: adénosine triphosphate, CDP: cytosine diphosphate, CMP: cytosine monophosphate, CTP: cytosine triphosphate, DG: diglycérine, HETE: 12-L-hydroxy-5,8,10,14-icosatetraénoïque acide, HHT: 12-L-hydroxy-5,8,10,heptadécatriénoïque acide, IP3: inositol 1,4,5 triphosphate, PA: acide phosphatidique, PC: phosphatidylcholine, PE: phosphatidylethanolamine, PI: phosphatidylinositol, PIP: phosphatidylinositol 4-phosphate, PIP2: phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, TXA2: thromboxane A2, TXB2: thromboxane B2)



La localisation du phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) et du phosphatidylinositol 4-phosphate (PIP) sur le feuillet interne de la membrane plasmique érythrocytaire les rend susceptibles de jouer un rôle important dans le maintien de la forme et de la viscosité, ainsi que dans la mobilité cellulaire.

La fixation de PIP₂ sur des récepteurs spécifiques correspond à l'activation de la phospholipase C générant deux seconds messagers, l'inositol 1,4,5-triphosphate capable de mobiliser le Ca²⁺ du réticulum endoplasmique et les diglycérides, activateurs de la protéine kinase C.

L'augmentation de Ca²⁺ cytosolique active la phospholipase A₂ qui libère l'acide arachidonique AA substrat de la cyclooxygénase et de la lipooxygénase (figure 34).

Le TXA₂ (thromboxane) provoque l'agrégation et la sécrétion des plaquettes et une vasoconstriction (6) (83) (97).

C.2.2- La propentofylline est un inhibiteur de la sérotonine et de l'ADP, agents induisant l'agrégation plaquettaire

Dans les plaquettes humaines, la propentofylline (10⁻³ M) après activation par la thrombine inhibe de 50% la sécrétion de sérotonine.

La thrombine stimule la phospholipase C spécifique du PIP₂ et la sérotonine renforce l'agrégation plaquettaire (83).

C.2.3- La propentofylline inhibe le métabolisme de l'acide arachidonique

Les plaquettes prémarquées avec du [14C] AA et stimulées par la thrombine subissant une préincubation de 15 minutes avec de la propentofylline (10⁻³M) présentent une inhibition de la formation des dérivés de la cyclooxygénase de 70% et le métabolite de la lipooxygénase décroît de 50%. Il n'y a pas d'accumulation de [14C] AA et l'inhibition se retrouve au niveau de l'hydrolyse des phosphatidylcholines et des phosphatidylinositols. L'inhibition des phospholipases A₂ et C est suspectée d'en être le mécanisme biochimique responsable (83) (84).

C.2.4- La propentofylline augmente le taux d'AMPc

En augmentant la concentration d'AMP cyclique qui contrôle l'entrée et l'accumulation de calcium dans les plaquettes, elle inhibe non seulement l'agrégation et la sécrétion induite par tous les stimuli, mais encore le changement de forme et l'adhésion aux surfaces.

L'augmentation de l'AMP cyclique de la propentofylline est liée d'une part à l'inhibition de la phosphodiesterase et d'autre part à la stimulation des récepteurs A₂ par l'adénosine. De plus, la propentofylline stimule le relargage de prostacyclines qui augmentent la concentration d'AMP cyclique par stimulation de l'adénylcyclase (86) (88).

C.2.5- Autres effets de la propentofylline

La propentofylline a également un effet fibrinolytique responsable également de la diminution de l'agrégation plaquettaire. Elle induit aussi la libération de substances inhibant l'agrégation plaquettaire en agissant sur les interactions existant entre le système des prostaglandines dans la paroi des vaisseaux et les plaquettes elles-mêmes

En marge de cet effet, la propentofylline inhibe *in vitro* la thrombine qui stimule l'agrégation plaquettaire chez l'homme.

Les effets anti agrégant plaquettaires de la propentofylline sont comparables à ceux de l'acide acétylsalicylique (97).

C.3- Effets cardiovasculaires

C.3.1- Accroissement du flux sanguin dans le myocarde

C.3.2- Accroissement de la densité des capillaires myocardiques

Des expériences sur des lapins recevant soit une solution saline (groupe témoin) soit des perfusions continues de propentofylline (57 μ moles /h) pendant un mois montrent un accroissement de la densité des capillaires cardiaques de 18% en moyenne. Dans ces expériences, la fréquence cardiaque, le rythme, le volume d'éjection systolique et la pression sanguine moyenne restent inchangés entre les deux groupes.

Cette augmentation de capillaires est plus importante dans les zones sous-endocardiales que dans les zones sous épocardiales (47).

La croissance des capillaires semble être stimulée par la vasodilatation induite par la propentofylline. Le mécanisme reliant l'augmentation du flux sanguin à la prolifération sanguine est mal déterminé.

Le flux sanguin augmenté entraîne une interaction plus fréquente des globules rouges avec les cellules endothéliales. Ces dernières endommagées déchargent des activateurs qui convertissent le plasminogène en plasmine, une enzyme protéolytique qui dissout la fibrine.

Il en résulte une dislocation de la membrane basale, les cellules endothéliales endommagées peuvent alors migrer à l'extérieur. Le système des microfilaments et microtubules, étendu, est désorganisé et représente le signal de l'activité mitotique favorisant la croissance des cellules endothéliales.

Cette augmentation de la densité des capillaires cardiaques entraîne une amélioration marquée de l'efficacité mécanique du muscle cardiaque (46) (47).

C.3.3- Réduction de la taille de l'infarctus du myocarde

Des expériences sur 2 groupes de chiens ayant subi une occlusion de l'artère coronaire pendant quatre vingt dix minutes et ayant été perfusés pendant cette période avec du sérum physiologique ou avec une solution de propentofylline (0.5 mg/kg plus 50 μ g/kg/min par voie IV) montrent une réduction de la taille de l'infarctus chez les chiens traités avec de la propentofylline (29).

La propentofylline, par son effet vasodilatateur coronaire et par la prévention de la chute de la pression de la perfusion coronaire par la stimulation cardiaque, améliore la fourniture sanguine aux régions ischémiques distales au point d'occlusion et permet ainsi de réduire la taille de l'infarctus cardiaque (29).

C.3.4- Effets chronotropes, inotropes positifs et antiarythmiques

La propentofylline exerce des effets inotropes et chronotropes positifs modérés et l'effet chronotrope positif est dose dépendant (6) (29) (45) (97). Ces effets inotrope et chronotrope positifs sont liés à l'augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire responsable de modifications des transferts calciques dans les fibres cardiaques et d'une stimulation du métabolisme énergétique.

Le volume systolique reste inchangé malgré l'effet inotrope positif probablement à cause des réductions de la pression et du volume de fin de diastole.

En résumé chez le chien, la propentofylline améliore de façon dose dépendante le débit cardiaque, sans augmentation du travail cardiaque et avec une très légère élévation de la fréquence. Elle réduit la résistance vasculaire périphérique mais ne cause aucun changement notable dans la pression sanguine ou alors seulement de légères diminutions chez le chien (29) (45).

Il y a de ce fait :

- augmentation de l'entrée d'ions calcium pendant le potentiel d'action entraînant une amélioration du couplage excitation contraction responsable de l'effet inotrope positif,
- activation du mécanisme de capture par le réticulum sarcoplasmique entraînant un relâchement plus rapide des fibres favorisant une activité mécanique plus rapide.

Des expériences avec occlusion de l'artère coronaire montrent également que l'interruption brutale du flux sanguin myocardique a entraîné une mortalité entre 70 et 90 % après occlusion alors que les animaux du lot propentofylline ont tous survécus.

Cette différence est à relier à l'effet antiarythmique (moins d'arythmie ventriculaire) de la propentofylline qui protège le cœur des troubles électriques observés dans le groupe perfusé au sérum physiologique (6) (16) (29) (45) (97).

L'effet antiarytmique de la propentofylline est liée à l'action de l'adénosine. Elle agit comme modulateur de la stimulation cardiaque adrénérgique et noradrénérgique et empêche ainsi une excitation orthosympathique excessive du cœur. Elle inhibe également les nœuds sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire (22) (70) (91).

C.3.5- Prévention des atteintes à l'intégrité de la membrane érythrocytaire de la propentofylline

La membrane érythrocytaire est perméable à la propentofylline. En raison de sa taille et de son caractère partiellement hydrophobe, il est vraisemblable que les échanges s'effectuent par simple diffusion passive à travers la bicouche lipidique.

L'action de la propentofylline ne consiste pas à restaurer les propriétés normales des érythrocytes endommagés en agissant directement sur la bicouche. Elle présente en fait une action préventive des atteintes à l'intégrité de la membrane érythrocytaire sous l'action de divers stress.

Cette protection pourrait s'exercer à plusieurs niveaux, notamment, par action sur les radicaux libres. En effet, des expériences ont montré que la propentofylline est un protecteur très efficace de l'hémolyse photo-induite des érythrocytes en présence de protoporphyrine (11).

C.4- Effets sur le système respiratoire

C.4.1- La propentofylline possède un effet bronchodilatateur puissant

Comme toutes les xanthines ou méthylxanthines tels que la théophylline ou l'aminophylline, la propentofylline a un effet bronchodilatateur puissant. Cet effet a été mis en évidence en mesurant chez le cobaye, le pourcentage d'inhibition des bronchospasmes provoqué par l'administration intraveineuse d'acétylcholine, d'histamine et de sérotonine, substances spasmogènes (figures 35 et 36).

Le pourcentage de réduction de l'effet bronchospastique par la propentofylline a été mesuré par rapport à l'effet de chaque substance utilisée seule.

La propentofylline montre un puissant effet bronchodilatateur dès la dose de 3 mg/kg (21).

Figure 35 : Effet de la propentofylline sur l'inhibition de bronchospasmes provoqués chez le cobaye par l'acétylcholine (21).

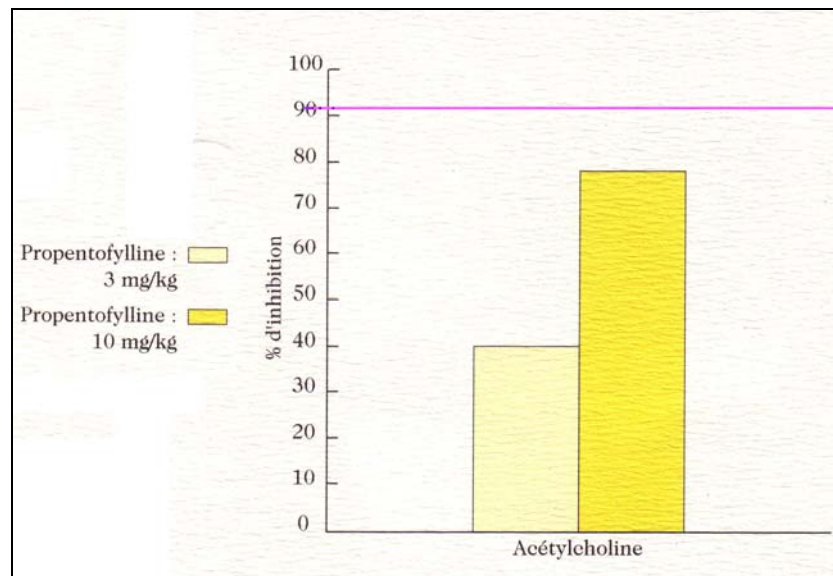
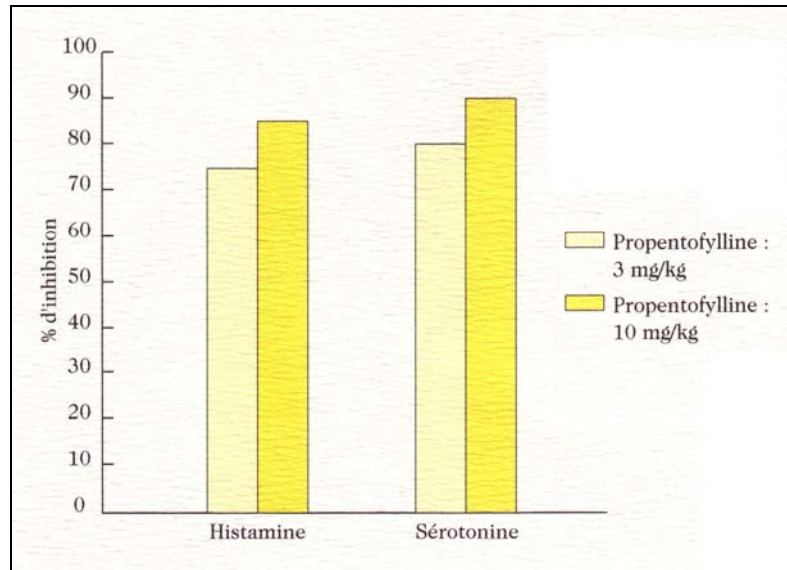


Figure 36 : Effet de la propentofylline sur l'inhibition de bronchospasmes provoqués chez le cobaye par l'histamine ou la sérotonine (21).



C.4.2- L'action bronchodilatatrice de la propentofylline est liée à son action inhibitrice sur les phosphodiesterases

En inhibant les phosphodiesterases de type III et IV situées dans les muscles lisses bronchiques, la propentofylline entraîne une bronchodilatation par myorelaxation bronchique (40).

C.4.3- L'action bronchodilatatrice de la propentofylline est renforcée par l'action de l'adénosine

Contrairement à la théophylline qui est antagoniste de l'adénosine, la propentofylline en augmentant l'adénosine extracellulaire et par action sur les récepteurs A₂ bronchiques présente un effet bronchodilatateur renforcé (40).

En conclusion, la propentofylline par son action bronchique, facilite la respiration pulmonaire. Elle permet ainsi, renforcée par son action rhéologique (vasodilatation, déformabilité des globules rouges, antiagrégant plaquettaire), une meilleure distribution de l'oxygène à tous les tissus.

C.5- Effets sur le système nerveux central

C.5.1- Changements liés au vieillissement dans le système nerveux central du chien. Similitudes avec la maladie d'Alzheimer

Au cours des 7 dernières années, un syndrome similaire à la maladie d'Alzheimer a été décrit chez les chiens et les chats âgés. Ce syndrome est désigné sous le terme de dysfonctionnement cognitif et se caractérise par une diminution progressive de l'activité, de l'énergie, de l'enthousiasme, de l'envie de jouer, de la qualité de la relation avec les maîtres, ainsi que de modifications des habitudes de sommeil, perte des habitudes d'exercice, désorientation, comportements compulsifs,...

La prévalence du dysfonctionnement cognitif chez les chiens âgés est très élevée. Lors d'études réalisées à l'université de Davis, des symptômes de incapacité cognitive ont été décelés chez 32% des chiens âgés de plus de onze ans et chez 100% de ceux de plus de seize ans. Chez l'homme, environ 1 à 3 % des personnes âgées de soixante à soixante dix ans sont atteintes par la maladie d'Alzheimer et cette prévalence peut s'élever à 47 % chez les personnes de plus de quatre vingt ans. Le diagnostic différentiel de dysfonctionnement cognitif peut être établi chez le chien ou le chat de plus de huit ans qui présente l'un des symptômes décrits précédemment. Comme pour la maladie d'Alzheimer, il s'agit d'un diagnostic d'exclusion.

Un grand nombre de changements dégénératifs du système nerveux central décrits chez l'homme surviennent également chez le chien et le chat. Ainsi, chez le chien, des dépôts de bêta-amyloïdes apparaissent dans les neurones, donnant à terme, naissance à des plaques séniles : lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer chez l'homme. Chez le chien âgé, des dépôts de lipofuscine apparaissent également, ainsi que des changements vasculaires cérébraux et une dilatation des ventricules cérébraux. Cependant, l'une des modifications caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, la formation de nœuds neurofibrillaires n'apparaît pas. Ces différentes caractéristiques font du chien un modèle animal de grand intérêt pour l'étude des pathologies cérébrales de la sénilité, particulièrement pour l'étude de l'implication des dépôts bêta-amyloïdes dans les changements intervenant dans l'apprentissage, la mémoire et les fonctions cognitives en général (7).

C.5.2- La propentofylline améliore la circulation sanguine cérébrale

Chez l'homme, plus de 40% des patients souffrant de maladies cérébrovasculaires montrent une augmentation de la viscosité du sang liée à la diminution de la déformabilité des globules rouges et à l'augmentation de leur agrégation.

Comme pour les expériences sur le cœur, Hudlicka et al. (45) en utilisant des microsphères marquées, ont montré une augmentation du flux sanguin dans le cerveau et secondairement une diminution de la résistance cérébro vasculaire.

La propentofylline augmente aussi la densité des capillaires cérébraux.

Ainsi, l'amélioration du flux sanguin dans les capillaires, l'augmentation du débit cardiaque aboutissent à une augmentation de la quantité de sang atteignant le système nerveux central. Une vasodilatation périphérique qui améliore l'apport de sang aux régions périphériques, la meilleure capacité de l'hémoglobine à transporter et à relarguer l'oxygène, par le biais de l'accroissement de la quantité de 2,3 DPG, l'augmentation des capillaires cérébraux et de la déformabilité des globules rouges, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et enfin la meilleure solubilité dans les lipides augmentant la vitesse de passage à travers la barrière hémato-méningée sont les raisons pour lesquelles la propentofylline augmente significativement l'irrigation du système nerveux central. Des effets cliniques importants sont ainsi observés avec la propentofylline (7) (45) (72) (87) (97).

C.5.3- La propentofylline inhibe la production de radicaux libres dans la microglie

Les cellules neuronales dans le système nerveux central sont régulées par des cellules gliales environnantes tels que les astrocytes et les microglies. Lors d'états pathologiques comme un infarctus cérébral, ou une maladie d'Alzheimer, il a été démontré que ces cellules envahissent le cerveau spécialement dans la zone de perturbation de la barrière sanguine cérébrale.

Ces cellules microgliales activées produisent et relarguent ensuite des substances potentiellement toxiques comme les cytokines, les protéases, les radicaux libres pouvant produire des dommages neuronaux lors d'ischémie et sont à la base du processus de développement de démence.

Des travaux sur des rats ont montré que la propentofylline à 50 $\mu\text{mol/litre}$ atténue significativement la libération (induite par injection de concanavaleine A) de radicaux libres actifs oxygénés par les macrophages péritonéaux et les cellules microgliales (72). Les radicaux libres sont des molécules oxydantes, en particulier pour les lipides membranaires, en quantité particulièrement importante lors d'états pathologiques dans le cerveau. La propentofylline limite ainsi l'oxydation des lipides cérébraux.

La propentofylline inhibe de façon dose dépendante la prolifération des cellules microgliales des cerveaux de rats *in vitro*.

Des travaux sur des gerbilles montrent également une activation et une hypertrophie des astrocytes de la microglie, deux jours après une ischémie provoquée.

Mais l'administration intrapéritonéale de 10 mg/kg/j de propentofylline, à des gerbilles 24 heures après une ischémie expérimentale, a réduit significativement l'activation des cellules microgliales (72).

La propentofylline peut également diminuer de façon significative la libération d'IL1 et d'IL6 par les cellules sanguines humaines mononuclées et la libération de $\text{TNF}\alpha$ venant des cellules sanguines mononuclées périphériques.

IL1, IL6 et $\text{TNF}\alpha$ sont des cytokines impliquées dans les phénomènes inflammatoires de dénervation et démyélinisation (69) (72).

La propentofylline modère ainsi les phénomènes de l'inflammation chronique impliquée dans le cadre du vieillissement cérébral (68) (69) (72) (90).

C.5.4- La propentofylline inhibe la formation de plaques séniles

Les plaques séniles sont des formations arrondies extraneuronales. Elles ont souvent un aspect de cocarde avec un noyau central amorphe amyloïde et une couronne périphérique faite d'un enchevêtrement de prolongements dendritiques, en voie de dégénérescence, entourés par une réaction gliale astrocytaire.

Ces plaques séniles sont plus nombreuses à la superficie du cortex. Le centre amyloïde est constitué d'un enchevêtrement de filaments rectilignes formant la substance amyloïde. Il s'agit d'un peptide (protéine β amyloïde) de quarante ou quarante deux acides aminés dérivant d'une protéine transmembranaire de 695 à 770 acides aminés, précurseur de la protéine amyloïde (APP).

Lors de la maladie d'Alzheimer les cellules microgliales sont activées provoquant une réaction immunitaire au cours de laquelle s'expriment une bonne centaine de molécules (cytokines, $IL1$, radicaux libres...) à l'origine de la formation des plaques séniles.

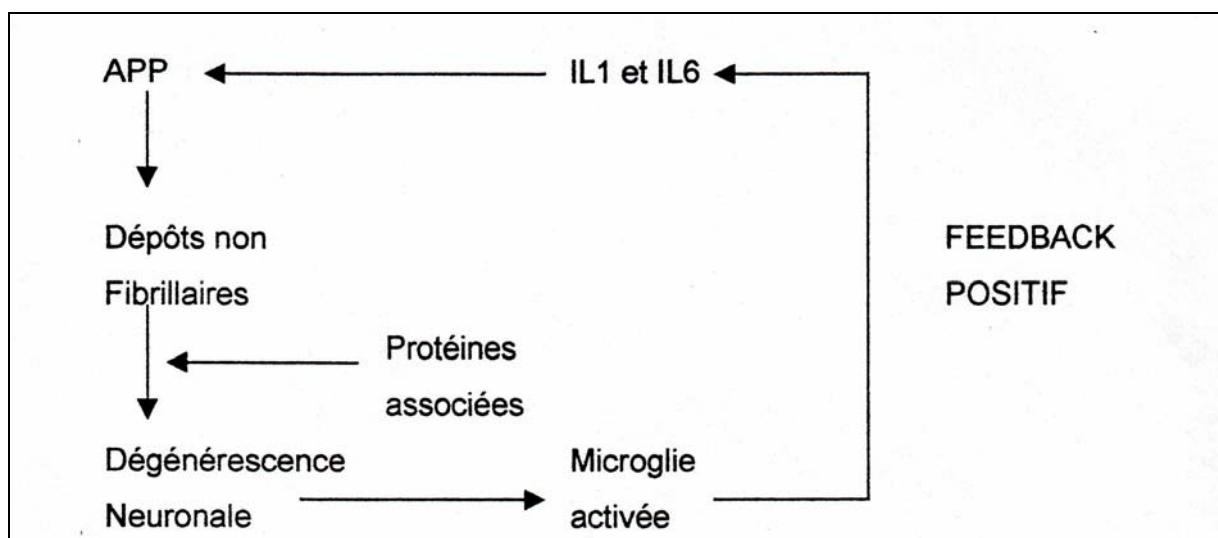
In vitro, il a été mis en évidence que les radicaux libres produits par les macrophages oxydent la partie terminale de la chaîne d'acides aminés des protéines précurseurs de la protéine β -amyloïde. Cette oxydation induit une formation de plaques séniles.

Il en résulte un cercle vicieux dans lequel les dépôts amyloïdes stimulent l'action de la microglie, entraînant une excitation des neurones et cellules gliales qui fabriquent d'avantage d'APP et de β amyloïde (figure 37) (21) (49) (90).

La propentofylline en inhibant l'activation des cellules microgliales limite la production de plaques séniles.

Figure 37 : Mécanismes inflammatoires qui seraient impliqués dans la cascade amyloïde dans la maladie d'Alzheimer (d'après Viewpoint (90)).

(APP : précurseur de la protéine amyloïde, $IL1$ et $IL6$: interleukine 1 et 6, les protéines associées β et A4 sont impliquées dans le phénomène d'agrégation du peptide β -amyloïde)



C.5.5- La propentofylline protège de la mort neuronale consécutive à une ischémie cérébrale

Des expériences sur des rats subissant une ischémie induite par une occlusion de l'artère cérébrale moyenne, montrent que l'administration 5 minutes après l'ischémie d'une perfusion intra-veineuse pendant 24 heures de propentofylline à la posologie de 0,1 mg/kg/min a réduit le volume de l'infarctus cérébral par 39% en comparaison avec les animaux traités par une solution saline.

Ce résultat est essentiellement le fait de l'action agoniste de la propentofylline vis-à-vis de l'adénosine (54). En effet, l'adénosine inhibe la libération de glutamate, molécule libérée par les neurones ischémiés et toxique pour les neurones avoisinants à l'origine d'une mort neuronale en chaîne.

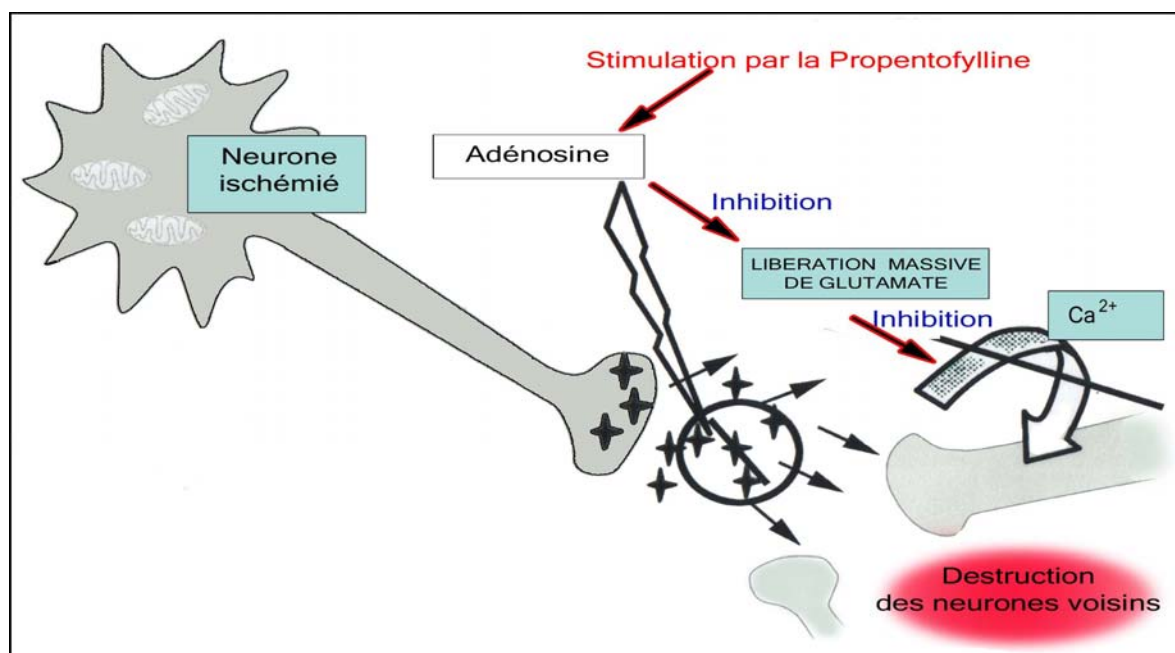
L'atténuation de la libération du glutamate induite par ischémie a été démontrée sur la gerbille et chez le rat après administration intrapéritonéale de propentofylline (10 et 20 mg/kg respectivement).

En inhibant la libération massive du glutamate, la propentofylline prévient l'accumulation intraneuronale de calcium responsable de la mort neuronale (figure 38) (72).

Une administration intrapéritonéale unique de propentofylline 20 mg/kg prévient également la perte des récepteurs muscariniques M1 observés 14 jours après une ischémie transitoire dans l'hippocampe des gerbilles (72).

Figure 38 : Propentofylline et extension de l'ischémie cérébrale (49).

(La propentofylline protège de la mort neuronale en chaîne par augmentation de la concentration extracellulaire d'adénosine assurant une inhibition de la libération massive de glutamate et par voie de conséquence une inhibition de l'accumulation de calcium intraneuronale responsable de la mort des neurones voisins)



C.5.6- La propentofylline stimule la synthèse et la sécrétion de NGF

Le facteur de croissance des neurones (NGF) est une substance neurotrophique endogène impliquée dans la survie de tous types de neurones.

L'injection continue d'anticorps NGF monoclonaux dans le septum de rats produit une dégradation de leur mémoire. La propentofylline, 10 ou 25mg/kg prévient leur dysfonctionnement cholinergique, leur baisse des capacités d'apprentissage et leur perte de mémoire. (72) (90).

Des expériences sur des cellules astrogliales de souris montrent que la propentofylline de 0,1 à 3 mmol/l produit une augmentation par 10 de la synthèse et de la sécrétion du NGF.

Le vieillissement est accompagné d'une diminution du taux de NGF et l'administration orale de propentofylline, 10 ou 25 mg/kg pendant 21 jours a amélioré cette baisse dans le cortex frontal et pariétal de rats âgés (72) (90).

Grâce à ces multiples actions cérébrales, la propentofylline constitue à l'heure actuelle l'un des espoirs majeurs dans le traitement de la maladie d'Alzheimer chez l'homme.

C.6- Action musculaire squelettique

C.6.1- Augmentation du flux sanguin au niveau de la musculature squelettique

Hudlicka et al. (45)(47) comme pour le cœur et le cerveau ont montré que la propentofylline entraînent une augmentation dose dépendante du flux sanguin dans le muscle squelettique avec secondairement une diminution de la résistance périphérique (45) (47).

C.6.2- Augmentation de la densité des capillaires au niveau de la musculature squelettique

Des expériences sur un muscle squelettique (extensor digitorum longus) de rats montrent que la propentofylline augmente la densité capillaire (47) (96).

D- Pharmacologie de la propentofylline

D.1- Pharmacocinétique de la propentofylline

La propentofylline est rapidement absorbée après une administration orale. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 15 minutes suivi par une rapide élimination du plasma avec une demi vie légèrement supérieure à 1 heure chez le chien. La propentofylline subit une intense biotransformation lors du premier passage hépatique qui résulte en une biodisponibilité de 30% de la molécule initiale.

La propentofylline est métabolisée en nombreux métabolites dont les principaux sont deux métabolites acides A 802751 et A 802831 jouant une contribution à l'action pharmacologique. Le système hépatique enzymatique responsable de son élimination est le système mitochondrial P-450. La biodégradation se fait par des réactions d'oxydation, dans le foie et les érythrocytes. Postérieurement, 80-90% des 2 métabolites sont éliminés par le rein. Le reste est éliminé par les fèces et les poumons.

La propentofylline non transformée est distribuée à l'ensemble des tissus de manière importante indiquée par la valeur élevée du volume de distribution (36,4 +/- 7,6 litres).

Une étude sur des rats après une administration orale de propentofylline radioactive montre que les plus hauts niveaux de radioactivité sont trouvés à la fois à 30 minutes et 6 heures dans le foie, le rein, la vessie et le système gastro-intestinal après l'administration. Ces organes sont liés à l'élimination biliaire et urinaire de la molécule. De très petites quantités de radioactivité sont retrouvées dans le cerveau probablement lié à la molécule de propentofylline inchangée ou de ses métabolites hydroxylés plutôt que de ces métabolites acides.

Malgré l'élimination rénale, l'existence d'une insuffisance rénale ne justifie pas, en général, l'ajustement de la posologie pour les patients traités avec des méthylxanthines.

La propentofylline passe la barrière hémato-méningée et entraîne de nombreuses actions. Suivant une administration orale chez des rats, la molécule traverse la barrière placentaire et est détectée dans les fœtus à 14 et 18 jours de gestation. Les niveaux observés dans le fœtus, le liquide amniotique et le placenta sont équivalents à celui du sang maternel et suivent les mêmes variations.

Lors d'administrations chroniques seul le rein montre une augmentation légère de la radioactivité après 7, 14 et 21 jours d'administration (6) (61) (62) (93) (97). La propentofylline et ses métabolites s'accumulent donc de façon minime et exclusivement dans le rein.

D.2- Tolérance de la propentofylline

Des études menées sur la toxicité aiguë chez le cochon et la souris ont montré que la dose maximale tolérée ne devait pas dépasser 500-1000 mg/kg poids. La LD 50 est de 860 mg/kg chez les cochons et de 1540 mg/kg chez les souris.

Chez le chien, la dose maximale tolérée après une administration orale est de 180 mg/kg. Les phénomènes d'intolérance concernent le système nerveux central, le système respiratoire et la circulation.

La toxicité au long terme a été étudiée chez le chien avec des doses de 20 et de 50 mg/kg/j. Ces doses ont été bien tolérées sans qu'aucun type de réaction indésirable ne soit décelé. Des doses de 80 mg/kg ont entraîné des vomissements et des purpuras visibles dans les muqueuses.

Quand des doses de 250 à 320 mg/kg sont administrées, l'assimilation de la nourriture et le gain de poids sont altérés et occasionnellement des vomissements peuvent être induits. Bien que ces très hautes doses aient des effets secondaires, elles ne peuvent être en corrélation avec d'autres changements des paramètres cliniques ou des analyses physicochimiques (6) (97).

D.3- Posologie de la propentofylline

Chez le chien, la posologie est de 6 à 10 mg/kg/12h par voie orale.

Vendue sous forme de comprimés à 50 ou 100 mg administrables soit à jeun avec de l'eau soit avec de la nourriture. Toutefois, il a été démontré que l'absorption et le degré d'efficacité de la molécule étaient plus importants lors d'une administration à jeun : dans ces conditions, les concentrations plasmatiques atteintes par le principe actif sont significativement plus importantes.

Il est, de ce fait, recommandé d'administrer la propentofylline au moins trente minutes avant les repas.

D.4- Contre-indications et précautions d'emploi

Comme la toxicité aiguë et chronique de la propentofylline est minimale, sous des conditions normales d'utilisation, il s'avère très difficile d'en trouver des manifestations. Malgré ces considérations générales, il est important d'insister sur le fait qu'un petit nombre de patients peuvent présenter une réaction allergique à toutes les xanthines en général et à la propentofylline en particulier.

Lors de maladies cardiaques sévères ou respiratoires, lors d'hypotension ou d'hypertension, son utilisation clinique doit être accompagnée d'examen réguliers et fréquents afin de détecter toutes réactions anormales.

Les liaisons de la propentofylline aux protéines plasmatiques étant faibles, les médicaments susceptibles de la déplacer doivent être observés avec vigilance, il en va de même des conditions d'hypoprotéinémie puisque générant elles aussi des situations à haut risque. Inversement, nous devons toujours avoir à l'esprit la métabolisation hépatique des xanthines et la possible interférence de ce métabolisme avec d'autres médicaments.

La propentofylline peut potentialiser les effets cliniques et événements indésirables lorsqu'ils sont combinés avec d'autres xanthines, des antihypertenseurs, des vasodilatateurs périphériques, des substances antidiabétiques et anticoagulantes (6) (97).

D.5- Evénements indésirables

Des nausées, vomissements, diarrhée, flatulence, anorexie, confusion, nervosité ou hyperexcitabilité peuvent être rencontrés. Des arythmies cardiaques, hémorragies, hypotension, tachycardie, convulsions, agitations, tremblements coma et somnolence peuvent être parfois observés en cas de surdosage (6) (97).

En conclusion, la propentofylline est indiquée dans le traitement des troubles liés au vieillissement que sont l'apathie, l'intolérance à l'effort et le manque de résistance. Elle augmente l'ardeur à l'exercice, la résistance à l'effort et améliore le comportement du vieux chien en le rendant plus actif et plus vif.

Dans une dernière partie, nous allons détailler les résultats de notre étude sur la tolérance de l'administration concomitante de la propentofylline, du ramipril et du furosémide chez des chiens insuffisants cardiaques de stade II à III (classification NHYA).

PARTIE EXPERIMENTALE

I- Protocole expérimental

Les chiens souffrant d'insuffisance cardiaque traités par des IECA sont généralement âgés et présentent des signes cliniques pouvant être améliorés par la propentofylline.

Le but de cette étude a été d'évaluer la sécurité de l'administration simultanée du ramipril, du furosémide et de la propentofylline par un essai multicentrique, randomisé et en double aveugle.

Elle a été conduite dans 4 cliniques privées en France et dans les écoles vétérinaires de Toulouse et d'Alfort par 8 investigateurs (tableau 3).

Tableau 3 : Différents sites d'expérimentation et numéro d'étude correspondant.

Investigateur	Numéro d'étude	Site
Dr. Pierre-Jean Thollot	V-0123-0304	110, Avenue Pierre Dumont 69290 Craponne
Dr. Laurent Guilbaud	V-0123-0305	Clinique Vétérinaire des Arcades 97, Boulevard Louis Blanc 69400 Villefranche sur Saône
Dr. Jean-Philippe Jaudon	V-0123-0306	Clinique Veterinaire des Etanges La Tuilerie 01330 Villars des Dombes
Pr. Dr. Valérie Chetboul Frédérique Lafolie, thésarde	V-0123-0307	École Nationale Vétérinaire d'Alfort U.P. Médecine Unité de Cardiologie d'Alfort 7, Avenue du Général de Gaulle 94704 Maisons Alfort Cedex
Pr. Dr. Jean-Luc Cadoré S. Marie	V-0123-0308	École Nationale Vétérinaire de Lyon Médecine interne des carnivores domestiques 1, Avenue Bourgelat 69280 Marcy-l'Étoile
Dr. Jean-François Rousselot	V-0123-0309	Clinique Vétérinaire 42, Route de Chartres 78190 Trappes

L'étude a été conduite sur 2 groupes de chiens : ceux avec une insuffisance cardiaque de grade II ou III selon la classification NYHA et ceux avec une insuffisance cardiaque de grade II ou III accompagnée d'un collapsus trachéal.

Chaque groupe de chiens a reçu pendant une période de stabilisation de 3 semaines le ramipril et le furosémide. Ensuite, pendant 4 semaines, les chiens ont reçu en plus de l'association ramipril furosémide un traitement A ou B correspondant respectivement soit à la propentofylline soit au placebo.

L'attribution de la lettre A ou B a été déterminée de façon aléatoire et le contenu du traitement A ou B n'était ni connu des propriétaires de chiens ni des investigateurs, ni du moniteur de l'étude (Dr Petra Koch).

A- Sélection des animaux

Les chiens ont été recrutés lors de la consultation à l'ENVA ou l'ENVT ou chez les praticiens participant au protocole.

A.1- Critères d'inclusion

Tout chien présentant une insuffisance cardiaque faible à modérée correspondant au grade II et III pouvait être inclus quels que soient sa race, son âge, son sexe, son poids et quelle que soit l'origine de son ICC (insuffisance cardiaque congestive).

A.2- Critères d'exclusion

A.2.1- Critères d'exclusion en préadmission

- Les chiens de l'étude ne devaient pas présenter une insuffisance cardiaque de degré I ou IV.
- Les chiens ne devaient pas être utilisés pour l'élevage.
- Les chiennes gestantes ou allaitantes ne pouvaient être admises dans l'étude.
- Les chiens ne devaient pas présenter une des affections suivantes :
 - une insuffisance hépatique sévère indiquée par une augmentation des SGPT ou des PAL égale ou trois fois supérieure aux valeurs de référence,
 - une insuffisance rénale incluant une IRC et/ou une valeur de la créatinémie supérieure à 25mg/L,
 - une hypovolémie, une hypokaliémie et une hyponatrémie,
 - une douleur orthopédique,
 - autres affections nécessitant un traitement concomitant (par exemple épilepsie, diabète) pendant toute la durée de l'étude.

- Les chiens ne devaient pas avoir été traités avec une des classes pharmaceutiques suivantes durant les deux dernières semaines précédant le début de l'étude ou ne devaient pas avoir besoin d'une ou de plusieurs de ces mêmes classes pendant l'étude :
 - AINS,
 - corticoïdes,
 - glycosides cardiaques ou autres inotropes positifs,
 - autres diurétiques que le furosémide à une posologie quotidienne de 1 à 3 mg/kg,
 - vasodilatateurs (hydralazine, prazosine),
 - inhibiteurs calciques,
 - bêtabloquants,
 - antibiotiques parentéraux ou autres anti-infectieux.

dérivés des xanthines autres que la propentofylline (exemple : théophylline, antitussifs),

 - bronchodilatateurs.

A.2.2- Critères d'exclusion après admission

- affections contre-indiquant l'utilisation d'un des médicaments de l'étude.
- affections nécessitant l'administration de médicaments figurant dans la liste ci-dessus.
- refus du protocole par les propriétaires.

L'investigateur pouvait exclure un chien si la poursuite de l'étude présentait un risque pour l'animal. Dans ce cas, il devait remplir le formulaire : «terminaison de l'étude».

Trois chiens ont été exclus de l'étude pendant la période de stabilisation :

- deux chiens ont présenté des symptômes cliniques contre-indiquant la poursuite de l'étude,
- un chien par suite du retrait du consentement du propriétaire.

A.3- Premier examen avant inclusion

Le premier examen servait à déterminer si l'animal pouvait ou non être inclus dans l'étude.

A.3.1- Anamnèse

Les propriétaires ont été interrogés sur leur motif de consultation, l'ancienneté des signes cliniques ainsi que sur les traitements antérieurs administrés dans les deux semaines avant l'examen.

A.3.2- Examen clinique

Le poids, la température rectale, l'état d'embonpoint, le degré de déshydratation, le degré d'activité, la tolérance à l'effort et le niveau de vigilance ont d'abord été déterminés lors de l'examen général. Ensuite, l'examen portait sur la peau, les noeuds lymphatiques et les différents systèmes : gastro-intestinal, uro-génital, bêtabloquants et plus particulièrement le système cardio-respiratoire (en insistant sur l'auscultation cardiaque et respiratoire).

A.3.3- Examens complémentaires

- Un électrocardiogramme (ECG) a été réalisé. La fréquence cardiaque, la nature et la présence ou non de troubles du rythme ainsi que l'amplitude et la durée des différentes parties du complexe « PQRST » ont été déterminées.
- Une numération formule et un examen biochimique sanguin (urée, créatinine, glucose, SGPT, PAL, Na⁺, K⁺, et protéines totales) ont été également pratiqués.
- Deux clichés radiographiques (face et profil) ont été réalisés afin de juger des modifications de la silhouette cardiaque et surtout du champ pulmonaire (oedème). Ils ont également permis de noter la présence ou non d'un collapsus trachéal.

- Une échographie cardiaque avec mesure en mode « Temps-Mouvement » des dimensions des cavités et des parois a été effectuée en vue de l'établissement d'un diagnostic étiologique de l'insuffisance cardiaque.

Toutes ces informations ont été enregistrées dans un cahier d'observation «E1».

Une quantité suffisante de ramipril et de furosémide a été fournie au propriétaire pour toute la durée de l'étude (7 semaines). Celle-ci a été enregistrée dans la fiche comptabilité des médicaments.

Le jour de l'inclusion J-21 correspondait au début du traitement ramipril furosémide.

A.4- Animaux admis dans l'étude

Chaque inscription de chiens n'a pu se faire qu'après une présentation au propriétaire des finalités de l'étude et après obtention par écrit de son consentement.

Les chiens admis répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion, ont ensuite été séparés en 2 groupes selon qu'ils présentaient ou non un collapsus trachéal.

Les animaux retenus ont été identifiés par leur nom, par celui de leur propriétaire et par un code composé :

- de 4 chiffres correspondant au site où le chien a été examiné (0304 à 0309),
- de CH si le chien ne présentait pas de collapsus trachéal,
- de CT dans le cas contraire,
- et d'un chiffre suivant leur rang d'entrée dans l'étude.

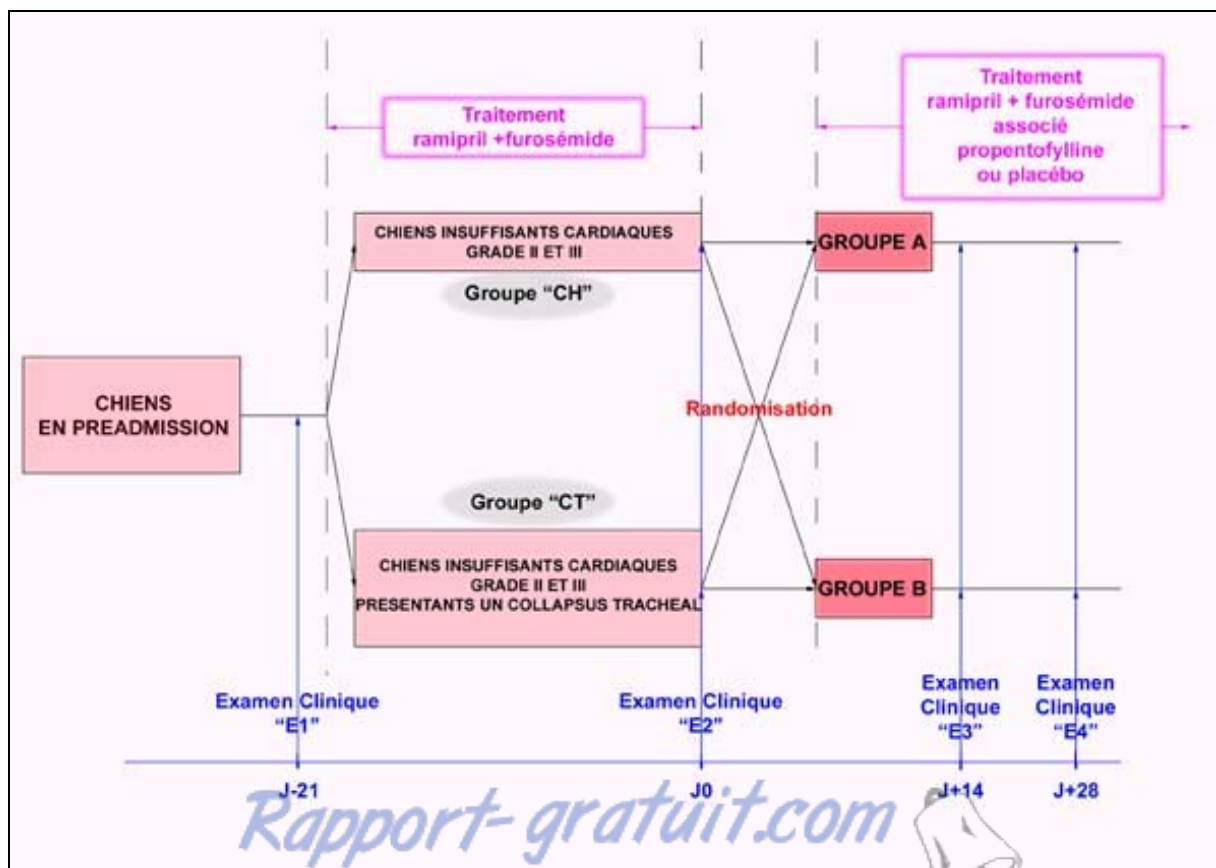
Vingt et un chiens ont été admis dans l'étude (tableau 4) :

Tableau 4 : Nombre de cas inclus par investigateur.

Investigateur	Nombre de chiens inclus	Numéro des chiens inclus
Dr. Thollot	3	0304-CH01, -CH02, -CT01
Dr. Guilbaud	4	0305-CH01, -CT01 à -CT03
Dr. Jaudon	1	0306-CT601
Pr. Dr. Chetboul F. Lafolie	8	0307-CH01, -CH02, -CT01 to -CT04, et 2 chiens sans numéro associé.
Pr. Dr. Cadoré S. Marie	3	0308-CT01 à -CT03
Dr. Rousselot	2	0309-CT01 à -CT02

Cinq chiens avaient une insuffisance cardiaque isolée alors que les 16 autres présentaient également un collapsus trachéal.

Figure 39 : Protocole expérimental



B- Matériel

Lors des différentes consultations, 4 examens complémentaires ont été réalisés. Nous allons exposer ici leurs principaux intérêts.

B.1- Les examens complémentaires

B.1.1- La radiographie

Deux clichés ont été réalisés au moment de E1, E2 et E4. Les paramètres suivants ont été déterminés :

- soulèvement de la trachée,
- contact sternal du cœur,
- largeur du cœur,
- dilatation de l'oreillette gauche,
- congestion des veines pulmonaires,
- congestion de la veine cave,
- densité interstitielle du champ pulmonaire,
- densité péribronchique de champ pulmonaire,
- densité alvéolaire du champ pulmonaire,
- épanchement pleural.

Le diagnostic de collapsus trachéal a été réalisé à partir des radiographies effectuées lors de E1. Si le diagnostic définitif n'était pas possible, un autre cliché radiographique de profil en expiration pouvait être entrepris. Si le doute persistait encore, une fibroscopie trachéale pouvait être alors proposée.

Sur les radiographies, il fallait préciser en cas de collapsus, la localisation de l'obstruction (thoracique ou extra-thoracique) et son pourcentage (supérieur ou inférieur à 50%).

Les clichés ont aussi permis de suivre l'évolution de l'oedème pulmonaire.

B.1.2- L'électrocardiogramme

Cet examen a été réalisé classiquement en utilisant les dérivations I, II et III, grâce à un appareil trois pistes. L'enregistrement se faisait à 2 mm/s pour 1 mV pendant une période minimale de 30 secondes.

Un ECG a été pratiqué à E1, E2, E3 et E4. Les paramètres suivants ont été déterminés :

- la fréquence cardiaque,
- la nature du rythme,
- une tachycardie,
- fibrillations atriales,
- extrasystoles,
- bloc auriculoventriculaire,
- autres arythmies.

Les mesures suivantes devaient également être enregistrées si elles différaient des valeurs de référence :

- amplitude et durée de P,
- amplitude de R et de S,
- intervalle PR,
- durée du complexe QRS,
- déviation du segment ST,
- déviation axiale.

L'examen électrocardiographique a permis de suivre l'évolution de la fréquence et du rythme cardiaque pendant toute l'étude.

B.1.3- L'échocardiographie

Le chien a été soumis à cet examen qu'à l'occasion de la première visite, il faisait appel aux deux modes habituels de l'échocardiographie, à savoir le mode bidimensionnel et le mode temps-mouvement.

Les paramètres suivants devaient être notés si des anomalies étaient détectées :

- Dd : diamètre interne télédiastolique du ventricule gauche,
- Ds : diamètre interne télésystolique du ventricule gauche,
- FR : fraction de raccourcissement,
- PPVGd : épaisseur télédiastolique de la paroi postérieure du ventricule gauche,
- PPVGs : épaisseur télésystolique de la paroi postérieure du ventricule gauche,
- Sd : épaisseur télédiastolique du septum interventriculaire,
- Ss : épaisseur télésystolique du septum interventriculaire,
- Ao : diamètre télédiastolique de la racine aortique,
- AG : diamètre télésystolique de l'atrium gauche,
- le rapport AG/Ao,
- le pourcentage d'épaississement systolique du septum interventriculaire,
- VDd : diamètre interne télédiastolique du ventricule droit,
- le pourcentage d'épaississement systolique de la paroi postérieure du ventricule gauche,
- le diamètre télédiastolique du ventricule droit.

B.1.4- Les examens sanguins

Une numération-formule et un examen biochimique (urée, créatinine, SGPT, PAL, Glucose, protéines totales, Na⁺ et K⁺) ont été réalisés lors de E1, E2 et E4.

Ces examens permettaient de suivre la fonction rénale afin de mettre en évidence d'éventuels effets secondaires du ramipril.

Le contrôle de la kaliémie était fondamental en raison des risques d'hyperkaliémie dans le traitement par les IECA.

La natrémie, l'hématocrite et les protéines totales permettaient d'évaluer l'hydratation du patient soumis à un traitement diurétique.

B.2- Les médicaments

B.2.1- Le ramipril : Vasotop ND

Le ramipril a été administré par voie orale à la posologie de 0,25 mg/kg/j en une seule prise pendant 7 semaines. Le poids de l'animal était celui mesuré à E1 c'est à dire J-21.

Le ramipril était stocké dans des petits flacons en verre de 30 comprimés sécables de 1,25 mg, de 2,5 mg ou de 5 mg. Il devait être conservé à une température inférieure à 25°C. Ces comprimés ont été fabriqués dans la manufacture Hoeschst Marion Roussel, 65926 Frankfort.

B.2.2- Le furosémide : Dimazon ND

Le furosémide a été administré par voie orale à la posologie de 1 à 3 mg/kg/j en deux prises quotidiennes.

Cette dose a été déterminée par l'investigateur en fonction des signes d'oedème pulmonaire.

Les comprimés sécables de 40 mg de furosémide ont été distribués par tablette de 10 comprimés. Ils ont été fabriqués dans une manufacture Hoeschst Marion Roussel.

B.2.3- La propentofylline : Karsivan ND

La propentofylline a été administrée par voie orale à la posologie de 10 mg/kg/j en deux prises quotidiennes, une heure avant le repas ou quatre heures après car l'absorption de la propentofylline est très nettement réduite si l'estomac n'est pas vide. Le poids de l'animal était celui enregistré à J0.

La propentofylline a été stockée dans des petits flacons en verre contenant 30 comprimés sécables de 50 mg ou de 100 mg.

Les comprimés ont été produits soit à la manufacture Hoeschst Marion Roussel, 56 route de Choisy au Bac à Compiègne ou au broncho-dilatateurs Z.A avenue touissant Catros BP 13 à Le Haillan. Ils devaient être conservés à l'abri de l'humidité et à une température inférieure à 30°C.

B.2.4- Le produit de contrôle : le placebo

Le placebo contenait 0 mg de propentofylline. Il devait être administré également en deux prises quotidiennes une heure avant le repas ou quatre heures après.

Les comprimés ne contenaient pas de propentofylline mais étaient en tous points identiques (composition, apparence) à ceux du bêtabloquants ND.

Les comprimés sécables ont été stockés dans des petits flacons de 30 comprimés contenant l'équivalent de 50 ou de 100 mg de propentofylline. Ils ont été fabriqués à la manufacture broncho-dilatateurs hépatiques Avenue Toussaint Catros B.P 13 à Le Hallian.

Les flacons de propentofylline ou de placebo ont été identifiés soit par la lettre A soit par B.

B.2.5- Traitement concomitant

Un traitement concomitant était à éviter pendant la durée de l'étude. Si les animaux en plus des trois molécules devaient recevoir un traitement supplémentaire, ce dernier devait être noté dans le formulaire : «traitement concomitant» et le moniteur devait être prévenu dans les 72 heures suivant la prescription.

Les traitements cités dans le paragraphe A.2 n'étaient pas autorisés.

Les médicaments ont été administrés par les propriétaires dans leur environnement habituel et sans changement du rythme et de la nature de l'alimentation.

B.3- Analyse statistique

L'ensemble des résultats des examens cliniques, des événements indésirables, des examens sanguins, de l'échocardiographie, de l'électrocardiogramme, le compte rendu des radiographies et la fiche de comptabilité des médicaments ont été envoyés en Allemagne à la fin du protocole. Les données (chiffrées ou non) récoltées ont été triées et répertoriées à la fin de l'étude par une statisticienne, Madame Eva Zschiesche, à l'aide d'un tableur : chaque ligne correspond à un animal et chaque colonne à une donnée. (cf. annexe 1)

- L'unité statistique est le chien pour toutes les analyses réalisées à l'aide du logiciel SAS/STAT 8.02 (SAS Institute Inc.).
- Les 2 groupes de chiens A et B ont été comparés à chaque examen et pour chaque donnée recueillie, afin de vérifier à chaque examen l'homogénéité de distribution de chaque caractère entre les groupes A et B.
- Les données des examens E2 et E3 ainsi que E2 et E4 ont été comparées pour chaque groupe de chiens, pour suivre l'évolution au cours de l'étude de chaque caractère respectivement pour les groupes A et B.

Pour les variables quantitatives :

- les moyennes des 2 groupes à chaque examen ont été comparées à l'aide d'un test de Kolmogorov-Smirnoff adapté aux petits échantillons (test T de Student non valide).
- les moyennes entre examens pour chaque groupe ont été comparées avec une analyse de la variance (ANOVA) complétée si besoin par un test de Scheffe (test de comparaisons multiples de moyennes)

Dans les deux cas, les valeurs sont alors exprimées en moyenne +/- l'écart type (SD).

Pour les variables qualitatives, les échantillons ont été comparés à l'aide d'un test exact de Fisher, le test du χ^2 n'étant pas valide pour de petits effectifs.

- Toutes les analyses statistiques ont été considérées comme significative pour une valeur de p inférieur à 0.05.

B.3.1- Homogénéité des groupes de traitement

Au début de l'étude (E2), l'homogénéité de distribution des caractères suivants entre les groupes A et B a été déterminée :

- sexe, âge, poids et race,
- dépression, fatigue, attitude, activité, tolérance à l'exercice, appétit,
- difficultés respiratoires, discordance, bruits respiratoires, bruits trachéaux anormaux, nature et fréquence de la toux, fréquences respiratoire et cardiaque, syncope,
- troubles digestifs (diarrhée, vomissement),
- examens biochimiques : urée, créatinine, sodium, potassium, transaminases sériques, phosphatases alcalines,
- posologie du furosémide.

Après avoir vérifié leur homogénéité, ces paramètres seront étudiés pour vérifier la tolérance au traitement.

B.3.2- Analyse statistique de la tolérance

La tolérance au traitement a été évaluée par l'étude de l'évolution entre E2 et E3 et entre E2 et E4 des caractères suivants pour les groupes A et B :

- dépression, fatigue, attitude, activité, tolérance à l'exercice,
- difficultés respiratoires, discordance, bruits respiratoires, bruits trachéaux anormaux, nature et fréquence de la toux, fréquences respiratoire et cardiaque, syncope,
- appétit, troubles digestifs (diarrhée, vomissement),

- examens biochimiques : urée, créatinine, sodium, potassium, transaminases sériques, phosphatases alcalines.

Rapport-Gratuit.com

Cette étude a été complétée par une comparaison à chaque examen, de la distribution de ces caractères entre les 2 groupes de traitement A et B.

Au sein d'un groupe, pour tout caractère évoluant négativement entre E2 et E4 et présentant une distribution non homogène à E4 avec l'autre groupe constitue une intolérance au traitement.

C- Méthode

C.1- Méthodologie générale

L'étude a duré 7 semaines avec quatre visites.

C.1.1- Randomisation

Dans l'ordre de présentation, les chiens admissibles ont été randomisés par l'utilisation d'un plan effectué à l'ordinateur attribuant le traitement placebo ou la propentofylline. Cette programmation a été fournie à chaque investigateur par la statisticienne.

Deux listes de randomisation ont été établies : les chiens avec insuffisance cardiaque seule et les chiens avec insuffisance cardiaque associée à un collapsus de la trachée.

C.1.2- Chronologie du suivi clinique

Pendant les 7 semaines de l'étude, les chiens devaient être examinés 4 fois suivant la procédure détaillée ci-dessous (tableau 5).

Les examens à E2, E3 et E4 pouvaient être effectués avec un intervalle de plus ou moins trois jours.

Tableau 5 : Procédure de suivi des patients.

<i>Examen</i>	Jour de l'examen	Historique, examen général et physique	Examens	Examens sanguins
E 1	-21 Début de la période de stabilisation	+	Echocardiographie Radiographie ECG	+
E2	0±3 randomisation groupe A ou B	+	Radiographie ECG	+
E3	14±3 après 2 semaines de traitement propentofylline ou placebo	+	ECG	-
E4	28±3 après 4 semaines de traitement propentofylline ou placebo	+	Echocardiographie Radiographie ECG	+

A l'examen E2 selon le plan de randomisation, l'investigateur a distribué au propriétaire une quantité suffisante de traitement A ou B pour 40 semaines. La quantité de médicaments distribuée devait être notée dans la fiche comptabilité des médicaments. Les investigateurs ignoraient toujours la correspondance des traitements A et B.

A l'examen E4, le propriétaire a dû retourner à l'investigateur les médicaments non utilisés ainsi que les flacons vides ou pleins et les plaquettes de Dimazon ND. Les médicaments restitués ont été notés dans la fiche comptabilité des médicaments.

Cette fiche était un moyen d'apprécier si les traitements ont été correctement suivis en faisant la différence entre les quantités distribuées et celles restituées.

C.1.3- Modifications envisageables des examens

Si l'état clinique du chien nécessitait des investigations complémentaires, elles pouvaient être effectuées à chaque examen E1, E2, E3 ou E4.

C.1.4- Evénements défavorables

Si pendant l'étude, un événement défavorable se produisait, l'investigateur devait prévenir dans les 24 heures le moniteur. Un nouvel examen clinique de l'animal pouvait être effectué ainsi que des examens complémentaires supplémentaires (par exemple : examen biochimique).

Ces résultats devaient être enregistrés dans le formulaire événement défavorable.

C.1.5- Sorties d'essai

Suite aux événements défavorables, l'investigateur, en concertation avec le moniteur, pouvait exclure un chien de l'étude s'il pensait que la poursuite du protocole était dangereuse pour celui-ci.

De même, l'absence de suivi d'un chien, la violation du protocole, le retrait du consentement du propriétaire ou évidemment la mort de l'animal étaient des raisons suffisantes pour exclure le chien de l'étude.

Lors de la sortie prématurée du protocole, les propriétaires devaient rendre à l'investigateur les médicaments non utilisés ainsi que les emballages et les flacons.

C.1.6- Evaluation de la tolérance des traitements

L'analyse de la tolérance a été effectuée séparément dans chaque groupe de chiens. L'innocuité des traitements a été évaluée en tenant compte de l'existence des événements indésirables, des résultats

Ensuite, les paramètres suivants ont été évalués :

- le poids,
- la température rectale,
- l'état d'embonpoint (gros, normal, maigre),
- l'état d'hydratation (normal ou déshydraté),
- l'état de vigilance (alerte, moyennement déprimé, déprimé ou moribond),
- le niveau d'activité (haut, modéré, bas ou minimal),
- la tolérance à l'exercice (bonne, modérée, mauvaise ou très mauvaise).

C.2.1.2- Examen des différents systèmes

Lors des examens E2, E3 et E4, les propriétaires devaient signaler l'effet du traitement sur les signes respiratoires par rapport à l'ancien examen clinique (nette amélioration, amélioration, stabilité ou dégradation).

L'examen des différents systèmes permettait de mettre en évidence l'existence des anomalies suivantes :

- la peau (alopécie, prurit),
- l'hypertrophie des noeuds lymphatiques,
- le système gastro-intestinal (modification de l'appétit, vomissement, état des selles : diarrhée ou constipation, examen anormal de la cavité orale et du pharynx, ascite, hépatomégalie),
- le système urinaire (consommation d'eau diminuée ou augmentée et élimination urinaire : incontinence ou polyurie),
- le système musculosquelettique (boiterie),
- le système cardiovasculaire (temps de recoloration capillaire, couleur des muqueuses, température des extrémités, troubles du rythme, fréquence cardiaque, souffles, pouls non synchrone),
- le système respiratoire (fréquence respiratoire, discordance, toux, dyspnée) et l'anomalie de forme, de sensibilité et de consistance de la trachée devaient être appréciés.

C.2.2- Evaluation par les examens complémentaires

Les radiographies réalisées lors de E1, E2 et E4 ainsi que l'ECG pratiqué à chaque examen ont permis d'apprécier le retentissement des traitements sur l'œdème pulmonaire ainsi que sur la fréquence et les troubles du rythme cardiaque.

II- Résultats de l'expérimentation

A- Analyse de la population sélectionnée

Vingt et un chiens ont été inclus dans l'étude et 3 exclus durant la période de stabilisation. L'homogénéité a donc été calculée sur un échantillon de 18 chiens dont 10 ont reçu le traitement A et 8 le B.

A.1- Caractéristiques générales

A.1.1.- Homogénéité des sexes

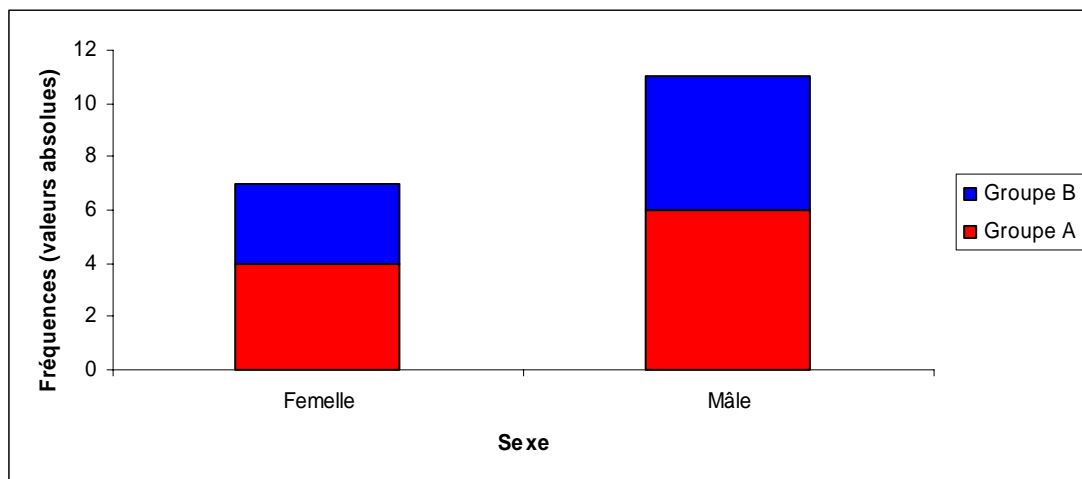
Les groupes A et B comportent respectivement 4 femelles et 6 mâles et 3 femelles et 5 mâles (tableau 6 et figure 40).

La répartition des sexes entre les 2 groupes de traitement A et B est statistiquement homogène (test exact de Fisher non significatif : $p=1,00$). (cf. annexe 2)

Tableau 6 : Fréquence de distribution des sexes des deux groupes de traitement (n=18).

Sexe	A	B	Total
femelle	4	3	7
mâle	6	5	11

Figure 40 : Fréquence de distribution des sexes des deux groupes de traitement (n=18).



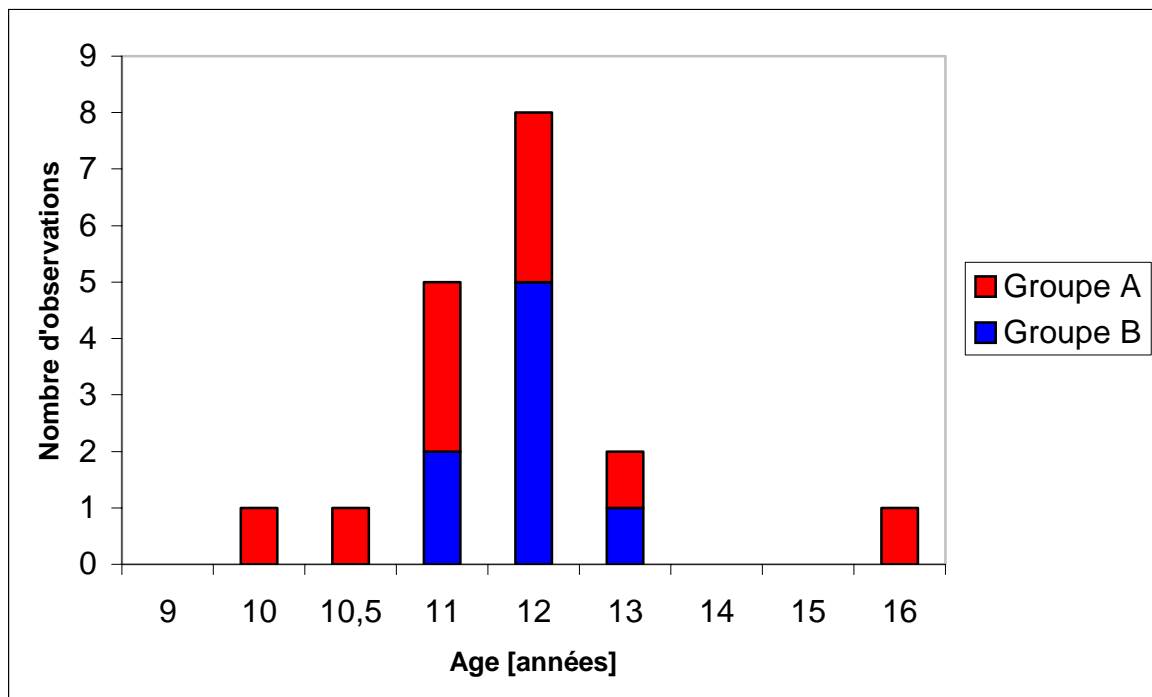
A.1.2- Homogénéité des âges

L'âge moyen des individus des groupes A et B est respectivement de 11,85 ($\pm 1,70$) ans et 11,88 ($\pm 0,64$) ans (tableau 7 et figure 41). La répartition des âges entre A et B est statistiquement homogène (test de Kolmogorov-Smirnoff non significatif : $p = 0.95$) (cf. annexe 3).

Tableau 7 : Moyenne de l'âge [années] des groupes de traitement (n=18)

Groupe de traitement	Moyenne d'âge [années \pm SD]	Min	Max
Propentofylline (A) (n=10)	11,85 \pm 1,70	10	16
Placebo (B) (n=8)	11,88 \pm 0,64	11	13

Figure 41 : Fréquence de distribution de l'âge (années) des deux groupes de traitement (n=18)



A.1.3- Homogénéité des poids

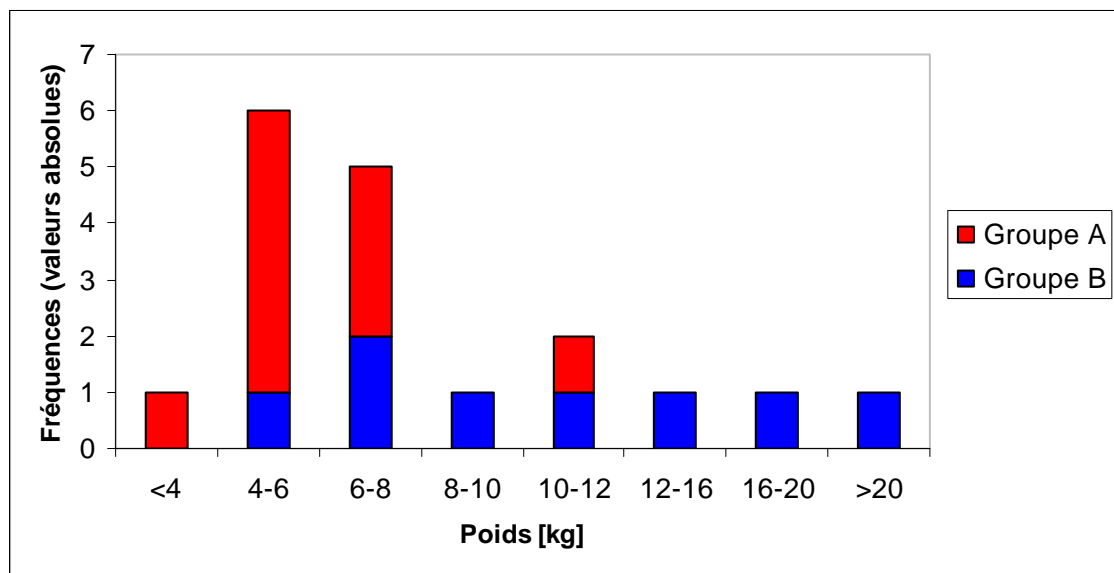
Le poids moyen des individus des groupes A et B est respectivement de 6,32 ($\pm 2,09$) kilos et 11,60 ($\pm 5,45$) kilos (tableau 8 et figure 42).

La répartition du poids entre les groupes A et B n'est pas homogène (test de Kolmogorov-Smirnoff significatif : $p = 0.01$) (cf. annexe 3).

Tableau 8 : Moyenne du poids [kg] des deux groupes de traitement (n=18)

Groupe de traitement	Moyenne du poids [kg \pm SD]	Min	Max
Propentofylline (A) (n=10)	6,32 \pm 2,09	3,9	11,5
Placebo (B) (n=8)	11,60 \pm 5,45	5,2	22

Figure 42 : Fréquence de distribution du poids [kg] des deux groupes de traitement (n=18)



En conclusion, les 2 groupes A et B sont homogènes en ce qui concerne le sexe et l'âge mais pas pour le poids.

A.1.4- Homogénéité des races

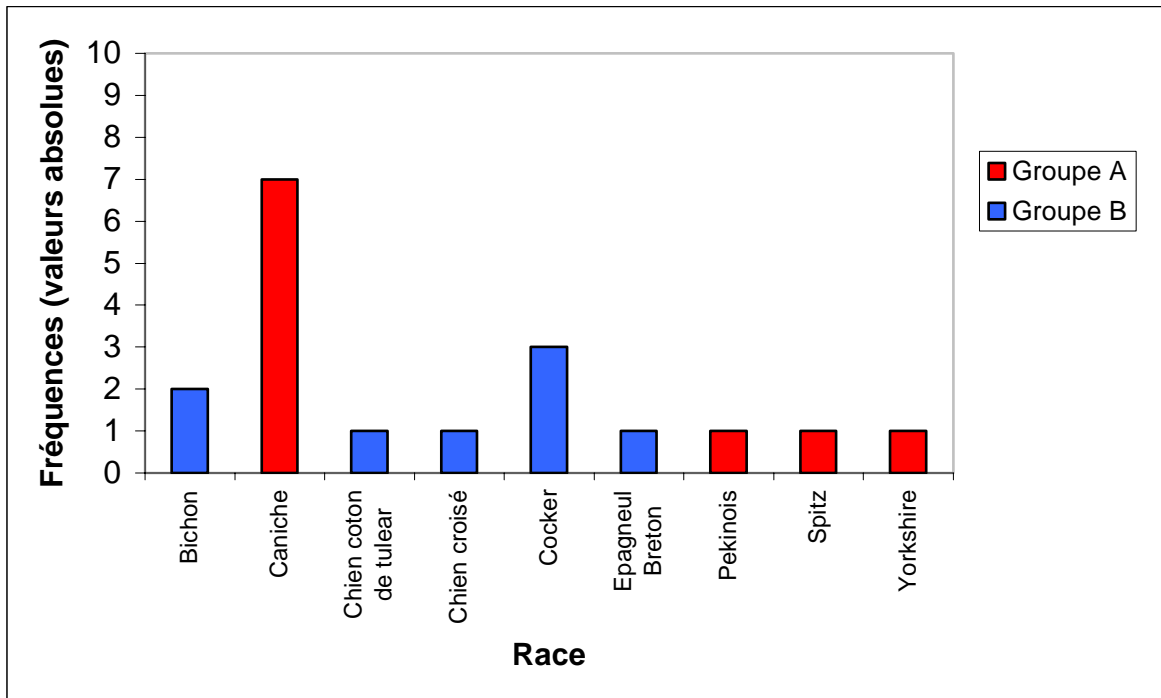
La répartition des races entre les 2 groupes est totalement différente, l'échantillon A et B ne présentant aucune race commune (tableau 9 et figure 43).

Ceci explique l'hétérogénéité de la répartition du poids entre les groupes A et B (cf. annexe 5).

Tableau 9 : Fréquence de distribution de race des deux groupes de traitement (n=18)

Fréquence de distribution			
Race	A	B	Total
Bichon	0	2	2
Caniche	7	0	7
Chien coton de Tuléar	0	1	1
Chien croisé	0	1	1
Cocker	0	3	3
Epagneul Breton	0	1	1
Pékinois	1	0	1
Spitz	1	0	1
Yorkshire	1	0	1
Total	10	8	18

Figure 43 : Fréquence de distribution de race des deux groupes de traitement (n=18).



A.2- Caractéristiques pathologiques

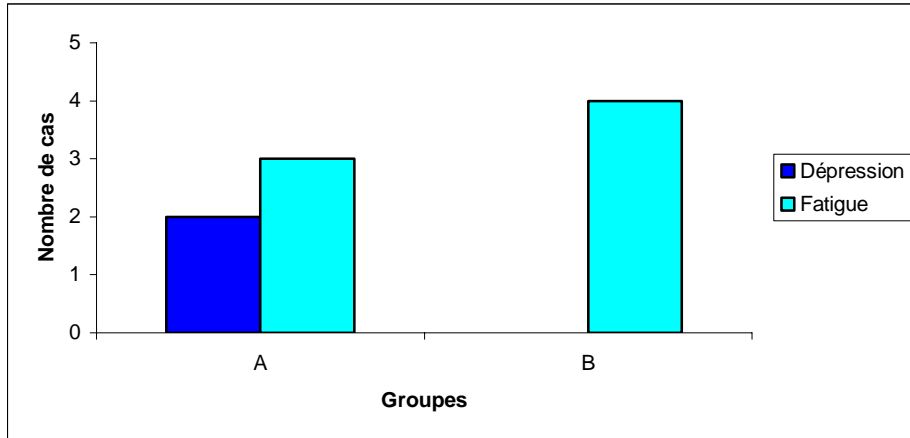
A.2.1- Attitude générale

A.2.1.1- Dépression et fatigue

Même si seuls les animaux du groupe A ont présenté le symptôme « dépression » avec 2 chiens sur 10 (tableau 10 et figure 44), la répartition du caractère « dépression » ne diffère pas statistiquement (test exact de Fisher non significatif : $p=0.48$). Celle du caractère « fatigue » est également homogène (test exact de Fisher non significatif : $p=1.000$) (cf. annexe 5).

Tableau 10 : Nombre de chiens présentant les symptômes « dépression » et « fatigue » à E2 selon les deux groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	Présence du symptôme	
	Dépression	Fatigue
(n=10)	2	3



A.2.1.2- Attitude, activité et tolérance à l'exercice

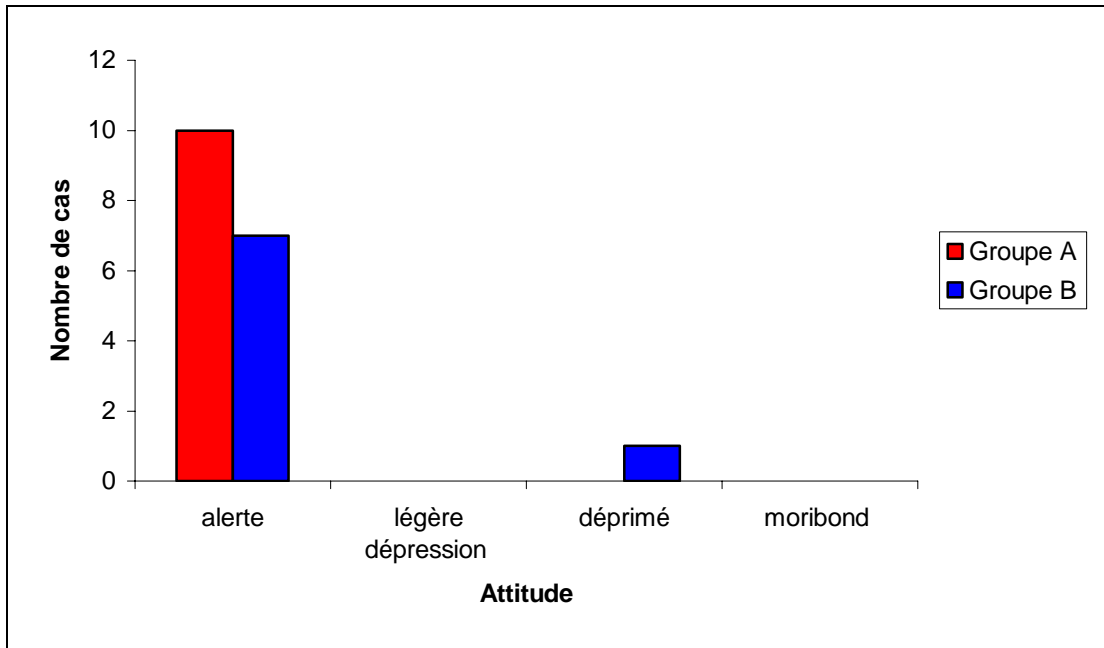
Un seul animal sur les 18 est caractérisé de « déprimé » par son propriétaire, alors que tous les autres sont « alertes » (tableau 11 et figure 45).

La distribution du caractère « attitude » ne diffère pas statistiquement entre les groupes A et B (test exact de Fisher non significatif : $p=0.44$) (cf. annexe 5).

Tableau 11 : Distribution du paramètre « attitude » à E2 selon les deux groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	alerte	légère dépression	déprimé	moribond
Propentofylline (A) (n=10)	10	0	0	0
Placebo (B) (n=8)	7	0	1	0
Total chiens (n=18)	17	0	1	0

Figure 45 : Fréquence de distribution du paramètre « attitude » à E2 selon les groupes A et B (n=18).

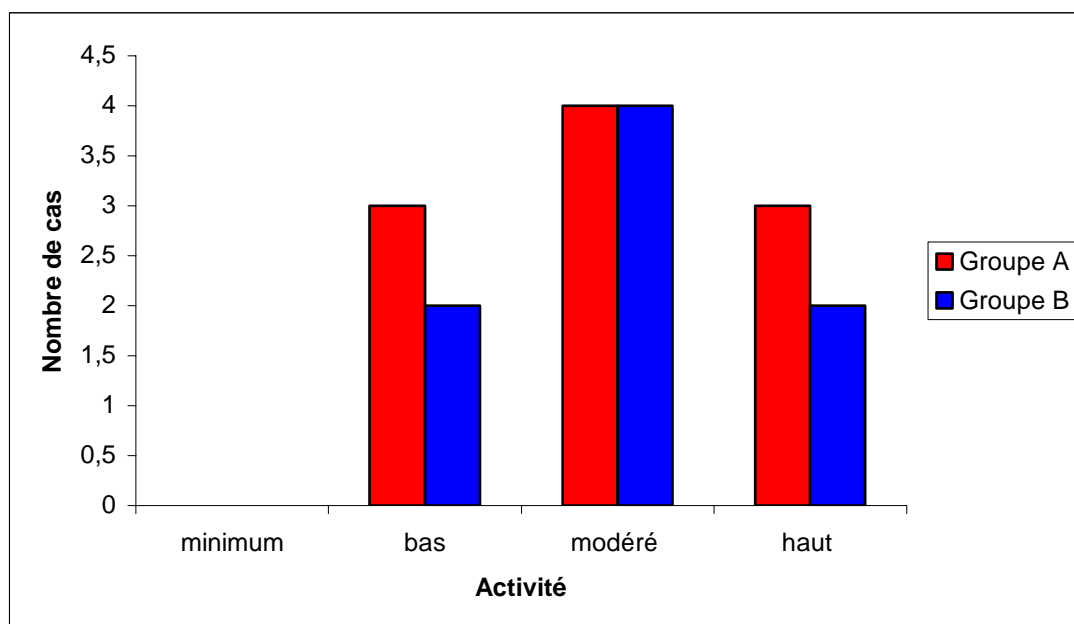


Aucun animal ne se trouve dans la catégorie la plus basse (tableau 12 et figure 46).
 L'activité des animaux n'est pas différente statistiquement entre les groupes A et B (test exact de Fisher non significatif : $p=1.0$)

Tableau 12 : Distribution du paramètre « activité » à E2 selon les groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	minimum	basse	modérée	haute
Propentofylline (A) (n=10)	0	3	4	3
Placebo (B) (n=8)	0	2	4	2
Total chiens (n=18)	0	5	8	5

Figure 46 : Fréquence de distribution du paramètre « activité » à E2 selon les groupes A et B (n=18).

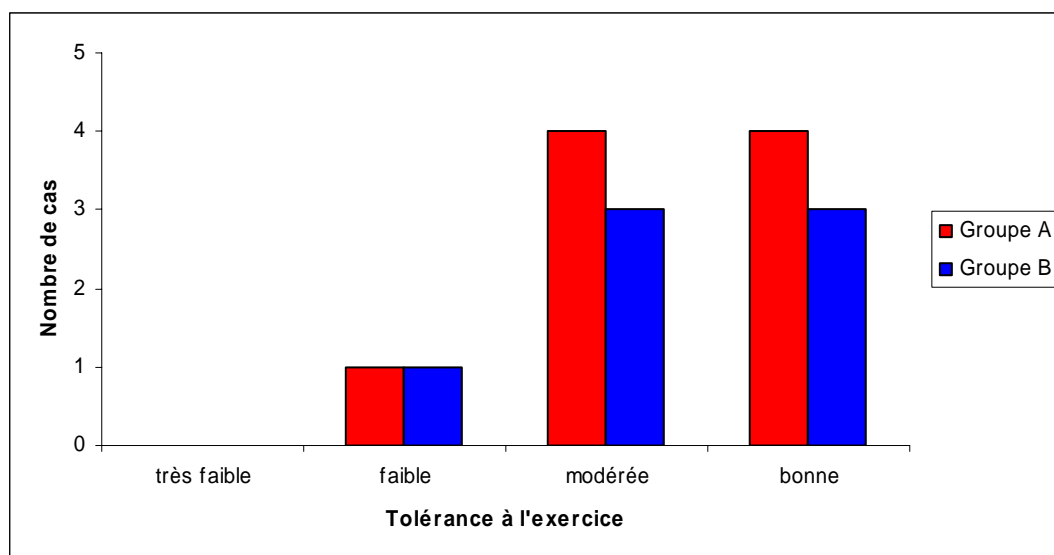


Pour chacun des groupes A et B, la tolérance à l'exercice n'a pas été évaluée, par le clinicien responsable, sur 1 des chiens pour une raison inconnue (tableau 13 et figure 47). Pour les autres, la répartition dans chacune des classes n'est pas différente statistiquement entre les groupes A et B (test exact de Fisher non significatif : $p= 1.0$) (cf. annexe 5).

Tableau 13 : Distribution du paramètre « tolérance à l'exercice » selon les groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	très faible	faible	modérée	bonne	données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	0	1	4	4	1
Placebo (B) (n=8)	0	1	3	3	1
Total chiens (n=18)	0	2	7	7	2

Figure 47 : Fréquence de distribution du paramètre « tolérance à l'exercice » à E2 pour les groupes A et B (n=16).



En conclusion, les groupes A et B sont homogènes pour tous les caractères étudiés :

- dépression, fatigue
- attitude, activité et tolérance à l'exercice.

A.2.2- Troubles cardio-respiratoires

A.2.2.1- Fréquence respiratoire et cardiaque

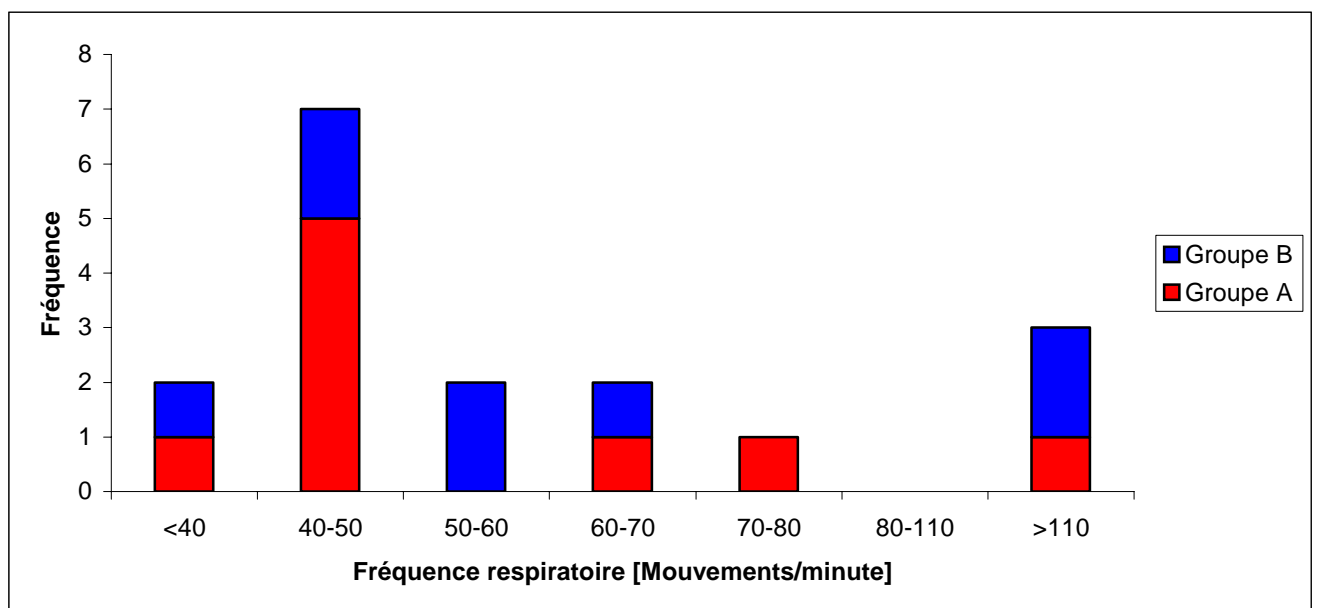
La fréquence respiratoire d'un des chiens du groupe A n'a pas été relevée pour une raison inconnue. La plupart des animaux ont une fréquence respiratoire comprise entre 40 et 60 inspirations par minute (tableau 14 et figure 48).

La distribution de la fréquence respiratoire est homogène entre les 2 groupes de traitement A et B (test de Kolmogorov-Smirnoff non significatif, $p = 0,86$) (cf. annexe 3).

Tableau 14 : Moyenne de la fréquence respiratoire [mouvements respiratoires/minute] selon les groupes A et B (n=17)

Groupe de traitement	Moyenne de la fréquence respiratoire [mouvements/mn \pm SD]	Min	Max
Propentofylline (A) (n=9)	56 \pm 36	12	140
Placebo (B) (n=8)	68 \pm 40	35	140

Figure 48 : Fréquence de distribution des fréquences respiratoires mesurées à E2 pour chacun des groupes A et B (n=17)



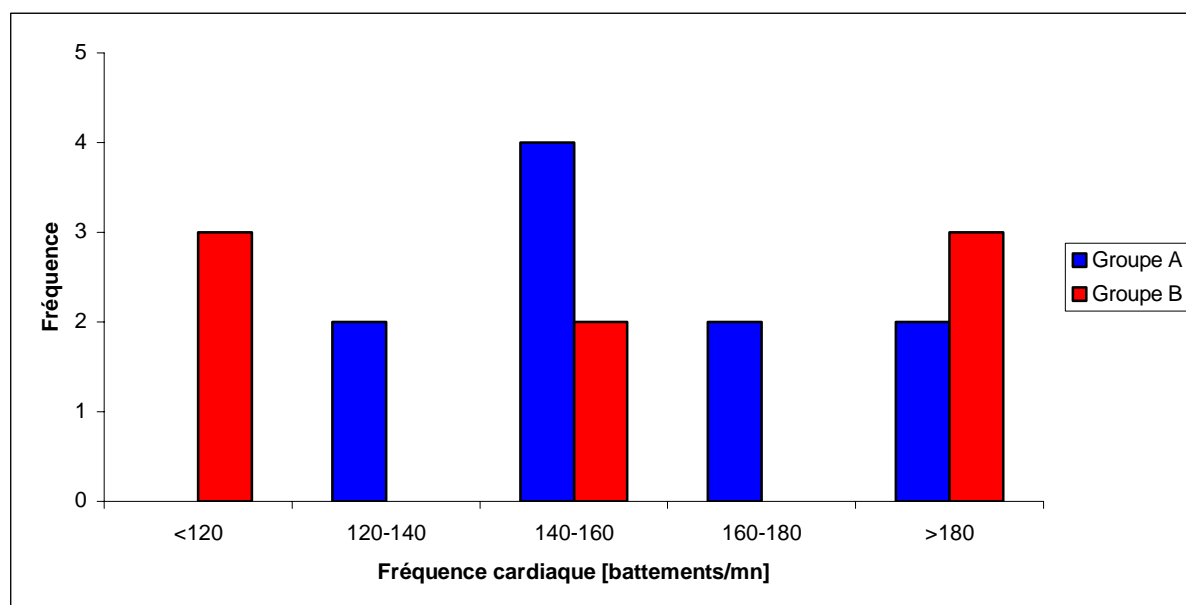
La fréquence cardiaque a été calculée par l'ECG. La moyenne de la fréquence cardiaque du groupe A est de 151,90 battements par minute et celle du groupe B de 137,62 battements par minute (tableau 15 et figure 49) cependant la distribution de la fréquence cardiaque est homogène entre les groupes de traitement A et B (test de Kolmogorov-Smirnoff non significatif, $p=0.56$) (cf. annexe 3).

Par ailleurs, tous les chiens souffrent d'une endocardiose mitrale diagnostiquée par échographie.

Tableau 15 : Moyenne de la fréquence cardiaque [battements/minute] selon les groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	Moyenne de la fréquence cardiaque [battements/mn \pm SD]	Min	Max
Propentofylline (A) (n=10)	152 \pm 20	120	180
Placebo (B) (n=8)	138 \pm 47	50	190

Figure 49 : Fréquence de distribution de la fréquence cardiaque mesurée à E2 pour les groupes A et B (n=18)



Les groupes A et B sont donc homogènes pour les paramètres « fréquence cardiaque et respiratoire ».

A.2.2.2- Difficultés respiratoires, syncope, discordance et bruits pulmonaires et trachéaux anormaux à l'auscultation

La présence ou l'absence de discordance et de bruits trachéaux anormaux n'a pas été notée respectivement pour 1 et 2 chiens du groupe A (tableau 17). La raison en est inconnue.

La répartition de ces caractères entre les 2 groupes (tableaux 16 et 17), n'est pas différente statistiquement (test exact de Fisher non significatif : $p=0.64$, $p=0.44$ et $p=1.0$ respectivement pour les difficultés respiratoires, les syncopes et les bruits trachéaux anormaux) (cf. annexe 5).

Le caractère « discordance » n'a pas été rencontré à E2 ni dans le groupe A ni dans le groupe B (tableau 17).

Tableau 16 : Nombre de chiens présentant les symptômes « difficultés respiratoires », et « syncope » à E2 selon les deux groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	Présence du symptôme	
	Difficultés respiratoires	Syncope
Propentofylline (A) (n=10)	4	1
Placebo (B) (n=8)	2	0

Tableau 17 : Nombre de chiens présentant les symptômes « bruits trachéaux anormaux » et « discordance » à E2 selon les deux groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	Bruits trachéaux anormaux		
	présence	absence	données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	3	5	2
Placebo (B) (n=8)	3	5	0
Groupe de traitement	Discordance		
	présence	absence	données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	0	9	1
Placebo (B) (n=8)	0	8	0

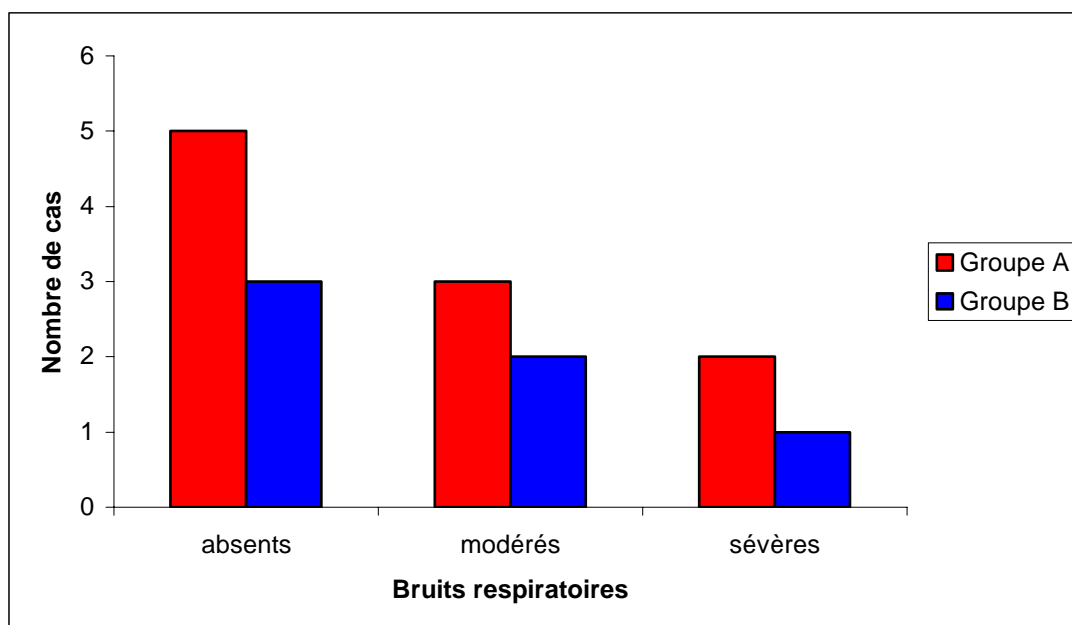
Les bruits respiratoires de 2 chiens du groupe B n'ont pas été répertoriés pour des raisons inconnues (tableau 18 et figure 50).

La répartition des bruits respiratoires entre les groupes A et B est statistiquement homogène (test exact de Fisher non significatif : $p=1.0$) (cf. annexe 5).

Tableau 18 : Distribution du paramètre « bruits respiratoires » à E2 selon les 2 groupes de traitement (n=18)

Groupe de traitement	absents	modérés	sévères	données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	5	3	2	0
Placebo (B) (n=8)	3	2	1	2
Total chiens (n=18)	8	5	3	2

Figure 50 : Fréquence de distribution du paramètre « bruits respiratoires » à E2 pour les groupes A et B (n=16).



A.2.2.3- Nature et fréquence de la toux

Le principal symptôme remarqué par les propriétaires est la toux.

En effet, 17 propriétaires sur 18 l'ont constatée : 9 chiens sur 10 du groupe A et tous les chiens du groupe B (tableau 19).

La répartition du caractère « toux » est homogène entre les groupes A et B (test exact de Fisher non significatif : $p=1.0$) (cf. annexe 5).

Tableau 19 : Nombre de chiens présentant les symptômes « toux » à E2 selon les deux groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	Toux		
	présence	absence	données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	9	1	0
Placebo (B) (n=8)	8	0	0

La nature de la toux n'a pas été notée sur 1 chien dans chaque groupe pour une raison inconnue.

La moitié des chiens du groupe A a une toux de nature spontanée et la moitié des chiens du groupe B a une toux de nature provoquée (tableau 20).

La répartition du caractère « nature de la toux » n'est statistiquement pas différente entre les 2 groupes (test exact de Fisher non significatif : $p=0.78$) (cf. annexe 5).

Tableau 20 : Distribution du paramètre « nature de la toux » à E2 selon les groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	absente	spontanée	provoquée	données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	1	5	3	1
Placebo (B) (n=8)	0	3	4	1
Total chiens (n=18)	1	8	7	2

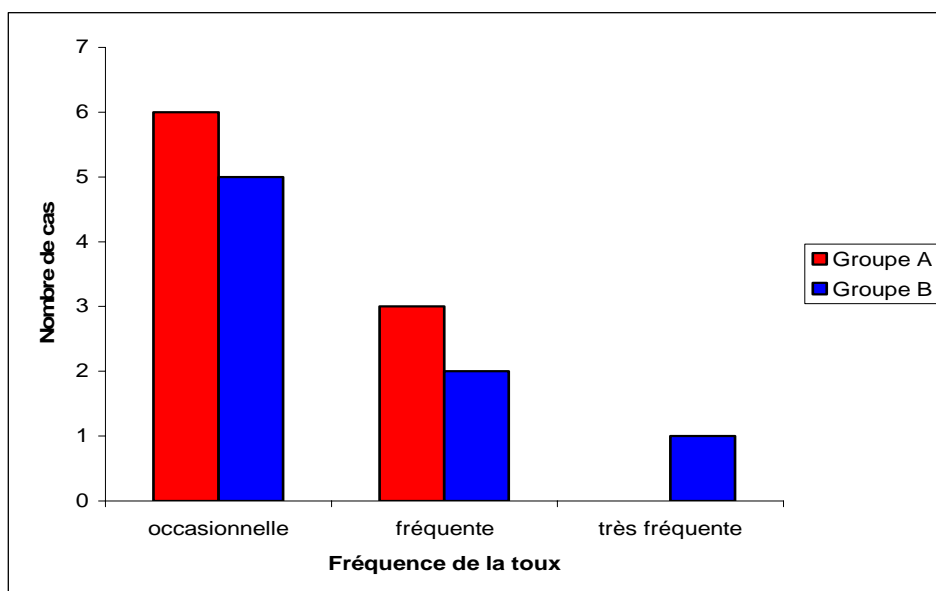
La fréquence de la toux n'a pas été notée sur 1 chien du groupe A.

Dans la majeure partie des cas (6 chiens sur 9 pour le groupe A et 5 chiens sur 8 pour le groupe B), la toux reste occasionnelle (tableau 21 et figure 51). La répartition du caractère « fréquence de la toux » n'est pas différente statistiquement selon les groupes (test de Fisher non significatif : $p=1.0$) (cf. annexe 5).

Tableau 21 : Distribution du paramètre « fréquence de la toux » à E2 selon les groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	occasionnelle	fréquente	très fréquente	données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	6	3	0	1
Placebo (B) (n=8)	5	2	1	0
Total chiens (n=18)	11	5	1	1

Figure 51 : Fréquence de distribution du paramètre « fréquence de la toux » à E2 pour les groupes A et B (n=17).



Les groupes A et B sont statistiquement homogènes pour les caractères étudiés : difficulté respiratoire, syncope, discordance, bruits pulmonaires et trachéaux.

A.2.3- Troubles gastro-intestinaux

A.2.3.1- Vomissement et diarrhée

Un chien du groupe A n'a pas été répertorié. Seul 1 chien du groupe A possède à la fois des vomissements et de la diarrhée (tableau 22). La répartition des caractères n'est cependant pas statistiquement différente entre les groupes A et B (test de Fisher non significatif : $p= 1.0$ dans chacun des cas) (cf. annexe 5).

Tableau 22 : Nombre de chiens présentant les symptômes « vomissements » et « diarrhée » à E2 selon les deux groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	vomissement			diarrhée		
	présence	absence	données manquantes	présence	absence	données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	1	8	1	1	8	1
Placebo (B) (n=8)	0	8	0	0	8	0

A.2.3.2- Appétit

La majorité des chiens, 8 pour le groupe A et 6 pour le groupe B, présente un appétit normal (tableau 23).

La répartition du caractère « appétit » est statistiquement homogène entre les 2 groupes (test exact de Fisher non significatif : $p=1.0$) (cf. annexe 5).

Tableau 23 : Distribution du paramètre « appétit » à E2 selon les deux groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	anorexie	normal	augmenté
Propentofylline (A) (n=10)	0	8	2
Placebo (B) (n=8)	1	6	1
Total chiens (n=18)	1	14	3

La répartition des caractères « vomissement », « diarrhée » et « appétit » est donc homogène entre les groupe A et B

A.2.4- Examens biochimiques

A.2.4.1- Urémie

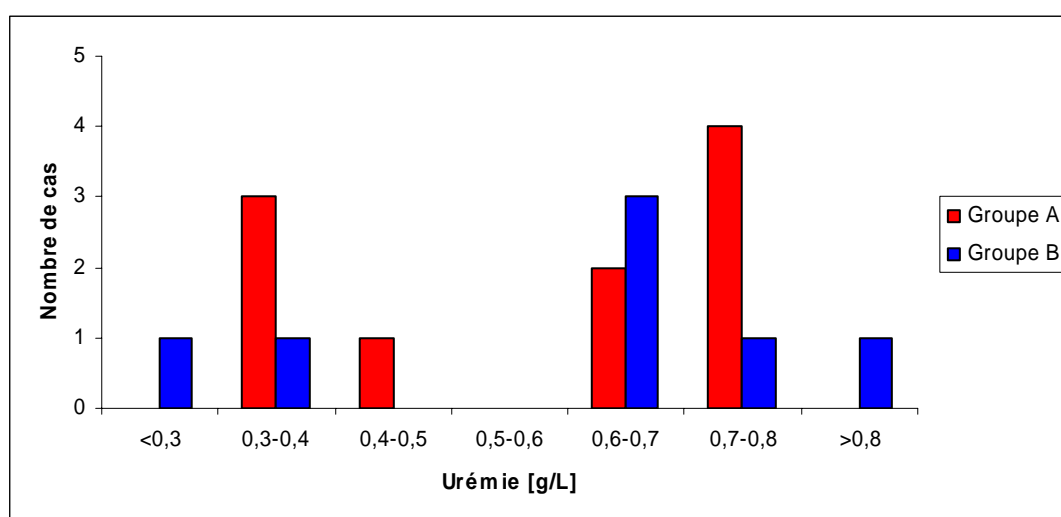
Les chiens du groupe A et B montrent en moyenne une urémie dans la fourchette de normalité [0.2-0.6 g/L], tout en se rapprochant de la limite supérieure (tableau 24 et figure 52). Néanmoins 6 chiens du groupe A et 5 du groupe B présentent une urémie supérieure à la norme.

La répartition des valeurs de l'urémie entre les groupes est statistiquement homogène (test de Kolmogorov-Smirnoff non significatif, $p = 0,99$) (cf. annexe 3).

Tableau 24 : Moyenne du paramètre « urémie » à E2 selon les groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	Moyenne de l'urémie [g/L \pm SD]	Min	Max	Données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	0,6 \pm 0,2	0,33	0,76	0
Placebo (B) (n=8)	0,6 \pm 0,3	0,2	0,95	1

Figure 52 : Fréquence de distribution du paramètre « urémie » à E2 pour les groupes A et B (n=17)



A.2.4.2- Créatinémie

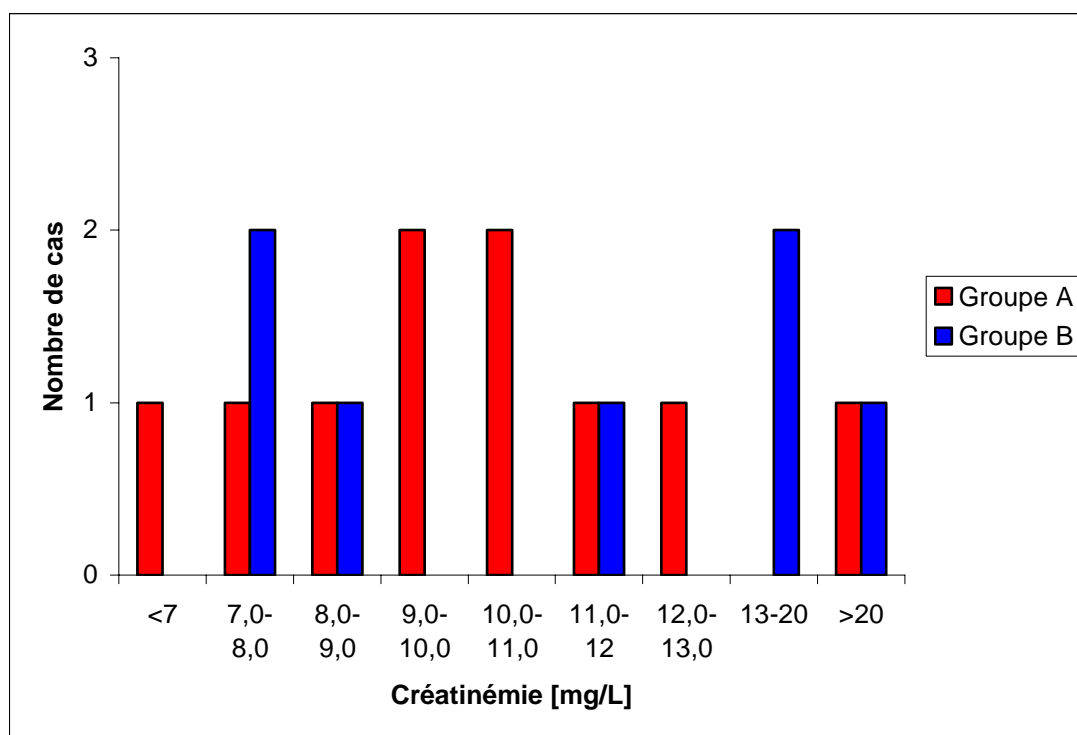
Il manque une valeur d'un chien du groupe B pour une raison inconnue. La moyenne des 2 groupes est dans la normalité (<25mg/L) et aucun chien ne présente une créatinémie supérieure à 25mg/L (figure 53).

La moyenne de la créatinémie du groupe A (10.67 ±4.45) est nettement inférieure à celle du groupe B (22.74 ±30.84) (tableau 25) mais n'est statistiquement pas différente (test de Kolmogorov-Smirnoff non significatif, p = 0,76) (cf. annexe 3).

Tableau 25 : Moyenne du paramètre « créatinémie » à E2 selon les groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	Moyenne de la créatinémie [mg/L ± SD]	Min	Max	Données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	11 ± 4	6,0	22,0	0
Placebo (B) (n=8)	23 ± 31	7,0	92,0	1

Figure 53 : Fréquence de distribution du paramètre « créatinémie » à E2 pour les groupes A et B (n=17)



A.2.4.3- Transaminases sériques

Une donnée est manquante sur 1 chien du groupe B.

Les moyennes des transaminases des 2 groupes sont dans la normalité (<50UI/L) (tableau 26).

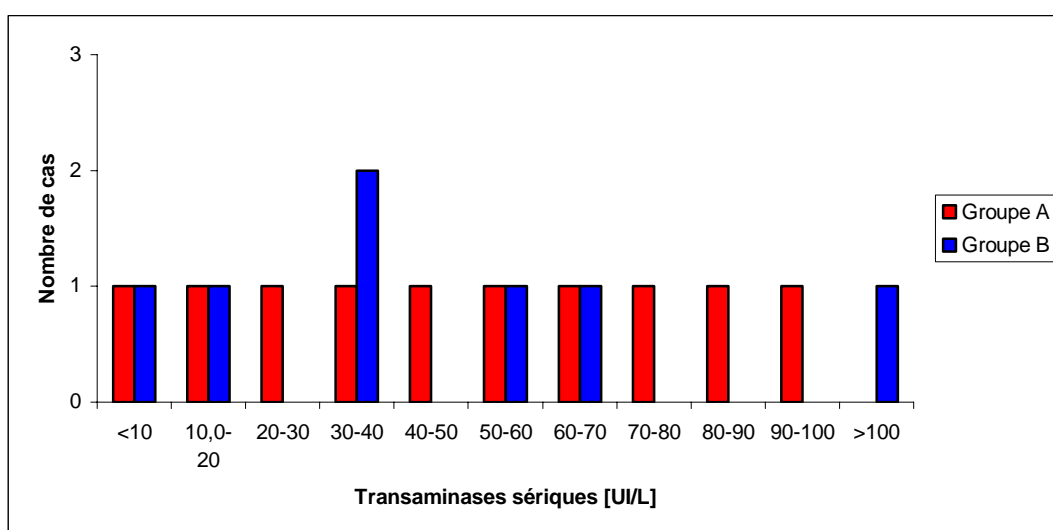
Cependant la moitié des chiens du groupe A et 3 du groupe B présentent des valeurs supérieures à la normalité (50UI/L) mais nettement inférieures aux critères d'exclusion à savoir, supérieures ou égales à 150 UI/L (tableau 27 et figure 54).

La répartition des valeurs des transaminases sériques entre les groupes est statistiquement homogène (test de Kolmogorov-Smirnoff non significatif, $p = 0,92$) (cf. annexe 3).

Tableau 26 : Moyenne du paramètre « transaminases sériques » à E2 selon les groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	Moyenne des transaminases sériques [UI/L ± SD]	Min	Max	Valeurs manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	49 ± 30	6,00	97,0	0
Placebo (B) (n=8)	50 ± 44	6,90	139,0	1

Figure 54 : Fréquence de distribution du paramètre «transaminases sériques» à E2 selon les groupes A et B (n=17)



A.2.4.4- Phosphatase alcalines

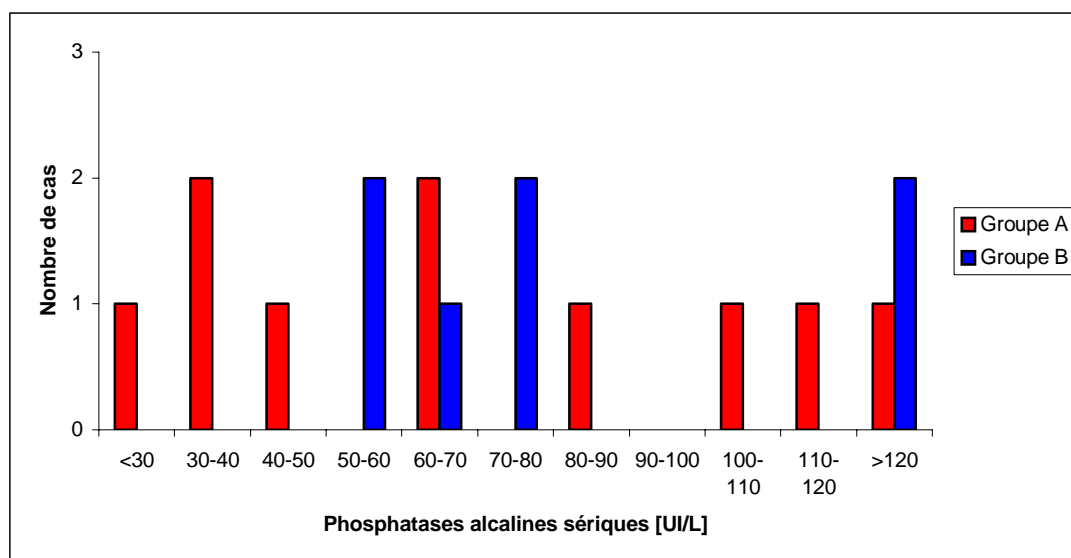
Une donnée est manquante sur 1 chien du groupe B. La majorité des chiens des groupes A et B (respectivement 8 sur 9 et 5 sur 7) présente des valeurs de PAL dans la normalité (<120 UI/L). Deux chiens du groupe A et 2 chiens de B montrent des valeurs de PAL supérieures à 120 UI/L mais n'entrent pas dans les critères d'exclusion à savoir, supérieures ou égales à 360 UI/L (tableau 27 et figure 55).

La répartition des valeurs des phosphatases alcalines sériques entre les groupes A et B est statistiquement homogène (test de Kolmogorov-Smirnoff non significatif, $p = 0,52$) (cf. annexe 3).

Tableau 27 : Moyenne du paramètre « phosphatases alcalines sériques » à E2 selon les groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	Moyenne des phosphatases alcalines sériques [UI/L ± SD]	Min	Max	Données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	85 ± 79	16,0	291,0	0
Placebo (B) (n=8)	92 ± 51	50,0	187,0	1

Figure 55 : Fréquence de distribution du paramètre « phosphatases alcalines sériques » à E2 pour les groupes A et B (n=17)



A.2.4.5- Natrémie

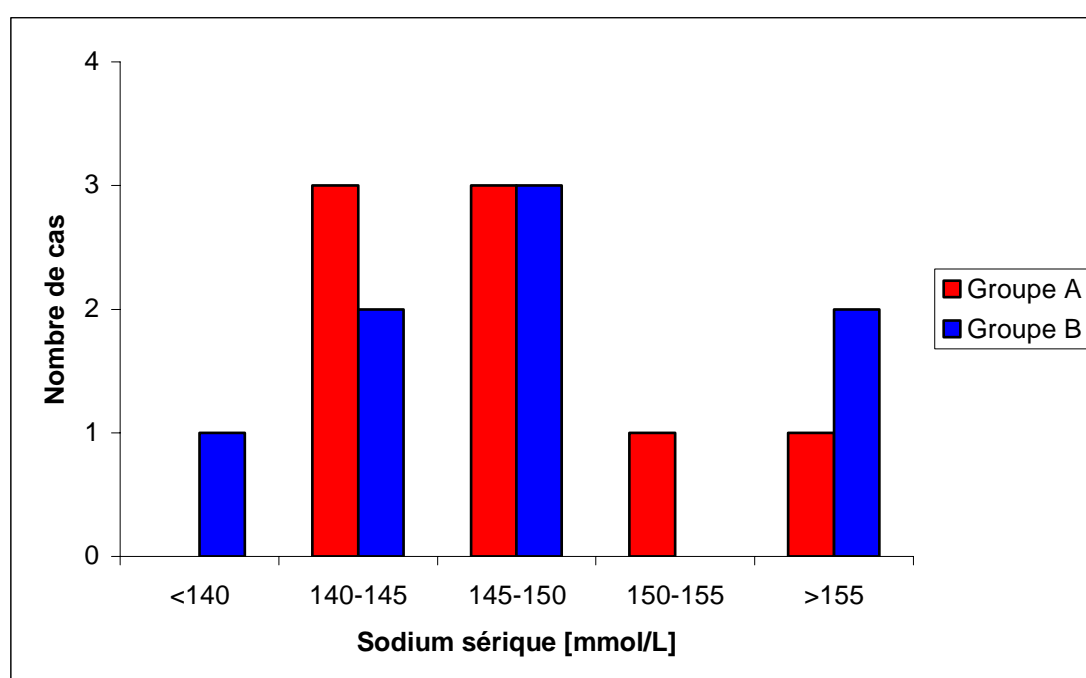
Deux chiens du groupe A n'ont pas eu de dosage du sodium sérique. Les moyennes de la natrémie des groupes A et B sont dans la fourchette de normalité (140-150 mmol/L) (tableau 28). Deux chiens du groupe A et deux chiens du groupe B présentent une natrémie supérieure à 150 mmol/L (figure 56).

La répartition des valeurs de la natrémie selon les groupes est statistiquement homogène (test de Kolmogorov-Smirnoff non significatif, $p = 0.96$) (cf. annexe 3).

Tableau 28 : Moyenne du paramètre « natrémie » à E2 selon les groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	Moyenne du sodium sérique [mmol/L \pm SD]	Min	Max	Données manquantes
Propentofylline (A) (n=8)	147 \pm 5	140.0	156	2
Placebo (B) (n=8)	145 \pm 11	122,0	157.0	0

Figure 56 : Fréquence de distribution du paramètre « sodium sérique » à E2 pour les groupes A et B (n=16)



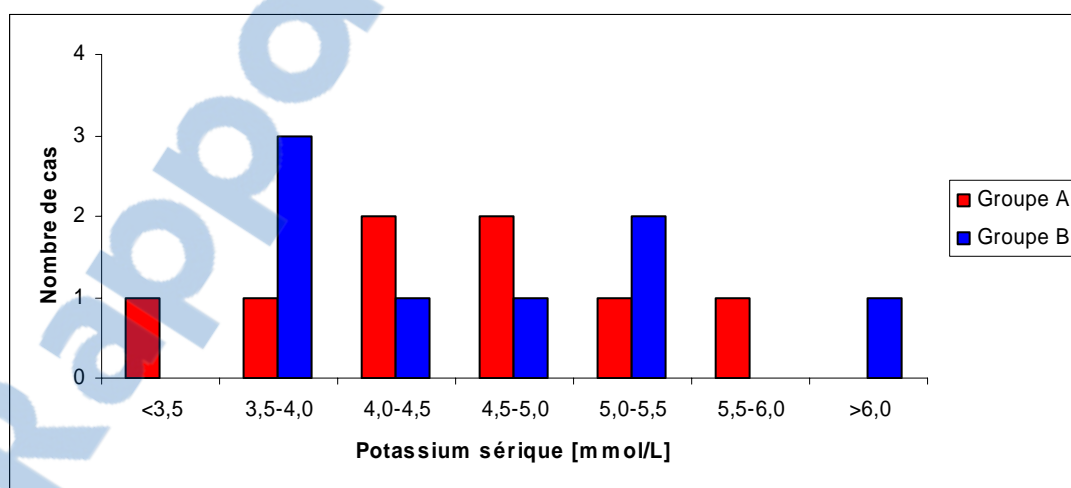
A.2.4.6- Kaliémie

Deux chiens du groupe A n'ont pas eu de dosage du potassium sérique. La moyenne de la kaliémie des groupes A et B est située dans la fourchette de normalité (3.7-5.8 mmol/L) (tableau 29). Un chien dans chaque groupe présente néanmoins une kaliémie supérieure à la norme (figure 57). La répartition des valeurs de la kaliémie entre les groupes A et B est statistiquement homogène (test de Kolmogorov-Smirnoff non significatif, $p = 0.96$).

Tableau 29 : Moyenne du paramètre « kaliémie » à E2 pour les groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	Moyenne du potassium sérique [mmol/L \pm SD]	Min	Max	Données manquantes
Propentofylline (A) (n=8)	4.45 \pm 0.72	3.30	5.50	2
Placebo (B) (n=8)	4.71 \pm 1.28	3.50	7.50	0

Figure 57 : Fréquence de distribution du paramètre « potassium sérique » à E2 pour les groupes A et B (n=16)



L'ensemble des paramètres biochimiques (urémie, créatinémie, transaminases sériques, phosphatases alcalines sériques, natrémie et kaliémie) est réparti de façon statistiquement homogène entre les groupes A et B (cf. annexe 3).

A.2.5- Posologie du furosémide

Le protocole expérimental prévoyait l'administration du furosémide par voie orale à la posologie de 1 à 3 mg/kg/j en 2 prises, selon la gravité des signes d'œdème pulmonaire.

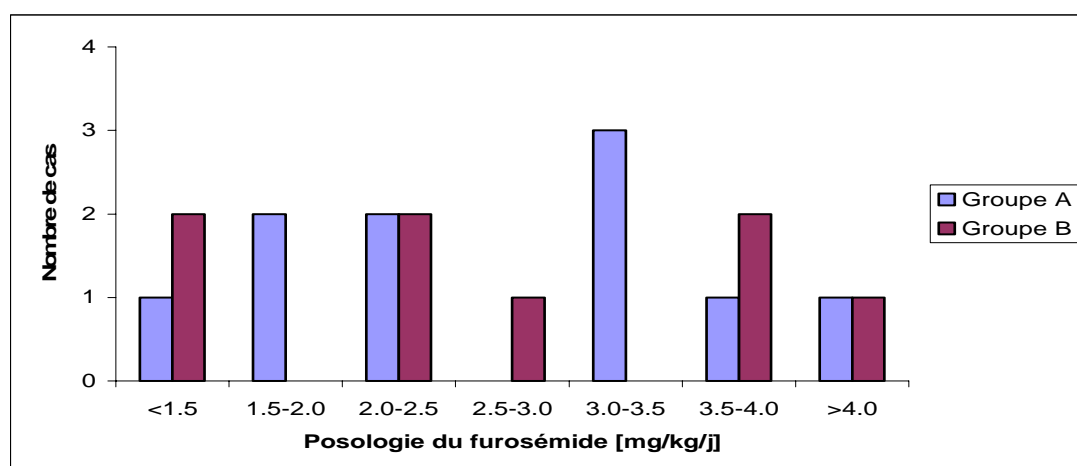
La dose moyenne de furosémide dispensée aux chiens des groupes A et B était respectivement de $3,2 \pm 2,52$ mg/kg/j et de $2,7 \pm 1,33$ mg/kg/j (tableau 30). La moyenne de A se trouve supérieure à la dose maximale préconisée de 3mg/kg. Un chien a même reçu du Dimazon ND à la posologie de 10 mg/kg/j (figure 58).

Ces doses moyennes ne sont statistiquement pas différentes (test de Kolmogorov-Smirnoff non significatif, $p = 0,89$) (cf. annexe 3).

Tableau 30 : Moyenne de la posologie du furosémide [mg/kg] selon les groupes A et B (n=18)

Groupe de traitement	Moyenne de la posologie du furosémide [mg/kg \pm SD]	Min	Max
Propentofylline (A) (n=10)	$3,2 \pm 2,5$	1,7	10
Placebo (B) (n=8)	$2,7 \pm 1,3$	1,1	4,6

Figure 58 : Fréquence de distribution du paramètre « posologie du furosémide » à E2 pour les groupes A et B (n=18)



En conclusion, les 2 groupes A et B à l'examen E2 présentent une répartition homogène de la valeur des paramètres sus-étudiés. Leur évolution va être analysée pour évaluer la tolérance au traitement.

B- Analyse de la tolérance

B.1- Attitude générale

B.1.1- Dépression et fatigue

Dans le groupe A, un chien présente de la dépression à chaque examen tandis qu'un autre n'est déprimé qu'à E2 et E4 (tableau 31).

Sur l'ensemble de l'étude, la variation des cas de dépression au sein du groupe A (pas de variation pour le groupe B) est statistiquement significative (test exact de Fisher significatif : $p=0.02$) (cf. annexe 6).

Mais cette variation enregistrée entre E2 et E4 pour le groupe A n'est pas statistiquement différente de celle enregistrée par le groupe B (variation pourtant nulle) pour la même période (test exact de Fisher non significatif : $p=0.61$) (cf. annexe 7).

En conséquence la variation des cas de dépression n'est pas statistiquement imputable au traitement.

Tableau 31 : Fréquence d'apparition du caractère « dépression » au cours de l'étude entre E2 et E4 et pour chaque groupe (n=18)

Groupe de traitement	Présence du symptôme « Dépression »		
	E2	E3	E4
Propentofylline (A) (n=10)	2	1	2
Placebo (B) (n=8)	0	0	0

Le tableau 32 met en évidence les caractéristiques suivantes quant à la présence du symptôme « fatigue » :

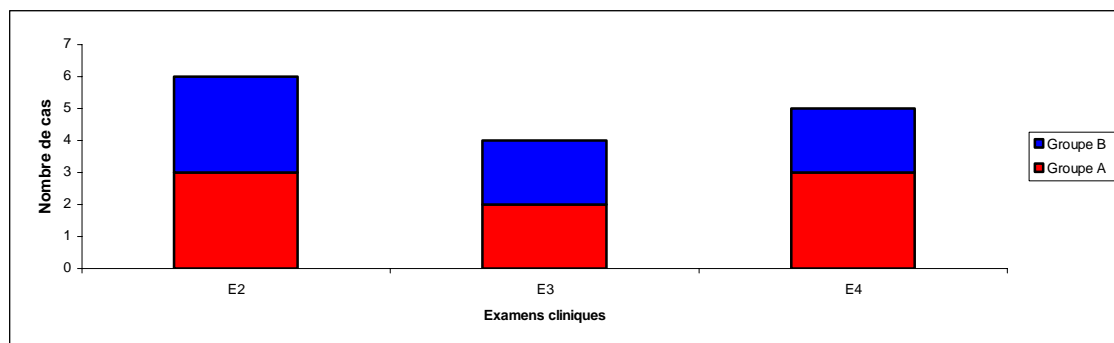
- Pour un chien du groupe A et un chien du groupe B : pas de fatigue à E2 mais fatigue à E3 et E4.
- Pour 2 chiens (1 de A et 1 de B) : fatigue à chaque examen.
- Pour un autre chien de A : fatigue à E2 et E4 mais pas E3.
- Un chien du groupe A et 1 chien du groupe B présentant de la fatigue à E2 n'ont pas été répertoriés car exclus pendant l'étude.
- Un chien du groupe B fatigué à E2 a vu ce symptôme disparaître à E3 et E4.

La variation du caractère « fatigue » concerne 1 animal du groupe A et 1 animal du groupe B. Statistiquement, pour le groupe A, le nombre de cas de « fatigue » tend à augmenter (figure 59) au cours de l'étude (test exact de Fisher non significatif : $p=0.083$). Cependant on ne retrouve pas cette tendance lorsque l'on compare l'homogénéité entre les 2 groupes à E4 (test exact de Fisher non significatif : $p = 1.000$). Et comme le test d'homogénéité est réalisé sur 18 cas contre 10 pour le test sur l'évolution du caractère au sein d'un groupe, sa signification est supérieure.

Tableau 32 : Fréquence d'apparition du caractère « fatigue » au cours de l'étude entre E2 et E4 et pour chaque groupe

Groupe de traitement	Présence du symptôme « Fatigue »					
	E2		E3		E4	
	présence	données manquantes	présence	données manquantes	présence	données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	3	0	2	1	3	1
Placebo (B) (n=8)	3	0	2	2	2	2

Figure 59 : Représentation de la répartition du caractère « fatigue » au cours de l'étude pour chaque groupe (à E2 n=18, à E3 et E4 n=15)



En conclusion, l'administration du traitement n'a donc pas induit de variation du caractère fatigue au cours de l'étude (cf. annexe 6 et 7).

B.1.2- Attitude, activité et tolérance à l'exercice

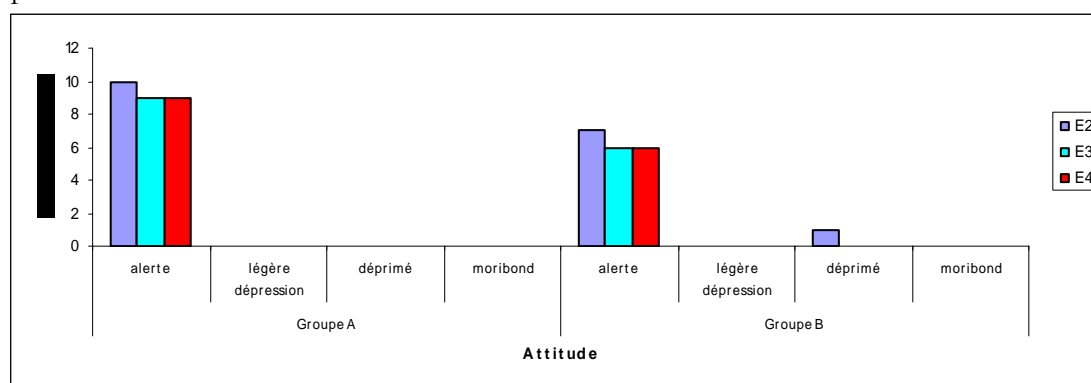
Les 3 données manquantes correspondent aux animaux exclus pendant l'étude.

On ne peut tenir compte de la variation concernant la catégorie « déprimé » dans le groupe B (tableau 33), l'investigateur responsable n'ayant pas fourni les données pour cet animal à E3 et E4. L'attitude des animaux n'a donc pas variée au cours de l'étude (tableau 33 et figure 60) (cf. annexe 6 et 7).

Tableau 33 : Fréquence d'apparition du caractère « attitude » au cours de l'étude entre E2 et E4 et pour chaque groupe.

Groupe de traitement	Evolution du caractère « attitude »			
	Catégories	E2	E3	E4
Propentofylline (A) (n=10)	alerte	10	9	9
	légère dépression	0	0	0
	déprimé	0	0	0
	moribond	0	0	0
	données manquantes	0	1	1
Placebo (B) (n=8)	alerte	7	6	6
	légère dépression	0	0	0
	déprimé	1	0	0
	moribond	0	0	0
	données manquantes	0	2	2

Figure 60 : Représentation de la répartition du caractère « attitude » au cours de l'étude pour chaque groupe



Cinq données du caractère « activité » sont manquantes, 3 correspondent aux animaux exclus pendant l'étude (2B et 1A) et 2 autres du groupe A pour une raison inconnue (tableau 34).

Deux chiens du groupe A et 1 chien du groupe B présentant une activité « modérée » à E2 n'ont montré aucune évolution de ce caractère entre E2 et E4.

Un autre chien du groupe B, ayant une activité « haute » à E2 n'a connu également aucun changement.

Pour 2 chiens du groupe A, on enregistre une constance de leur niveau d'activité entre E2 et E3 ; par contre une dégradation de ce niveau est intervenue entre E3 et E4 passant respectivement de « haute » à « modérée » pour le premier et de « modérée » à basse » pour le deuxième.

Dans chaque groupe, 1 chien a présenté une détérioration de son niveau d'activité entre E2 et E3 puis une amélioration entre E3 et E4 (« haute - modérée – haute » pour le chien du groupe A et « haute – minimum – basse » pour le chien du groupe B).

Pour un chien du groupe A on remarque une variation de son niveau d'activité allant de « haute » à « modérée » entre E2 et E3, puis une stabilisation entre E3 et E4.

Le niveau d'activité est resté constant à « bas » entre E2 et E3 pour un chien du groupe A puis s'est nettement amélioré entre E3 et E4 passant à « haute ».

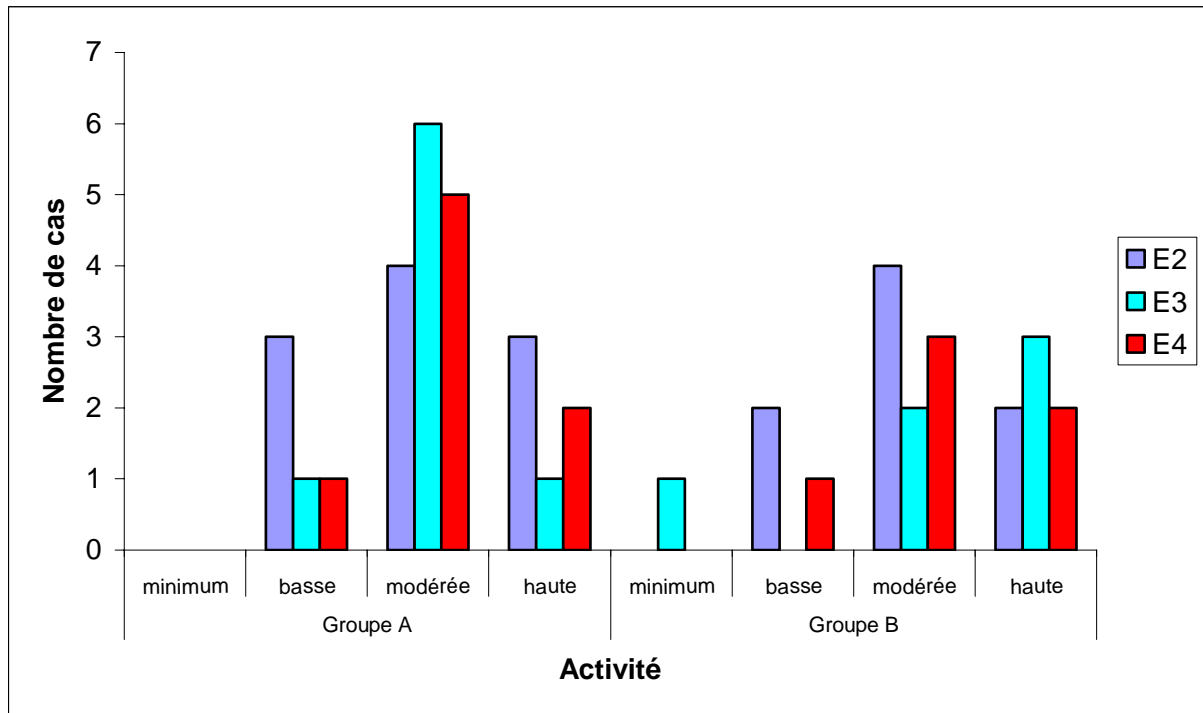
Deux chiens du groupe B ont montré une amélioration de leur niveau d'activité entre E2 et E3 puis une stabilisation entre E3 et E4 (« modérée – haute – haute » et « basse – modérée – modérée »). Un chien du groupe B a eu une amélioration de son niveau d'activité entre E2 et E3 puis une diminution entre E3 et E4 (« modérée – haute – modérée »).

Tableau 34 : Fréquence de distribution du caractère « activité » au cours de l'étude entre E2 et E4 selon les groupes de traitement.

Groupe de traitement	Evolution du caractère « activité »			
	Catégories	E2	E3	E4
Propentofylline (A) (n=10)	minimum	0	0	0
	basse	3	1	1
	modérée	4	6	5
	haute	3	1	2
	données manquantes	0	2	2
Placebo (B) (n=8)	minimum	0	1	0
	basse	2	0	1
	modérée	4	2	3
	haute	2	3	2
	données manquantes	0	2	2

En résumé, 4 chiens du groupe A ont présenté au moins une régression du caractère « fatigue » entre E2 et E4 ainsi que 2 chiens du groupe B.
 Le tableau 34 et la figure 61 montrent également une augmentation entre E2 et E3 du nombre de chiens du groupe A présentant une activité modérée.

Figure 61 : Représentation de la distribution du caractère « activité » au cours de l'étude



Statistiquement, il existe une tendance à la modification de l'activité du groupe A entre E2 et E3 (test exact de Fisher non significatif : $p=0.07$) (cf. annexe 6).

Mais cette tendance n'est pas confirmée sur l'ensemble de l'étude (test exact de Fisher non significatif pour le groupe A entre E2 et E4 : $p=1.0$ et test exact de Fisher non significatif à E4 selon les groupes : $p=1.0$) (cf. annexe 7).

En conclusion, on constate donc que l'activité des patients n'est pas différente au cours de l'étude entre les groupes.

Les données du caractère « tolérance à l'exercice » sont manquantes pour 4 chiens du groupe A et 3 chiens du groupe B (1 chien de A et 2 de B correspondent aux animaux exclus pendant l'étude, les autres pour une raison indéterminée) (tableau 35).

Trois chiens du groupe B et 1 du groupe A ayant une « bonne » tolérance à l'exercice, n'ont présenté aucun changement de ce caractère au cours de l'étude. Il en est de même, avec une tolérance à l'exercice « modérée », pour 1 chien du groupe B et 1 chien du groupe A.

Pour un chien du groupe B, on a constaté une amélioration de ce caractère entre E2 et E3 puis une légère diminution entre E3 et E4 (« modérée – bonne – modérée »).

Un chien du groupe A a présenté une amélioration de ce caractère entre E2 et E3 puis une stabilisation entre E3 et E4 (« modérée – bonne – bonne »).

On peut enregistrer pour 2 chiens du groupe A, une diminution du caractère entre E2 et E3, de « bonne » à « modérée ». Un de ces chiens est resté stable entre E3 et E4 et l'autre a retrouvé une tolérance à l'exercice qualifiée de « bonne ».

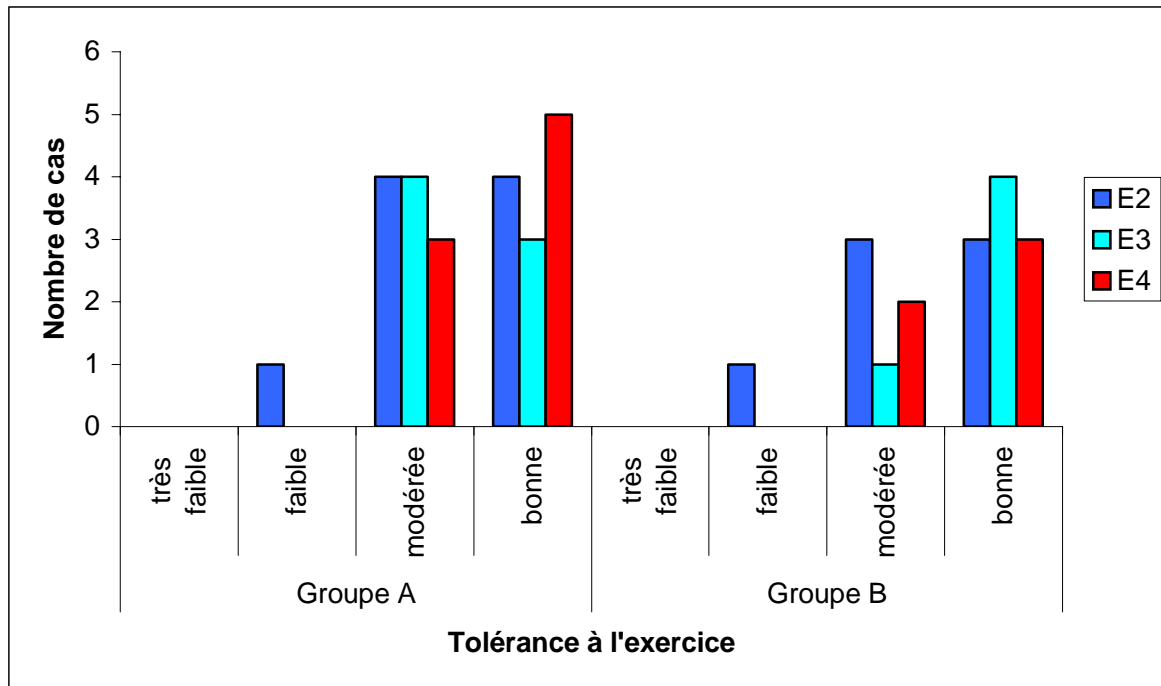
Un chien du groupe A a montré une tolérance à l'exercice stable entre E2 et E3 puis une amélioration entre E3 et E4 (« modérée – modérée – bonne »).

Tableau 35 : Fréquence de distribution du caractère « tolérance à l'exercice » au cours de l'étude entre E2 et E4.

		Evolution du caractère « tolérance à l'exercice »		
Groupe de traitement	Catégories	E2	E3	E4
Propentofylline (A) (n=10)	très faible	0	0	0
	faible	1	0	0
	modérée	4	4	3
	bonne	4	3	5
	données manquantes	1	3	2
Placebo (B) (n=8)	très faible	0	0	0
	faible	1	0	0
	modérée	3	1	2
	bonne	3	4	3
	données manquantes	1	3	3

En résumé, 2 chiens du groupe A et 1 chien du groupe B ont présenté au moins une diminution de leur tolérance à l'exercice entre E2 et E4.

Figure 62 : Représentation de la distribution du caractère « tolérance à l'exercice » au cours de l'étude.



Le tableau 35 et la figure 62 montrent aussi une tendance à l'augmentation du nombre de chiens présentant une tolérance à l'exercice « bonne ». Mais statistiquement, la répartition du caractère « tolérance à l'exercice » n'est pas différente selon les groupes pour chaque examen (test exact de Fisher non significatif : pour E3, $p=0.29$ et pour E4, $p=1.0$) (cf. annexe 6).

En conclusion, le traitement ne génère pas d'effet néfaste sur les caractères fatigue, dépression, activité et tolérance à l'exercice.

B.2- Troubles cardio-respiratoires

B.2.1- Fréquence respiratoire et cardiaque

La moyenne et les écarts-type de la fréquence respiratoire du groupe A et B varient peu entre E2 et E4. Ces moyennes présentent une légère augmentation entre E2 et E3 et diminuent de E3 à E4 (tableau 36 et figure 63).

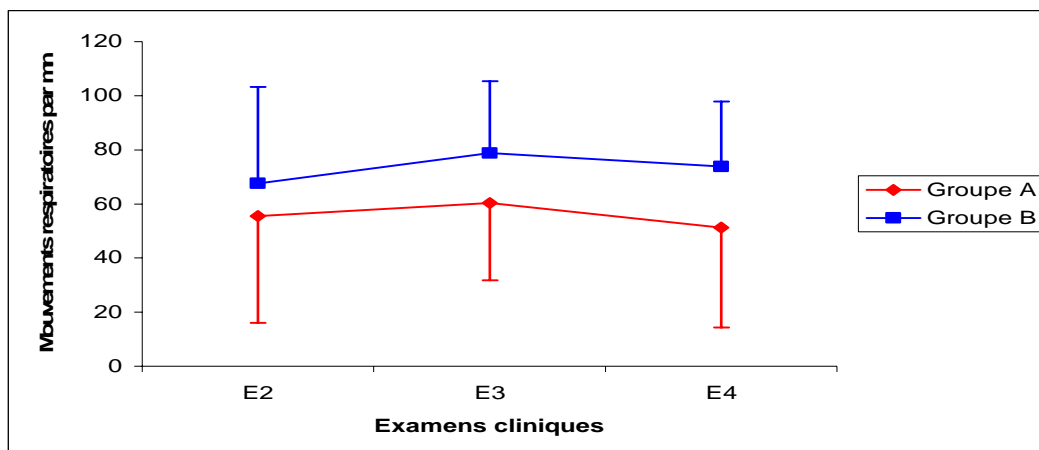
Les 2 groupes A et B restent homogènes en ce qui concerne ce caractère (test de Kolmogorov-Smirnoff non significatif : $p=0.35$ et 0.94 respectivement pour E3 et E4) (cf. annexe 3). Il n'existe pas de variation significative entre le début et la fin de l'étude quelque soit le groupe (analyse de la variance non significative : $p=0.75$ et $p=0.74$ respectivement pour A et B) (cf. annexe 4).

Le traitement n'a donc pas d'action sur la fréquence respiratoire.

Tableau 36 : Moyenne de la fréquence respiratoire aux différents examens pour chaque groupe de traitement

Groupe de traitement	Moyenne de la fréquence respiratoire [mouvements respiratoires/mn \pm SD]		
	E2	E3	E4
Propentofylline (A)	56 \pm 36	60 \pm 27	51 \pm 24
Placebo (B)	68 \pm 40	79 \pm 29	74 \pm 37

Figure 63 : Fréquence respiratoire et écart-type entre les 2 groupes de traitement



La moyenne et les écarts-type de la fréquence cardiaque des chiens du groupe A varient peu entre E2 et E4 (tableau 37). La moyenne à E4 est très légèrement supérieure à celle de E2 (155 ± 24.04 et 151.90 ± 19.84) mais cette différence n'est pas significative statistiquement (analyse de la variance non significative : $p= 0.95$) (cf. annexe 4).

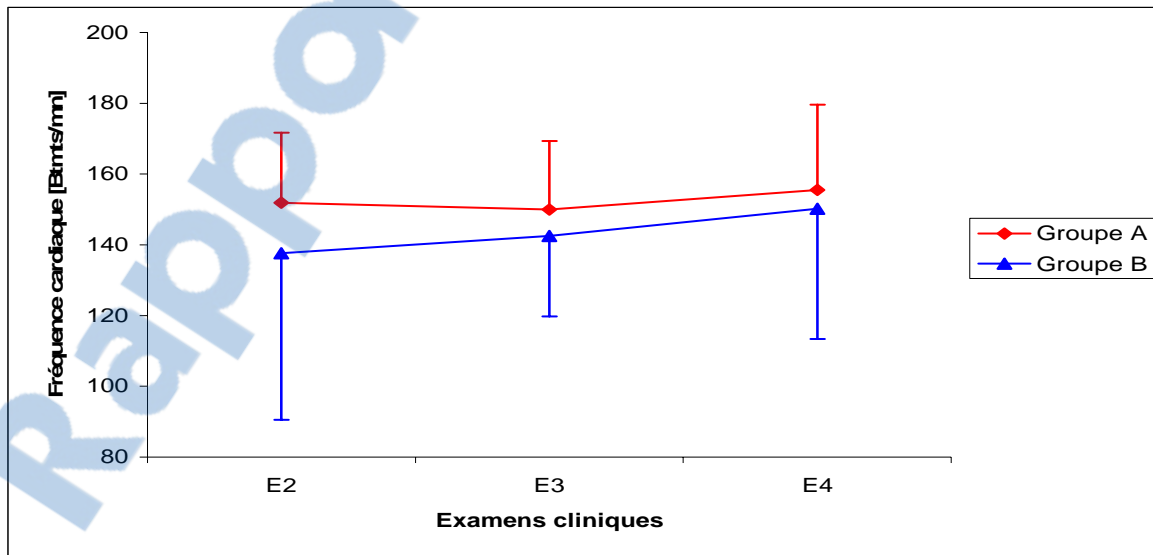
Bien que la fréquence cardiaque augmente légèrement au cours de l'étude (tableau 37 et figure 64), les 2 groupes A et B restent homogènes (test de Kolmogorov-Smirnoff non significatif : $p=0.94$ et 0.64 respectivement pour E3 et E4) (cf. annexe 3).

Le traitement n'a donc pas d'effet chronotrope positif.

Tableau 37 : Moyenne de la fréquence cardiaque aux différents examens entre les deux groupes de traitement.

Groupe de traitement	Moyenne de la fréquence cardiaque [battements/mn \pm SD]		
	E2	E3	E4
Propentofylline (A)	152 ± 20	150 ± 19	156 ± 24
Placebo (B)	138 ± 47	143 ± 23	150 ± 37

Figure 64 : Fréquence cardiaque et écart-type entre les deux groupes de traitement



B.2.2- Difficultés respiratoires, syncope, bruits pulmonaires et trachéaux

Les difficultés respiratoires d'un chien du groupe A et 2 du groupe B n'ont pas été notées car ces animaux ont été exclus pendant l'étude (le chien du groupe A et un seul des 2 chiens du groupe B présentaient de la dyspnée à E2). Six chiens du groupe A et 5 du groupe B n'ont jamais présenté ces symptômes entre E2 et E4. Deux chiens du groupe A atteints entre E2 et E3 ont eu une amélioration avec disparition de ce caractère à E4. Un chien du groupe B souffrant en E2 a présenté une amélioration avec disparition en E3 et E4. Un chien du groupe A a subi une légère détérioration des difficultés respiratoires puisque après avoir disparues entre E2 et E3, elles sont réapparues entre E3 et E4 (tableau 38 et figure 65).

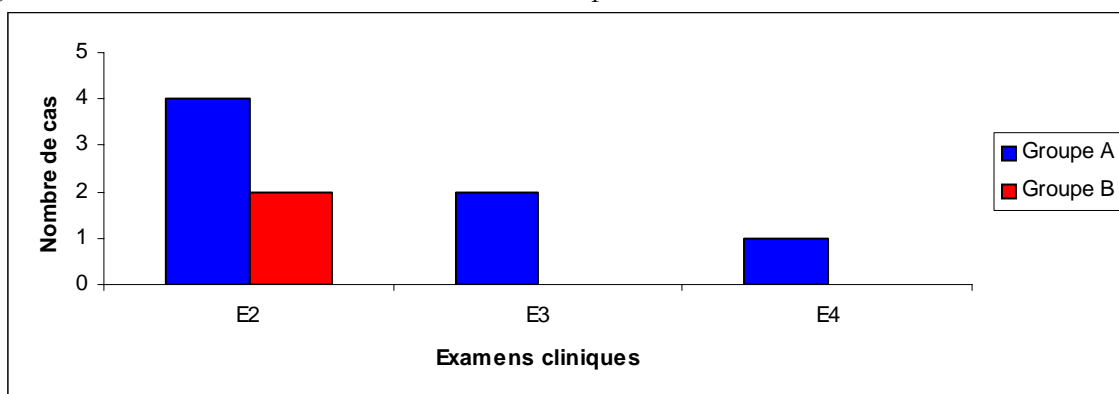
Au cours de cette étude, le nombre de chiens présentant une difficulté respiratoire a donc baissé (tableau 38 et figure 65). La diminution du caractère « difficultés respiratoires » est statistiquement significative uniquement pour le groupe A entre E2 et E3 (test exact de Fisher significatif : $p=0.02$) mais pas sur toute l'étude (test exact de Fisher non significatif : $p=0.33$). La répartition du caractère entre les 2 groupes A et B (test exact de Fisher non significatif : $p=0.49$ à E3 et $p=1.0$ à E4) (cf. annexe 6 et 7) est homogène à E3 et E4.

Le traitement n'augmente donc pas les difficultés respiratoires.

Tableau 38 : Fréquence d'apparition du caractère « difficultés respiratoires » au cours de l'étude entre E2 et E4 et pour chaque groupe de traitement.

Groupe de traitement	Présence du symptôme « Difficultés respiratoires »					
	E2		E3		E4	
	présence	données manquantes	présence	données manquantes	présence	données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	4	0	2	1	1	1
Placebo (B) (n=8)	2	0	0	2	0	2

Figure 65 : Distribution du caractère « difficultés respiratoires » au cours de l'étude.



Les 3 données absentes concernant le caractère « manquant » correspondent aux animaux exclus pendant l'étude.

Dans le groupe A, un chien a présenté une syncope isolée à E3 mais absente à E4 et dans le B les 2 cas de syncopes à E2 et E3 concernent le même animal (tableau 39) (cf. annexe 1).

L'évolution pour le groupe A du caractère « syncope » ne diffère pas statistiquement entre E2 et E3 (test exact de Fisher $p=1$) (annexe 7).

La répartition de ce caractère n'est pas différente entre les groupes A et B au cours de l'étude (test exact de Fisher $pE3=0.625$ et $pE4=1$) (annexe 6).

Le traitement n'a donc pas entraîné une augmentation du nombre de syncopes dans le groupe A ni dans le B.

Tableau 39 : Fréquence d'apparition du caractère « syncope » au cours de l'étude entre E2 et E4 et pour chaque groupe de traitement.

Groupe de traitement	Présence du symptôme « Syncope »					
	E2		E3		E4	
	présence	données manquantes	présence	données manquantes	présence	données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	0	0	1	1	0	1
Placebo (B) (n=8)	1	0	1	2	0	2

L'évolution des bruits respiratoires de 6 chiens (2 du groupe A et 4 du groupe B) n'a pas été déterminée. Trois chiens (2 de B et 1 de A) pour une raison inconnue et les 3 autres correspondent aux animaux exclus pendant l'étude. Les 2 chiens de A ne présentaient pas de bruits respiratoires à E2.

Trois chiens du groupe A et 2 chiens du groupe B n'ont jamais montré de bruits suspects entre E2 et E4, tandis que pour 2 chiens du groupe A et 1 de B dans la même période, ils ont toujours été modérés.

Un chien du groupe A et 1 chien du groupe B souffrant de bruits respiratoires sévères entre E2 et E3 ont subi une amélioration en devenant modérés à E4.

Un chien du groupe A a présenté une amélioration transitoire entre E2 et E3 passant de bruits sévères à modérés puis une aggravation entre E3 et E4 avec un retour à des bruits sévères.

Une aggravation entre E2 et E3 s'est produite sur un chien du groupe A passant de modérés à sévères. Ces bruits se sont ensuite améliorés en modérés à E4 (figure 66 et tableau 40).

Pour le groupe A, la répartition des cas du caractère « bruits respiratoires » semble évoluer au cours de l'étude vers une augmentation de la catégorie « modérés » aux dépens de la catégorie « sévères » (tableau 40 et figure 66). Cette variation est statistiquement significative pour le groupe A entre E2 et E4 (test exact de Fisher significatif : $p=0.014$) (cf. annexe 7).

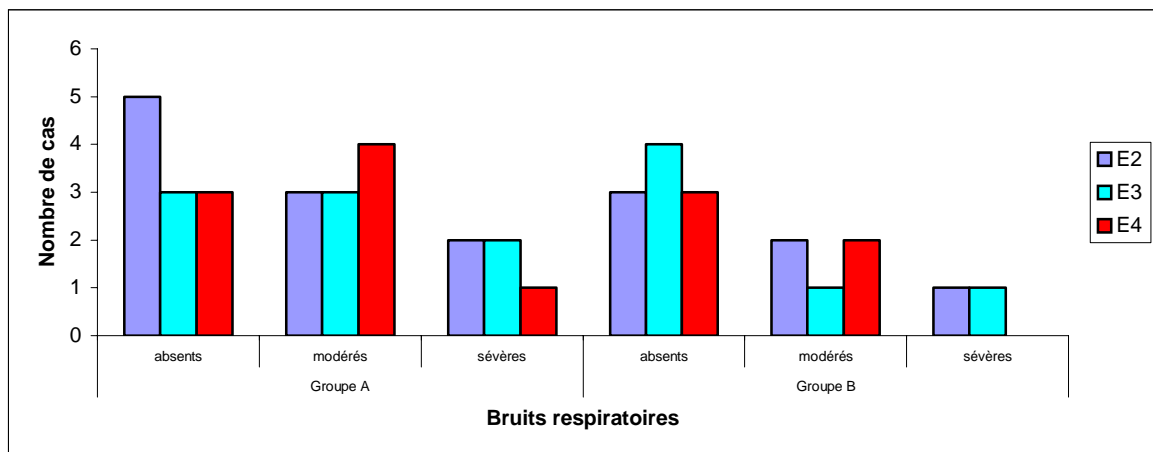
La comparaison des échantillons à E4 montre que la variation enregistrée n'est pas suffisante pour engendrer une différence statistiquement significative (test exact de Fisher non significatif : $p= 1.0$) (cf. annexe 6).

Le traitement n'induit donc pas d'augmentation des bruits respiratoires.

Tableau 40 : Fréquence et répartition du caractère « bruits respiratoires » au cours de l'étude et pour chaque groupe de traitement

		Evolution du caractère « bruits respiratoires »		
Groupe de traitement		E2	E3	E4
Propentofylline (A) (n=9)	absents	5	3	3
	modérés	3	3	4
	sévères	2	2	1
	n.d.	0	2	2
Placebo (B) (n=8)	absents	3	4	3
	modérés	2	1	2
	sévères	1	1	0
	n.d.	2	2	3

Figure 66 : Distribution du caractère « bruits respiratoires » au cours de l'étude



Les bruits trachéaux anormaux n'ont pas été correctement suivis chez 3 chiens du groupe A et 2 du groupe B. Les 2 chiens de B et 1 chien de A correspondent aux animaux exclus pendant l'étude. Les bruits des 2 autres chiens de A n'ont pas été déterminés à E2 pour une raison inconnue. Par contre, ils ont présenté des bruits à E3 et E4.

Des bruits anormaux n'ont jamais été détectés chez 4 chiens de A et 3 chiens du groupe B entre E2 et E4. A l'inverse, ils ont toujours été présents chez 3 chiens de A et 1 de B.

Au cours de l'étude, il est à noter que ces bruits ont disparu à E3 et E4 uniquement pour un chien du groupe B.

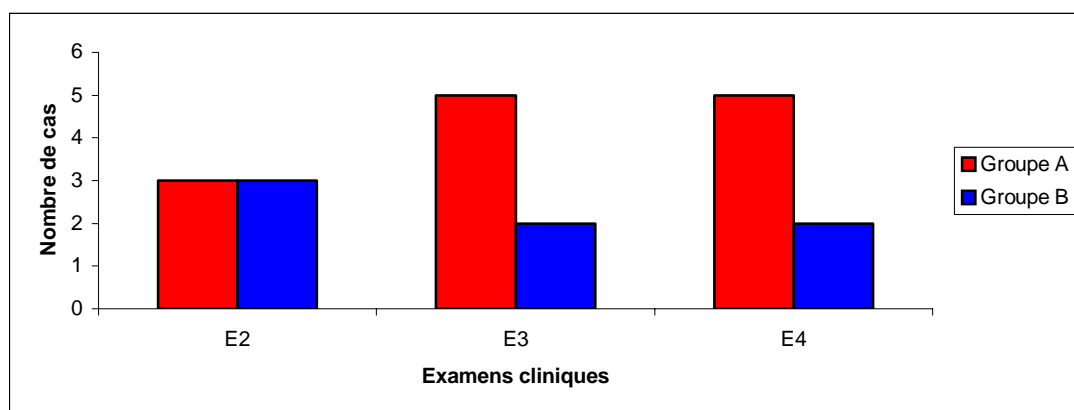
On note une augmentation des bruits trachéaux anormaux au sein du groupe A (tableau 41 et figure 67) statistiquement significative au cours de l'étude (test exact de Fisher significatif : $p=0.03$) (cf. annexe 7).

Mais la distribution du caractère à E4 entre les 2 groupes reste homogène (test de Fisher non significatif : $p=0.6$) : le traitement n'induit donc pas l'augmentation d'apparition de bruits trachéaux anormaux (cf. annexe 6).

Tableau 41 : Fréquence d'apparition du caractère « bruits trachéaux anormaux » au cours de l'étude et pour chaque groupe de traitement

Groupe de traitement	Présence du symptôme « Bruits trachéaux anormaux »					
	E2		E3		E4	
	présence	données manquantes	présence	données manquantes	présence	données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	3	2	5	1	5	1
Placebo (B) (n=8)	3	0	2	2	2	2

Figure 67 : Distribution du caractère « bruits trachéaux anormaux » au cours de l'étude.



En conclusion, le traitement n'a pas d'effet au cours de l'étude sur les caractères « difficulté respiratoire », « syncope », « bruits respiratoires » et « bruits trachéaux ».

B.2.3- Nature et fréquence de la toux

Les données manquantes correspondent aux chiens exclus pendant l'étude, ils présentaient d'ailleurs de la toux à E2 (tableau 42 et figure 68)).

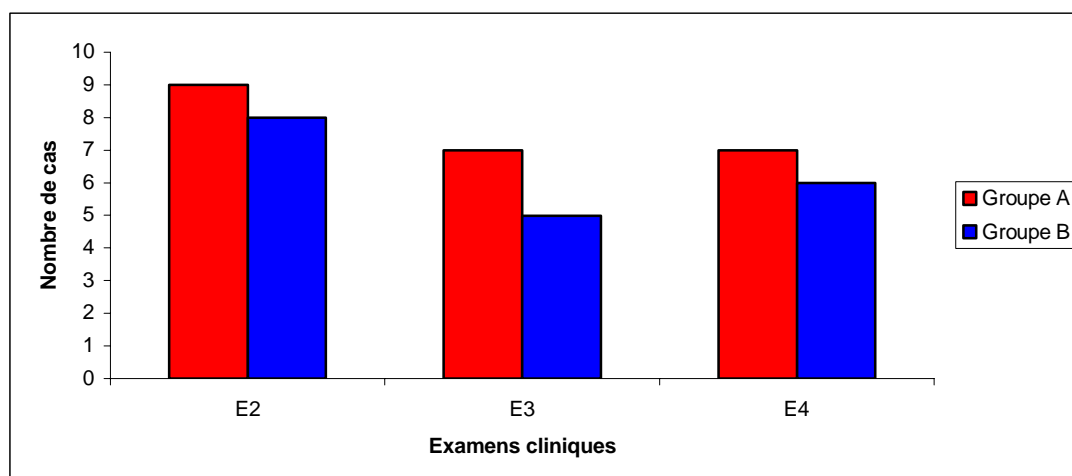
Il n'y a aucune différence significative pour ce paramètre au sein de chaque groupe entre les différents examens cliniques (test exact de Fisher non significatif : $p=0.22$ pour A) et à chacun d'entre eux, l'homogénéité de répartition du caractère entre les groupes A et B est conservée (test exact de Fisher non significatif : $p=0.06$ à E3 et $p=0.49$ à E4) (cf. annexe 6 et 7).

Le caractère « toux » n'est donc pas aggravé par le traitement au cours de l'étude.

Tableau 42 : Fréquence d'apparition du caractère « toux » au cours de l'étude entre E2 et E4.

Groupe de traitement	Présence du symptôme « toux »					
	E2		E3		E4	
	présence	données manquantes	présence	données manquantes	présence	données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	9	0	7	1	7	1
Placebo (B) (n=8)	8	0	5	2	6	2

Figure 68 : Distribution du caractère « toux » au cours de l'étude.



Certaines données sur la nature de la toux sont manquantes chez 5 chiens (2 du groupe A et 3 du groupe B). Deux chiens du groupe B et 1 chien du groupe A correspondent aux animaux exclus pendant l'étude, pour les 2 autres la raison en est inconnue.

Un chien de A n'a jamais présenté de toux entre E2 et E4.

La toux de 6 chiens est restée constante entre E2 et E4 :

- Deux chiens du groupe A avec une toux provoquée,
- Deux chiens du groupe A et 2 du groupe B avec une toux spontanée.

La toux de 2 chiens s'est améliorée passant de « spontanée » à E2 à « provoquée » à E3 et E4.

A l'inverse, 1 chien de A a montré une dégradation de sa toux « provoquée » à E2 et E3 et passant de « spontanée » à E4. Deux chiens ont subi la même dégradation mais dès l'examen E3 et jusque E4, la toux est apparue « spontanée ».

La toux d'un chien de B s'est améliorée entre E2 et E3 et a légèrement augmenté entre E3 et E4 (provoquée, absente, spontanée) (tableau 43 et figure 69).

La toux du groupe A s'embles'améliorer avec une augmentation du nombre de chiens présentant une toux « provoquée » aux dépens de « spontanée ». Inversement, la toux du groupe B semble augmenter avec une augmentation du nombre de « spontanées » par rapport aux « provoquées ».

La répartition de la nature de la toux ne change pas au cours de l'étude selon les groupes (test de Fisher non significatif : $p= 0.12$ pour E3 et $p= 0.08$ pour E4) (cf. annexe 6).

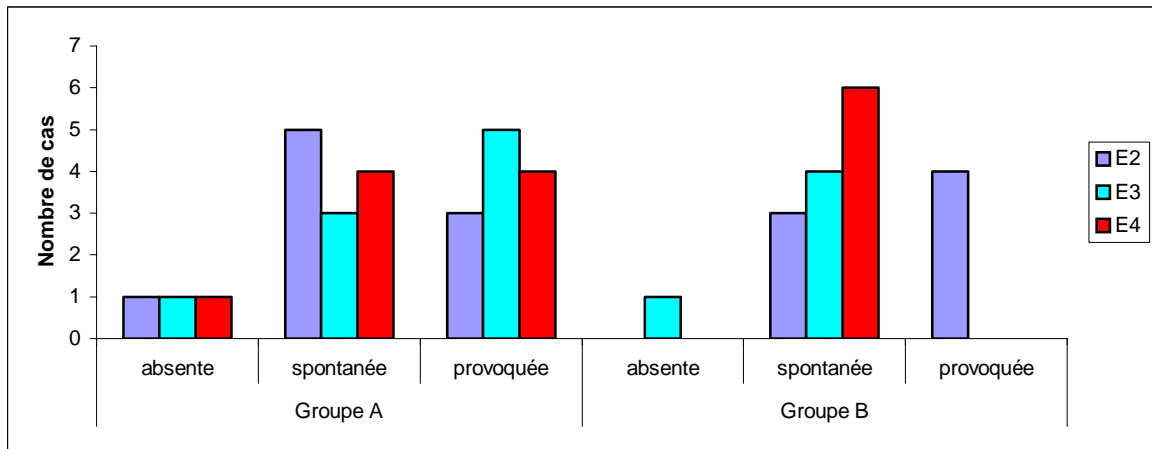
Au sein de chaque groupe, il n'existe pas de différence significative dans la répartition du caractère « nature de la toux » à chaque examen (test exact de Fisher non significatif : pour le groupe A, $p= 0.1$ pour E3 et $p=0.4$ pour E4) (cf. annexe 7).

Le traitement n'a donc pas de répercussion sur la nature de la toux.

Tableau 43 : Fréquence et répartition du caractère « nature de la toux » au cours de l'étude et pour chaque groupe de traitement

Groupe de traitement	Catégories	Evolution du caractère « nature de la toux »		
		E2	E3	E4
Propentofylline (A) (n=9)	absente	1	1	1
	spontanée	5	3	4
	provoquée	3	5	4
	données manquantes	1	1	1
Placebo (B) (n=8)	absente	0	1	0
	spontanée	3	4	6
	provoquée	4	0	0
	données manquantes	1	3	2

Figure 69 : Distribution du caractère « nature de la toux » au cours de l'étude



Certaines données sur la fréquence respiratoire sont manquantes pour 2 chiens du groupe A et 3 du groupe B. Un chien du groupe A et 2 du groupe B correspondent aux animaux exclus, pour les 2 autres, la raison en est inconnue.

La toux de 10 chiens est restée constante au cours de l'étude :

- 5 de A et 2 de B avec une toux « occasionnelle »,
- 1 de A et 1 de B avec une toux « fréquente »,
- 1 de B avec une toux « très fréquente ».

La toux d'un chien de A s'est améliorée passant de « fréquente » à E2 et E3 à « occasionnelle » à E4. A l'inverse, la toux d'un chien de A s'est aggravée entre E2 et E3 passant de « occasionnelle » à « fréquente » puis à E4 est redevenue « occasionnelle ».

La toux d'un chien du groupe B s'est améliorée entre E2 et E3 en passant de « fréquente » à « occasionnelle ». Elle s'est ensuite stabilisée jusque E4.

La fréquence de la toux semble s'améliorer dans le groupe A avec une augmentation de la catégorie « occasionnelle » aux dépens de la catégorie « fréquente » (tableau 44 et figure 70).

Au sein de chaque groupe, il n'existe pas de différence significative dans la répartition du caractère « fréquence de la toux » au cours de l'étude (test exact de Fisher non significatif pour le groupe A $p=0.1$ entre E2 et E3 et $p=0.25$ entre E3 et E4)

La répartition de la fréquence de la toux ne change pas au cours de l'étude entre chaque groupe (test exact de Fisher non significatif $p=0.5$ à E3 et $p=0.7$ à E4) (annexe 6 et 7).

Le traitement n'a donc pas de répercussion sur la fréquence de la toux.

Tableau 44 : Fréquence et répartition du caractère « fréquence de la toux » au cours de l'étude

		Evolution du caractère « fréquence de la toux »		
Groupe de traitement	Catégories	E2	E3	E4
Propentofylline (A) (n=10)	occasionnelle	6	5	7
	fréquente	3	3	1
	très fréquente	0	0	0
	données manquantes	1	2	2
Placebo (B) (n=8)	occasionnelle	5	3	4
	fréquente	2	1	1
	très fréquente	1	1	1
	données manquantes	0	3	2

Figure 70 : Répartition du caractère « fréquence de la toux » au cours de l'étude pour le groupe A

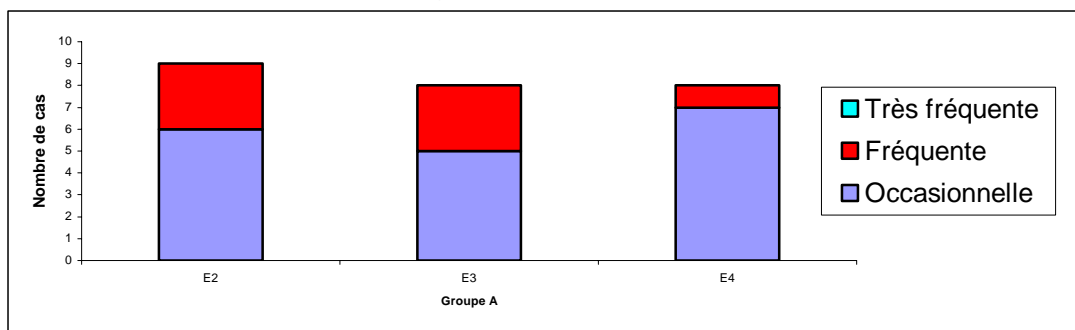
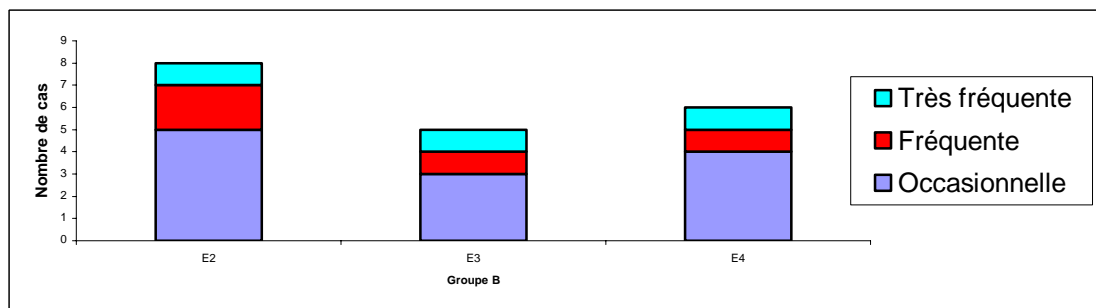


Figure 71 : Répartition du caractère « fréquence de la toux » au cours de l'étude pour le groupe B



B.3- Troubles gastro-intestinaux

B.3.1- Vomissement et diarrhée

Certaines données sont manquantes. Les 2 chiens de B et un chien de A correspondent aux animaux exclus pendant l'étude, ils ne présentaient d'ailleurs ni de vomissement ni de diarrhée à E2. Les autres sont indéterminés pour une raison inconnue.

Le nombre de chiens souffrant de diarrhée et/ou de vomissement est très faible au cours de l'étude (tableaux 45 et 46) :

- Aucun chien du groupe B ne présente de la diarrhée et de vomissement entre E2 et E4.
- Les symptômes digestifs (vomissement et diarrhée) présents à E2 chez un chien du groupe A ont disparu.
- Un autre chien de A n'ayant aucun trouble à E2 a eu quelques vomissements à E3 mais pas à E4.

La répartition du caractère « vomissement » entre les groupes A et B à E3 est homogène (test de Fisher statistiquement non significatif $p=1$).

Le traitement n'augmente donc pas la fréquence d'apparition des vomissements et des diarrhées.

Tableau 45 : Fréquence de distribution du caractère « vomissement » au cours de l'étude

Groupe de traitement	Présence du symptôme « vomissement »					
	E2		E3		E4	
	présence	données manquantes	présence	données manquantes	présence	données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	1	1	1	2	0	3
Placebo (B) (n=8)	0	0	0	2	0	2

Tableau 46 : Fréquence de distribution du caractère « diarrhée » au cours de l'étude

Groupe de traitement	Présence du symptôme « diarrhée »					
	E2		E3		E4	
	présence	données manquantes	présence	données manquantes	présence	données manquantes
Propentofylline (A) (n=10)	1	1	0	2	0	4
Placebo (B) (n=8)	0	0	0	2	0	2

B.3.2- Appétit

Les données manquantes pour 1 chien du groupe A et 2 du groupe B correspondent aux animaux exclus pendant l'étude. Deux autres chiens du groupe A ont une absence de données pour une raison indéterminée. Quatre chiens du groupe A et 5 du groupe B gardent un appétit normal au cours de l'étude. Quatre autres chiens présentent une variation de leur appétit :

- l'appétit augmenté d'un chien du groupe A à E2 redevient normal à E3 et E4.
- l'appétit normal à E2 d'un chien du groupe A s'accroît à E3 et E4.

Un chien de A et 1 de B ont un appétit augmenté à E2 et E4 et normal à E3 (tableau 47 et figure 72). Aucun chien du groupe A présente de l'anorexie au cours de l'étude.

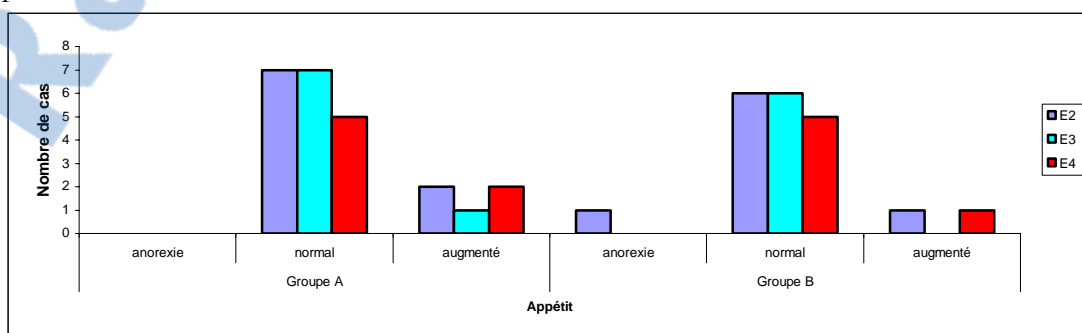
Statistiquement, la répartition du caractère « appétit » n'évolue pas au cours de l'étude ni au sein de chaque groupe, (test de Fisher statistiquement non significatif : pour A, $p= 0.07$ entre E2 et E3 et $p= 1.0$ entre E2 et E4), ni entre chaque groupe (test de Fisher statistiquement non significatif : $p= 1.0$ à E3 et E4) (cf. annexe 6 et 7).

Le traitement n'a donc pas eu de répercussion sur le caractère « appétit ».

Tableau 47 : Fréquence de distribution du caractère « appétit » au cours de l'étude et pour chaque groupe.

Groupe de traitement	Evolution du caractère « appétit »			
		E2	E3	E4
Propentofylline (A) (n=10)	anorexie	0	0	0
	normal	7	7	5
	augmenté	2	1	2
	données manquantes	1	2	3
Placebo (B) (n=8)	anorexie	1	0	0
	normal	6	6	5
	augmenté	1	0	1
	données manquantes	0	2	2

Figure 72 : Représentation de la distribution du caractère « appétit » pendant l'étude et pour chaque groupe



B.4- Examens biochimiques

B.4.1- Urémie et créatinémie

Un contrôle de l'urée, de la créatinine a été réalisé lors des examens E1, E2 et E4.

Une augmentation simultanée de l'urée et de la créatinine a été observée chez 2 chiens :

- Un chien (0305-CH01) traité avec la propentofylline montre une augmentation de l'urée (0.81g/L) et de la créatinine (22mg/L) à E4. Ce chien présentait déjà une urée supérieure à la norme lors de l'inclusion (0.69g/L) avec une créatinémie normale (18mg/L). Néanmoins, si on compare les résultats entre E2 et E4, on constate que la créatinine reste stable à 22 mg/L et l'augmentation de l'urée est modérée de 0.65 à 0.81 g/L.
- L'autre chien (0305- CT03) traité avec le placebo montre également une augmentation simultanée de l'urée et de la créatinine. L'urée augmente de 0.34 à 0.72 g/L et la créatinine de 11.4 à 20.2 mg/L de E1 à E4. Cette augmentation reste néanmoins moindre de E2 à E4 (0.7 à 0.72 g/L) et la créatinine diminue de 92 à 20.2 mg/L.

Les variations des constantes rénales de ces 2 chiens sont donc essentiellement observées lors de l'inclusion entre E1 et E2, c'est-à-dire avant l'introduction de la propentofylline dans le traitement de ces animaux.

D'autres valeurs anormales de l'urée, de la créatinine ne sont pas observées durant l'étude.

Les moyennes de l'urée du groupe A et du groupe B ont augmenté entre E2 et E4 tandis que celles de la créatinine ont diminué (tableau 48, figures 73 et 74) et la moyenne de l'urée du groupe B à E4 (0.65 ± 0.35 g/L) est supérieure à la norme (0.6 g/L), celle du groupe A est à la limite supérieure.

Notons que les moyennes de l'urée et de la créatinine du groupe B sont toujours supérieures à celles du groupe A à E2 et E4.

La distribution des caractères « urémie » et « créatinémie » est homogène entre les groupes A et B aux différents examens cliniques (test de Kolmogorov-Smirnoff non significatif : $p=0.81$ et $p=.0.47$ pour les paramètres « urée » et « créatinine ») (cf. annexe 3).

Il n'existe pas non plus de variation au sein de chaque groupe entre le moment de l'entrée E1 et de la fin de l'étude E4 (test d'analyse de la variance non significatif : pour le groupe A $p=0.93$ et $p=0.95$ respectivement pour l'urémie et la créatinémie) (cf. annexe 4).

Tableau 48 : Moyenne des dosages biochimiques rénaux à E2 et E4 entre les deux groupes de traitement

Groupe de traitement	Moyenne des paramètres biochimiques rénaux (respectivement exprimées en [g/L±SD] et [mg/L±SD])			
	E2		E4	
	urémie	créatinémie	urémie	créatinémie
Propentofylline (A) (n=10)	0.5 ± 0.2	11 ± 5	0.6 ± 0.3	11 ± 5
Placebo (B) (n=8)	0.6 ± 0.3	27.74 ± 31	0.7 ± 0.4	13 ± 4

Figure 73 : Urémie moyenne mesurée au cours de l'étude et écart-type pour chacun des groupes

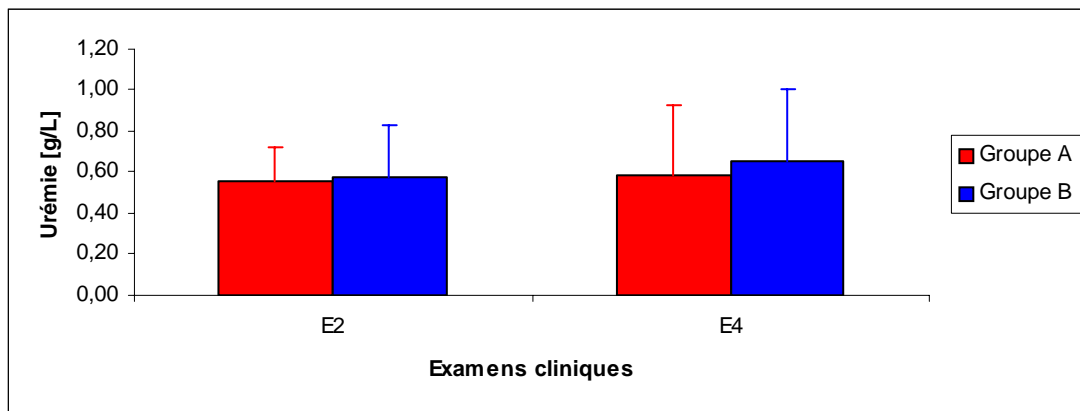
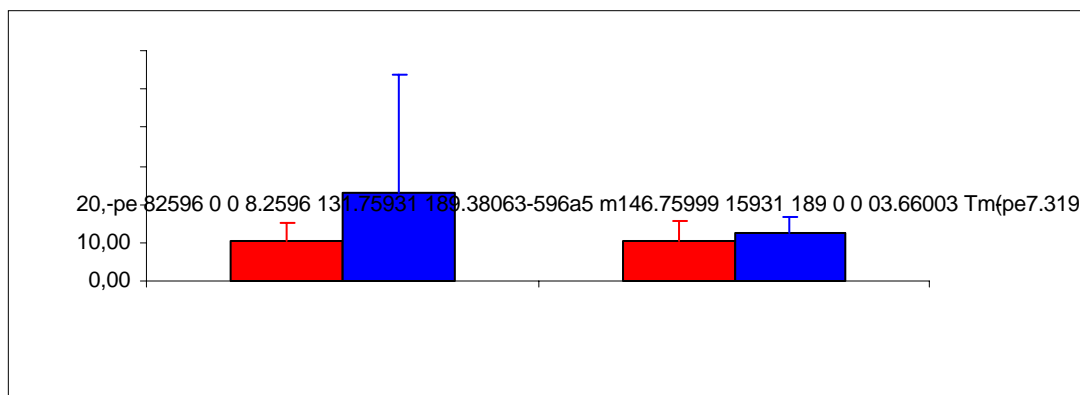


Figure 74 : Créatinémie moyenne mesurée au cours de l'étude et écart-type pour chacun des groupes



B.4.2- Transaminases et phosphatases alcalines sériques

Un contrôle des SGPT et des PAL a été effectué lors des examens E1, E2 et E4.

Un chien du groupe A (CH501) a montré une élévation marquée des PAL entre E2 et E4 (110 à 396 UI/L), par contre, les SGPT restent dans la normalité (60 à E2 et 63 UI/L à E4).

Un autre chien traité avec la propentofylline a présenté également une élévation des PAL entre E2 et E4 (291 à 339 UI/L). Néanmoins, les PAL (219 UI/L) à E1 étaient déjà supérieurs à la norme (<120 UI/L). Les SGPT sont aussi sensiblement supérieurs à la norme (<50 UI/L) et varient peu entre E2 et E4 (97 à 103 UI/L).

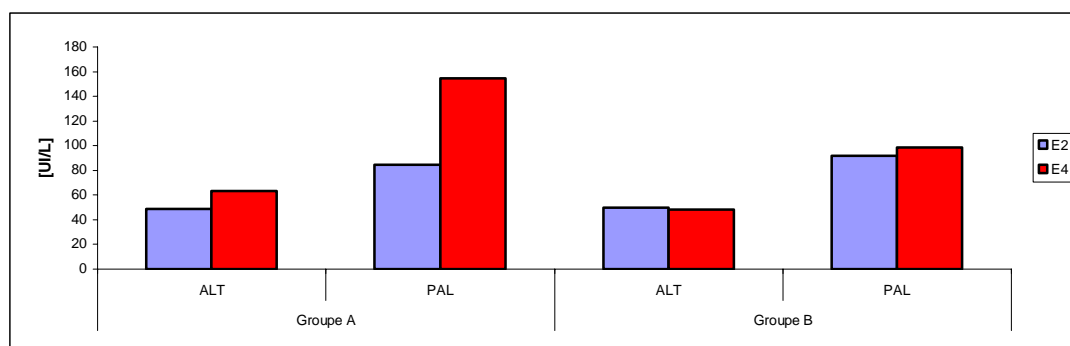
Les moyennes des SGPT et des PAL du groupe A augmentent entre E2 et E4 mais restent dans la normalité. En revanche, celles du groupe B restent relativement constantes (tableau 49 et figure 75).

La distribution des caractères « paramètres biochimiques hépatiques » est homogène entre les groupes A et B aux différents examens cliniques ($p=0.73$ et $p=0.95$ pour les 2 paramètres à E4) (cf. annexe 3). Il n'existe pas non plus de variation au sein de chaque groupe entre le moment de l'entrée et de la fin de l'étude (analyse de la variance non significative : $p=0.63$ et $p=0.23$ respectivement pour les transaminases et les phosphatases alcalines du groupe A) (cf. annexe 4).

Tableau 49 : Moyenne des dosages biochimiques hépatiques réalisés durant l'étude pour chaque groupe de traitement

Groupe de traitement	Moyenne des paramètres biochimiques hépatiques [UI/L±SD]			
	E2		E4	
	alt	pal	alt	pal
Propentofylline (A) (n=10)	49 ± 30	85 ± 79	63 ± 26	155 ± 149
Placebo (B) (n=8)	50 ± 44	92 ± 51	48 ± 27	98 ± 49

Figure 75 : Dosages biochimiques hépatiques pour chaque groupe de traitement à E2 et E4



En conclusion, l'administration de propentofylline, de ramipril et de furosémide n'est pas néfaste pour le foie.

B.4.3- Natrémie et kaliémie

Ces paramètres ont été déterminés aux examens E1, E2 et E4.

Un chien du groupe A (CT801) a présenté une natrémie supérieure et une kaliémie inférieure aux normes à chaque examen (Na+=160 à E1, 149 à E2 et 156 mmol/L à E4 et K+= 3.33 à E1, 3.7 à E2 et 3.66 à E4). Les variations de la natrémie et de la kaliémie de ce chien ne semblent donc pas liées au traitement.

Un chien du groupe A (CT502) a montré une hypernatrémie à E4 (191 mmol/L). Elle était normale à E2 (142 mmol/L) et à E1 (152 mmol/L). La kaliémie a également augmenté de 4.6 mmol/L à E2 à 5.5 mmol/L à E4. Il est important de noter qu'à E1 la kaliémie était déjà un peu élevée (5 mmol/L). Les constantes rénales de ce chien à E4 sont par ailleurs tout à fait normales (0.26 g/L et 10.5 mg/L).

Le chien du groupe A (CH501) ayant eu une augmentation des constantes rénales entre E1 et E4 a aussi présenté une légère hyperkaliémie à E4 (5.8 mmol/L) alors qu'elle était normale à E1 (4.88 mmol/L) et E2 (5.2 mmol/L).

Un chien du groupe B (CT501) a également présenté une hyperkaliémie à E4 (6 mmol/L) avec une normalité à E2 (5 mmol/L). L'évolution de la natrémie est normale et constante au cours de l'étude (148 mmol/L).

Inversement, un autre chien de B a souffert d'hypokaliémie à E4 (2.9 mmol/L) alors qu'il était en hyperkaliémie à E2 (7.5 mmol/L), la natrémie est restée normale (142 à E2 et 144 à E4).

La moyenne de la natrémie du groupe A augmente très légèrement entre E2 et E4, par contre, celle du groupe B est assez constante. Ces moyennes restent néanmoins dans la fourchette de normalité (140-150 mmol/L).

La moyenne de la kaliémie du groupe A augmente très légèrement entre E2 et E4. A l'inverse, celle du groupe B diminue faiblement. Ces moyennes restent également dans la fourchette de normalité (3.7-5.8 mmol/L) (tableau 50).

La distribution des caractères « natrémie » et « kaliémie » est homogène entre les groupes A et B aux différents examens cliniques (test de Kolmogorov-Smirnoff non significatif : $p=0.99$ et $p=0.94$ pour les paramètres « natrémie » et « kaliémie » à E4) (cf. annexe 3).

Il n'existe pas non plus de variation au sein de chaque groupe entre le moment de l'entrée et de la fin de l'étude (test d'analyse de la variance non significatif : pour le groupe A $p=0.50$ et $p=0.90$ respectivement pour la natrémie et la kaliémie) (cf. annexe 4).

Tableau 50 : Moyenne des dosages biochimiques « natrémie » et « kaliémie » à E2 et à E4 entre les 2 groupes de traitement

Groupe de traitement	Moyenne des paramètres « natrémie » et « kaliémie » [mmol/L±SD]			
	E2		E4	
	natrémie	kaliémie	natrémie	kaliémie
Propentofylline (A) (n=10)	147 ± 5	4.4 ± 0,7	153 ± 15	4,6 ± 0,9
Placebo (B) (n=8)	145 ± 11	4.7 ± 1,3	150 ± 5	4,2 ± 1

B.5- Evénements cliniques indésirables

- Deux chiens ont présenté des événements indésirables pendant la période d'inclusion :

- Le chien Tim-Far. (CT7XX) durant la période de stabilisation, 7 jours après l'inclusion a présenté des événements indésirables : vomissements, une diarrhée hémorragique, de l'anorexie et une fatigue marquée.

Ce chien souffrait d'une insuffisance cardiaque III, il était prétraité avec du bénazépril et du furosémide avant l'inclusion dans l'étude. Malgré ce traitement, l'animal montrait des signes sévères d'insuffisance cardiaque tels que des syncopes chaque semaine et une toux au repos.

Un examen clinique supplémentaire 4 jours après le début des signes indésirables a été réalisé et a montré une déshydratation de 5% et un abattement important.

Suite à cet état, des examens cliniques ont été pratiqués et ont montré que le chien souffrait d'une insuffisance rénale aiguë avec une augmentation de l'urée à 3,5 g/l et de la créatinine à 40 mg/l et une légère hypokaliémie à 3,2 mEq/l.

Cet animal montrait déjà à E1 des signes d'insuffisance prérénale avec une urée à 1,09g/L et une créatinine à 16.7mg/L. L'aggravation de l'état clinique de ce chien est probablement lié à l'augmentation de la posologie du dimazon passant de 1mg/kg/j à 2.2 mg/kg/j le jour de l'inclusion

Ce chien a donc été exclu de l'étude et le ramipril a été remplacé par du Risordan ND 20 mg à raison d'un quart de comprimé matin et soir et le furosémide a été maintenu à la même posologie 2,2 mg/kg/j. Une semaine après ce changement de traitement, un nouvel examen biochimique a été réalisé montrant une diminution des constantes rénales avec une urémie à 2,24 g/L et la créatinémie à 30,8 mg/L.

L'aggravation de l'état clinique de ce chien est probablement lié à l'augmentation de la posologie du dimazon passant de 1mg/kg/j à 2.2 mg/kg/j le jour de l'inclusion

- Le chien (CT802) initialement classé de degré III, est mort suite à un oedème pulmonaire avant E2. Il présentait déjà le jour de l'inclusion des signes d'insuffisance cardiaque avancée avec une toux présente à l'effort, au repos, la nuit, des crépitements à l'auscultation pulmonaires et une densité alvéolaires sur les radios pulmonaires. En raison de son état clinique, ce chien a reçu une posologie de 4mg/kg/j de dimazon. Ce chien n'aurait donc pas du être inclus dans l'étude. Nous pouvons présumer que cette mort n'est pas liée aux médicaments de l'étude mais plutôt à une progression de l'insuffisance cardiaque. D'ailleurs, la mort étant survenue avant E2 et n'ayant pas été déclarée par l'investigateur, il s'avère impossible d'envisager toute mise en relation avec le ramipril et/ou le furosémide.

- Trois chiens ont présenté des événements indésirables après E2 :

- Le propriétaire du chien CT803 a rapporté qu'il avait retrouvé mort son animal 3,5 après E2 (de plus, il ne s'était pas présenté à E3). Cet animal était traité avec le placebo.

Par ailleurs, il a été noté son excitation excessive durant 2 semaines avant le décès, agitation provoquée fort probablement par les chaleurs d'une chienne de voisinage.

L'investigateur n'a pas indiqué la relation de cet événement avec le traitement. Ce chien souffrait d'une insuffisance cardiaque de degré III et d'un collapsus de la trachée mais ne présentait aucun signe clinique sérieux à E2. La raison de ce décès reste donc inconnue.

- Le chien (CH401) traité avec le placebo a été l'objet d'une syncope, de vomissements, de toux et d'anorexie. L'investigateur a décidé d'arrêter le traitement Karsivan placebo et a administré au chien de l'Isoprénaline. Cet événement a eu lieu une semaine après E2.

- Le propriétaire du chien (CT902) a noté que son chien présentait une augmentation de la fatigue 8 jours après le début de la propentofylline, il a donc décidé d'arrêter le Karsivan ND sans en informer l'investigateur. Ce dernier a donc préféré exclure le chien lors de la visite E3.

Les investigateurs ont indiqué dans ces 2 derniers cas que la relation de cet événement avec les médicaments de l'étude était peu probable, ils ont donc été classés comme réactions défavorables aux médicaments.

En conclusion, sur 5 événements indésirables constatés (signes cliniques défavorables), seuls 3 ont eu lieu durant la période d'analyse (de E2 à E4). Un seul de ces 3 chiens a reçu l'association propentofylline/ramipril.

III- Discussion

L'objectif de cette étude a été de démontrer la tolérance de l'administration concomitante de ramipril, de dimazon et de propentofylline chez des chiens insuffisants cardiaques de degré II ou III, classification NYHA.

A- Critique du protocole

A.1- Sélection des animaux

A l'origine, cette étude devait porter sur un minimum de 21 chiens par groupe de traitement. Mais après 15 mois de recrutement, seuls 21 chiens dont 8 à l'école d'Alfort ont pu être admis dans l'étude et en décembre 1999 le moniteur a ordonné l'arrêt des sélections.

Ce faible nombre s'explique par les critères d'inclusion et d'exclusion très restrictifs.

De plus, les chiens présentés à l'école de Maisons-Alfort sont très souvent référés par d'autres vétérinaires car souffrant de multiples affections ou d'insuffisance cardiaque grave. Ils ne répondaient donc pas aux critères retenus. Un recrutement plus large notamment dans des cliniques privées aurait été souhaitable.

Il faut également noter que ce protocole nécessitait 4 consultations associées à des examens complémentaires et à chaque fois, l'investigateur devait noter tous ces résultats dans des fiches relativement longues à remplir.

On peut donc supposer que le temps a aussi été un facteur limitant dans la sélection des animaux et ceci plus particulièrement dans les cliniques privées.

A.2- Déviation du protocole

Du fait de la difficulté de sélection des animaux, 8 chiens ont été admis dans l'étude alors qu'ils répondaient aux critères d'exclusion initiaux en pré-admission :

- Animaux exclus avant E2 :

- Le chien (CT802) (Vul.-Sau.) présentait des constantes rénales (urée=0.95g/L et créatinine=86mg/L) nettement supérieures aux normes.
- Le chien (CT7XX) (Tim-Far.) avait des PAL=739 largement supérieures à 3 fois la limite supérieure de référence (3X120).

- Animaux ayant terminé l'étude :

- Le chien (0305-CT01) a été traité avec un antibiotique Stomorgyl ND pour du tartre dentaire 2 semaines avant l'inclusion,
- Le chien (0307-CT04) a été traité avec de l'Isonergine 80 ND et un diurétique de l'aldactazine ND 2 semaines avant l'inclusion,
- le chien (0307-CT03) a été traité avec de l'Aldactazine ND et avec 3.6 mg/kg/j de furosémide 2 semaines avant l'inclusion,
- Un chien (0305-CT01) présentait des constantes hépatiques SGPT=179 supérieures à trois fois la valeur limite supérieure de référence (3X50).
- Deux chiens (CT801) et (CT503) ont montré une légère hypokaliémie (CT801=3,33UI/L) et (CT503=3.5UI/L).

Deux chiens ayant présenté des événements indésirables avant E2 ont été inclus dans le protocole alors qu'ils montraient des critères d'exclusion marqués. Par contre, la déviation du protocole est mineure pour les chiens ayant terminé l'étude.

La posologie préconisée du furosémide était de 1 à 3 mg/kg/j mais 8 n'ont pas satisfaits cette recommandation.

- Animaux exclus avant E2 :

- le chien (CT802) a eu une posologie de 4mg/kg/j.
- le chien (CT7YY) (Fan.-Ren.) inversement a reçu une posologie inférieure de 0,55mg/kg/j.

- Animaux exclus après E2 :

- le chien (CT803) a reçu une posologie de 4mg/kg/j.

- Animaux ayant terminé l'étude :

- Cinq chiens ont reçu une posologie supérieure (CT703=3,6mg/kg/j), (CH702=3,3mg/kg/j), (CT701= 3,9mg/kg/j), (CT704=4,6mg/kg/j) et (CT801=10mg/kg/j).

A la fin de l'étude, les propriétaires étaient tenus de rendre les médicaments restants aux investigateurs. La comparaison des stocks de début et de fin d'étude a permis d'analyser si les traitements ont été correctement administrés.

- Les 3 chiens exclus après E2 ont été correctement traités.
- Deux chiens (CT503) et (CH501) ont reçu trop de ramipril et le chien (CT501) pas assez.

- Le traitement placebo B n'a pas été assez distribué aux chiens (CT704) et (CT501).

B- Intérêt des résultats de l'expérimentation

L'administration à des chiens insuffisants cardiaques de degré II et III, classification NYHA de ramipril, de furosémide et de propentofylline n'entraîne ni de troubles rénaux et hépatiques, ni de troubles cardiaques (notamment de la tachycardie), ni d'autres troubles.

Ainsi, cette triple association est bien tolérée chez les chiens insuffisants cardiaques de degré II et III, classification NYHA. Elle peut lui fait espérer une survie plus longue, dans des conditions de confort améliorées et avec une excellente tolérance mais la présente étude n'a pas permis de le démontrer.

Une autre étude est maintenant nécessaire pour évaluer la tolérance de cette triple association chez des chiens insuffisants cardiaques de degré IV, classification NHYA.

CONCLUSION

Depuis ces 5 dernières années, la gériatrie canine a connu un considérable développement : ainsi, grâce à l'utilisation de nouveaux médicaments, la moyenne de vie des chiens est passée de 10 à 12,5 ans.

Le vieillissement de la population canine a généré, en contrepartie, des pathologies multiples nécessitant souvent des associations médicamenteuses avec toutefois des risques potentiels d'effets secondaires.

Notre travail, parrainé par le laboratoire Intervet, a permis de mettre en évidence la bonne tolérance de l'administration simultanée de la propentofylline, du ramipril et du furosémide chez des sujets insuffisants cardiaques de degré II et III.

Parallèlement à ce travail, sur la bonne tolérance de cette association des 3 molécules, le laboratoire a cherché notamment à en déterminer son efficacité. Or, force est de constater que pour tous les paramètres étudiés (toux, fatigue, activité...) aucune différence significative n'a été enregistrée entre les 2 échantillons A et B.

Toutefois, rappelons que les chiens du protocole n'ont reçu la propentofylline que durant 4 semaines alors que cette molécule atteint son maximum d'efficacité au bout de 6 semaines.

Une autre étude élargissant le nombre de cas avec uniquement des chiens ne présentant aucun critère d'exclusion et s'échelonnant sur une plus longue période s'avérera donc nécessaire pour juger véritablement de la tolérance et surtout de l'efficacité de cette triple association.

LISTE DES TABLEAUX ET PHOTOGRAPHIES

1.	Tableau 1 : Localisation tissulaire des protéines du système rénine - angiotensine. («Synthèse» signifie que l'ARN messenger de la protéine a été identifié dans le tissu; «stockage» signifie que l'ARN messenger n'a pas été identifié alors que la protéine l'a été) (12).	p.32
2.	Tableau 2 : Associations et interactions médicamenteuses avec les IECA (55).	p.47
3.	Tableau 3 : Différents sites d'expérimentation et numéro d'étude correspondant.	p.113
4.	Tableau 4 : Nombre de cas inclus par investigateur.	p.119
5.	Tableau 5 : Procédure de suivi des patients.	p.128
6.	Tableau 6 : Fréquence de distribution des sexes entre les deux groupes de traitement. (n=18)	p.133
7.	Tableau 7 : Moyenne de l'âge [années] des groupes de traitement (n=18)	p.134
8.	Tableau 8 : Moyenne du poids [kg] entre les deux groupes de traitement (n=18)	p.135
9.	Tableau 9 : Fréquence de distribution de race entre les deux groupes de traitement (n=18)	p.136
10.	Tableau 10 : Nombre de chiens présentant les symptômes « dépression » et « fatigue » à E2 selon les deux groupes A et B (n=18)	p.137
11.	Tableau 11 : Distribution du paramètre « attitude » à E2 selon les deux groupes A et B (n=18)	p.138
12.	Tableau 12 : Distribution du paramètre « activité » à E2 selon les groupes A et B (n=18)	p.139
13.	Tableau 13 : Distribution du paramètre « tolérance à l'exercice » selon les groupes A et B (n=18)	p.140
14.	Tableau 14 : Moyenne de la fréquence respiratoire [mouvements respiratoires/minute] selon les groupes A et B (n=17)	p.141
15.	Tableau 15 : Moyenne de la fréquence cardiaque [battements/minute] selon les groupes A et B (n=18)	p.142
16.	Tableau 16 : Nombre de chiens présentant les symptômes « difficultés respiratoires », et « syncope » à E2 selon les deux groupes A et B (n=18)	p.143
17.	Tableau 17 : Nombre de chiens présentant les symptômes « bruits trachéaux anormaux » et « discordance » à E2 selon les deux groupes A et B (n=18)	p.143
18.	Tableau 18 : Distribution du paramètre « bruits respiratoires » à E2 selon les deux groupes de traitement (n=18)	p.144

19.	Tableau 19 : Nombre de chiens présentant les symptômes « toux » à E2 selon les deux groupes A et B (n=18)	p.145
20.	Tableau 20 : Distribution du paramètre « nature de la toux » à E2 selon les groupes A et B (n=18)	p.145
21.	Tableau 21 : Distribution du paramètre « fréquence de la toux » à E2 selon les groupes A et B (n=18)	p.146
22.	Tableau 22 : Nombre de chiens présentant les symptômes « vomissements » et « diarrhée » à E2 selon les deux groupes A et B (n=18)	p.147
23.	Tableau 23 : Distribution du paramètre « appétit » à E2 selon les deux groupes A et B (n=18)	p.147
24.	Tableau 24 : Moyenne du paramètre « urémie » à E2 selon les groupes A et B (n=18)	p.148
25.	Tableau 25 : Moyenne du paramètre « créatinémie » à E2 selon les groupes A et B (n=18)	p.149
26.	Tableau 26 : Moyenne du paramètre « transaminases sériques » à E2 selon les groupes A et B (n=18)	p.150
27.	Tableau 27 : Moyenne du paramètre « phosphatases alcalines sériques » à E2 selon les groupes A et B (n=18)	p.151
28.	Tableau 28 : Moyenne du paramètre « natrémie » à E2 selon les groupes A et B (n=18)	p.152
29.	Tableau 29 : Moyenne du paramètre « kaliémie » à E2 pour les groupes A et B (n=18)	p.153
30.	Tableau 30 : Moyenne de la posologie du furosémide [mg/kg] selon les groupes A et B (n=18)	p.154
31.	Tableau 31 : Fréquence d'apparition du caractère « dépression » au cours de l'étude entre E2 et E4 et pour chaque groupe (n=18)	p.155
32.	Tableau 32 : Fréquence d'apparition du caractère « fatigue » au cours de l'étude entre E2 et E4 et pour chaque groupe	p.156
33.	Tableau 33 : Fréquence d'apparition du caractère « attitude » au cours de l'étude entre E2 et E4 et pour chaque groupe.	p.157
34.	Tableau 34 : Fréquence de distribution du caractère « activité » au cours de l'étude entre E2 et E4 selon les groupes de traitement.	p.158
35.	Tableau 35 : Fréquence de distribution du caractère « tolérance à l'exercice » au cours de l'étude entre E2 et E4.	p.160
36.	Tableau 36 : Moyenne de la fréquence respiratoire aux différents examens pour chaque groupe de traitement	p.162
37.	Tableau 37 : Moyenne de la fréquence cardiaque aux différents examens entre les deux groupes de traitement.	p.163
38.	Tableau 38 : Fréquence d'apparition du caractère « difficultés respiratoires » au cours de l'étude entre E2 et E4 et pour chaque groupe de traitement.	p.164
39.	Tableau 39 : Fréquence d'apparition du caractère « syncope » au cours de l'étude entre E2 et	p.165

	E4 et pour chaque groupe de traitement.	
40.	Tableau 40 : Fréquence et répartition du caractère « bruits respiratoires » au cours de l'étude et pour chaque groupe de traitement	p.166
41.	Tableau 41 : Fréquence d'apparition du caractère « bruits trachéaux anormaux » au cours de l'étude et pour chaque groupe de traitement	p.167
42.	Tableau 42 : Fréquence d'apparition du caractère « toux » au cours de l'étude entre E2 et E4.	p.168
43.	Tableau 43 : Fréquence et répartition du caractère « nature de la toux » au cours de l'étude et pour chaque groupe de traitement	p.169
44.	Tableau 44 : Fréquence et répartition du caractère « fréquence de la toux » au cours de l'étude	p.169
45.	Tableau 45 : Fréquence de distribution du caractère « vomissements » au cours de l'étude	p.172
46.	Tableau 46 : Fréquence de distribution du caractère « diarrhée » au cours de l'étude	p.172
47.	Tableau 47 : Fréquence de distribution du caractère « appétit » au cours de l'étude et pour chaque groupe.	p.173
48.	Tableau 48 : Moyenne des dosages biochimiques rénaux à E2 et E4 entre les deux groupes de traitement	p.175
49.	Tableau 49 : Moyenne des dosages biochimiques hépatiques réalisés durant l'étude pour chaque groupe de traitement	p.176
50.	Tableau 50 : Moyenne des dosages biochimiques « natrémie » et « kaliémie » à E2 et à E4 entre les deux groupes de traitement	p.177
51.	Photographie 1 : photographies obtenues par microscopie électronique d'une artère coronaire subépicardiale chez le chien suivant une ischémie et une reperfusion (66) (En haut à gauche : nombreux leucocytes adhérents à l'endothélium de l'artériole (x 240) ; en bas à gauche : réaction endothéliale formant une vésicule suite à l'adhésion des leucocytes (x 15900) ; en haut à droite : cratères visibles près des sites d'adhésion des leucocytes (x 4500) ; en bas à droite : détails d'un caractère situé sur une vésicule de la membrane d'une cellule endothéliale (x 25500).)	p.63

LISTE DES FIGURES

1.	Figure 1 : Constituants du système rénine-angiotensine (55).	p.13
2.	Figure 2 : Actions de l'angiotensine II sur le cardiomyocyte (25).	p.18
3.	Figure 3 : Mécanisme d'action intracellulaire de l'aldostérone (55).	p.20
4.	Figure 4 : L'aldostérone circulante provoque une fibrose par l'intermédiaire du récepteur cellulaire (55).	p.21
5.	Figure 5 : Point d'impact tubulaire de l'angiotensine II (55).	p.22
6.	Figure 6 : Action du système noradrénergique dans l'insuffisance cardiaque (78).	p.24
7.	Figure 7 : Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone dans l'insuffisance cardiaque (77).	p.26
8.	Figure 8 : Anatomie d'un gros vaisseau et localisation des 3 composantes protéiques du système rénine-angiotensine local (80).	p.33
9.	Figure 9 : Schéma d'un glomérule avec représentation des différents lieux de synthèse des 3 protéines principales du système rénine-angiotensine (80).	p.35
10.	Figure 10 : Les systèmes rénine-angiotensine tissulaires (49). (mRNA : acide ribonucléique messager, Angn : angiotensinogène, Ang I et II : angiotensine I et II, R : rénine, EC : enzyme de conversion)	p.39
11.	Figure 11 : Représentation schématique des familles chimiques d'IECA, classées par le radical ayant une affinité avec l'atome de Zinc de l'enzyme de conversion (55).	p.42
12.	Figure 12 : Hémodynamique glomérulaire dans les conditions physiologiques normales (75).	p.44
13.	Figure 13 : Hémodynamique glomérulaire lors d'insuffisance rénale chronique (75).	p.44
14.	Figure 14 : IRA associée à la prise d'IECA (75).	p.45
15.	Figure 15 : Deestérification de HOE 498 (4).	p.52
16.	Figure 16 : Concentration dans le sang ou le sérum de chiens mâles, après administration, à la dose de 2 mg/kg, de HOE 498 marqué au carbone 14 (27).	p.53
17.	Figure 17 : Distribution tissulaire chez des rats mâles, après administration de 14C-HOE 498 à la dose de 2.1 mg/kg (27).	p.54
18.	Figure 18 : Pourcentage d'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) après administration de cinq inhibiteurs (IECA) (35).	p.57
19.	Figure 19 : Structure chimique de l'énalapril, lisinopril et ramipril (5).	p.58
20.	Figure 20 : Coefficient de partage octanol/eau (Log p) du TRIATEC ND (ramipril) et de l'énalapril en fonction du pH (80).	p.59
21.	Figure 21 : Inhibition in vitro de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par les inhibiteurs (49).	p.60
22.	Figure 22 : Pourcentage d'inhibition de l'enzyme de conversion suite à un traitement oral de 4	p.61

	semaines, à la dose de 10mg/kg/j de perindopril, ramipril et énalapril (49).	
23.	Figure 23 : Pourcentage de changement de la consommation cardiaque en O ₂ en réponse à l'utilisation de captopril (en haut), d'énalaprilat (au milieu) et au ramiprilat (en bas) (99).	p.67
24.	Figure 24 : Changements dans la formation des nitrites dans les micro-vaisseaux coronariens, en réponse au ramiprilat, énalaprilat et captopril (n=12 pour chacun) (99).	p.67
25.	Figure 25 : Histogramme représentant les moyennes de la masse du ventricule gauche (LVM) exprimé en gramme par kilogramme à T ₀ (BL) et après 4 semaines (4W) (62).	p.69
26.	Figure 26 : Evolution des degrés d'insuffisance cardiaque (NYHA) chez les chiens atteints d'endocardiose mitrale (88).	p.76
27.	Figure 27 : Evolution des degrés d'insuffisance cardiaque (NYHA) chez les chiens atteints de cardiomyopathie dilatée (88).	p.77
28.	Figure 28 : Formule chimique de HWA 285 ou propentofylline (29).	p.80
29.	Figure 29 : Modèle classique du couplage fonctionnel des récepteurs protéiques à l'adénylate cyclase via la protéine G stimulatrice, G _s (1).	p.82
30.	Figure 30 : Action de la Propentofylline sur l'activité cellulaire (48).	p.84
31.	Figure 31 : Structure chimique de l'adénosine (20).	p.85
32.	Figure 32 : Cycle de l'adénosine en l'absence ou en présence de propentofylline et effets (32).	p.87
33.	Figure 33 : Système HGPRT (hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase) dans le globule rouge (41).	p.93
34.	Figure 34 : Métabolisme des polyphosphoinositides, en relation avec la libération d'acide arachidonique des phospholipides (82).	p.94
35.	Figure 35 : Effet de la propentofylline sur l'inhibition de bronchospasmes provoqués chez le cobaye par l'acétylcholine (21).	p.99
36.	Figure 36 : Effet de la propentofylline sur l'inhibition de bronchospasmes provoqués chez le cobaye par l'histamine ou la sérotonine (21).	p.100
37.	Figure 37 : Mécanismes inflammatoires qui seraient impliqués dans la cascade amyloïde dans la maladie d'Alzheimer (89).	p.103
38.	Figure 38 : Propentofylline et extension de l'ischémie cérébrale (48).	p.104
39.	Figure 39 : Protocole d'intervention	p.119
40.	Figure 40 : Fréquence de distribution des sexes entre les deux groupes de traitement.	p.133
41.	Figure 41 : Fréquence de distribution de l'âge (années) entre les deux groupes de traitement (n=18)	p.134
42.	Figure 42 : Fréquence de distribution du poids [kg] entre les deux groupes de traitement (n=18)	p.135
43.	Figure 43 : Fréquence de distribution de race entre les deux groupes de traitement.	p.136
44.	Figure 44 : Fréquence de distribution des symptômes « dépression » et « fatigue » à E2 pour les deux groupes A et B (n=18)	p.137

45.	Figure 45 : Fréquence de distribution du paramètre « attitude » à E2 selon les groupes A et B (n=18).	p.138
46.	Figure 46 : Fréquence de distribution du paramètre « activité » à E2 selon les groupes A et B (n=18).	p.139
47.	Figure 47 : Fréquence de distribution du paramètre « tolérance à l'exercice » à E2 pour les groupes A et B (n=16).	p.140
48.	Figure 48 : Fréquence de distribution des fréquences respiratoires mesurées à E2 pour chacun des groupes A et B (n=17)	p.141
49.	Figure 49 : Fréquence de distribution de la fréquence cardiaque mesurée à E2 pour chacun des groupes A et B (n=18)	p.142
50.	Figure 50 : Fréquence de distribution du paramètre « bruits respiratoires » à E2 pour les groupes A et B (n=16).	p.144
51.	Figure 51 : Fréquence de distribution du paramètre « fréquence de la toux » à E2 pour les groupes A et B (n=17).	p.146
52.	Figure 52 : Fréquence de distribution du paramètre « urémie » à E2 pour les groupes A et B (n=17)	p.148
53.	Figure 53 : Fréquence de distribution du paramètre « créatinémie » à E2 pour les groupes A et B (n=17)	p.149
54.	Figure 54 : Fréquence de distribution du paramètre «transaminases sériques » à E2 selon les groupes A et B (n=17)	p.150
55.	Figure 55 : Fréquence de distribution du paramètre « phosphatases alcalines sériques » à E2 pour les groupes A et B (n=17)	p.151
56.	Figure 56 : Fréquence de distribution du paramètre « sodium sérique » à E2 pour les groupes A et B (n=16)	p.152
57.	Figure 57 : Fréquence de distribution du paramètre « potassium sérique » à E2 pour les groupes A et B (n=16)	p.153
58.	Figure 58 : Fréquence de distribution du paramètre « posologie du furosémide » à E2 pour les groupes A et B (n=18)	p.154
59.	Figure 59 : Représentation de la répartition du caractère « fatigue » au cours de l'étude pour chaque groupe (à E2 n=18, à E3 et E4 n=15)	p.156
60.	Figure 60 : Représentation de la répartition du caractère « attitude » au cours de l'étude pour chaque	p.157

61.	Figure 61 : Représentation de la distribution du caractère « activité » au cours de l'étude	p.159
62.	Figure 62 : Représentation de la distribution du caractère « tolérance à l'exercice » au cours de l'étude.	p.161
63.	Figure 63 : Fréquence respiratoire et écart-type entre les deux groupes de traitement	p.162
64.	Figure 64 : Fréquence cardiaque et écart-type entre les deux groupes de traitement	p.163
65.	Figure 65 : Distribution du caractère « difficultés respiratoires » au cours de l'étude.	p.164
66.	Figure 66 : Distribution du caractère « bruits respiratoires » au cours de l'étude	p.166
67.	Figure 67 : Distribution du caractère « bruits trachéaux anormaux » au cours de l'étude.	p.167
68.	Figure 68 : Distribution du caractère « toux » au cours de l'étude.	p.168
69.	Figure 69 : Distribution du caractère « nature de la toux » au cours de l'étude	p.170
70.	Figure 70 : Répartition du caractère « fréquence de la toux » au cours de l'étude pour le groupe A	p.171
71.	Figure 71 : Répartition du caractère « fréquence de la toux » au cours de l'étude pour le groupe A	p.171
72.	Figure 72 : Représentation de la distribution du caractère « appétit » pendant l'étude et pour chaque groupe	p.173
73.	Figure 73 : Urémie moyenne mesurée au cours de l'étude et écart-type pour chacun des groupes	p.175
74.	Figure 74 : Créatinémie moyenne mesurée au cours de l'étude et écart-type pour chacun des groupes	p.175
75.	Figure 75 : Dosages biochimiques hépatiques pour chaque groupe de traitement à E2 et E4	p.176

ANNEXE 1 :
Tables de données variables quantitatives et qualitatives

ID Nr.	Traitement	FCE1	FCE2	FCE3	FCE4	FRE1	FRE2	FRE3	FRE4
CH402	A	130	140	150	150				15
CH501	A	160	130	140	140	120	40		90
CH702	A	150	180	170	170	40	72	100	80
CT401	A	160	120	120	170	18	12	56	28
CT502	A	180	180	180	200	36	40	90	60
CT601	A	160	160	160	160	40	60	120	40
CT702	A	164	160	160	160	30	40	52	40
CT703	A	150	150	140	120	40	140	100	60
CT801	A	130	140	130	130	40	48	56	48
CT902	A	139	159			44	48	55	
CH401	B	50	50			30	35		
CH701	B	95	110	120	110	24	60	90	80
CT501	B	160	180	140	140	90	120	30	80
CT503	B	180	180	180	220	130	140	50	140
CT701	B	170	140	140	140	50	50	45	60
CT704	B	140	110	120	150	45	40	80	35
CT803	B	180	190			40	46	32	
CT901	B	165	141	155	141	60	50		48

ID Nr.	Traitement	uréeE1	uréeE2	uréeE4	creatE1	CréatE2	CréatE4
CH402	A	0,43	0,47	0,45	10,20	8,60	8,90
CH501	A	0,69	0,65	0,81	18,00	22,00	22,00
CH702	A	0,73	0,73	0,55	10,00	10,00	10,00
CT401	A	0,44	0,65	0,53	13,40	9,40	8,20
CT502	A	0,34	0,34	0,26	7,30	7,00	10,50
CT601	A	0,47	0,40	0,25	12,10	11,80	6,40
CT702	A	0,35	0,33	0,30	5,00	6,00	4,00
CT703	A	1,19	0,76	0,87	14,00	10,00	10,00
CT801	A	0,48	0,50	1,27	8,51	9,16	14,51
CT902	A	0,80	0,70		12,30	12,80	
CH401	B	0,99	0,95		11,80	13,70	
CH701	B	0,41	0,35	0,29	11,00	7,00	10,00
CT501	B	0,23	0,20	0,22	9,70	7,80	8,80
CT503	B	0,34	0,70	0,72	11,40	92,00	20,20
CT701	B	0,65	0,65	0,95	9,00	11,20	12,00
CT704	B	0,27		0,63	6,70		11,00
CT803	B	0,49	0,46		7,75	8,18	
CT901	B	0,50	0,70	1,10	15,80	19,30	13,80

ID Nr.	Traitement	NaE1	NaE2	NaE4	KE1	KE2	KE4
CH402	A		149	146	5,4	5,5	3,8
CH501	A	151	151	147	4,88	5,2	5,8
CH702	A	145	145	145	4,6	4,6	3,8
CT401	A	141		151	4,3		4,5
CT502	A	152	142	191	5	4,6	5,5
CT601	A	149		153	5		5,2
CT702	A	144	142	143	4,2	4,3	5,4
CT703	A	144	140	142	3,9	3,3	3,8
CT801	A	160	149	156	3,33	3,7	3,66
CT902	A	159	156		4,4	4,4	
CH401	B	141	122		4,7	4,3	
CH701	B	147	143	154	4,4	3,8	3,9
CT501	B	149	148	149	4,8	5	6
CT503	B	150	155	152	3,5	5,1	4,7
CT701	B	148	144	142	4,1	7,5	2,9
CT704	B	144	145	145	4,2	3,5	3,9
CT803	B	154	157		4,8	3,7	
CT901	B	150	145	156	4,8	4,8	4,1

ID Nr.	Traitement	ALTE1	ALTE2	ALTE4	PALE1	PALE2	PALE4
CH402	A	8	6	23	39	16	52
CH501	A	50	60	63	89	110	396
CH702	A	56	56	84	103	103	103
CT401	A	48	97	103	219	291	339
CT502	A	91	70	66	65	65	55,8
CT601	A	71,7	80,6	41,9	74,1	35,7	32,9
CT702	A	21	25		36	31	
CT703	A	43	39		54	44	
CT801	A	32	43	61	69	88	103
CT902	A	122	11,3		35	62	
CH401	B	29	16		146	138	
CH701	B	54	53	8	88	50	67
CT501	B	179	139	68	85	76	96
CT503	B	71	65	50	50	50	53
CT701	B	13	30	27	39	68	58
CT704	B	68		53	166		147
CT803	B	34	38		61	72	
CT901	B	43,7	6,9	84	219	187	170

ID Nr.	Groupe	DE1	DE2	DE3	DE4	FE1	FE2	FE3	FE4
CH402	A	0	0	0	0	1	0	1	1
CH501	A	0	0	0	0	0	0	0	0
CH702	A	0	0	0	0	1	0	0	0
CT401	A	1	1	1	1	1	1	1	1
CT502	A	1	0	0	0	1	0	0	0
CT601	A	1	0	0	0	1	0	0	0
CT702	A	0	1	0	1	0	1	0	1
CT703	A	0	0	0	0	0	0	0	0
CT801	A	0	0	0	0	0	0	0	0
CT902	A	0	0	0	0	1	1		
CH401	B	1	0	0	0	1	1		
CH701	B	0	0	0	0	0	0	0	0
CT501	B	1	0	0	0	1	0	0	0
CT503	B	0	0	0	0	0	0	0	0
CT701	B	1	0	0	0	1	0	1	1
CT704	B	0	0	0	0	1	1	0	0
CT803	B	0	0	0	0	0	0		
CT901	B	0	0	0	0	1	1	1	1

ID Nr.	Groupe	DRE1	DRE2	DRE3	DRE4	DiRE1	DiE2	DiRE3	DiE4	DYE1	DYE2	DYE3	DYE4
CH402	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CH501	A	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CH702	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
CT401	A	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
CT502	A	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	
CT601	A	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT702	A	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
CT703	A	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
CT801	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT902	A	1	1							1	0		
CH401	B	1	1			0	0			0	0		
CH701	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
CT501	B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
CT503	B	1	1	0	0	0	0	0		0	0	0	
CT701	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT704	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT803	B	1	0			0	0	0	0	1	0	0	0
CT901	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ID Nr.	Gpe	SE1	SE2	SE3	SE4	ME1	ME2	ME3	ME4	AE1	AE2	AE3	AE4	ETE1	ETE2	ETE3	ETE4
CH402	A	0	0	0	0	1	1	1	1	2	3	3	2		3	3	
CH501	A	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2		2		3	3	3
CH702	A	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	3
CT401	A	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2		2
CT502	A	0	0	1	0	2	1	1	1	2	1	2		1	1		3
CT601	A	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3
CT702	A	0	0	0	0	1	1	1	1	2	3	2	3	2	3	2	2
CT703	A	0	0	0	0	1	1	1	1	2	3	2	2	2	3	2	3
CT801	A	0	0	0	0	1	1	1	1	2	1	1	3	2	2	2	2
CT902	A	0	0	0	0	1	1			1	1						
CH401	B	0	0			2	3			1	1			1	1		
CH701	B	0	0	0	0	1	1	1	1	3	2	3	2	3	3	3	3
CT501	B	1	0	0	0	1	1	1	1	3	3	3	3	2	3	3	3
CT503	B	0	1	1	0	1	1	1	1	2	2	3	3				
CT701	B	1	0	0	0	1	1	1	1	1	3	0	1	2	3	3	3
CT704	B	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	3	2
CT803	B	0	0			1	1			2	2			2	2		
CT901	B	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2

ID Nr.	Groupe	APE1	APE2	APE3	APE4	VE1	VE2	VE3	VE4	GEDE1	GEDE2	GEDE3	GEDE4
CH402	A	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	
CH501	A	1	1	1		0	1	0		0	1	0	
CH702	A	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0
CT401	A	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
CT502	A	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
CT601	A												
CT702	A	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
CT703	A	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
CT801	A	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
CT902	A	1	1			0	0			0	0		
CH401	B	1	0			0	0			0	0		
CH701	B	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
CT501	B	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
CT503	B	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
CT701	B	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
CT704	B	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
CT803	B	1	1			0	0			0	0		
CT901	B	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

ID Nr.	Groupe	TE1	TE2	TE3	TE4	TtxE1	TtxE2	TtxE3	TtxE4	FTxE1	FTxE2	FTxE3	FTxE4
CH402	A	0	0	0	0	0	0	0	0				
CH501	A	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
CH702	A	1	1	1	1	2	2	2	2	2	1	1	1
CT401	A	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
CT502	A	1	1	1	0	1		1	1	2	2	2	1
CT601	A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
CT702	A	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1
CT703	A	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	2	1
CT801	A	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	1
CT902	A	1	1			1	1			2	2		
CH401	B	0	1			1	1			1	1		
CH701	B	1	1	0	1	1	2	0	1	1	1		1
CT501	B	1	1	1	1	1			1	2	2	1	1
CT503	B	1	1	1	1	1	1	1	1	2	3	3	3
CT701	B	1	1	1	1	1	2	1	1	3	1	1	1
CT704	B	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1
CT803	B	1	1			1	2			2	1		
CT901	B	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2

ID Nr.	Groupe	BRE1	BRE2	BRE3	BRE4	BFE1	BFE2	BFE3	BFE4
CH402	A	0	0	0	0	0	0	0	0
CH501	A	0	0	0	0	0	0		
CH702	A	1	1	1	1	1	2	2	1
CT401	A	1	1	1	1	1	1	1	1
CT502	A	0	0	0	0	0	0	0	0
CT601	A			1	1	1	1	1	1
CT702	A	1		1	1	1	2	1	2
CT703	A	1	1	1	1	1	1	2	1
CT801	A	0	0	0	0	0	0	0	0
CT902	A	1	0			1	0		
CH401	B	0	0			0			
CH701	B	0	1	0	0	0	1	0	
CT501	B	0	0	0	0	1	0	0	0
CT503	B	0	0	0	0	0	0	0	0
CT701	B	1	1	1	1	2	2	2	1
CT704	B	1	0	0	0	2		0	0
CT803	B	0	0			0	0		
CT901	B	1	1	1	1	1	1	1	1

Nom de la variable + examen (E) N°X (X=1,2,3 ou 4)	Signification	Code
FCEX	Fréquence cardiaque à l'examen X	-----
FREX	Fréquence respiratoire à l'examen X	-----
uréeEX	Urémie à l'examen X	-----
creatEX	Créatinémie à l'examen X	-----
NaEX	Natrémie à l'examen X	-----
KEX	Kaliémie à l'examen X	-----
ALTEX	Transaminases sériques à l'examen X	-----
PALEX	Phosphatases alcalines à l'examen X	-----
DEX	Dépression à l'examen X	0=absence, 1=présence
FEX	Fatigue à l'examen X	0=absence, 1=présence
DREX	Difficultés respiratoires à l'examen X	0=absence, 1=présence
DIREX	Discordance à l'examen X	0=absence, 1=présence
SEX	Syncope à l'examen X	0=absence, 1=présence
MEX	Attitude à l'examen X	1=alerte, 2=légère dépression, 3=déprimé, 4=moribond
AEX	Activité à l'examen X	0=minimum, 1=basse, 2=modérée, 3=haute
ETEX	Tolérance à l'exercice à l'examen X	0=très faible, 1=faible, 2=modérée, 3=bonne
APEX	Appétit à l'examen X	0=anorexie, 1=normal, 2=augmenté
VEX	Vomissements à l'examen X	0=absence, 1=présence
GEDEX	Diarrhée à l'examen X	0=absence, 1=présence
TEX	Toux	0=absence, 1=présence
TtxEX	Nature de la toux à l'examen X	0=absente, 1=spontanée, 2=provoquée
FTxEX	Fréquence de la toux à l'examen X	0=absente, 1=occasionnelle, 2=fréquente, 3=très fréquente
BREX	Bruits trachéaux anormaux à l'examen X	0=absence, 1=présence
BFEX	Bruits pulmonaires à l'examen X	0=absents, 1=modérés, 2=sévères

CAS	NOM	PROPRIETAIRE	TRAITEMENT	PROPENTOFYLLINE	RAMIPRIL	DIMAZON
Numéro	Nom du chien	Nom du propriétaire	Propentofylline : Code	Administration de Propentofylline	Administration de ramipril	Posologie du dimazon (mg/kg/day)
CH401	Bel.	Ric.	B	correcte	correcte	2.5
CH402	Bru.	Bon.	A	correcte	correcte	1.7
CH501	Sno.	Com.	A	correcte	supérieure	3,0
CH701	Can.	The.	B	correcte	correcte	1.1
CH702	Cha.	Saq.	A	correcte	correcte	3.3
CT401	Bab.	Veü.	A	correcte	correcte	1.3
CT501	Bug.	Auc.	B	insuffisante	insuffisante	2
CT502	Dic.	Ber.	A	correcte	correcte	2
CT503	Dis.	Cac.	B	correcte	supérieure	2
CT601	Reg.	Mar.	A	correcte	correcte	3
CT701	Ama.	Alb.	B	correcte	correcte	3.9
CT702	Dan.	Gon.	A	correcte	correcte	2.1
CT703	Dia.	Dry	A	correcte	correcte	3.6
CT704	Boo.	Lea.	B	insuffisante	correcte	4.6
CT7XX	Tim	Far.				2.2
CT7YY	Fan.	Ren.				0.55
CT801	Dan.	Lam.	A	correcte	correcte	10
CT802	Vul.	Sau.			Supérieure	4
CT803	Gre.	Bur.	B	correcte	correcte	4
CT901	Can.	Jea.	B	correcte	correcte	1.25
CT902	Cha.	Lec.	A	correcte	correcte	1.7

Rapport-Gratuit.com

ANNEXE 2 :

Résultats du test sur l'homogénéité de la répartition des sexes entre les deux groupes
Logiciel SAS/STAT

Frequency	Tableau de contingence		
		sexe	Total
	groupe	0=mâle	1=femelle
A	6	4	10
B	5	3	8
Total	11 61.11	7 38.89	18 100.00

WARNING: 75% of the cells have expected counts less than 5. Chi-Square may not be a valid test.

Test exact de Fisher	
Cell (1,1) Frequency (F)	6
Left-sided Pr <= F	0.6478
Right-sided Pr >= F	0.7217
Table Probability (P)	0.3695
Two-sided Pr <= P	1.0000

Sample Size = 18

ANNEXE 3 :

Résultats des tests de comparaisons de moyenne (homogénéité) effectués entre les deux groupes A et B à chaque examen

Test de Kolmogorov-Smirnoff

Logiciel SAS/STAT

Groupe =A

Variable	N	moyenne	écart-type	minimum	maximum
age	10	11.85	1.70	10.00	16.00
poids	10	6.31	2.08	3.90	11.50
dimazon	10	3.17	2.52	1.30	10.00
FCE1	10	152.30	15.86	130.00	180.000
FCE2	10	151.9	19.84	120.00	180.00
FCE3	9	150.00	19.36	120.00	180.00
FCE4	9	155.55	24.03	120.00	200.00
ureeE1	10	0.59	0.26	0.34	1.19
ureeE2	10	0.55	0.16	0.33	0.76
ureeE4	9	0.58	0.33	0.24	1.26
creatE1	10	11.08	3.71	5.00	18.00
creatE2	10	10.67	4.45	6.00	22.00
creatE4	9	10.50	5.19	4.00	22.00
altE1	10	54.27	33.61	8.00	122.00
altE2	10	48.79	29.61	6.00	97.00
altE4	7	63.12	26.13	23.00	103.00
apE1	10	78.31	54.36	35.00	219.00
apE2	10	84.57	78.95	16.00	291.00
apE4	7	154.52	148.71	32.90	396.00
FRE1	9	45.33	29.06	18.00	120.00
FRE2	9	55.55	35.63	12.00	140.00
FRE3	8	60.37	26.52	30.00	100.00
FRE4	9	51.22	23.97	15.00	90.00
NaE1	9	149.44	6.72	141	160
NaE2	8	146.75	5.44	140.0	156.0
NaE4	9	152.66	15.10	142	191
KE1	10	4.50	0.60	3.33	5.40
KE2	8	4.45	0.71	3.30	5.50
KE4	9	4.60	0.87	3.66	5.80

Groupe =B

Variable	N	moyenne	écart- type	minimum	maximum
age	8	11.87	0.64	11.00	13.00
poids	8	11.60	5.45	5.20	22.00
dimazon	8	2.66	1.33	1.10	4.60
FCE1	8	142.50	46.59	50.00	180.00
FCE2	8	137.62	47.14	50.00	190.00
FCE3	6	142.50	22.74	120.00	180.00
FCE4	6	150.16	36.82	110.00	220.00
ureeE1	8	0.48	0.24	0.23	0.99
ureeE2	7	0.57	0.25	0.20	0.95
ureeE4	6	0.65	0.34	0.22	1.10
creatE1	8	10.39	2.82	6.70	15.80
creatE2	7	22.74	30.84	7.00	92.00
creatE4	6	12.633	4.08	8.80	20.20
altE1	8	61.46	51.37	13.00	179.00
altE2	7	49.70	44.18	6.90	139.00
altE4	6	48.33	27.44	8.00	84.00
apE1	8	106.75	63.67	39.00	219.00
apE2	7	91.57	51.47	50.00	187.00
apE4	6	98.50	49.34	53.00	170.00
FRE1	8	58.62	35.26	24.00	130.00
FRE2	8	67.62	39.56	35.00	140.00
FRE3	6	78.83	28.55	52.00	120.00
FRE4	6	73.83	36.93	35.00	140.00
NaE1	8	147.85	3.98	141.00	154.00
NaE2	8	144.87	10.60	122.00	157.00
NaE4	6	149.66	5.39	142.00	156.00
KE1	8	4.41	0.46	3.50	4.80
KE2	8	4.71	1.28	3.50	7.50
KE4	6	4.25	1.03	2.90	6.00

Variable testée	Signification	Valeur de p
age	Age	0,943973
poids	Poids	0.009602
dimazon	Posologie effective de Dimazon	0,889906
FCE1	Fréquence cardiaque à l'examen E1	0,475594
FCE2	Fréquence cardiaque à l'examen E2	0,55956
FCE3	Fréquence cardiaque à l'examen E3	0,943973
FCE4	Fréquence cardiaque à l'examen E4	0,647621
ureeE1	Urémie à l'examen E1	0,818621
ureeE2	Urémie à l'examen E2	0,999996
ureeE4	Urémie à l'examen E4	0,818621
creatE1	Créatinémie à l'examen E1	0,55956
creatE2	Créatinémie à l'examen E2	0,765651
creatE4	Créatinémie à l'examen E4	0,475594
altE1	Concentration plasmatique des transaminases à l'examen E1	0,999213
altE2	Concentration plasmatique des transaminases à l'examen E2	0,922029
altE4	Concentration plasmatique des transaminases à l'examen E4	0,736471
apE1	Concentration plasmatique des phosphatases alcalines à l'examen E1	0,735777
apE2	Concentration plasmatique des phosphatases alcalines à l'examen E2	0,525262
apE4	Concentration plasmatique des phosphatases alcalines à l'examen E4	0,954609
FRE1	Fréquence respiratoire à E1	0,213312
FRE2	Fréquence respiratoire à E2	0,863958
FRE3	Fréquence respiratoire à E3	0,358081
FRE4	Fréquence respiratoire à E4	0,943973
NaE2	Concentration plasmatique du sodium à l'examen E2	0.9647621
NaE4	Concentration plasmatique du sodium à l'examen E4	0.993978
KE2	Concentration plasmatique du potassium à l'examen E2	0.9647621
KE4	Concentration plasmatique du potassium à l'examen E4	0.943973

ANNEXE 4

Analyse de la variance pour les moyennes aux différents examens par groupe de traitement Logiciel STAT/SAS (procédure GLM) associée ou non au test de Scheffe (test de comparaison multiples de moyennes).

The SAS System

The GLM Procedure

Comparaison des moyennes pour la variable « Fréquence Cardiaque » au cours de l'étude
pour le groupe A

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	144.04094	48.01365	0.12	0.9468
Error	34	13431.22222	395.03595		
Corrected Total	37	13575.26316			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	FC Mean
----------	-----------	----------	---------

The SAS System
The GLM Procedure

Comparaison des moyennes pour la variable « Urémie » au cours de l'étude
pour le groupe A

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	2	0.00894850	0.00447425	0.06	0.9373
Error	26	1.79313623	0.06896678		
Corrected Total	28	1.80208473			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	uree Mean
0.004966	45.53114	0.262615	0.576782

Comparaison des moyennes pour la variable « Urémie » au cours de l'étude
pour le groupe B

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	2	0.09594299	0.04797149	0.61	0.5539
Error	18	1.41416410	0.07856467		
Corrected Total	20	1.51010709			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	uree Mean
0.063534	49.87718	0.280294	0.561968

The SAS System
The GLM Procedure

Comparaison des moyennes pour la variable « Créatinémie » au cours de l'étude pour le groupe A

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	2	1.7033985	0.8516992	0.04	0.9582
Error	26	518.3867925	19.9379536		
Corrected Total	28	520.0901909			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	creat Mean
0.003275	41.49252	4.465194	10.76144

The GLM Procedure

Comparaison des moyennes pour la variable « Créatinémie » au cours de l'étude pour le groupe B

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	2	622.304496	311.152248	0.96	0.4023
Error	18	5845.545830	324.752546		
Corrected Total	20	6467.850327			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	creat Mean
0.096215	118.9583	18.02089	15.14892

The SAS System
The GLM Procedure

Comparaison des moyennes pour la variable « Transaminases s eriques » au cours de l etude pour le groupe A

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	2	847.69868	423.84934	0.46	0.6374
Error	24	22166.06429	923.58601		
Corrected Total	26	23013.76296			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	alt Mean
0.036834	55.72462	30.39056	54.53704

The GLM Procedure

Comparaison des moyennes pour la variable « Transaminases s eriques » au cours de l etude pour le groupe B

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	2	766.68601	383.34301	0.20	0.8179
Error	18	33953.89208	1886.32734		
Corrected Total	20	34720.57810			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	alt Mean
0.022082	80.74268	43.43187	53.79048

The SAS System
The GLM Procedure

Comparaison des moyennes pour la variable « Phosphatases alcalines sériques » au cours de l'étude pour le groupe A

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	2	27894.8824	13947.4412	1.55	0.2319
Error	24	215412.3843	8975.5160		
Corrected Total	26	243307.2667			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	ap Mean
0.114649	94.37220	94.73920	100.3889

The GLM Procedure

Comparaison des moyennes pour la variable « Phosphatases alcalines sériques » au cours de l'étude pour le groupe B

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	2	865.95238	432.97619	0.14	0.8720
Error	18	56452.71429	3136.26190		
Corrected Total	20	57318.66667			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	ap Mean
0.015108	56.37819	56.00234	99.33333

The SAS System
The GLM Procedure

Comparaison des moyennes pour la variable « Fréquence respiratoire » au cours de l'étude pour le groupe A

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	1051.09008	350.36336	0.41	0.7464
Error	31	26441.65278	852.95654		

Corrected Total 34 27

The SAS System
The GLM Procedure

Comparaison des moyennes pour la variable « Natrémie » au cours de l'étude
pour le groupe A

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	2	149.393162	74.696581	0.72	0.4988
Error	23	2395.722222	104.161836		
Corrected Total	25	2545.115385			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	na Mean
0.058698	6.816215	10.20597	149.7308

The GLM Procedure

Comparaison des moyennes pour la variable « Natrémie » au cours de l'étude
pour le groupe B

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	2	83.280303	41.640152	0.76	0.4820
Error	19	1043.083333	54.899123		
Corrected Total	21	1126.363636			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	na Mean
0.073937	5.031070	7.409394	147.2727

The SAS System
The GLM Procedure

Comparaison des moyennes pour la variable « Kaliémie » au cours de l'étude
pour le groupe A

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	2	0.11037667	0.05518833	0.10	0.9036
Error	24	13.01649000	0.54235375		
Corrected Total	26	13.12686667			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	k Mean
0.008408	16.28906	0.736447	4.521111

The GLM Procedure

Comparaison des moyennes pour la variable « Kaliémie » au cours de l'étude
pour le groupe B

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	2	0.78613636	0.39306818	0.41	0.6716
Error	19	18.37250000	0.96697368		
Corrected Total	21	19.15863636			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	k Mean
0.041033	21.96311	0.983348	4.477273

ANNEXE 5 :

Résultats des tests sur l'homogénéité de répartition à E2 des différents caractères présents entre les deux groupes
Logiciel SAS/STAT

DEPRESSION

Frequency	Tableau de contingence		
	Dépression		Total
groupe	0	1	
A	8	2	10
B	8	0	8
Total	16	2	18

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	1.2941
Two-sided Pr <= P	0.4771

FATIGUE

Frequency	Tableau de contingence		
	Fatigue		Total
groupe	0	1	
A	7	3	10
B	5	3	8
Total	12	6	18

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.3620
Two-sided Pr <= P	1.0000

DIFFICULTES RESPIRATOIRES

Frequency	Tableau de contingence		
	Difficultés respiratoires		Total
groupe	0	1	
A	6	4	10
B	6	2	8
Total	12	6	18

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.3167
Two-sided Pr <= P	0.6380

SYNCOPE

Frequency	Tableau de contingence			
	groupe	Syncope		Total
		0	1	
	A	10	0	10
	B	7	1	8
Total	17	1	18	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.4444
Two-sided Pr <= P	0.4444

TOUX

Frequency	Tableau de contingence			
	groupe	Toux		Total
		0	1	
	A	1	9	10
	B	0	8	8
Total	1	17	18	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.5556
Two-sided Pr <= P	1.0000

ATTITUDE

Frequency	Tableau de contingence			
	groupe	Attitude		Total
		1	3	
	A	10	0	10
	B	7	1	8
Total	17	1	18	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.4444
Two-sided Pr <= P	0.4444

ACTIVITE

Frequency	Tableau de contingence				
	groupe	Activité			Total
		1	2	3	
	A	3	4	3	10
	B	2	4	2	8
	Total	5	8	5	18

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.1600
Two-sided Pr <= P	1.0000

TOLERANCE A L'EXERCICE

Frequency	Tableau de contingence				
	groupe	Tolérance à l'exercice			Total
		1	2	3	
	A	1	4	4	9
	B	1	3	3	7
	Total	2	7	7	16
Frequency Missing = 2					

Table Probability (P)	0.2142
Pr <= P	1.0000

VOMISSEMENTS

Frequency	Tableau de contingence			
	groupe	Vomissements		Total
		0	1	
	A	8	1	9
	B	8	0	8
	Total	16	1	17

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.5294
Two-sided Pr <= P	1.0000

DIARRHEE

Frequency	Tableau de contingence			
groupe	Diarrhée		Total	
	0	1		
A	9	1	10	
B	8	0	8	
Total	17	1	18	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	1.5556
Two-sided Pr <= P	1.0000

TYPE DE TOUX

Frequency	Tableau de contingence			
groupe	Type de toux			Total
	0	1	2	
A	1	5	3	9
B	0	3	4	7
Total	1	8	7	16

Table Probability (P)	0.1713
Two-sided Pr <= P	0.7858

FREQUENCE DE LA TOUX

Frequency	Tableau de contingence			
groupe	Fréquence de la toux			Total
	1	2	3	
A	6	3	0	9
B	5	2	1	8
Total	11	5	1	17

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.1900
Two-sided Pr <= P	1.0000

BRUITS TRACHEAUX ANORMAUX

Frequency	Tableau de contingence		
groupe	Bruits trachéaux anormaux		Total
	0	1	
A	5	3	8
B	5	3	8
Total	10	6	16

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.3916
Two-sided Pr <= P	1.0000

BRUITS RESPIRATOIRES

Frequency	Tableau de contingence			
groupe	Bruits respiratoires			Total
	0	1	2	
A	5	3	2	10
B	3	2	1	6
Total	8	5	3	16

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.2098
Two-sided Pr <= P	1.0000

APPETIT

Frequency	Table of groupe by APE2			
groupe	Appétit			Total
	0	1	2	
A	0	7	2	9
B	1	6	1	8
Total	1	13	3	17

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.2118
Pr <= P	1.0000

Rapport-Gratuit.com

ANNEXE 6

Résultats des tests sur l'homogénéité de répartition à E3 et E4 des différents caractères présents entre les deux groupes Logiciel SAS/STAT

FATIGUE

Fréquence	Tableau de contingence			
	Fatigue à E3			
groupe	0	1	Total	
A	7	2	9	
B	4	2	6	
Total	11	4	15	

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	1.00 00

Fréquence	Tableau de contingence			
	Fatigue à E4			
groupe	0	1	Total	
A	6	3	9	
B	4	2	6	
Total	10	5	15	

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	1.00 00

« DIFFICULTES RESPIRATOIRES »

Frequency	Tableau de contingence			
	Difficultés respiratoires à E3			
groupe	0	1	Total	
A	7	2	9	
B	6	0	6	
Total	13	2	15	

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	0.486

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	1.0000

Frequency Percent Row Pct Col Pct	Tableau de contingence			
		Difficultés respiratoires à E4		Total
	groupe	0	1	
	A	7	1	8
	B	6	0	6
Total	13	1	14	

“TOUX”

Frequency	Tableau de contingence			
		Toux à E3		Total
	groupe	0	1	
	A	2	7	9
	B	1	5	6
Total	3	12	15	

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	0.057

Frequency	Tableau de contingence			
		Toux à E4		Total
	groupe	0	1	
	A	2	7	9
	B	0	6	6
Total	2	13	15	

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	0.486

“ACTIVITE”

Frequency	Tableau de contingence					
	groupe	Activité à E3				Total
0		1	2	3		
	A	0	1	6	1	8
	B	1	0	2	3	6
	Total	1	1	8	4	14

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0373
Pr <= P	0.1702

Frequency	Tableau de contingence				
	groupe	Activité à E4			Total
1		2	3		
	A	1	5	2	8
	B	1	3	2	6
	Total	2	8	4	14

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.2238
Pr <= P	1.0000

“TOLERANCE A L'EXERCICE”

Frequency	Tableau de contingence			
	groupe	Tolérance à l'exercice à E3		Total
2		3		
	A	4	3	7
	B	1	4	5
	Total	5	7	120

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.2210
Two-sided Pr <= P	0.2929

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.4351
Two-sided Pr <= P	1.0000

Frequency	Tableau de contingence			
	groupe	Tolérance à l'exercice à E4		Total
		2	3	
	A	3	5	8
	B	2	3	5
Total	5	8	13	

“APPETIT”

Frequency	Tableau de contingence			
	groupe	Appétit à E3		Total
		1	2	
	A	7	1	8
	B	6	0	6
Total	13	1	14	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.5714
Two-sided Pr <= P	1.0000

Frequency	Tableau de contingence			
	groupe	Appétit à E4		Total
		1	2	
	A	5	2	7
	B	5	1	6
Total	10	3	13	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.4406
Two-sided Pr <= P	1.0000

“BRUITS TRACHEAUX ANORMAUX”

Frequency	Tableau de contingence		
	Bruits trachéaux anormaux à E3		Total
groupe	0	1	
A	4	5	9
B	4	2	6
Total	8	7	16

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	0.608

Frequency	Tableau de contingence		
	Bruits trachéaux anormaux à E4		Total
groupe	0	1	
A	4	5	9
B	4	2	6
Total	8	7	16

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	0.608

“DEPRESSION”

Frequency	Tableau de contingence		
	Dépression à E3		Total
groupe	0	1	
A	9	1	10
B	8	0	8
Total	17	1	18

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	1.0000

Frequency	Tableau de contingence			
	Dépression à E4			Total
groupe	0	1		
A	8	2		10
B	8	0		8
Total	16	2		18

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	0.477

« TYPE DE TOUX »

Frequency	Tableau de contingence				
	Type de toux à E3			Total	
groupe	0	1	2		
A	1	3	5		9
B	1	4	0		5
Total	2	7	5		14

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0350
Pr <= P	0.1259

Frequency	Tableau de contingence			
	Type de toux à E4			Total
groupe	0	1	2	
A	1	4	4	9
B	0	6	0	6
Total	1	10	4	15

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0420
Pr <= P	0.0889

« FREQUENCE DE LA TOUX »

Frequency		Tableau de contingence				
groupe	Fréquence de la toux à E3			Total		
	1	2	3			
A	5	3	0	8		
B	3	1	1	5		
Total	8	4	1	13		

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.1740
Pr <= P	0.5214

Frequency		Tableau de contingence				
groupe	Fréquence de la toux à E4			Total		
	1	2	3			
A	7	1	0	8		
B	4	1	1	6		
Total	11	2	1	14		

Table Probability (P)	0.2198
Pr <= P	0.6923

« BRUITS TRACHEAUX ANANORMAUX »

Frequency		Tableau de contingence		
groupe	Bruits trachéaux anormaux à E3		Total	
	0	1		
A	4	5	9	
B	4	2	6	
Total	8	7	15	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.2937
Two-sided Pr <= P	0.6084

Frequency	Tableau de contingence			
	Bruits trachéaux anormaux à E4			Total
groupe	0	1		
A	4	5		9
B	4	2		6
Total	8	7		15

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.2937
Two-sided Pr <= P	0.6084

« BRUITS RESPIRATOIRES »

Frequency	Tableau de contingence				
	Bruits respiratoires à E3			Total	
groupe	0	1	2		
A	3	3	2	8	
B	4	1	1	6	
Total	7	4	3	14	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.1399
Pr <= P	0.7902

Frequency	Tableau de contingence				
	Bruits respiratoires à E4			Total	
groupe	0	1	2		
A	3	4	1	8	
B	3	2	0	5	
Total	6	6	1	13	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.2331
Pr <= P	1.0000

« ATTITUDE »

Frequency	Tableau de contingence			
	groupe	Attitude à E3		Total
		1		
	A	9	9	
	B	6	6	
Total	15	15		

Frequency	Tableau de contingence			
	groupe	Attitude à E4		Total
		1		
	A	9	9	
	B	6	6	
Total	15	15		

« VOMISSEMENTS »

Frequency	Tableau de contingence			
	groupe	Vomissements à E3		Total
		0	1	
	A	7	1	8
	B	6	0	6
Total	13	1	14	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.5714
Two-sided Pr <= P	1.0000

Frequency	Tableau de contingence		
		Vomissements à E4	
groupe		0	Total
A		7	7
B		6	6
Total		13	13

« DEPRESSION »

Frequency	Tableau de contingence			
		Dépression à E3		
groupe		0	1	Total
A		9	1	10
B		8	0	8
Total		17	1	18

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.5556
Two-sided Pr <= P	1.0000

Frequency	Tableau de contingence			
		Dépression à E4		
groupe		0	1	Total
A		8	2	10
B		8	0	8
Total		16	2	18

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.2941
Two-sided Pr <= P	0.4771

« SYNCOPE »

Frequency	Tableau de contingence		
	Syncope à E3		
groupe	0	1	Total
A	9	1	10
B	5	1	6
Total	14	2	16

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	0.625

Frequency	Tableau de contingence		
	Syncope à E4		
groupe	0	1	Total
A	10	0	10
B	6	0	6
Total	16	0	16

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	1.0

ANNEXE 7

Résultats des tests de comparaison au sein de chaque groupe, des échantillons entre E2-E3
et E2- E4 pour chaque caractères présents
Logiciel SAS/STAT

Frequency	Tableau de contingence	
	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E3 pour le caractère « fatigue »	

FE2T1 1a5 671.77997 2.22 8.94009 ref/CS0 cs 0.83138 0.81569 0.78432 s.9478 0.81569 0.78432 s.9478 0.81569 0.78432 s.9478 0.81569 0.78432 s.9478 0.81569 0.78432

Frequency	Tableau de contingence		
	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E4 pour le caractère « fatigue »		
FE2	0	1	Total
0	6	1	7
1	0	2	2
Total	6	3	9

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	0.083

Frequency	Tableau de contingence			
		Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E4 pour le caractère « fatigue »		
	FE2	0	1	Total
	0	3	1	4
	1	1	1	2
Total	4	2	6	

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	1.000

Frequency	Tableau de contingence			
		Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E3 pour le caractère « bruits trachéaux anormaux »		
	FE2	0	1	Total
	0	4	0	4
	1	0	3	3
Total	4	3	7	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0286
Two-sided Pr <= P	0.0286

Frequency	Tableau de contingence			
		Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E3 pour le caractère « bruits trachéaux anormaux »		
	FE2	0	1	Total
	0	3	0	3
	1	1	2	3
Total	4	2	6	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.2000
Two-sided Pr <= P	0.4000

Frequency	Tableau de contingence			
		Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E4 pour le caractère « bruits trachéaux anormaux »		
	FE2	0	1	Total
	0	4	0	4
	1	0	3	3
Total	4	3	7	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0286
Two-sided Pr <= P	0.0286

Frequency	Tableau de contingence			
		Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E4 pour le caractère « bruits trachéaux anormaux »		Total
	FE2	0	1	
	0	3	0	3
	1	1	2	3
Total	4	2	6	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.2000
Two-sided Pr <= P	0.4000

Frequency	Tableau de contingence			
		Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E3 pour le caractère « difficultés respiratoires »		Total
	FE2	0	1	
	0	6	0	6
	1	1	3	4
Total	7	3	10	

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	0.0333

Frequency	Tableau de contingence			
		Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E3 pour le caractère « difficultés respiratoires »		Total
	FE2	0	1	
	0	6	0	6
	1	1	1	2
Total	7	1	8	

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	0.2500

Frequency	Tableau de contingence			
		Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E4 pour le caractère « difficultés respiratoires »		Total
	FE2	0	1	
	0	6	0	6
	1	2	1	3
Total	8	1	9	

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	0.333

Frequency	Tableau de contingence			
		Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E4 pour le caractère « difficultés respiratoires »		Total
	FE2	0	1	
	0	5	0	5
	1	1	0	1
Total	6	0	6	

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	0.250

Frequency	Tableau de contingence			
	FE2	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E3 pour le caractère « toux »		Total
		0	1	
	0	1	0	1
	1	1	7	8
Total	2	7	9	

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	0.2222

Frequency	Tableau de contingence			
	FE2	Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E3 pour le caractère « toux »		Total
		0	1	
	0	0	0	0
	1	1	7	8
Total	1	7	8	

Frequency	Tableau de contingence			
	FE2	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E4 pour le caractère « toux »		Total
		0	1	
	0	1	0	1
	1	1	7	8
Total	2	7	9	

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	0.2222

Frequency	Tableau de contingence		
	Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E4 pour le caractère « toux »		
FE2	0	1	Total
0	0	0	0
1	0	8	8
Total	0	8	8

Frequency	Tableau de contingence				
	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E4 pour le caractère « activité »				
AE2	0	1	2	3	Total
1	0	1	1	0	2
2	0	0	3	0	3
3	0	0	2	1	3
Total	0	1	6	1	8
Frequency Missing = 2					

Row or column sum zero. No statistics computed for this table.

Frequency	Tableau de contingence				
	Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E4 pour le caractère « activité »				
AE2	0	1	2	3	Total
1	0	0	1	0	1
2	0	0	1	2	3
3	1	0	0	1	2
Total	1	0	2	3	6

Row or column sum zero. No statistics computed for this table.

Frequency	Tableau de contingence			
	ETE2	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E3 pour le caractère « tolérance à l'exercice »		Total
		2	3	
	2	2	1	3
	3	2	2	4
Total	4	3	7	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0714
Pr <= P	1.0000

Frequency	Tableau de contingence			
	ETE2	Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E3 pour le caractère « tolérance à l'exercice »		Total
		2	3	
	2	1	1	2
	3	0	3	3
Total	1	4	5	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0714
Pr <= P	0.4000

Frequency	Tableau de contingence				
	AE2	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E4 pour le caractère « tolérance à l'exercice »			Total
			1	2	
	1		0	0	1
	2		1	3	0
	3		0	2	1
Total		1	5	2	8

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0714
Pr <= P	0.5357

Frequency	Tableau de contingence					
	AE2	Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E4 pour le caractère « tolérance à l'exercice »			Total	
			1	2		3
	1		0	1	0	1
	2		0	2	1	3
	3		1	0	1	2
Total		1	3	2	6	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.1000
Pr <= P	0.8000

Frequency	Tableau de contingence			
	APE2	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E3 pour le caractère « Appétit »		Total
		1	2	
	1	5	1	6
	2	2	0	2
Total	7	1	8	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0714
Pr <= P	1.000

Frequency	Tableau de contingence			
	APE2	Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E3 pour le caractère « Appétit »		Total
		1	2	
	1	5	0	5
	2	1	0	1
Total	6	0	6	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0714
Pr <= P	1.0000

Frequency	Tableau de contingence			
	APE2	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E4 pour le caractère « Appétit »		Total
1		2		
	1	4	1	5
	2	1	1	2
	Total	5	2	7

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0714
$P_r \leq P$	1.0000

Frequency	Tableau de contingence			
	APE2	Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E4 pour le caractère « Appétit »		Total
1		2		
	1	5	0	5
	2	0	1	1
	Total	5	1	6

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0714
$P_r \leq P$	0.167

Frequency	Tableau de contingence			
	DE2	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E3 pour le caractère « dépression »		Total
		0	1	
	0	8	0	8
	1	1	1	2
Total	9	1	10	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.2000
Two-sided Pr <= P	0.2000

Frequency	Tableau de contingence			
	DE2	Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E3 pour le caractère « dépression »		Total
		0	1	
	0	8	0	8
	1	0	0	0
Total	8	0	8	

Row or column sum zero. No statistics computed for this table.

Frequency	Tableau de contingence			
	DE2	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E4 pour le caractère « dépression »		Total
		0	1	
	0	8	0	8
	1	0	2	2
Total	8	2	10	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0222
Two-sided Pr <= P	0.0222

Frequency		Tableau de contingence		
		Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E4 pour le caractère « dépression »		Total
DE2		0	1	
0		8	0	8
1		0	0	0
Total		8	0	8

Frequency		Tableau de contingence			
		Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E3 pour le caractère «bruits respiratoires»			Total
BFE2		0	1	2	
0		3	0	0	3
1		0	2	1	3
2		0	1	1	2
Total		3	3	2	8

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0107
Pr <= P	0.0679

Frequency		Tableau de contingence			
		Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E3 pour le caractère «bruits respiratoires»			Total
BFE2(BFE2)		0	1	2	
0		2	0	0	2
1		1	1	0	2
2		0	0	1	1
Total		3	1	1	5

Table Probability (P)	0.1000
Pr <= P	0.6000

Frequency	Tableau de contingence				
	BFE2	Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E4 pour le caractère « bruits respiratoires »			Total
		0	1	2	
	0	3	0	0	3
	1	0	3	0	3
	2	0	1	1	2
Total	3	4	1	8	

Table Probability (P)	0.0071
Pr <= P	0.0143

Frequency	Tableau de contingence				
	BFE2	Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E4 pour le caractère «bruits respiratoires»			Total
		0	1	2	
	0	2	0	0	2
	1	0	1	0	1
	2	0	1	0	1
Total	2	2	0	4	

Row or column sum zero. No statistics computed for this table.

Frequency	Tableau de contingence				
	TtxE2	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E3 pour le caractère «type de toux»			Total
		0	1	2	
	0	1	0	0	1
	1	0	2	2	4
	2	0	0	3	3
Total	1	2	5	8	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0357
Pr <= P	0.1071

Frequency	Tableau de contingence			
TtxE2	Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E3 pour le caractère «type de toux»			Total
	0	1	2	
0	0	0	0	0
1	0	2	0	2
2	1	2	0	3
Total	1	4	0	5

Row or column sum zero. No statistics computed for this table.

Frequency	Tableau de contingence			
TtxE2	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E4 pour le caractère «type de toux»			Total
	0	1	2	
0	1	0	0	1
1	0	2	2	4
2	0	1	2	3
Total	1	3	4	8

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0643
Pr <= P	0.4000

Frequency	Tableau de contingence		
TtxE2	Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E4 pour le caractère «type de toux»		Total
	1	2	
1	2	0	2
2	3	0	3
Total	5	0	5

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0714
Pr <= P	1.0000

Frequency	Tableau de contingence				
		Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E3 pour le caractère «fréquence de la toux»			Total
	FTxE2				
	1	1	2		
	2	5	1	6	
3	0	2	2		
Total	5	3	8		

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.1000
Pr <= P	01070

Frequency	Tableau de contingence					
		Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E3 pour le caractère «fréquence de la toux»				Total
	FTxE2					
		1	2	3		
	1	2	0	0	2	
	2	1	1	0	2	
3	0	0	1	1		
Total	3	1	1	5		

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.1000
Pr <= P	0.6000

Frequency	Tableau de contingence				
		Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E4 pour le caractère «fréquence de la toux»			Total
	FTxE2				
	1	1	2		
	2	6	0	6	
3	1	1	2		
Total	7	1	8		

Test Exact de Fisher	
----------------------	--

Test Exact de Fisher	
Pr <= P	0.2500

Frequency	Tableau de contingence				
	Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E4 pour le caractère «fréquence de la toux»				Total
FTxE2		1	2	3	
1		3	0	0	3
2		1	1	0	2
3		0	0	1	1
Total		4	1	1	6

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.0667
Pr <= P	0.2000

Frequency	Tableau de contingence		
	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E3 pour le caractère «attitude»		Total
ME2(ME2)		1	
1		9	9
3		0	0
Total		9	9

Frequency	Tableau de contingence			
	ME2(ME2)	Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E3 pour le caractère «attitude»		
			1	Total
	1		6	6
	3		0	0
Total		6	6	

Frequency	Tableau de contingence			
	ME2	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E4 pour le caractère «attitude»		
			1	Total
	1		9	9
	3		0	0
Total		9	9	

Frequency	Tableau de contingence			
	ME2	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E4 pour le caractère «attitude»		
			1	Total
	1		9	9
	3		0	0
Total		9	9	

Frequency	Tableau de contingence			
	VE2	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E3 pour le caractère «vomissements»		
		0	1	Total
	0	6	1	7
	1	1	0	1
Total	7	1	8	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.8750
Two-sided Pr <= P	1.0000

Frequency	Tableau de contingence			
	VE2	Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E3 pour le caractère «vomissements»		Total
		0	1	
	0	6	0	6
	1	0	0	0
Total	6	0	6	

Row or column sum zero. No statistics computed for this table.

Frequency	Tableau de contingence			
	VE2	Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E4 pour le caractère «vomissements»		Total
			0	
	0		7	7
	1		0	0
Total		7	7	

Frequency	Tableau de contingence			
	VE2	Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E4 pour le caractère «vomissements»		Total
			0	
	0		6	6
	1		0	0
Total		6	6	

Frequency	Tableau de contingence			
		Comparaison des échantillons du groupe A à E2 et E3 pour le caractère «syncope»		Total
	SE2	0	1	
	0	9	1	10
	1	0	0	0
Total	9	1	10	

Test Exact de Fisher	
Table Probability (P)	0.8750
Two-sided Pr <= P	1.0000

Frequency	Tableau de contingence			
		Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E3 pour le caractère «syncope»		Total
	SE2	0	1	
	0	5	0	5
	1	0	1	1
Total	5	1	6	

Row or column sum zero. No statistics computed for this table.

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	0.16

Frequency	Tableau de contingence			
		Comparaison des échantillons du groupe B à E2 et E4 pour le caractère «syncope»		Total
	SE2	0	1	
	0	5	0	6
	1	1	0	1
Total	6	0	6	

Row or column sum zero. No statistics computed for this table.

Test Exact de Fisher	
Two-sided Pr <= P	1.0

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBERTS B., BRAY D., LEWIS J., et al. *Biologie moléculaire de la cellule*. 2nd ed. Médecine Sciences. Flammarion. 1995. 721-758.
2. BAULIEU E.E., KELLY P.A. The renin angiotensin aldosterone system and atrial natriuretic factor. *In: Hormones from molecules to disease*. Hermann.1990, 597-618.
3. BECKER R.H.A., SCHOLKENS B.A. Ramipril : review of pharmacology. *Am. J. Cardiol.* 1987 ; **59** : 3D-11D.
4. BECKER R.H.A., SCHOLKENS B.A., METZGER M., SCHULZE K.J. Pharmacological properties of the new orally active angiotensin converting enzyme inhibitor 2-[N-[(S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo(3.3.0)octane-3-carboxylic Acid (Hoe 498). *Arzneim. -Forsch. /Drug Res.* 1984 ; **34** : 1411-1416.
5. BENDER N., RANGOONWALA B., ROSENTHAL J., VASMANT D. Physicochemical and enzyme binding kinetic properties of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril and their clinical implications. *Clin. Physiol. Biochem.* 1990 ; **8** : 44-52.
6. BERNAL J., YNARAJA E. Utilisation et application de la propentofylline chez les animaux agés. Communication personnelle.
7. BERNAL J., YNARAJA E. Dysfonctionnement cognitif chez les animaux de compagnie. Communication personnelle.
8. BODSON-FREICHE V., CORLOUER J.P., HERVE D. et al. *Guide de cardiologie canine*. Hoechst Roussel Vet. 1996. 113 p.
9. CHALON S., LHOSTE F. De la pharmacologie des IEC à leur utilisation thérapeutique. *Le concours médical.* 1992 ; **114** : 1772-1777.
10. CHETBOUL V. Choix et suivi du traitement de l'insuffisance cardiaque. *Point Vét.* 2002 ; **30** : 22-32.
11. CHETRITE G., LEBBAR I., CASSOLY R. Etude de la perméabilité de la membrane érythrocytaire à la pentoxifylline et la propentofylline. Recherche de leurs effets sur quelques propriétés structurales et fonctionnelles de la membrane. *Path. Biol.* 1988 ; **36** : 1066-1072.
12. CLAUSER E. Les systèmes rénine-angiotensine tissulaires. Physiologie et intérêt physiopathologique de leur inhibition par le ramipril. *Rev. Prat.* 1990 ; **40** : 10-15.
13. COHEN A. *Cardiologie et pathologie vasculaire*. Paris, Estem, 1991, 830 p.
14. COLLIS M.G. The vasodilator role of adenosine. *Pharmacol Ther.* 1989 ; **41** : 143-162.

15. COLLIS M.G. Effect of adenosine on the coronary circulation. *Adenosine and adenine nucleotides as regulators of cellular function*. J.W. Willis. 1991 : 171-180.
16. COMBRISSE H. *Physiologie de la circulation*. Polycopié. Ecole Nationale vétérinaire d'Alfort. Unité pédagogique de physiologie- Thérapeutique. 1994, 95p.
17. COTARD J.P. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Utilisation thérapeutique canine et féline. *Rec. Méd. Vét.* 1987 ; **163** : 793-797.
18. COTARD J.P. *Néphrologie et urologie du chien et du chat*. Prat. Med. Chir. Anim. Comp., 1993, 487 p.
19. CUSACK N.J., HOURANI MO. Adenosine, adenosine nucleotides and platelet function. *Adenosine and adenine nucleotides as regulators of cellular function*. J.W. Willis. 1991 : 121-131.
20. DAVAL J., NICOLAS F., DORIAT J. Adenosine physiology and pharmacology. *Pharmacol. Ther.* 1996 ; **71** : 325-335
21. DEDINA B. Karsivan, premier gériatrique canin multisite. Communication personnelle.
22. DE JONG J.W., DE JONG R., KEIJZER E., BRADAMANTE S. The role of adenosine in preconditioning. *Pharmacol. Ther.* 2000 ; **87** : 141-149.
23. DONAUBAUER H.H., MAYER D. Acute, subchronic and chronic toxicity of the new angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril. *Arzneim. -Forsch. /Drug Res.* 1988 ; **38** : 14-20.
24. DRAGUNOW M. Adenosine and epileptic seizures. *Adenosine and adenine nucleotides as regulators of cellular function*. J.W. Willis. 1991 : 367-379.
25. DUPOUY J.P. *Hormones et grandes fonctions*. Tome II. Paris, Ellipses, 1993, 512 p.
26. DZAU V.J. Contributions of neuroendocrine and local autocrine-paracrine mechanisms to the pathophysiology and pharmacology of congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 62 : 76E-81E.
27. ECKERT H. G.N., BADIAN M.J., GANTZ D., KELLNER H.M., VOLZ M. Pharmacokinetics and biotransformation of 2-[N-[(S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl]- (1S,3S,5S)-2-azabicyclo(3.3.0)octane-3-carboxylic Acid (Hoe 498) in Rat, Dog and Man. *Arzneim. -Forsch. / Drug Res.* 1984 ; **34** : 1435-1447.
28. EHRING T., BAUMGART D., KRAJCAR M., HUMMELGEN M., KOMPA S., HEUSCH G. Attenuation of myocardial stunning by the ACE inhibitor ramiprilat through a signal cascade of bradykinin and prostaglandins but not nitric oxide. *Circulation.* 1994 ; **90** : 1368-1385.
29. FIEDLER V.B., KOMAREK J.V. Effects of 1-(5'-oxohexyl)-3-methyl-7-propylxanthine (HWA 285) on viability of ischemic jeopardized myocardium after acute coronary artery occlusion and reperfusion. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1981 ; **254** : 70-84.

30. FORFIA P.R., ZHANG X., KNIGHT D.R., SMITH A.H., DOE C.P.A., WOLFGANG E.A. et al. NO modulates myocardial O₂ consumption in the nonhuman primate : an additional mechanism of action of amlodipine. *Am. J. Physiol.* 1999 ; **276** : H2069-H2075.
31. FUENTES V.L. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 2002 ; **16** : 255-261.
32. FREDHOLM B.B, LINSTRÖM K. The xanthine derivative 1-(5'-oxohexyl)-3-methyl-7-propyl xanthine (HWA 285) enhances the actions of adenosine. *Acta pharmacol. Et toxicol.* 1986 ; **58** : 187-192.
33. GOGNY M. Actualités thérapeutiques en gériatrie canine. Communication personnelle.
34. GOODMAN GILMAN A. *Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments.* 9eme ed. Londres, McGraw-Hill, 1998. 2006 p.
35. GROME J.J. RUDOLPHI K. HARMER A.M. Cerebrovascular effects of a xanthine derivative propentofylline (HWA 285). *Drug dev.res.* 1985 ; **5** : 111-121.
36. HAMLIN R.L., NAKAYAMA T. Comparison of some pharmacokinetic parameters of 5 angiotensin-converting enzyme inhibitors in normal beagles. *J. Vet. Intern. Med.* 1998 ; **12** : 93-95.
37. HEITZ H. *Etude générale du ramipril-Triatec et apports pharmacologiques par rapport aux précédents inhibiteurs de l'enzyme de conversion.* Thèse pharmacie. Université de Reims. 1990.
38. HELLER J., KRAMER H.J., HORACEK V. The effect of kinin and prostaglandin inhibitors on the renal response to angiotensin-converting enzyme inhibition : a micropuncture study in the dog. *Pflugers Arch.* 1994 ; **427** : 219-224.
39. HERMANN H., CIER J.F. *Précis de physiologie.* Masson. 1976, 552 p.
40. HERVE C., JAUNET A., VENTEJOL G. *Geriatric news numéro 2.* 1999, 6 p.
41. HITTINGER L., CORVOL P. et al. *Hormones, coeur et vaisseaux.* Paris, Inserm, 1997, 448 p.
42. HOANG MAI V. *Déformabilité erythrocytaire. Mode d'action de la pentoxifylline.* Thèse Pharmacie, Université Paris XI, 1985.
43. HOFMANN S. *Untersuchung zur Wirksamkeit und verträglichkeit von ramipril im Vergleich zu Captopril bei der Herzinsuffizienz des Hundes.* Thèse Méd. Vét. Hannover. 1997.
44. HOFMANN S., KERSTEN U. Untersuchung zur Wirksamkeit und verträglichkeit von ramipril im Vergleich zu Captopril bei der Herzinsuffizienz des Hundes. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 1996 ; **103** : 159-163.
45. HUDLICKA O., KOMAREK J., WRIGHT A.J.A. The effect of a xanthine derivative, 1-(5'-oxohexyl)-3-methyl-7-propylxanthine (HWA 285), on heart performance and regional blood flow in dogs and rabbits. *Br. J. Pharmac.* 1981 ; **72** : 723-730.

46. HUDLICKA O., WRIGHT A.J., ZIADA A.M. Angiogenesis in the heart and skeletal muscle. *Can. J. Cardiol.* 1986 ; **2** : 120-123.
47. HUDLICKA O., TYLER K.R., WRIGHT A.J.A., ZIADA A.M. The effect of long-term vasodilatation on capillary growth and performance in rabbit heart and skeletal muscle. *Cardiovasc. Res.* 1984 ; **18** : 724-732.
48. IDELMAN S. *Endocrinologie. Fondements physiologiques.* Grenoble Sciences, 1990, 318 p.
49. JAUNET A., VENTEJOL G. *Geriatric news numéro 1.* 1999, 8 p.
50. JOLLY C. *Les systèmes rénine-angiotensine tissulaires et le ramipril.* Thèse pharmacie. Université Marseille. 1991.
51. JUILLIERE Y. Traitements digitalique, diurétique et vasodilatateur de l'insuffisance cardiaque. *Rev. Prat.* 1997 ; **47** : 2125-2129.
52. KACZMARCZYK G., ROSSAINT R., ALTMANN C., FALKE K., MOHNHAUPT R., REINHARDT H.W. ACE inhibition facilitates sodium and water excretion during PEEP in conscious volume-expanded dogs. *J. Appl. Physiol.* 1992 ; **73** : 962-967.
53. KATZUNG B.G. *Pharmacologie fondamentale et clinique.* Padoue, Piccin, 1996, 1277 p.
54. LEBLANC J.P. *Le globule rouge et le toreotal.* Thèse Pharmacie, Université Marseille, 1987.
55. LE BOBINNEC G. Le suivi thérapeutique du chien insuffisant cardiaque. *Le Point Vet.* 1998 ; **29** : 33-43.
56. LE BOBINNEC G., PIETTE M.H. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) : rôles et utilisation pratique chez les carnivores. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 1993 ; **28** : 627-650.
57. LINZ W., WIEMER G., SCHOLKENS B.A. Contribution of bradykinin to the cardiovascular effects of ramipril. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993 ; **22** : S1-S8.
58. LINZ W., WIEMER G., SCHOLKENS B.A. Cardioprotective actions of bradykinin in myocardial ischemia and left ventricular hypertrophy. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 1994 ; **27** : 1949-1954.
59. LINZ W., WIEMER G., SCHOLKENS B.A. Role of kinins in the pathophysiology of myocardial ischemia. In vitro and in vivo studies. *Diabetes.* 1996 ; **45** (suppl 1) : 51-58.
60. LINZ W., SCHOLKENS B.A., KAISER J., JUST M., BEI-YIN Q., ALBUS U. et al. Cardiac arrhythmias are ameliorated by local inhibition of angiotensin formation and bradykinin degradation with the converting-enzyme inhibitor ramipril. *Cardiovascular Drugs Ther.* 1989 ; **3** : 873-882.

61. MACDONALD C.M., GEBERT U., WATSON K., BRYCE T.A., OMOSU M. Whole body autoradiographic, quantitative tissue distribution and multiple dose tissue residue studies on HWA 285 in the rat. *Jpn. Pharmacol. Ther.* 1986 ; **14** : 13-24.
62. MACDONALD C.M., GEBERT U., WATSON K., BRYCE T.A., OMOSU M. The excretion and metabolism of ¹⁴C-HWA 285 in rat and dog. *Jpn. Pharmacol. Ther.* 1986 ; **14** : 37-48.
63. MACDONALD K.M., MOCK J., D'ALOIA A., PARRISH T., HAUER K., FRANCIS G., et al. Bradykinin antagonism inhibits the antigrowth effect of converting enzyme inhibition in the dog myocardium after discrete transmural myocardial necrosis. *Circulation.* 1995 ; **91** : 2043-2048.
64. MARTORANA P.A., SCHOLKENS B.A. The possible role of bradykinin in the antiischemic activity of ACE-inhibitors. *Agents Actions Suppl.* 1992 ; **38** : 98-102.
65. MARTORANA P.A., LINZ W., SCHOLKENS B.A. Infarktgrößenverminderung und remodeling nach ramipril. *Z. Kardiol.* 1994 ; **83** : 63-64.
66. MARTORANA P.A., KETTENBACH B., BREIPOHL G., LINZ W., SCHOLKENS B.A. Reduction of infarct size by local angiotensin-converting enzyme inhibition is abolished by a bradykinin antagonist. *Eur.J. pharmacol.* 1990 ; **182** : 395-396.
67. MARTORANA P.A., RUETTEN H., GOEBEL B., KOEHL D., ROEGNER B. SCHOLKENS B.A. et al. Ramiprilat prevents the development of acute coronary endothelial dysfunction in the dog. *Basic res. Cardiol.* 1999 ; **94** : 238-245.
68. MESKINI N., NEMOZ G., OKYAYUZ-BAKLOUTI I., LAGARDE M., PRIGENT A. Phosphodiesterase inhibitory profile of some related xanthine derivatives pharmacologically active on the peripheral microcirculation. *Biochem. Pharmacol.* 1994 ; **47** : 781-788.
69. MIKI S., MIKI Y. Differential effects of propentofylline on the production of cytokines by peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Clin. Ther.* 1991 ; **13** : 747-753.
70. MUBAGWA K., MULLANE K., FLAMENG W. Role of adenosine in the heart and circulation. *Cardiovasc. Res.* 1996 ; **32** : 797-813.
71. NAGATA K., OGAWA T., OMOSU M., FUJIMOTO K., HAYASHI S. In vitro and in vivo inhibitory effects of propentofylline on cyclic AMP phosphodiesterase activity. *Arzneim. - Forsch. / Drug Res.* 1985 ; **35** : 1034-1036.
72. NOBLE S., WAGSTAFF A.J. Propentofylline. *CNS drugs.* 1997 ; **8** : 257-264.
73. NORDSTRÖM M., ABRAHAMSSON T., ERVIK M., FORSHULT E., REGARDH C.G.. Central nervous and systemic kinetics of ramipril and ramiprilat in the conscious dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993 ; **266** : 147-152.

74. OMOSU M. Studies on the mechanism of action of angiotensin converting enzyme inhibitors on the dog kidney. *Jpn.J. Nephrol.* 1992 ; **34** : 25-36.
75. OMOSU M., KOMINE I., BECKER R.H., SCHOLKENS B.A. General pharmacology of ramipril. *Arzneim. -Forsch. / Drug Res.* 1988 ; **38** : 1309-1317.
76. PECHEREAU D., LE BOBINNEC G., MARTEL P. Facteurs de risque de bas-débit glomérulaire lors de prescription d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion : étude à partir de 20 cas d'insuffisance rénale aigue iatrogène. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 1995 ; **5** : 545-552.
77. PORSCHE E. Effects of methylxanthine derivatives on the adenosine uptake in human erythrocytes. Communication personnelle.
78. POUCHELON J.L. *Cardiologie*. Polycopié. Ecole Nationale vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique de pathologie médicale des équidés et carnivores. 1993, 38p.
79. POUCHELON J.L. Physiopathologie et traitement de l'insuffisance cardiaque. *L'Encyclopédie vétérinaire* 1995 ; Cardiologie 1300.
80. POUCHELON J.L., GAILLOT H. Un cas de toux induite par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez un chien. *Rec. Méd. Vét.* 1993 ; **169** : 799-803.
81. RINGO F. *Le système rénine-angiotensine : intérêts et perspectives de son inhibition par le ramipril*. Thèse pharmacie. Lille II. 1992.
82. ROSE J., EHRING T., SAKKA S.G., SKYSHALLY A., HEUSCH G. Aspirin does not prevent the attenuation of myocardial stunning by the ACE inhibitor ramiprilat. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996 ; **28** : 603-613.
83. ROSSIGNOL L., PLANTAVID M., CHAP H., DOUSTE-BLAZY L. Effets de la pentoxifylline et de la propentofylline sur le renouvellement des polyphosphoinositides de la membrane érythrocytaire et sur le métabolisme de l'acide arachidonique dans les plaquettes. *Path. Biol.* 1988 ; **36** : 1073-1075.
84. ROSSIGNOL L., PLANTAVID M., CHAP H., DOUSTE-BLAZY L. Effects of two methylxanthines, pentoxifylline and propentofylline, on arachidonic acid metabolism in platelets stimulated by thrombin. *Biochem. Pharmacol.* 1988 ; **37** : 3229-3236.
85. SCHINI V.B., VANHOUTTE P.M. Le monoxyde d'azote et l'homéostasie du muscle lisse vasculaire. *Arch. Mal. Cœur.* 1993 ; **86** : 83-89.
86. SCHORDERET M. Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 2nd ed. Genève, Slatkine, 1989, 918 p.
87. SEIFFGE D., KATSUYOSHI NAGATA L. Effects of propentofylline on the micromechanical properties of red blood cells. *Drug Dev. Res.* 1985 ; **5** : 147-155.

88. SEIFFGE D., KREMER E. Effects of propentofylline (HWA 285) on laser-induced thrombus formation in healthy and diseased rat mesenteric arterioles. *Curr. Med. Res. Opin.* 1986 ; **10** : 94-98.
89. SENT U., HAARER-KINDLER M., HÜTTIG A., SCHILLE F., SKRODZKI M., ZSCHIESCHE E. et al. Ergebnisse einer prospektiven Multizenterstudie zur Langzeittherapie mit dem ACE-Hemmer Ramipril (Vasotop) bei Hunden mit erworbenen Herzerkrankungen. *Kleinterpraxis.* 2000 ; **45** : 123-131.
90. SERRE V. *La maladie d'Alzheimer, thérapeutiques actuelles et à venir : la propentofylline, une alternative aux inhibiteurs des cholinestérases ?*. Thèse pharmacie, Université Toulouse, 1999.
91. SOMMERSCHILD H.T., KIRKEBOEN K.A. Adenosine and cardioprotection during ischaemia and reperfusion-an overview. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000 ; **44** : 1038-1055.
92. STEFANOVICH V. Uptake of adenosine by isolated bovine cortex microvessels. *Neurochem. Res.* 1983 ; **8** : 1459-1469.
93. STEVENS L.A., GEBERT U., OMOSU M., MACDONALD C.M. Pharmacokinetic studies on HWA 285 in the dog following single oral and intravenous administrations and multiple dose oral administration. *J. Pharmacol. Ther.* 1986 ; **14** : 25-36.
94. STONE T.W., Adenosine as a neuroactive compound in the central nervous system. *Adenosine and adenine nucleotides as regulators of cellular function.* J.W. Willis. 1991 : 329-338.
95. SUDHIR K., CHOU T.M., HUTCHISON S.J., CHATTERJEE K. Coronary vasodilatation induced by angiotensin-converting enzyme inhibition in vivo : differential contribution of nitric oxide and bradykinin in conductance and resistance arteries. *Circulation.* 1996 ; **93** : 1734-1739.
96. WRIGHT A.J.A., HUDLICKA O., KEVIN R., ZIADA T. A. The effect of vasoactive drugs on capillary density and performance in skeletal muscles. *Bibliotheca anat.* 1980 ; **20** : 362-365.
97. YNARAJA RAMIREZ E., MONTOYA ALONSO A., CARO VADILLO A., MAYORAL PLANCA I. Propentofylline. Clinical use of karsivan in dogs with congestive heart failure caused by senile mitral valve disease ; combination treatment regimen with bumétanide, perindopril and a low-sodium diet. Part I: Literature review, materials and method and clinical trial design. *Med Vet.* 1998 ; **15** : 399-408.
98. ZHANG X., XU X., NASJLETTI A., HINTZE T.H. Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inh through a kinin-mediated mechanism in canine coronary microvessels. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000 ; **35** : 195-202.
99. ZHANG X., SCICLI G.A., XU X., NASJLETTI A., HINTZE T.H. Role of endothelial kinins in control of coronary nitric oxide production. *Hypertension.* 1997 ; **30** : 1105-1111.

100. ZHANG X., XIE Y.W., NASJLETTI A., XU X., WOLIN M.S., HINTZE T.H. ACE inhibitors promote nitric oxide accumulation to modulate myocardial oxygen consumption. *Circulation*. 1997 ; **95** : 176-182.