AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4
Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

Université Paris Descartes

Faculté de médecine

ANNEE 2014 N° 36

L'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque : prévalence, physiopathologie et implications cliniques

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par ***El Aissaoui, Maria***
Née le 24 novembre 1985 à Paris

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de médecine de Paris Descartes,

le 7 avril 2014

Dirigée par M. Le Professeur Cohen Solal, Alain

Devant un jury composé de :

M. Le Professeur Cohen Solal, Alain ..... Président

M. Le Professeur Richette, Pascal ..... Membre

M. Le Professeur Henry, Patrick ..... Membre

M. Le Professeur Logeart, Damien ..... Membre

M. Le Docteur Ederhy, Stéphane ..... Membre

Except where otherwise noted, this work is licensed under
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mes parents, mes frères et mes sœurs qui ont su m'aider et me supporter dans ce long parcours. En particulier, un grand remerciement à ma mère pour sa patience et son énorme soutient. Je remercie également mon mari qui a par la suite repris le flambeau et qui m'a soutenu moralement.

Je remercie mon directeur de thèse, le Pr Alain COHEN SOLAL pour son aide à la réalisation de cette thèse.
Pour leurs participations à cette thèse, je remercie :
Le Professeur Pascal RICHETTE du service de rhumatologie de l'hôpital Lariboisière,
Le Professeur Patrick Henry du service de cardiologie de l'hôpital Lariboisière,
Le Professeur Damien LOGEART du service de cardiologie de l'hôpital Lariboisière,
Le Docteur Stéphane EDERHY du service de cardiologie de l'hôpital Saint Antoine

Je remercie également tous les médecins que j'ai rencontré durant mon internat pour le savoir qu'ils m'ont transmis.

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque se caractérise par une importante morbi-mortalité, avec une augmentation de sa prévalence en France.
Différentes thérapeutiques ont permis d'améliorer le pronostic. Cependant, malgré un traitement optimal maximal, certains patients restent symptomatiques.
Ainsi, d'autres thérapeutiques semblent nécessaires dans ce groupe de patients.

Les patients insuffisants cardiaques se caractérisent par une prévalence élevée d'hyperuricémie, allant de 27 à 56% selon les études.
En effet, l'uricémie est un marqueur peu connu dans le domaine de la cardiologie médicale. Celui-ci est un facteur pronostique émergeant des différentes études.

Les études ont notamment pu mettre en évidence un impact de l'hyperuricémie et de l'inhibition de sa synthèse dans l'insuffisance cardiaque sur la fonction systolo-diastolique et surtout sur la mortalité intra et extra hospitalière.
Une nouvelle thérapeutique serait alors probablement bénéfique pour les patients insuffisants cardiaques et présentant une hyperuricémie.

Nous allons dans une première partie étudier les données générales et analyser les relations concernant l'hyperuricémie et l'insuffisance cardiaque. Dans une seconde partie, nous étudions dans une population de patients insuffisants cardiaques à fonction systolique altérée, l'impact de l'hyperuricémie sur différents paramètres dont le pronostic.

SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE :
DONNEES GENERALES SUR L'HYPERURICEMIE

I. L'hyperuricémie 8

A. Définition **8**

B. Prévalence **8**

C. Physiologie de l'acide urique **8**

1. Variations physiologique 8

2. Synthèse 9

3. Elimination 11

4. Etat de l'acide urique 13

5. Dosage 13

D. Etiologies **14**

E. Physiopathologie **16**

1. Rôle des radicaux libres-ROS 16

2. Rôle de l'oxyde nitrique 16

F. Conséquences liées à l'hyperuricémie **17**

1. Cardiovasculaires 17

2. Générales 18

G. Traitements de l'hyperuricémie **18**

1. Objectifs 18

2. Le régime 18

3. Classes médicamenteuses 19

4. Médicaments hypouricémiants 19

5. Choix de la médication hypouricémiante 21

6. Indications 21

II. Insuffisance cardiaque 22

A. Définition **22**

B. Prévalence **22**

C. Physiologie et physiopathologie **22**

D. Etiologies **24**

E. Facteurs pronostiques **26**

F. L'épreuve d'effort et VO2max **27**

G. Traitements **28**

1. Dans l'insuffisance cardiaque systolique 28

2. Dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée 29

III. Hyperuricémie et Insuffisance cardiaque systolique 30

A. Physiopathologie de l'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque **30**

1. Mécanisme direct 30

2. Mécanisme indirect médié par l'interaction avec l'oxyde nitrique 31

3. Mécanisme indirect médié par la xanthine oxydase et les radicaux libres 33

B. Prévalence de l'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque systolique **34**

C. Impacts de l'hyperuricémie et des traitements hypouricémiants dans l'insuffisance cardiaque systolique **34**

1. Clinique 34

2. Biologique 35

3. Echographique 35

D. Valeur pronostique **36**

1. Effet de l'hyperuricémie et des traitements hypouricémiants sur la morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque systolique 36

2. Uricémie et assistance ventriculaire gauche 41

3. Uricémie et transplantation cardiaque 42

E. Résumé des impacts de l'hyperuricémie et des traitements hypouricémiant dans l'insuffisance cardiaque systolique **43**

1. Impact de l'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque 43

2. Effets des uricosuriques 43

3. **Effet de l'inhibition de la xanthine oxydase** 43

IV. L'hyperuricémie dans la pathologie cardiovasculaire : physiopathologie, implications .. 44

A. L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée **44**

B. L'hypertension artérielle **44**

1. **Physiopathologie** 44

2. **Implications** 44

C. L'accident vasculaire cérébral **44**

1. **Physiopathologie** 44

2. **Implications** 44

D. La maladie coronaire **45**

1. **Physiopathologie** 45

2. **Implications** 45

E. L'insuffisance rénale chronique **47**

F. Le syndrome métabolique **47**

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE DE L'HYPERURICEMIE DANS UNE POPULATION D'INSUFFISANTS CARDIAQUES A FONCTION SYSTOLIQUE ABAISSEE

I. Introduction 48

II. Objectifs 48

III. Matériels et méthodes 49

IV. Résultats 50

A. Caractéristiques de la population **50**

B. Prévalence de l'hyperuricémie **53**

C. L'uricémie : implications dans l'insuffisance cardiaque **53**

1. **Démographiques et cliniques** 53

2. **Biologiques** 61

3. **Echographique** 64

4. **Thérapeutiques** 68

5. **Pronostic : mortalité et réhospitalisation** 71

D. Evolution de l'uricémie sous diurétique 74

V. Discussion 77

CONCLUSION…….…….....…...…….79

BIBLIOGRAPHIE……...…….....….…….81

ABREVIATIONS……..……...…….....……..……...…..……86

NORMES……..……...…….....……..…….87

ANNEXES……..…….....…….....……....…….89

PREMIERE PARTIE : DONNEES GENERALES SUR L'HYPERURICEMIE

I. L'hyperuricémie

A. Définition

Le taux normal d'uricémie est compris entre 5-6 +/- 1 mg/dl (soit 300-360µmol/l) chez les hommes et entre 4-5 +/- 1 mg/dl (soit 240-300µmol/l) chez les femmes (31).
Il n'existe pas de seuil uniformément accepté pour définir l'hyperuricémie chez l'homme et la femme.
Dans la littérature médicale, on peut noter les seuils de 7 mg/dl (420 µmol/l) chez les hommes et 6mg/dl (360 µmol/l) chez les femmes. Cependant le seuil usuellement utilisé est de 7mg/dl dans les 2 sexes (31).
Il faut noter que ce seuil est défini selon le niveau de cristallisation de l'acide urique (à l'origine notamment de crise de goutte).
Le seuil d'hyperuricémie est par conséquence défini selon un niveau de risque rhumatologique.

B. Prévalence

Dans la population générale ; la prévalence varie de 2 à 20%.
Chez les hommes, la prévalence est entre 5 et 20% alors qu'elle est beaucoup plus faible chez les femmes avec une estimation à 0.5%.

C. Physiologie de l'acide urique

1. Variations physiologique

L'uricémie varie de façon physiologique en fonction des paramètres suivants :

- L'âge : l'uricémie est élevée à la naissance puis diminue pour réaugmenter à l'adolescence ; surtout chez les garçons
- Le sexe : les valeurs adultes homme sont de 20 à 30% supérieures par rapport à la femme (en raison de l'effet uricosurique des œstrogènes)
- La grossesse : l'acide urique diminue pendant les 5 premiers mois (par augmentation de la clairance)
- La ménopause : celle-ci se caractérise par une majoration de l'uricémie
- Le poids : qui est corrélé positivement avec l'uricémie, surtout pour les poids supérieur à 80 Kg
- Génétique : à l'origine d'une variation interindividuelle

Les variants génétiques avec un taux plus élevé d'acide urique sérique sont associés à une fraction d'excrétion de l'acide urique plus basse.

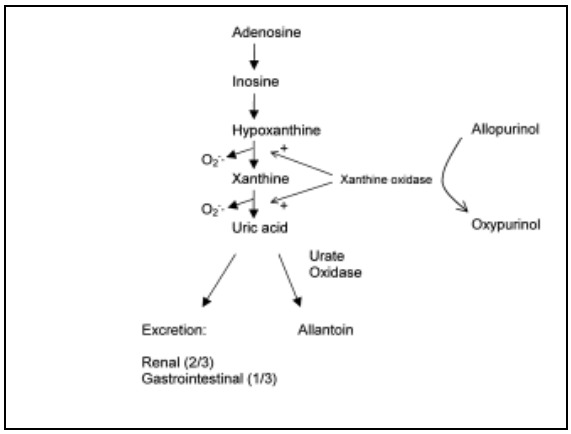
2. Synthèse

L'acide urique provient du produit final du catabolisme des bases puriques.
Il existe 2 voies de synthèses des bases puriques (cf. figure 2 et 3), caractérisées par :

- Une synthèse endogène : de novo d'acide nucléique, du renouvellement ou de la lyse cellulaire (à partir du 5-phosphoribosyl pyrophosphate 5-PRPP et de la glutamine, synthèse puis dégradation des acides nucléiques organiques).
- Une synthèse exogène : par dégradation des acides nucléiques alimentaires (abats et poissons). Ceux-ci sont hydrolysés par des nucléases pancréatique et duodénale en acides adényliques et guanyliques qui sont par la suite hydrolysés par des nucléotidases intestinales en adénosine et guanosine qui sont finalement absorbés.

Les bases puriques sont par la suite dégradées en hypoxanthine via une enzyme : la PRPP synthase.
L'hypoxanthine est ensuite convertie en xanthine, qui elle-même est convertie en acide urique par la Xanthine Oxydo-Reductase-XOR (cf. figure 1).

<u>Figure 1 :</u> Synthèse et dégradation de l'acide urique



Congest heart failure 2012; 18: 179-182

<u>Figure 2</u> : Métabolisme des purines

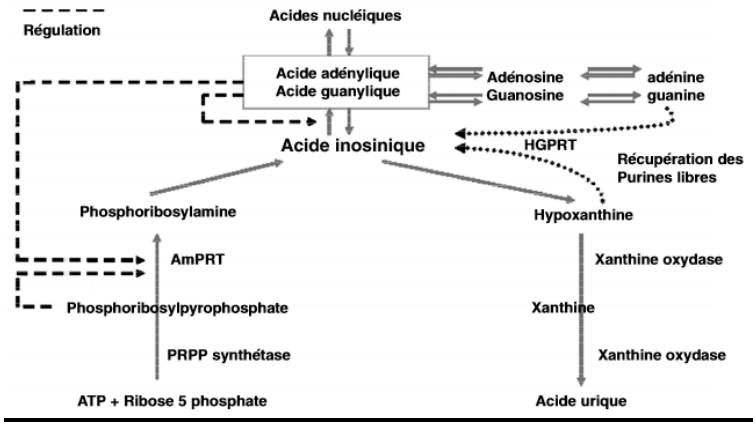
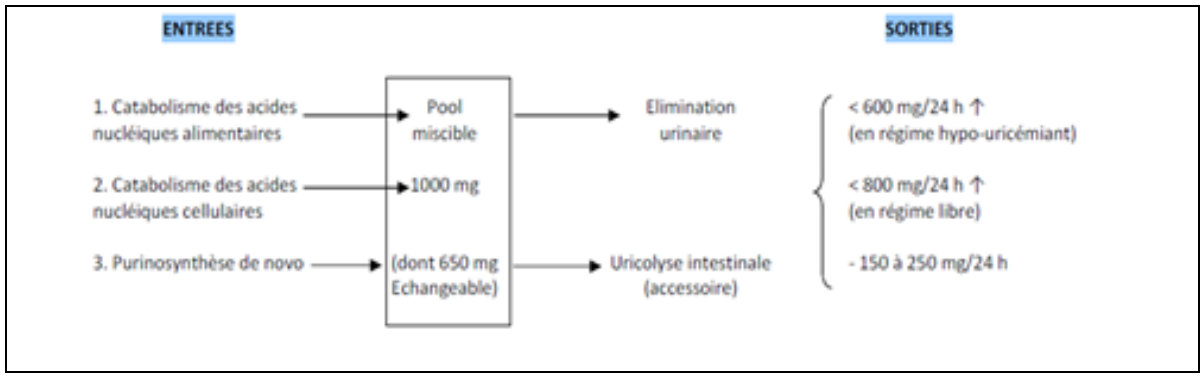


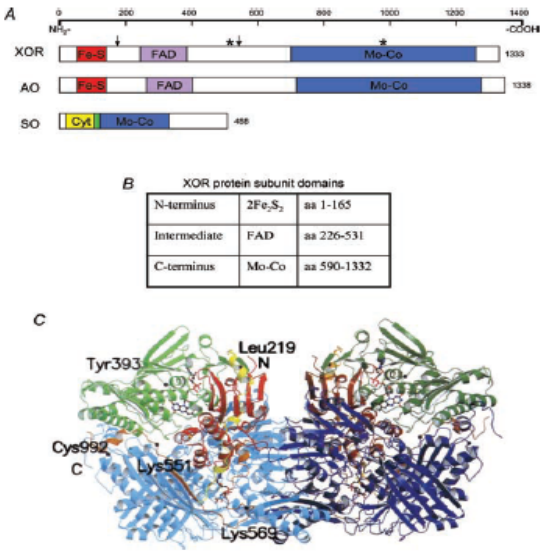
Figure 3 : Métabolisme de l'acide urique



Rhumatologie, Pr Meyer, Hôpital Bichat

La XOR existe sous 2 formes interconvertibles : la xanthine dehydrogenase (XDH) et la xanthine oxydase (XO) (cf. figure 4).
La XO est un variant de la XDH, résultant de la protéolyse irréversible ou de l'oxydation réversible de la XDH.
La XO n'utilise comme métabolite que l'O2 alors que la XDH peut réagir avec l'O2 et NAD+ (avec une affinité plus forte pour NAD+ à l'origine de la formation de NADH).
Les 2 formes catalysent la conversion de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en acide urique.
Beaucoup de mutations existent sur le gène de la XOR avec classiquement la xanthinuria qui est asymptomatique dans plus de 50% des cas.
Les patients symptomatiques peuvent présenter une insuffisance rénale, une myopathie ainsi que des lithiases rénales.

Figure 4 : Structure génétique et molléculaire de la XOR



J Physiol 2004; 555.3: 589-606

L’expression de la XOR chez l’humain est faible. Les facteurs régulant positivement la transcription de la XOR sont exposés dans le tableau ci-dessous :

Positive regulators	Negative regulators
Hypoxia	Hyperoxia
Lipopolysaccharide	
Interferon γ	
Interleukin-1	
Interleukin-6	
Tumor necrosis factor α	
Dexamethasone	
Cortisol	
Prolactin	

J Physiol 2004; 555.3: 589-606

Il est à noter que dans le monde animal, l’acide urique est métabolisé en allantoine par une uricase : l’urate oxidase. Celle-ci est absente chez l’homme. Par ailleurs, l’activité de la XOR chez l’homme est relativement basse par rapport à l’animal. Les disparités sont liées à la présence sous forme inactive de la XOR dans le lait humain et liées à une large partie de la XOR qui est inactive.
Il existe également une variation interindividuelle de son activité.

L’enzyme XOR est majoritairement présente dans la glande mammaire, le foie, l’intestin, dans les cellules endothéliales et sous forme circulante.
La XOR présente plusieurs fonctions physiologiques avec le catabolisme des purines, des propriétés antimicrobiennes et un rôle dans la défense anti-oxydante.
La conversion de l’hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en acide urique via la XOR génère des radicaux libres : ROS (Reactive Oxygen Species).
Les radicaux libres produit par la XO et la XDH peuvent réagir avec le nitrite oxyde (NO) et former du peroxynitrite (ONOO-) qui est un radical non oxydant. Celui-ci est capable d’inhiber la XOR notamment en situation d’hyperoxie.
Le NO est généré principalement par la NOS (NO synthase). La XOR peut aussi être une source de NO (par la réduction de nitrates organique), notamment dans les conditions d’hypoxie quand la NOS ne peut générer de NO.
Le NO joue un rôle connu dans le contrôle du tonus vasculaire, l’inhibition de l’adhésion des leucocytes, l’inhibition de l’agrégation et de l’adhésion des plaquettes, enfin dans la réduction de la prolifération intimale.
La réduction du NO aura donc pour conséquence une dysfonction endothéliale.

3. Elimination

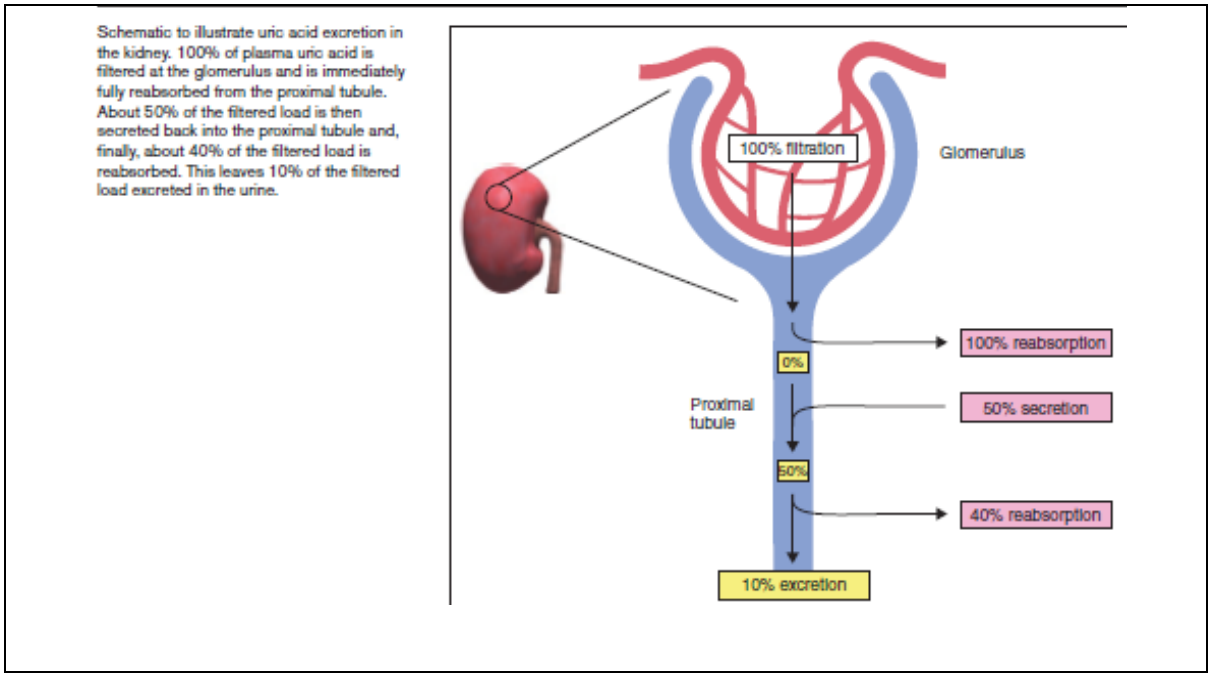
L’acide urique est éliminé essentiellement par le rein (via échange d’une molécule d’acide urique contre divers anions organiques et anorganiques par l’intermédiaire de transporteurs).
L’acide urique est filtré, réabsorbé et sécrété par le tube contourné proximal puis il s’en suit une réabsorption post sécrétoire.

Au total, la fraction excrétée d'acide urique dans les urines correspond à 10% de la charge filtrée (cf. figure 5).
Quand l'alimentation ne contient pas de purines, l'excrétion d'acide urique est d'environ 0.5g/j alors qu'avec un régime ordinaire elle est d'environ 1g/j.
Par ailleurs, il existe une élimination intestinale qui est faible et accessoire par uricolyse bactérienne.

L'excrétion rénale de l'urate peut varier en fonction des deux situations suivantes :

- L'inhibition de la sécrétion est observée en cas : d'oligurie, d'hypovolémie, d'insuffisance rénale fonctionnelle ou liée à l'utilisation au long cours de diurétiques ou de pyrazinamide.
- L'inhibition de la réabsorption secondaire des urates dans le tube distal induit une baisse de l'uricémie dans les situations d'hypervolémie, d'hyperdiurése (dans le cadre par exemple d'une hyperglycémie), lors de l'utilisation des diurétiques (avant la phase d'hypovolémie), lors de l'utilisation de bloqueurs compétitif avec les transporteurs tubulaires des anions organiques (probénécides, salicylates, losartan).

<u>Figure 5 :</u> Elimination de l'acide urique



Current Opin in Pharmac 2002; 2: 126-130

4. Etat de l’acide urique

Au pH physiologique, l’acide urique est presque totalement ionisé et est présent dans le plasma sous forme libre (non nucléotidique) d’urate de sodium. Une faible partie est liée à l’albumine.

En cas d’hyperuricémie, la solubilité de l’acide urique est maintenue par la présence des protéines plasmatiques.

L’acide urique et l’urate sont relativement insolubles et précipitent facilement dans des solutions aqueuses (urine, liquide synovial), à l’origine de lithiase et d’arthrite.

Dans l’urine, la solubilité de l’urate de sodium est beaucoup plus grande que celle de l’acide urique.

A pH acide, on retrouve plus de 90% d’acide urique et moins de 10% d’urate de sodium et inversement, à pH alcalins, on retrouve 90% d’urate de sodium. Le risque de lithiase est à la fois fonction du pH et du volume urinaire et est théoriquement faible en cas d’urines alcalines faiblement concentrées. On peut donc diminuer le risque de lithiase urique en alcalinisant les urines.

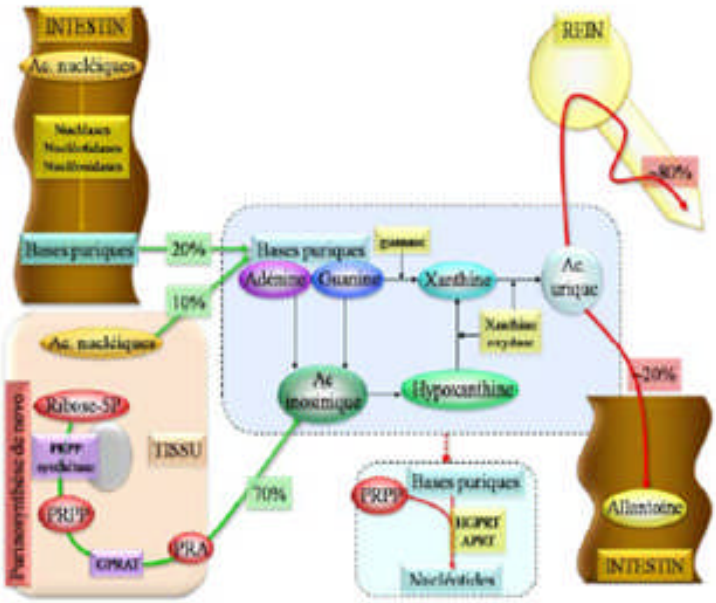
Les urates circulant suivent le cheminement du NaCl, leurs taux sont un reflet à la fois de la volémie, de l’hémodynamique rénal et de l’état de concentration ou dilution des urines.

5. Dosage

Il est effectué par colorimétrie par l’intermédiaire de la réduction du réactif phosphotungstique par l’urate qui donne une couleur bleue.

L’intensité est proportionnelle au taux plasmatique d’urate de sodium.

<u>Figure 6 :</u> Physiologie de l’acide urique



D. Etiologies

Il existe 2 mécanismes à l'origine d'une hyperuricémie :

- L'hyperproduction d'acide urique correspondant à 25% des cas
- La réduction de l'élimination urinaire correspondant à 75% des cas.

Les étiologies sont les suivantes :

❖ Primitives

- Idiopathique : Il concerne 98% des cas, touchant principalement l'homme pléthorique (9 homme pour 1 femme), par baisse de l'excrétion rénale et par l'augmentation de la purinosynthése.
- Déficit en HGPRT (maladie de Lesh-Nyan) : l'HGPRT est un cofacteur de la PRPP synthase entrainant une diminution des taux d'acides nucléiques avec incapacité de rétrocontrôle négatif sur la PRPP synthétase.
- Hyperactivité de la PRPP synthétase par hyperactivité ou résistance au rétrocontrôle négatif.

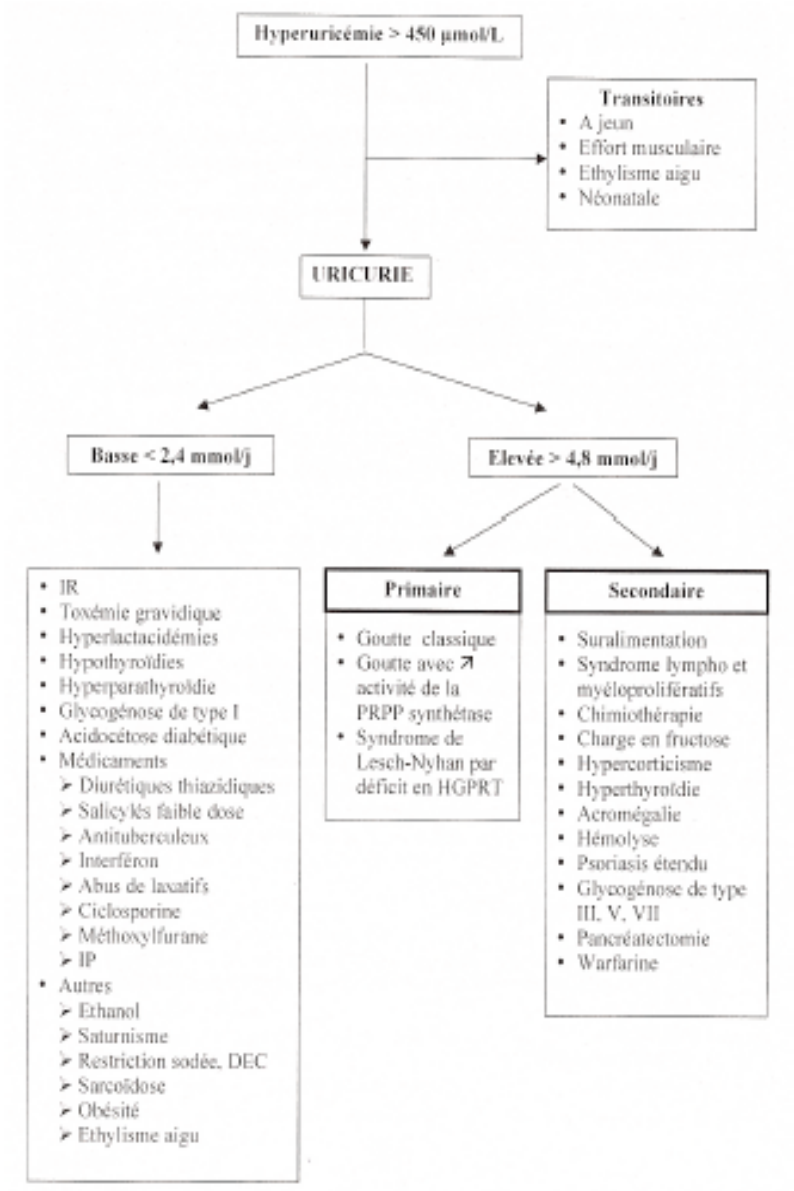
❖ Secondaires

- Défaut d'élimination : Uricurie basse <2.4mmol/24h
  - ➢ D'origine rénale :
    - Réduction de la masse rénale fonctionnelle : Insuffisance rénale chronique (cause ou conséquence)
    - Diminution de la filtration glomérulaire : Déplétion volémique, sténose des artères rénales, diabète insipide néphrogénique, diurétiques via inhibition de la sécrétion **médiée par l'hypovolémie**.
    - Augmentation de la réabsorption : Insuline.
    - Diminution de la clairance de l'acide urique : Hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, intoxication au plomb, sarcoïdose, médicaments.
  - ➢ Médicamenteux : Thiazidiques+++, immunosuppresseurs, antituberculeux, Interféron, salicylé, BBloquant.
  - ➢ Hyperlactacidémie : Eclampsie, hypoxie, effort musculaire, par compétition des transporteurs du lactate et de l'acide urique ; au dépend de l'acide urique.
  - ➢ Cétonémie : Acidocétose, jeune.

- Production exagérée d'acide urique :
  - ➢ Augmentation du catabolisme des acides nucléiques/turn over des purines : maladie myéloprolifération, leucémie, anémie hémolytique, chimiothérapie cytolytiques.
  - ➢ Hyperproduction par déficit en glucose-6-phosphate à l'origine de l'augmentation de la synthèse de PRPP, d'acide lactique et de corps cétonique (compétition au niveau de l'élimination rénale de l'acide urique).

- Déficit en fructose-1-phosphate aldolase à l'origine d'une augmentation des taux d'IMP.
- Alcool, régime riche en purines.

Figure 7 : Etiologie de l'hyperuricémie



E. Physiopathologie

L'effet physiopathologique de l'uricémie est médié par un mécanisme direct et indirect.
L'effet indirect fait intervenir les radicaux libres et l'interaction avec le NO.

1. Rôle des radicaux libres-ROS

La production de ROS se fait via l'activité de différentes enzymes : la XOR (XO reductase), la NADPH oxydase et la NOS (NO Synthase) à l'origine de la synthèse de superoxyde (O2-) ou d'hydrogène peroxyde (H2O2).
Les ROS présentent un effet pathogène qui varie avec le type, la concentration et le site de production.
Il a été montré qu'à basse concentration, ils servent de second messager intracellulaire alors qu'à haute concentration, ils sont à l'origine de dommages cellulaires par :

- L'interférence avec le signal cellulaire ;
- La peroxydation des lipides qui est à l'origine d'une altération de l'architecture membranaire.

L'hyperuricémie est donc associée de façon indirecte à une augmentation des radicaux libres via la xanthine oxydase responsable d'une altération de la signalisation cellulaire et de l'architecture membranaire.

2. Rôle de l'oxyde nitrique

Pour rappel, la production de NO est médiée par différentes enzymes dont la NOS et la XO.
Le NO joue un rôle dans la régulation de la fonction endothéliale avec :

- Le contrôle du tonus vasculaire
- L'inhibition de l'adhésion des leucocytes
- L'inhibition de l'agrégation et de l'adhésion des plaquettes
- Le contrôle de la prolifération intimale

Le NO et la NOS jouent un rôle dans la régulation de la fonction contractile et le remodelage ventriculaire (76).

L'interaction du NO avec les ROS (dont le superoxyde) est à l'origine de la production de peroxynitrite (ONOO-). Ce dernier est capable d'inhiber la XO, ce qui réduit son activité et la production de ROS.
Si la fonction endothéliale est normale et le stress oxydatif bas, le NO est suffisant pour limiter l'activité de la XO ; dans le cas contraire, l'augmentation de superoxyde inactive le NO.

L'hyperuricémie est indirectement associée à une majoration des radicaux libres responsable d'une diminution du NO par les cellules endothéliales vasculaires, ce qui est à l'origine d'une dysfonction endothéliale.

F. Conséquences liées à l'hyperuricémie

1. Cardiovasculaires

Les études ont mis en évidence :

Concernant la mortalité :

Une métaanalyse (70) récente a mis en évidence une association entre la goutte et la mortalité d'origine cardiovasculaire (HR 1.29) ainsi qu'avec la mortalité liée à la maladie coronaire (HR 1.42), indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaires (cf. figure 8). Par contre, il n'y a pas d'association retrouvée avec la mortalité lié aux infarctus myocardique.

Concernant la morbidité :

Une étude observationnelle menée à partir de la cohorte de Framingham (11) avec suivi de sujets indemnes d'insuffisance cardiaque (2470 participants) a mis en évidence une incidence plus élevées d'anomalies échocardiographique (épaisseur septale, masse VG, DTD, FEVG) en présence d'une hyperuricémie (cf. tableau 1).

Dans une étude rétrospective, on retrouve une association entre l'uricémie et le risque cardiovasculaire (cardiopathie ischémique, SCA, IDM, AVC) chez 9139 sujets indemne de pathologie cardiovasculaire (maladie coronaire, accident vasculaire cérébrale, syndrome coronarien aigue et IDM) et sans diabète (19).
L'augmentation de l'uricémie de 1 mg/dl est associée à une augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque de 12% (50).

L'hyperuricémie est associée à une augmentation de la survenue de pathologies cardiovasculaires dont :

- L'Insuffisance cardiaque ;
- L'Hypertension artérielle ;
- La Maladie coronaire ;
- L'Accident vasculaire cérébrale ;
- Le syndrome métabolique.

Les chapitres II et IV détails l'association entre l'uricémie et ces pathologies cardiovasculaires.

2. Générales

Elles sont directement liées aux dépôts ou à la précipitation d'acide urique.
On note les conséquences suivantes :

Néphro-urologiques

La présence de calculs uriques dans les voies excrétrices rénales est à l'origine de colique néphrétique. Les dépôts d'acide urique au niveau des pyramides rénales ont pour conséquence une néphropathie urique. Les lithiases rénales récidivantes et la néphropathie urique sont à l'origine d'une insuffisance rénale chronique.

Rhumatologiques

Le dépôt d'acide urique au niveau des articulations se manifeste par des crises de goutte.

Neurologiques

L'encéphalopathie hyperuricémique de Lesh-Nyan lié à un déficit en HGPRT.

Obstétriques

Il a été montré que l'hyperuricémie précède l'apparition de signe de toxémie gravidique (1ére cause de mortalité fœtale). Par ailleurs, une uricémie supérieure à 360µmol/l est associée à un risque de souffrance fœtale alors qu'une uricémie supérieure à 600µmol/l est associée au risque de mort fœtale.

G. Traitements de l'hyperuricémie

1. Objectifs

Il s'agit de maintenir l'uricémie à moins de 6 mg/dl (soit 360 µmol/L).
La posologie des traitements est à adapter en fonction de l'uricémie. Le traitement hypouricémiant ne doit pas être interrompu car il n'a qu'un effet suspensif. En cas d'arrêt, on observe une ré-ascension de l'uricémie à son taux antérieur et les accès reprennent.

2. Le régime

Il s'agit du traitement de première approche de l'hyperuricémie.
Nécessitant une réduction de la consommation d'abats, un régime réduit en protides, surtout s'il y a présence d'une surcharge pondérale.
Les boissons alcalinisantes sont conseillées (eaux gazeuses).

3. Classes médicamenteuses

Il existe 3 mécanismes permettant de réduire l'uricémie :

1) La réduction de la synthèse d'acide urique : L'allopurinol est le plus puissant de ces médicaments ;
2) L'inhibition de la réabsorption rénale de l'acide urique : La benzbromarone est le plus utilisé ;
3) La dégradation de l'acide urique par une uricase.

Cette enzyme est essentiellement utilisée en cancérologie.

4. Médicaments hypouricémiants

➢ Les uricosuriques

Ils diminuent l'uricémie en augmentant l'uricurie.
Les risques principaux sont représentés par les lithiases rénales. Leurs utilisations sont déconseillées si l'uricurie est supérieure à 800 mg/j (4,8 mmol/j) et sous régime alimentaire normal. On note parfois des colites et des diarrhées.

Ils sont à associer à des boissons abondantes alcalines, afin de maintenir une diurèse supérieure à 2 L/j et d'alcaliniser les urines pour diminuer la formation de l'urate monosodé en acide urique libre. L'eau de Vichy alcaline est conseillée (précaution car richesse en sodium).
L'initiation se fait à doses progressives avec des posologies allant de 100 à 300 mg/j.
Les dérivés du benzofurane sont les uricosuriques les plus puissants (benzbromarone ; Désuric®).

➢ Allopurinol (Zyloric®)

L'allopurinol est un analogue chimique de l'hypoxanthine.
L'effet pharmacocinétique est caractérisé par une absorption intestinale rapide suivi d'une transformation en oxypurinol via la xanthine-oxydase. L'allopurinol a une demi-vie de 2 à 3 heures, celle de l'oxypurinol est plus longue, environ 28 heures. L'élimination de l'allopurinol et de ses métabolites est rénale.
A noter que la transformation de l'allopurinol en oxypurinol est médiée par l'intermédiaire de la XO et que cette réaction est aussi à l'origine de la formation de radicaux libres.

L'effet pharmacodynamique est médié par 2 mécanismes :
L'inhibition de l'uricoformation par l'allopurinol et son dérivé oxypurinol par l'intermédiaire de l'inhibition de la xanthine oxydase (élévation limitée des taux plasmatiques d'hypoxanthine et de xanthine expliquée par une clairance rénale de l'hypoxanthine et de la xanthine élevée soit 80 % de la filtration glomérulaire, évitant la formation de dépôts d'hypoxanthine ou de xanthine) ;
La diminution de la purinosynthèse qui est probablement due à l'action inhibitrice des nucléotides d'allopurinol sur la première réaction de la purinosynthèse de novo (en faveur de

cette hypothèse plaide le fait que l'allopurinol ne réduit pas la purinosynthèse de novo chez les enfants atteints de la maladie de Lesh-Nyhan qui est caractérisée par un déficit en HGPRT intervenant dans la formation de nucléotides).
L'effet hypouricémiant se manifeste au bout de 24 à 48 heures avec un effet maximal à 2 semaines de traitements. Il existe une relation dose-effet hypouricémiant de l'allopurinol. Il n'y a pas de risque de lithiase rénale car la diminution de l'uricurie passe par l'inhibition de l'uricoformation. Par ailleurs, son action est maintenue en cas d'insuffisance rénale.
La tolérance globale de l'allopurinol est bonne.
Les effets secondaires les plus fréquents sont des troubles digestifs avec nausées, vomissements et diarrhées.
Les intolérances cutanées avec une éruption prurigineuse érythémato-papuleuse ou eczémateuse sont de l'ordre de 3 à 5%. Exceptionnellement peut survenir un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell.
Par ailleurs, rares cas de leucopénie, de thrombopénie, d'agranulocytose et de neuropathie périphérique.

La posologie recommandée est de 100 à 400 mg/j (maximum 600 mg/j) avec adaptation nécessaire à l'âge et à la fonction rénale.
Initiation à dose croissantes en association à la colchicine afin d'éviter les crises de gouttes à l'initiation du traitement.

- **L'urate-oxydase (Uricozyme®)**

Cette enzyme est présente chez tous les mammifères, autres que l'homme et les singes supérieurs qui en sont dépourvus.
Elle transforme l'acide urique en allantoïne.
En injection intramusculaire, une uricase d'origine fongique accomplit la même transformation chez l'homme et entraîne de ce fait une forte baisse de l'uricémie.
Elle est parfois utilisée dans le traitement préventif des néphropathies uratiques aiguës au cours des hémopathies malignes, traitées par cytolytiques. Elle peut être aussi utilisée dans le traitement de la goutte des transplantés (utilisation des anti-inflammatoire non stéroïdiens limitée par le risque d'insuffisance rénale aigue, utilisation de la colchicine à dose réduites, risque de majorer la toxicité hématologique de l'allopurinol en association de l'azathioprine notamment).
En raison du risque de réaction allergique par voie intraveineuse, la voie intramusculaire profonde est préférable.
La posologie utilisée est de 1 000 unités/j pendant une dizaine de jours.

Par ailleurs, il est à noter que la colchicine possède un effet anti-inflammatoire mais n'a pas d'effet sur le métabolisme des purines.

5. Choix de la médication hypouricémiante

Utilisation préférentielle de l'allopurinol.
La benzbromarone peut être utilisée s'il n'y a pas d'antécédent de lithiase rénale, en l'absence d'insuffisance rénale sévère, et si l'uricurie dosée en régime alimentaire libre est inférieure à 800 mg/j (4,8 mmol/j).

6. Indications

Les indications ne concernent à ce jour, que les pathologies rhumatologique et hématologique.
Il n'y a pas d'indication dans l'insuffisance cardiaque.
Ne sont traitées que les hyperuricémies symptomatiques.
Dans le cas d'hyperuricémie asymptomatique, il n'existe pas de consensus français.
Les recommandations Japonaises dans le diagnostic et la prise en charge de la goutte et de l'hyperuricémie de 2011 recommandent le traitement de l'hyperuricémie asymptomatique si l'uricémie est supérieure à 8mg/dl (soit 480µmol/l) avec précaution et après inefficacité du régime diététique. A noter ; qu'il s'agit d'une recommandation de classe C (33).

II. Insuffisance cardiaque

A. Définition

Il s'agit d'une anormalité de structure ou de fonction menant à une insuffisance circulatoire. Cliniquement, l'insuffisance cardiaque est un syndrome associant symptômes (asthénie, dyspnée) et signes (crépitant, turgescence jugulaire) (32), tableau 2 et 3.

L'insuffisance cardiaque « systolique » est définie par une FEVG inférieure à 50%.
Il est à noter que la plupart des études ont été menées avec des FEVG inférieure à 35%.
Généralement la FEVG est considérée comme normale lorsque celle-ci est supérieure à 50%.
L'insuffisance cardiaque « diastolique » est définie par une FEVG normale ; mais souvent on retrouve une dysfonction diastolique associée dans les dysfonctions VG systoliques.

B. Prévalence

Elle représente 1 à 2% de la population dans les pays développés et plus de 10% dans la population des sujets de plus de 70 ans.
En France, la prévalence est de 2.3% de la population adulte et 1.8% dans l'ensemble de la population (67).
La prévalence augmente fortement avec l'âge (surtout à partir de 75 ans), ceci est lié au vieillissement de la population et aux avancées thérapeutiques.

Au total, en France en 2008, l'insuffisance cardiaque représente 4% de la mortalité. Avec une mortalité annuelle des sujets insuffisants cardiaques de 10 à 15% et une mortalité intra hospitalière de 7.5%.
La pathologie cardiovasculaire représente la 2éme cause de mortalité en France (68).

Par ailleurs, l'insuffisance cardiaque représente une dépense de santé non négligeable avec 1% des dépenses médical.

C. Physiologie et physiopathologie

Sur le plan physiologique, le débit cardiaque dépend des différents paramètres suivants:

- Le volume d'éjection systolique (VES) et la fréquence cardiaque.
- Les principaux déterminants du VES sont :

1) La précharge correspondant au volume télédiastolique du ventricule gauche. La précharge dépend de la volémie ainsi que du tonus veineux ;

2) La contractilité du myocarde (inotropisme) représentée par la force de contraction « intrinsèque » du myocarde qui est indépendante des conditions de charge ;
3) La post-charge correspondant à la pression systémique pour le ventricule gauche et la pression artérielle pulmonaire pour le ventricule droit.

Sur le plan physiopathologique, lorsque survient une baisse du débit cardiaque, différents mécanismes compensateurs sont mis en jeu afin de rétablir ou maintenir un débit cardiaque convenable.
En réponse à une surcharge volumétrique, le ventricule se dilate et en réponse à une surcharge barométrique, le ventricule s'hypertrophie.
Ce sont initialement des mécanismes compensateurs, mais progressivement, ils sont dépassés et deviennent délétères.
Par ailleurs, l'altération de la contraction myocardique se traduit le plus souvent par une dilatation du VG.
La dilatation est classiquement associée à une dysfonction systolique prédominante, tandis que l'hypertrophie du ventricule gauche est plutôt classiquement associée à une dysfonction diastolique. Il faut, en fait, comprendre qu'il s'agit plutôt d'un continuum et que dysfonction diastolique et systolique coexistent très souvent.

Des mécanismes adaptatifs neuro-hormonaux sont également activés et ils mettent essentiellement en jeu le système sympathique et le système rénine – angiotensine – aldostérone (RAA).
L'adaptation neuro-hormonale visant à maintenir un débit systémique normal devient également délétère et aggrave l'insuffisance cardiaque.
La stimulation sympathique a des effets inotropes et chronotropes positifs. Elle entraîne également une vasoconstriction périphérique permettant une redistribution vasculaire aux organes nobles (cerveau, cœur). Cependant, elle entraîne également une augmentation de la post-charge et du travail cardiaque.
La stimulation du système RAA entraîne essentiellement une rétention hydrosodée qui contribue à l'augmentation de la précharge et de la volémie mais peut être également responsable de l'apparition de signes congestifs.
Par ailleurs, il est montré que l'insuffisance cardiaque est associée à une inflammation chronique avec une augmentation du taux de cytokines, de leurs récepteurs et de leurs molécules d'adhésions.

Sur le plan moléculaire, l'altération de la fonction contractile des myocytes est en partie lié à un défect de Ca^{2+} intracellulaire, à l'origine d'un défaut d'activation des myofilaments et donc d'un défaut de contraction (74).

D. Etiologies

L'insuffisance cardiaque systolique représente plus de 50% des insuffisances cardiaques.
La coronaropathie représente 2/3 des insuffisances cardiaques systoliques.
En comparaison à l'insuffisance cardiaque systolique ; l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC-FEP) est caractérisée par une population plus âgée, composée de sujet le plus souvent de sexe féminin et en surpoids. Par ailleurs, l'IC-FEP est associée à un meilleur pronostic.

Par ordre de fréquences, les principales étiologies sont les suivantes :

1. La cardiopathie ischémique par athérosclérose coronarienne qui est la première cause d'insuffisance cardiaque dans les pays industrialisés, particulièrement avant l'âge de 75 ans.
2. La cardiopathie hypertensive
3. Les cardiomyopathies
4. Les valvulopathies

<u>Tableau 4 :</u> Etiologie de l'insuffisance cardiaque : Collège des enseignants de Cardiologie

ÉTIOLOGIES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE GAUCHE (69)

- Atteinte ischémique
- Cardiomyopathie dilatée idiopathique (rare cardiomyopathie dilatée de forme
- familiale).
- Pathologies valvulaires : rétrécissement aortique, insuffisance aortique, insuffisance mitrale, rétrécissement mitral
- Cardiomyopathie hypertensive.
- Cardiomyopathie toxique (alcool, anthracyclines) ou carentielle (avitaminose B1 ou
- béribéri).
- Cardiomyopathie hypertrophique obstructive et non obstructive.
- Cardiomyopathie restrictive.
- Myocardite (le plus souvent virale ; maladie de Chagas en Amérique du sud).
- Cardiopathie de surcharge (hémochromatose et amylose).
- Cardiopathie congénitale non corrigée.
- Cardiomyopathie du post-partum.
- Sarcoïdose, collagénose, myopathie.
- Insuffisance cardiaque par hyperdébit : ses étiologies les plus fréquentes sont l'anémie, l'hyperthyroïdie, la présence d'une fistule artérioveineuse, la maladie de Paget, le béribéri.
- Cardiomyopathie rythmique ou tachycardomyopathie due à un trouble du rythme rapide et prolongé, il s'agit en principe d'une altération réversible.

ÉTIOLOGIES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE DROITE

- Hypertension pulmonaire secondaire à un(e) :

Insuffisance ventriculaire gauche ;
Rétrécissement mitral ;
Pathologie pulmonaire chronique (cœur pulmonaire chronique) ;
Embolie pulmonaire entraînant un cœur pulmonaire aigu et/ou chronique.

- Hypertension artérielle pulmonaire : le plus souvent primitive ou associée à une connectivite (sclérodermie).
- Cardiopathie congénitale avec shunt gauche – droit : communication interauriculaire, communication interventriculaire.
- Valvulopathie droite (rare).
- Péricardite constrictive, tamponnade.
- Insuffisance cardiaque par hyperdébit.
- Dysplasie arythmogène du ventricule droit.
- Infarctus du ventricule droit

E. Facteurs pronostiques

Les recommandations ESC, 2012 (32) définissent les différents facteurs pronostiques associés à l'insuffisance cardiaque. Ces derniers sont à rechercher/évaluer et à corriger. Ils sont énoncés ci-dessous :

- Sur le plan clinique, la classification NYHA est pronostique dans l'insuffisance cardiaque (cf. tableau 5).

- Les comorbidités suivantes :
  - L'Insuffisance rénale
  - Le Diabète
  - La Dépression
  - L'HTA
  - L'Obésité
  - Le SAHOS (syndrome apnée-hypopnée obstructive du sommeil)
  - La BPCO : notamment car rendant difficile le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque
  - La Cachexie (définie par la perte de plus de 6% du poids sur 6-12 mois)

- Sur le plan biologique :
  - L'Hyperuricémie est associée à un plus mauvais pronostic
  - Un LDL-C bas
  - Un Déficit en Fer
  - Le BNP
  - L'Anémie est associée à une majoration des symptômes, du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et à une réduction de la survie

- En fonction de l'étiologie de la cardiopathie : la pathologie ischémique est associée à un pronostic moins bon.

- Sur le plan électrocardiographique ; l'existence d'un BBG

- Sur le plan échocardiographique, le pronostic dans l'insuffisance cardiaque est associé à la FEVG

- L'âge élevé

- Epreuve d'effort avec la VO2max

F. L'épreuve d'effort et VO2max

Quelques éléments sont importants à comprendre pour la suite concernant l'épreuve d'effort et la VO2max.

L'adaptation ventilatoire au cours de l'exercice physique est caractérisée par les étapes suivantes :

1) Une phase « aérobie » pendant laquelle l'énergie fournie provient du métabolisme aérobie. Le débit ventilatoire (VE), contrôlé par la production de CO2 (VCO2) augmente alors de façon linéaire avec l'effort, parallèlement à l'évolution de la VO2 (consommation d'oxygène) et de la VCO2 jusqu'à obtention du seuil aérobie ventilatoire (SV1) ;

2) Une phase « anaérobie » pendant laquelle le complément d'énergie est fourni en partie par le métabolisme anaérobie (générateur d'ions H+ et de lactates). Sur le plan ventilatoire, le patient devient plus dyspnéique. Si l'effort est poursuivi, la production de lactates et d'ions H+ continue de croître, les bicarbonates diminuent, le pH baisse, ce qui entraîne une nette majoration de la ventilation avec majoration de la pente VE/VCO2 (franchissement du deuxième seuil ventilatoire SV2). L'effort ne peut alors être maintenu.

La VO2max est le témoin de la capacité maximale d'un patient à l'effort (correspondant au produit du débit cardiaque par la différence artérioveineuse en oxygène).
Chez un patient insuffisant cardiaque, les facteurs limitant seront d'une part l'augmentation du débit cardiaque à l'effort et d'autre part le déconditionnement périphérique.

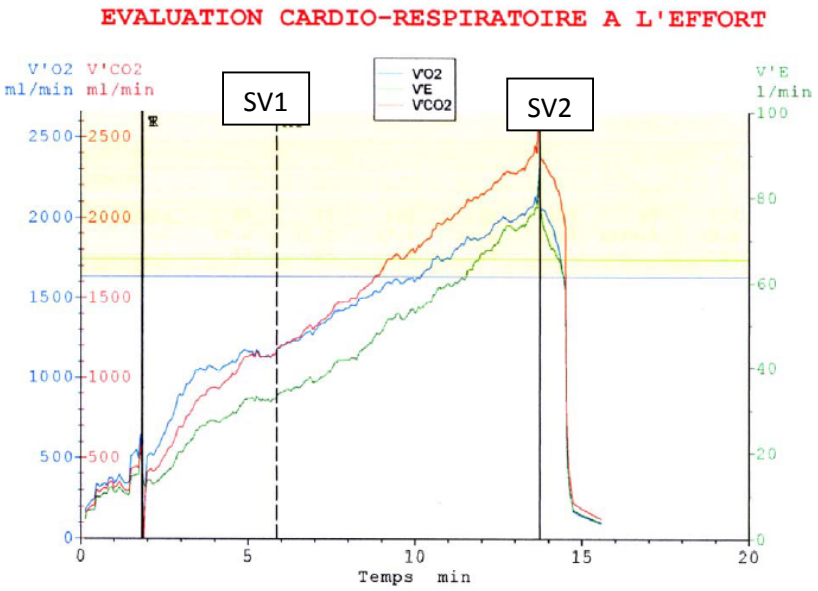
Selon la classification de Weber, différents niveaux sont définis selon la VO2max :
Classe A VO2m > 20 / B entre 16-20 / C 10-16 / D <10 ml/min/kg.

Le seuil de gravité pronostique correspond à une VO2max inférieure à 10ml/min/kg.
Chez un sujet normal, la VO2 max est supérieur à 30 ml/min/kg.

Le SV1 correspond à l'incapacité de l'organisme à produire l'énergie nécessaire à la réalisation de l'effort uniquement grâce au métabolisme aérobie.
Les valeurs du SV1 et du ratio SV1/VO2max reflètent le degré de déconditionnement d'un patient : une valeur basse du SV1 (et du ratio SV1/VO2 max) témoigne d'un déconditionnement périphérique important et donc d'une participation précoce du métabolisme anaérobie au cours de l'effort.

La pente VE–VCO2 est un témoin de l'efficience respiratoire au cours de l'effort, c'est-à-dire la capacité du patient à éliminer le CO2 pour une ventilation donnée (quantité d'air ventilé pour 1 l de CO2 expiré)**.** Ce ratio augmente chez le patient insuffisant cardiaque en raison notamment d'une augmentation de l'espace mort.
Cet indice est un très puissant marqueur pronostique dans l'insuffisance cardiaque.
La valeur normale de la pente VE/VCO2 est inférieure à 40.

<u>Figure 9</u> : Epreuve d'effort



G. <u>Traitements</u>

D'après les recommandations de l'ESC 2012, les traitements de l'insuffisance cardiaque sont énoncés ci-dessous.

1. Dans l'insuffisance cardiaque systolique

Les traitements médicamenteux recommandés sont les suivants :

- Les Diurétiques : en présence de signes congestifs notamment
- Les IEC sont systématiques
- Indication aux ARA2 en cas d'intolérance aux IEC
- Les B-Bloquant sont indiqués de façon systématique en post infarctus du myocarde ou si la FEVG est inférieure à 40%, en association aux IEC.
- Les Antialdostérone en cas de persistance des symptômes avec une FEVG inférieure à 35 % et une NYHA supérieure à la classe II, en association aux IEC (ou ARA2) et aux B-Bloquants.

Le défibrillateur automatique implantable :

- En prévention primaire : patient symptomatique NYHA II-III malgré un traitement médical optimal (minimum 3 mois) avec une FE<35%
- En prévention secondaire : en cas de survenue d'arythmie ventriculaire

La Resynchronisation :

- Les patients en classe NYHA III-IV si : rythme sinusal + FE<35% + BBG avec QRS > 120ms ou BB avec QRS>150ms.
- Les patients en classe NYHA II si : rythme sinusal + FE<30% + BBG avec QRS>130ms ou BB avec QRS > 150ms.

2. Dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Utilisations des diurétiques pour réduire les symptômes congestifs.
Aucun traitement n'a montré d'efficacité sur la réduction de la morbi-mortalité.

III. Hyperuricémie et Insuffisance cardiaque systolique

A. Physiopathologie de l'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque

Il existe dans l'insuffisance cardiaque ; d'une part une sur-régulation de l'activité de la xanthine oxydase à la fois par majoration de son activité et par majoration de sa production et d'autre part ; on met en évidence une hyperuricémie.
Cette hyperuricémie peut être expliquée par plusieurs mécanismes dont la sur-régulation de l'activité de la XO, l'augmentation de la conversion de la XDH en XO, l'augmentation de l'hypoxanthine et de la xanthine, la diminution de la perfusion rénale et la diminution de l'excrétion par compétition avec les lactates dans le tubule proximal via un échangeur d'anions (28).
Il est à noter que les mécanismes à l'origine de la sur-régulation de la xanthine oxydase ne sont pas connus à ce jour précisément. Par ailleurs, l'insuffisance cardiaque se caractérise par un état pro-inflammatoire.

Comme il a été expliqué plus haut, l'hyperuricémie joue un rôle pathogène direct et indirect.
L'objectif de ce chapitre est de mettre en évidence via l'étude de la littérature, la physiopathologie de l'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque.

1. Mécanisme direct

L'effet pathogène de l'acide urique sur le système cardiovasculaire est médié par voie intracellulaire alors qu'il est médié par voie extracellulaire dans la goutte (20).
La revue de la littérature met en évidence les conséquences directes suivantes de l'hyperuricémie :

- **Induction d'une dysfonction endothéliale : l**'entrée d'acide urique dans les cellules stimule la production de facteurs qui activent des molécules vasoconstrictives dont le thromboxane, l'endothéline 1, l'angiotensine et la libération de platelet-derived growth factor (20). Ceci induit la réduction du NO.

- **Induction d'un état pro-inflammatoire :** l'acide urique circulant induit une activation de l'inflammation via la stimulation de facteurs chemoattractant (20).

L'augmentation des taux circulant de cytokines (IL6/TNFR, ICAM) chez les sujets insuffisants cardiaques est corrélée à l'uricémie (36).
Par ailleurs, il existe une association négative entre le BMI et l'uricémie (36,42). En effet les patients présentant une insuffisance cardiaque terminale et cachectique présentent un taux d'uricémie plus élevé. Ceci est lié à un état d'inflammation chronique observé dans les situations de cachexie (par hypercatabolisme).
Une étude multicentrique de 877 patients insuffisants cardiaques avec une FEVG moyenne à 32% montre que l'uricémie est un fort facteur prédictif indépendant de mortalité dans le sous groupe de patient avec un BMI<22 et une uricémie supérieure à 8mg/dl (55, cf. tableau 6).

<u>Tableau 6</u> : Valeur pronostique du BMI en fonction de l'uricémie dans l'insuffisance cardiaque

Table 4 Predictive value of BMI group interaction (BMI $\leq$ 22 vs BMI $>$ 22) in function of different level of serum uric acid.

Level of Serum Uric acid	Hazard ratio (95% CI)
Uric acid = 6 mg dl^{-1}	
Group interaction	1.11 (0.60–2.08)
Uric acid = 7 mg dl^{-1}	
Group interaction	1.63 (0.98–2.71)
Uric acid = 8 mg dl^{-1}	
Group interaction	2.39 (1.44–3.99)
Uric acid = 9 mg dl^{-1}	
Group interaction	3.52 (1.91–6.49)

Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2012; 22: 442-448

- **Activation de l'athérosclérose** : l'entrée d'acide urique dans les cellules stimule la synthèse de protéine chémoattractant des monocytes par les cellules musculaires lisses vasculaires, à l'origine d'une infiltration des macrophages dans la plaque athéroscléreuse (34).
  Par ailleurs, l'acide urique joue un rôle dans l'oxygénation du LDL-C et facilite la peroxydation des lipides (34).

- **Interférence avec le signal cellulaire** : interaction avec le système immunitaire à l'origine de la mort cellulaire (20).

- **Interaction avec le système hormonale :** activation du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone et de ses conséquences délétères dans l'insuffisance cardiaque (20).

2. Mécanisme indirect médié par l'interaction avec l'oxyde nitrique

Suite à la sur-régulation de la XO, il y a une majoration de la libération de radicaux libres dont le superoxyde qui interagit avec le NO, à l'origine de la formation de peroxynitrite. Dans ces conditions, cela entraine une inhibition du NO.
Une étude (de 2 essais contrôlés et randomisés) a mis en évidence une corrélation entre les résistances vasculaires et l'hyperuricémie. L'inhibition de la XO chez des patients insuffisants cardiaques (FEVG<40%) et hyperuricémique atténue la dysfonction endothéliale, améliore la vasodilatation endothélium-dépendant et le flux sanguin (3, figure 10). **A noter, qu'il n'y a pas de modification concernant la fonction endothéliale chez des patients insuffisants cardiaques et présentant une uricémie normale (3, cf. figure 10).**

<u>Figure 10</u> : Effet de l'Allopurinol sur la fonction endothéliale chez des patients insuffisants cardiaque avec ou sans hyperuricémie

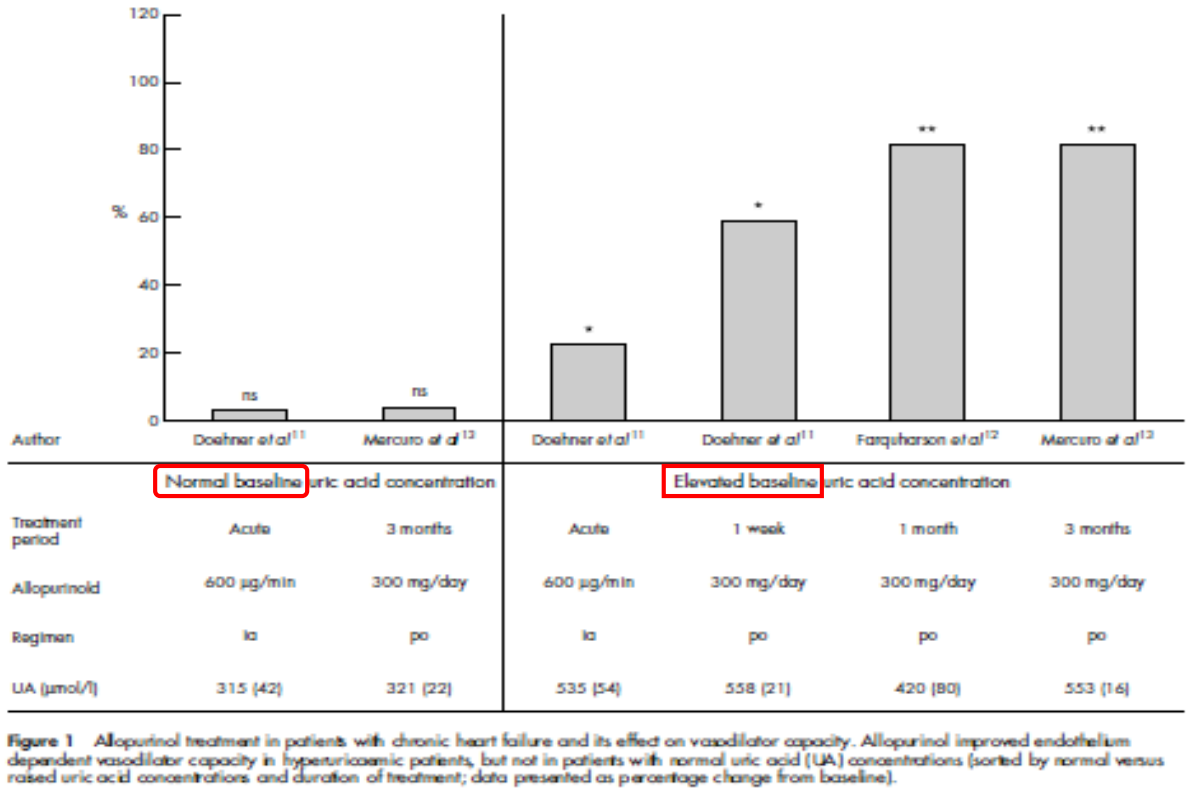


Figure 1 Allopurinol treatment in patients with chronic heart failure and its effect on vasodilator capacity. Allopurinol improved endothelium dependent vasodilator capacity in hyperuricaemic patients, but not in patients with normal uric acid (UA) concentrations (sorted by normal versus raised uric acid concentrations and duration of treatment; data presented as percentage change from baseline).

Heart 2005; 91: 707-709

Par contre, une étude randomisée évaluant le probénécide chez des patients insuffisants cardiaque met en évidence une réduction de l'uricémie, cependant sans impact sur la fonction endothéliale (40). L'amélioration de la fonction endothéliale ne s'explique donc pas par la réduction seule de l'uricémie mais passe par l'inhibition de la XO.

Une étude évaluant l'ADMA (*Asymmetric DiMethylArginine)* qui est un inhibiteur endogène du NO révèle une augmentation de son taux chez des patients insuffisant cardiaque stable (44).
L'ADMA est connu pour s'élever dans les cas suivants : l'insuffisance rénale, le diabète, l'hypertension artérielle, l'insulinorésistance, l'accident vasculaire cérébral, l'hypercholestérolémie et l'hyperhomocystéinémie.
Le mécanisme physiopathologique dans l'insuffisance cardiaque n'est pas clair, on suppose que l'accumulation de ROS provoque une augmentation d'ADMA via l'inhibition de l'enzyme qui la dégrade (DDAH). L'allopurinol réduit le taux d'ADMA.
Par ailleurs, l'étude montre que le taux d'ADMA est corrélé à la NYHA, à la pente VE/VCO2, au pic de VO2 et à la fonction endothéliale.

La calmodulline (CaM) est une protéine impliquée dans l'activation de la NO synthase.
Une étude portant sur des cellules endothéliales vasculaire ombilicale humaine montre que de haute concentration d'acide urique (12mg/dl pendant 24h de traitement) diminue

significativement l'activité de la NOS et la production de NO en réduisant la liaison entre la NOS et la CaM (mais pas de réduction de l'expression de la NOS ni de réduction du taux de CaM) (53).
La voie de signalisation permettant de réduire la liaison entre la NOS et la CaM n'est pas élucidé.

Le peroxynitrite (provenant de la réaction de ROS avec le NO) en grande concentration est à l'origine de l'inactivation de la creatine-kinase menant à une perturbation du contrôle énergétique des myofilaments et à l'origine de l'altération de la signalisation médiée par le Ca^{2+} intracellulaire (75).

De plus, il est montré que l'inhibition de la NOS et la diminution du NO ont pour conséquences une altération de la fonction contractile, une hypertrophie et un remodelage ventriculaire négatif (dilatation) (76).

3. Mécanisme indirect médié par la xanthine oxydase et les radicaux libres

a. La xanthine oxydase

L'insuffisance cardiaque, par l'intermédiaire de la baisse du débit, correspond à une situation d'ischémie chronique.
Des études expérimentales révèlent une augmentation de l'activité et de la quantité de la XOR dans des cellules endothéliales humaines exposées à l'ischémie-reperfusion (72). En effet, ceci peut s'expliquer par l'augmentation du turn over de l'ATP en situation d'ischémie.
L'inhibition de la XO dans un modèle animal d'insuffisance cardiaque (via l'allopurinol) augmente la capacité contractile via un mécanisme Ca dépendant et améliore la fonction myocardique en diminuant la consommation d'oxygène du myocarde (71)**.**
L'inhibition de la XO chez des patients insuffisants cardiaques est corrélée à la diminution de l'uricémie (1).

b. Les radicaux libres

Dans les cardiomyocytes, les ROS sont à l'origine d'une altération de la contractilité. Le mécanisme physiopathologique en cause implique une augmentation de la libération de Ca^{2+} provenant du réticulum sarcoplasmique et l'activation des canaux de transport du Ca^{2+} (74). Ceci a pour conséquences, un défect du Ca^{2+} intracellulaire entrainant une altération de la contractilité.

L'évaluation de l'allopurinol à court et à long terme (25) dans un modèle de rat avec infarctus myocardique associé à une dysfonction ventriculaire gauche montre qu'il y a une réduction du taux de radicaux libres à court mais pas à long terme (ceci peut être lié à la conversion de l'allopurinol en oxypurinol ; puisque cette réaction est à l'origine de la formation de radicaux libres). De plus, on note une réduction du diamètre télédiastolique et télésystolique à 10 semaines de traitement avec une amélioration de la fraction de raccourcissement ; ainsi qu'une diminution de la masse VG et de la densité de collagène.

B. Prévalence de l'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque systolique

A partir du seuil défini de 7 mg/dl, la prévalence dans la population générale de l'hyperuricémie varie de 2 à 20%.
Chez les patients insuffisants cardiaques, la prévalence de l'hyperuricémie tirée des études fluctue en fonction du seuil choisi :
- 56 % avec un seuil d'uricémie supérieur à 7 mg/dl (2).
- 37 % avec un seuil d'uricémie supérieur à 7 mg/dl et 22.6 % si uricémie supérieur à 7.7 mg/dl (22).
- 27 % avec un seuil supérieur à 7mg/dl pour les hommes et supérieur à 6mg/dl pour les femmes (50).
- 21 % avec un seuil d'uricémie supérieur à 9.5mg/dl (41).

Donc pour un seuil à plus de 7 mg/dl, la prévalence dans les études fluctue de 27 à 56%.
Ces fluctuations sont liées à une population étudiée avec des caractéristiques différentes notamment concernant la FEVG moyenne.

C. Impacts de l'hyperuricémie et des traitements hypouricémiants dans l'insuffisance cardiaque systolique

L'hyperuricémie a des conséquences (directes et indirectes) délétères sur le muscle cardiaque et la fonction cardiaque. Ceci est mis en évidence par le biais de différentes études, exposées ci-dessous.

1. Clinique

Effet sur la consommation maximale d'O2 à l'effort

La VO2max est un facteur limitant dans l'adaptation circulatoire. Elle conditionne la présence ou non d'une symptomatologie de repos ou d'effort.
Il est montré que l'uricémie est un facteur prédictif indépendant de la VO2max et de la NYHA (5,6).

Effet sur la capacité à l'effort

Les études ne mettent pas en évidence d'effet de l'allopurinol sur la performance (59) à l'effort (test de marche ou épreuve d'effort).
Cependant il existe des limites, notamment, la présence de patients dans l'étude avec une uricémie normale hors les études montrent un intérêt de l'allopurinol surtout chez les patients hyperuricémique.

2. Biologique

Relation avec le BNP

Le BNP est un marqueur pronostique connu dans l'insuffisance cardiaque. Ce marqueur est corrélé indépendamment à l'uricémie (2).

Il existe une diminution significative du BNP sous allopurinol mais on ne note pas de corrélation entre la réduction de l'acide urique et la réduction du BNP (1).

Un essai contrôlé et randomisé (2) évaluant l'effet de la benzbromarone chez 82 patients insuffisants cardiaques stable avec une FEVG inférieure à 50% montre en effet une relation indépendante entre l'uricémie et le BNP (cf. figure 11) et une diminution significative de l'uricémie **mais sans modification significative du BNP.** Ce qui confirme l'interaction indirecte entre l'uricémie et le BNP médiée par la voie de la XO et des ROS.

<u>Figure 11 :</u> Corrélation entre l'uricémie et le BNP chez des patients insuffisants cardiaques

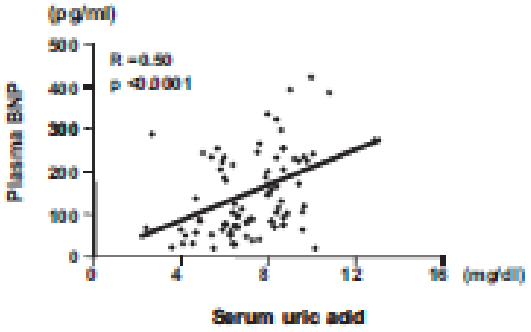


Figure 2. Correlation between SUA and plasma BNP levels.

Circ Heart Fail 2010; 3: 73-81

Par ailleurs, l'association entre le NT-BNP et l'uricémie est plus marquée chez les sujets en insuffisance cardiaque aigue non traités par allopurinol (18).

3. Echographique

Effet sur le remodelage ventriculaire gauche

L'insuffisance cardiaque est caractérisée par un remodelage négatif avec dilatation progressive du VG à l'origine d'une dysfonction systolique.

Les relations entre l'acide urique et le remodelage ont été évaluées à plusieurs niveaux.

- Chez l'animal :

L'inhibition de la XO dans un modèle de cardiomyopathie dilatée avec dysfonction systolique chez des hamsters (4) permet l'atténuation du remodelage VG avec une limitation de l'augmentation des diamètres et une limitation de la diminution de la fraction de raccourcissement (cf. tableau 7), ainsi que de l'extension de la fibrose (cf. figure 12).

Des résultats identiques sont retrouvés chez des rats avec une insuffisance cardiaque d'origine ischémique avec une limitation du remodelage et de la fibrose myocardique sous allopurinol.

-Chez l'homme, une étude observationnelle menée à partir de la cohorte de Framingham (11) avec suivi de sujets indemnes d'insuffisance cardiaque (2470 participants) a mis en évidence une incidence plus élevées d'anomalies échocardiographique (épaisseur septale, masse VG, DTD, FEVG) en présence d'une hyperuricémie (cf. tableau 8).

Chez des patients insuffisants cardiaques traités par benzbromarone, on ne note pas de modifications significatives des paramètres échocardiographique (DTD, DTS) (2, cf. tableau 9).

Effet sur la Fonction systo-diastolique

L'hyperuricémie supérieure à 7.7mg/dl est associée à une altération plus sévère de la FEVG dans une cohorte de 6200 patients insuffisants cardiaques chroniques (22, cf. figure 13). De plus, on note une tendance à l'altération de la réserve coronaire et de la fonction diastolique chez des patients insuffisants cardiaques et présentant une uricémie supérieure à 7mg/dl (54).

Dans un essai contrôlé randomisé évaluant l'allopurinol chez des patients insuffisants cardiaques systolique, il y a une amélioration de la fonction diastolique et systolique (indice de Tei, E/A) qui est notée quand l'uricémie est supérieure à 7mg/dl. Ceci est corrélé avec la diminution de l'uricémie (47).

Dans une autre étude (54) évaluant l'allopurinol chez des patients insuffisant cardiaque avec une FEVG<40%, en stade NYHA I-III (54), on note une amélioration significative de la réserve coronaire et une amélioration de la fonction diastolique (diminution A et E/Ea, augmentation Ea, Sa, E/A et Ea/Aa).

De même, dans l'essai contrôlé randomisé de la Plata Study (58), on met en évidence une amélioration significative de la FEVG sous oxypurinol chez 60 patients avec une FEVG<40%, avec une tendance à la diminution de la masse VG (cf. figure 14).

A noter, qu'il n'y a pas d'amélioration de la FEVG sous oxypurinol en analysant la population quelque soit la FEVG.

D. Valeur pronostique

Cette partie a pour but d'analyser les impacts de l'hyperuricémie et des traitements hypouricémiants sur le pronostic dans l'insuffisance cardiaque, via l'étude de la littérature.

Par ailleurs, il a paru intéressant d'analyser l'impact pronostique de l'uricémie sous assistance circulatoire et après transplantation cardiaque.

1. Effet de l'hyperuricémie et des traitements hypouricémiants sur la morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque systolique

Concernant la mortalité uniquement :

Beaucoup d'études ont montré que l'hyperuricémie est un facteur de risque de mortalité toutes causes dans l'insuffisance cardiaque indépendamment des autres facteurs.
Une méta-analyse réalisée en 2012 a mis en évidence les résultats suivants :

TABLE. Hyperuricemia and Relative Risk of All-Cause Mortality in HF

Study	No. of Patients	Relative Risk of All-Cause Mortality	95% Confidence Interval
Anker et al (2003)[4]	294	1.93	1.36–2.73
Niizeki et al (2006)[18]	123	4.87	2.53–9.34
Sakai et al (2006)[19]	148	3.16	1.35–7.41
Jankowsa et al (2007)[20]	119	2.59	1.18–5.69
Pascual-Figal et al (2007)[21]	212	1.96	1.11–3.45
Alimonda et al (2009)[22]	560	1.80	1.37–2.36

Congest heart failure 2012; 18: 179-182

Une autre méta-analyse (26) de 1456 patients avec FEVG moyenne à 32% montre un risque relatif de mortalité toute cause à 2.13 quand l'uricémie est supérieure à 6.5mg/dl, avec **une relation linéaire entre la mortalité et l'uricémie à partir d'un taux supérieur à 7mg/dl (29, cf. tableau 10).**

Tableau 10 : Risque relatif de mortalité en fonction de l'uricémie

Table III. Stratified Pooled Relative Risk of Mortality by SUA Cutoff in 6 Studies

SUA	<5 mg/dL	5–6 mg/dL	6–7 mg/dL	7–8 mg/dL	>8 mg/dL
Studies, No.	1	1	2	1	3
RR (95% CI)	Reference	2.3 (0.6–8.1)	1.4 (0.8–2.2)	1.6 (1.0–2.4)	2.6 (1.9–3.5)
P value		.18	.19	.03	<.01

Abbreviations: CI, confidence interval; RR, relative risk; SUA, serum uric acid.

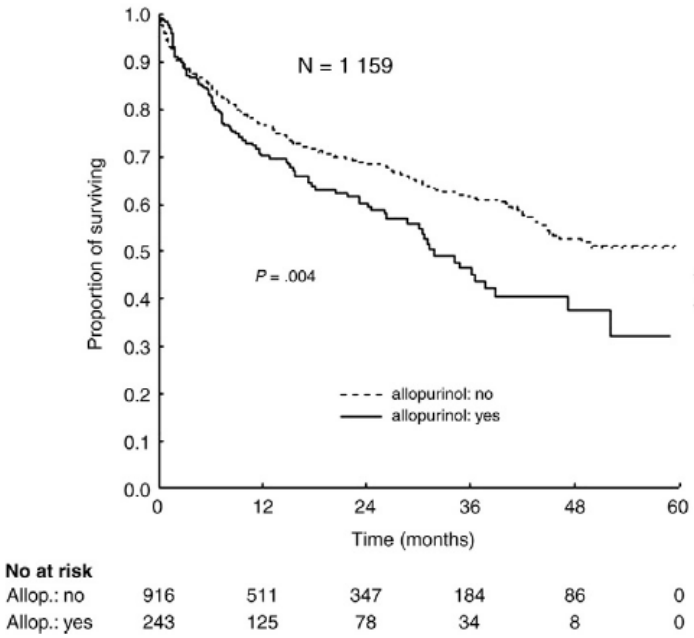
Congest Heart Fail 2011; 17: 25-30

De même, une étude de cohorte de 1152 patients avec une FEVG<30% montre que les patients présentant une uricémie supérieure à 10mg/dl ont une morbi-mortalité plus élevée. Avec une augmentation de la mortalité de 35% quand l'uricémie est supérieure à 10mg/dl en comparaison aux patients avec une uricémie inférieure à 7mg/dl (26).

Une étude rétrospective de 1255 patients en insuffisance cardiaque aigue (FEVG moyenne à 37%) (18) montre une association entre l'hyperuricémie et l'augmentation de la mortalité intra-hospitalière (avec un cut-off d'uricémie à 515µmol/l) et la mortalité à long-terme (avec un cut-off d'uricémie à 500µmol/l) chez tous les patients et dans le sous-groupe de patient non traités (cf. figure 15).

La survie sous allopurinol et significativement plus basse comparée au groupe sans traitements (quel que soit l'uricémie), cf. figure 15.

<u>Figure 15</u> : Survie suivant le traitement par allopurinol.



	Survival (95% CI)	
	allopurinol: no	allopurinol: yes
1 year	77.2 (74.3; 80.1)	70.1 (64.0; 76.2)
2 years	68.5 (65.1; 71.9)	60.3 (53.4; 67.3)

J Critical Care 2012; 27: 737e11-737e24

<u>Concernant la morbi-mortalité :</u>

L'essai contrôlé randomisé de l'oxypurinol, OPT-CHF (41), chez 405 patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique en classe 3-4 de la NYHA et avec une FEVG< 40% (FEVG moyenne à 26%) ne retrouve pas de différence sur la morbi-mortalité et la qualité de vie (cf. tableau 11.a).

Cependant :

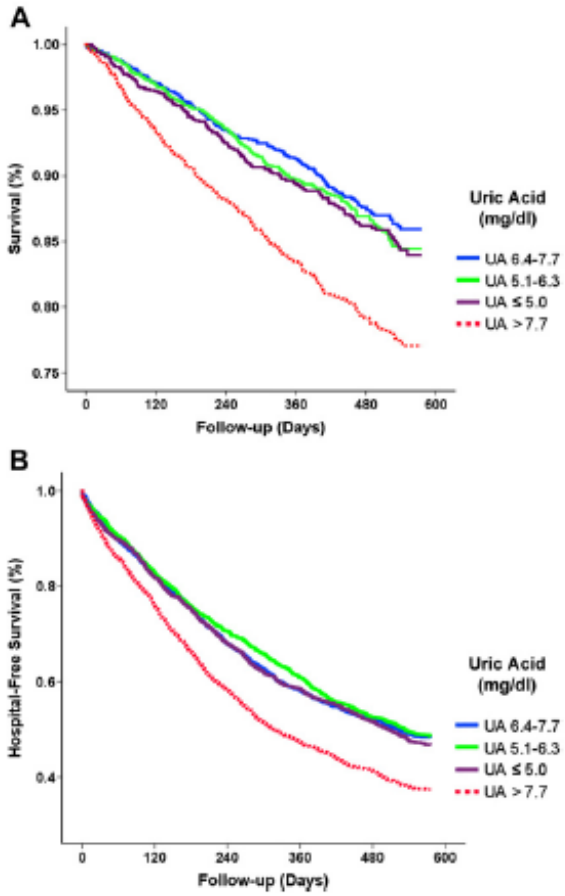
1. Les patients qui s'aggravent (défini comme décédé ou hospitalisé ou consultant aux urgences ou présentant une majoration de la classe NYHA/score clinique ou nécessitant l'introduction de diurétiques ou d'autres classes médicamenteuses) ont une réduction de moindre l'uricémie comparée à ceux qui s'améliorent (amélioration de la classe NYHA/score clinique) (cf. tableau 11.d).
2. Il y a une tendance (non significative) au bénéfice de l'oxypurinol quand l'uricémie basale est élevée (supérieure à 9.5mg/dl) et une tendance vers l'aggravation quand l'uricémie basale est basse (cf. tableau 11.b).

3. De même, il y a une tendance vers une diminution des décès toutes causes et cardiovasculaires sous oxypurinol quand l'uricémie basale est élevée (pas de différence quand l'uricémie basale est basse), (cf. tableau 11.c).

Les patients présentant une insuffisance cardiaque systolique symptomatique et hyperuricémique (uricémie supérieure à 9.5mg/dl) représentent une population pouvant tirer bénéfice de l'oxypurinol ainsi que ceux présentant une meilleure réduction de l'uricémie.

Néanmoins, des discordances existent entre les études.
En effet, dans une étude de cohorte de 6200 patients insuffisants cardiaques chroniques (22), le traitement par allopurinol est associé à l'amélioration de la survie chez les patients présentant une uricémie supérieure à 7.7mg/dl (462µmol/l) (cf. figure 17.a).
A noter, il n'y a pas de différence significative du pronostic en rapport avec le dosage à 100 ou 300 mg/j d'allopurinol.
L'augmentation du taux d'uricémie pendant le suivi chez les patients présentant une uricémie supérieure à 7.7mg/dl est associée à une diminution de la survie (cf. figure 17.b)
De plus, l'uricémie est un facteur pronostique significatif et indépendant de mortalité et de réhospitalisations cardiovasculaire quand le taux d'uricémie est supérieur à 7.7mg/dl (cf. figure 16).

Figure 16 : Uricémie, survie et ré-hospitalisations



➔ **Diminution de la survie et augmentation des réhospitalisations cardiaques quand l'uricémie est > 7.5mg/dl**

Fig. 1. Kaplan-Meier survival analysis of heart failure patients according to uric acid (UA) levels. Increased uric acid levels (> 7.7 mg/dL) were associated with (A) reduced survival (log rank: $P < .00001$ compared with the other quartiles) and (B) increased cardiac-related hospitalizations (log rank: $P < .00001$).

Journal of Cardiac Failure 2012; 18: 694-70

Figure 17 : Survie en fonction de l'uricémie et du traitement par allopurinol.

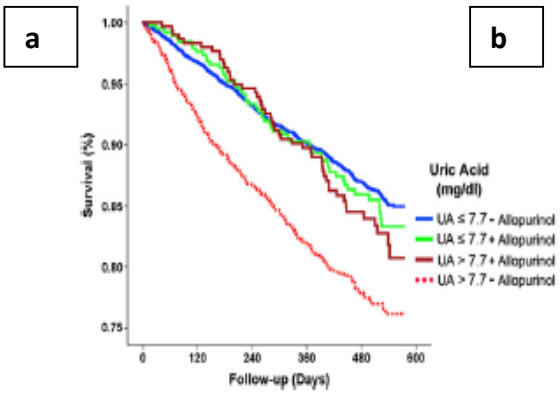


Fig. 3. Kaplan-Meier survival analysis of heart failure patients according to allopurinol treatment and uric acid (UA) levels. Treatment with allopurinol improved survival in patients with UA > 7.7 mg/dL (log rank: $P < .0001$).

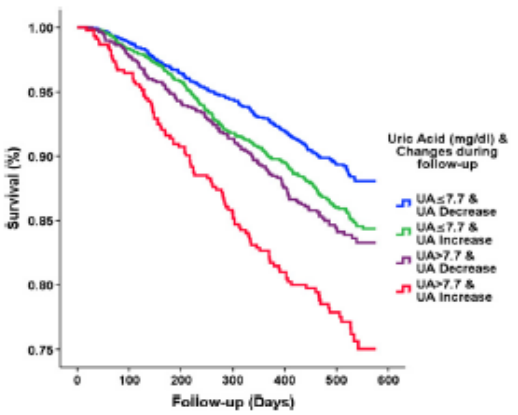


Fig. 2. Kaplan-Meier survival analysis of heart failure patients according to uric acid (UA) levels and changes in UA during follow-up. High UA levels as well as increases in UA during follow-up increased mortality.

Journal of Cardiac Failure 2012; 18: 694-701

De même, une étude de cohorte prospective de 587 patients insuffisants cardiaques (FEVG moyenne >45%), montre que les événements cardiovasculaires (décès d'origine cardiaque et réadmission pour insuffisance cardiaque) sont significativement élevés quand le taux d'uricémie est supérieur à 7mg/dl (21).

Le suivi d'une cohorte de 25000 patients insuffisants cardiaques (pendant 2 ans) évaluant l'association entre un antécédents de goutte, de crise de goutte ou l'utilisation d'allopurinol et le pronostic (décès toutes causes et réadmissions pour insuffisance cardiaque) montre :
- une augmentation du risque de réadmission pour insuffisance cardiaque ou décès toutes causes chez les patients avec antécédents de goutte comparé à ceux sans antécédents de goutte ;
- il n'y a pas de différence significative entre l'utilisation d'allopurinol et les critères (réadmissions pour insuffisance cardiaque ou décès toutes causes et décès seul) mais l'utilisation d'allopurinol chez les patients insuffisants cardiaques avec antécédents de goutte est associée à une diminution significative des réadmissions pour insuffisance cardiaque et de décès toutes causes (35).

Enfin, une méta-analyse récente montre que l'hyperuricémie est associée à une augmentation du risque de décès toutes causes, de décès d'origine cardiovasculaire et une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires chez des patients insuffisants cardiaque.
L'élévation d'1 mg/dl d'uricémie est associée à une augmentation du risque de décès toutes causes de 4% et d'une augmentation de la mortalité et de survenue d'événements cardiaque de 28% (77).

Il semble donc que le traitement par inhibiteur de la xanthine oxydase soit bénéfique chez les patients insuffisants cardiaques et présentant une hyperuricémie.

2. Uricémie et assistance ventriculaire gauche

Une étude rétrospective (66) a évalué pour la première fois chez 36 patients présentant une assistance ventriculaire gauche l'évolution de l'uricémie.
On observe une diminution de l'uricémie avec une moyenne passant de 9.2 mg/dl pré-assistance ventriculaire gauche à 6.6mg/dl (différence significative) sous assistance ventriculaire gauche. Les paramètres ayant pu contribuer à cette diminution sont les suivants (cf. figure 18) :

- La diminution de la dose de diurétique ;
- L'amélioration de la perfusion des tissus (rein notamment), la diminution de la créatinine ;
- La diminution des pressions pulmonaires.

Et ceci par le biais d'une diminution de la production de l'uricémie (l'amélioration de l'oxygénation des tissus a pour conséquences une diminution du stress oxydant qui peut être à l'origine de la baisse de l'activité de la XO) et de l'augmentation de l'excrétion rénale d'acide urique.

3. Uricémie et transplantation cardiaque

Il existe peu d'études qui ont évalué l'évolution et l'impact de l'uricémie post transplantation comme facteur pronostique.
Les études publiées mettent en évidence (62,63,64) les résultats suivants :

➔ **Concernant l'évolution de l'uricémie :**

On observe, une diminution de l'uricémie après transplantation cardiaque (avec une moyenne passant de 553µmol/l pré-transplantation à 450µmol/l à 1 an de la transplantation cardiaque).
A 1 an de la transplantation ; les patients avec une uricémie inférieure à 502µmol/l, ont une uricémie qui continue à diminuer par la suite alors que les patients avec une uricémie supérieure à 502µmol/l conserve des taux élevés d'uricémie.

➔ **Concernant la mortalité :**

Les patients avec une uricémie supérieure à 502µmol/l à 1 an de la transplantation ont une augmentation du risque de mortalité totale et cardiovasculaire (cf. figure 19.a). Une diminution modeste de l'uricémie (inférieure à 97µmol/l) dans la première année post transplantation est associée à une surmortalité (cf. figure 19.b).

➔ **Concernant la maladie coronaire du greffon :**

l'hyperuricémie ressort comme un facteur de risque de maladie coronaire du greffon.

<u>Figure 19 :</u> Survie en fonction de l'uricémie post transplantation

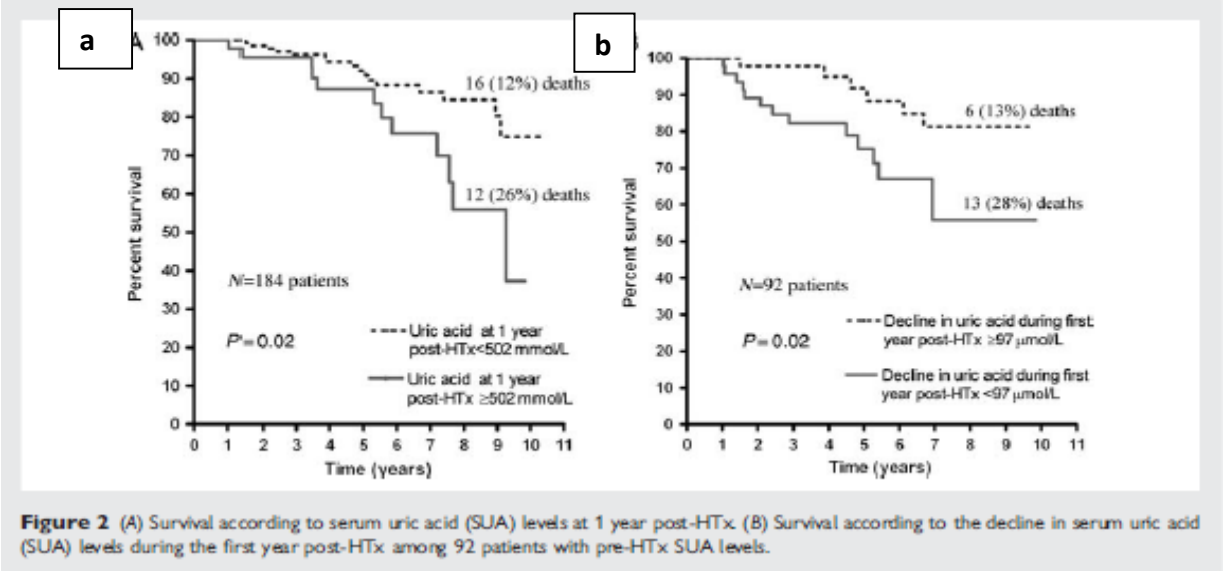


Figure 2 (A) Survival according to serum uric acid (SUA) levels at 1 year post-HTx. (B) Survival according to the decline in serum uric acid (SUA) levels during the first year post-HTx among 92 patients with pre-HTx SUA levels.

Eur J Heart Fail 2009; 11: 1005-1013

➔ **Concernant le rejet aigue cellulaire :**

Les patients ayant présentés un rejet aigue dans la 1ére année après transplantation; sont caractérisés par une hyperuricémie pré-transplantation (avec une moyenne d'uricémie à 7.9mg/dl pour les patients ayant présenté un rejet aigue contre une moyenne d'uricémie à 6.7 mg/dl pour ceux n'ayant pas présentés de rejet aigue**).**
Un taux d'uricémie supérieur à 7.2mg/dl semble être le meilleur cut-off trouvé pour prédire le risque de rejet aigue post transplantation (avec une sensibilité à 71% et une spécificité à 62%). Ceci permet d'aider à identifier, les patients à risque de rejet aigue.

E. Résumé des impacts de l'hyperuricémie et des traitements hypouricémiant dans l'insuffisance cardiaque systolique

1. Impact de l'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque

Au vu des différentes études ; l'hyperuricémie est associée à/au :

- La VO2max et la classe NYHA
- Le BNP
- Le remodelage ventriculaire gauche
- L'altération de la réserve coronaire et de la fonction systolo-diastolique
- La mortalité intra-hospitalière et à long terme
- La survenue d'événements cardiovasculaires et aux réhospitalisations

2. Effets des uricosuriques

- Pas d'effet sur le BNP ni sur les paramètres échocardiographiques

3. Effet de l'inhibition de la xanthine oxydase

L'inhibition de la XO est associée à/au :

- La diminution du BNP
- La limitation du remodelage VG
- L'amélioration de la fraction de raccourcissement, de la fonction systolo-diastolique et de la réserve coronaire
- La diminution de la consommation d'O2 myocardique
- L'amélioration de la survie
- La diminution des réadmissions pour insuffisance cardiaque
- Pas d'effets sur la fréquence cardiaque et la survenue d'arythmie (45)

IV. L'hyperuricémie dans la pathologie cardiovasculaire : physiopathologie, implications

A. L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

L'allopurinol améliore significativement la fonction diastolique (évalué par E/A et TRIV), réduit la fibrose et la masse VG significativement dans un modèle murin (49).
L'effet est médié en partie par la modulation de la voie de signalisation de TGFb.

Il existe une corrélation entre la fonction diastolique et l'uricémie uniquement chez les patients présentant une cardiopathie d'origine ischémique (réduction du flux coronaire par suractivation de la XO). Par ailleurs, les patients avec un flux mitral restrictif ont un taux d'uricémie plus élevés, avec une corrélation entre l'uricémie et les différents paramètres de fonction diastolique : E mitral ; E/A ; TDE (61).

B. L'hypertension artérielle

1. Physiopathologie

Des études animal ont montré que l'hyperuricémie induit une HTA aigue et chronique par l'intermédiaire de dommages vasculaires irréversibles et glomérulaires (20).
Plusieurs mécanismes sont suggérés : rôle du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone, inhibition de la NO Synthase à l'origine d'une dysfonction endothéliale, fibrose interstitielle, effet du stress oxydatif.

2. Implications

Une méta-analyse a mis en évidence une association forte entre l'hyperuricémie (dés un taux d'uricémie supérieur à 5mg/dl) et l'HTA indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire. Celle-ci est plus prononcée chez les sujets jeunes, les femmes et lorsque l'HTA est récente (10).
L'administration d'allopurinol permet la réduction de l'HTA avec un effet particulier du losartan du à son effet uricosurique.

C. L'accident vasculaire cérébral

1. Physiopathologie

L'hyperuricémie est à l'origine d'anomalies microvasculaires responsable de l'altération de la régulation artériolaire cérébrale (20).

2. Implications

L'hyperuricémie est un marqueur de risque connu d'AVC (17).

Mais, il n'est pas associée à la récupération clinique aigue, ni fonctionnelle de patients présentant un AVC ischémique (17).
Cependant d'autres études ont montrait une association inverse entre l'hyperuricémie et le pronostic neurologique.

D. La maladie coronaire

1. Physiopathologie

L'infarctus du myocarde est associé à une situation d'ischémie-hypoxie qui s'accompagne d'une dégradation accélérée d'ATP.
Ceci est à l'origine d'une synthèse accru d'acide urique et de radicaux libres-ROS et de l'effet délétère sur la fonction endothéliale régulant le flux coronaire.

2. Implications

L'utilisation d'allopurinol chez des patients présentant un pontage aortoconaire, a montré un bénéfice sur la protection contre les effets délétères de l'ischémie-reperfusion permettant une diminution des inotropes avec une augmentation (précoce et à 6 mois) de la contractilité VG.

Dans la maladie coronaire stable :
Les études montrent une association entre l'hyperuricémie et l'existence d'antécédents de revascularisation coronaire. Cependant, il n'y a pas de différence de revascularisation pendant le suivi et pas d'association entre l'uricémie et les antécédents ou la survenue d'infarctus du myocarde (23,9)**.**

L'utilisation d'allopurinol à forte dose (900mg/j) est significativement associée mais faiblement à la réduction de la masse VG, à la diminution du volume télésystolique (mais pas au volume télédiastolique) et à l'amélioration de la fonction endothéliale (39).

Concernant les capacités à l'effort, l'utilisation d'allopurinol à forte dose (600mg/j) prolonge la durée de l'effort et le délai de survenue de la douleur thoracique (cf. tableau 12). Il n'y a par contre ; pas d'effet démontré sur les capacités à l'effort dans l'insuffisance cardiaque (52). En effet, la physiopathologie de l'incapacité à l'effort dans l'insuffisance cardiaque et la coronaropathie est différente. Elle est liée à la diminution de la perfusion des muscles squelettique et à l' hyperventilation réflexe induite dans l'insuffisance cardiaque alors que dans la maladie coronaire, la limitation est liée à l'ischémie.

<u>Tableau 12 :</u> Effet de l'allopurinol sur les capacités à l'effort

	Baseline	Placebo	Allopurinol	Point estimate* (95% CI)	Mann-Whitney p value*
Total exercise time (s)	301 (251–447)	307 (232–430)	393 (280–519)	58 (45–77)	0·0003
Time to ST depression (s)	232 (182–380)	249 (200–375)	298 (211–408)	43 (31–58)	0·0002
Time to symptoms (s)	234 (189–382)	272 (200–380)	304 (222–421)	38 (17–55)	0·001

Data are median (IQR), unless otherwise indicated. * For difference between allopurinol and placebo.

Table 3: Effect of allopurinol on total exercise time, time to ST depression, and time to symptoms

Lancet 2010; 375: 2161-67

Dans le syndrome coronarien aigue et l'infarctus du myocarde (IDM) :

Les études in vitro et in vivo mettent en évidence :

- une augmentation de l'activité et de l'expression de la XO ainsi que de la production de radicaux libres-ROS dans le myocarde après infarctus myocardique (48, cf figure 20.a).
- une augmentation du diamètre télédiastolique du ventricule gauche (cf. figure 20.b) après IDM
- l'allopurinol interfére avec la signalisation du Ca^{2+} et posséde un effet inotrope sans augmenter la consommation d'oxygéne.
- L'utilisation d'allopurinol après infarctus du myocarde a pour effet la diminution significative de l'activité de la XO ainsi que de la production de ROS dans le myocarde (cf. figure 20.a), la diminution du diamètre télédiastolique (cf. figure 20.b), l'amélioration de la FEVG et de la fraction de raccourcissement (cf. figure 20.b), la réduction de la masse VG et de la fibrose myocardique (48, cf. figure 20.b).

Par ailleurs, il n'est pas mis en évidence de corrélation entre l'uricémie et la FEVG chez des patients présentant un infarctus du myocarde (14).

De plus, les études montrent (15,16), que l'hyperuricémie est un facteur pronostique indépendant intrahospitalier/à court et à long terme (cf. tableau 13) concernant la survenue d'événements cardiovasculaire majeurs (mortalité cardiovasculaire, survenue d'IDM, revascularisation par angioplastie ou chirurgicale, thrombose aigue de stent). Le cut-off étant différents selon les études.

De même, l'hyperuricémie est associée à une diminution de la survie post-IDM (cf. figure 21)

<u>Figure 21 :</u> Uricémie et survie post IDM, ***Am J Cardio 2012; 109: 486-491***

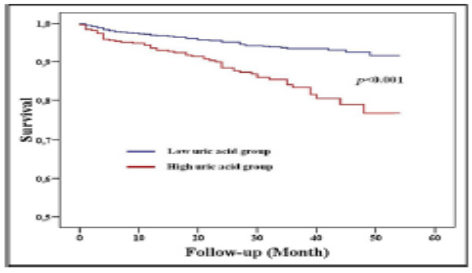


Figure 1. Kaplan-Meier curve for long-term survival according to UA groups in the entire cohort of patients.

E. L’insuffisance rénale chronique

Il existe un cercle vicieux entre l’hyperuricémie est l’insuffisance rénale chronique. L’hyperuricémie est à la fois cause et conséquence de l’insuffisance rénale chronique.
Des études ont montré que l’allopurinol diminue la tension artérielle systolique et ralentit la progression de l’insuffisance rénale.

F. Le syndrome métabolique

Les études animales montrent un effet direct de l’uricémie dans le syndrome métabolique.
Plusieurs mécanismes sont suggérés :

- La dysfonction endothéliale menant à une réduction de la stimulation du NO médiée par l’insuline.
- La stimulation de l’inflammation et de l’oxydation dans les adipocytes.
- L’induction d’une insulinorésistance. La diminution de l’uricémie est associée à une diminution de l’insulinorésistance et de l’insulinémie sous uricosurique (2). Il existe une relation indépendante entre l’uricémie et l’insulinémie.

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE DE L'HYPERURICEMIE DANS UNE POPULATION D'INSUFFISANTS CARDIAQUES A FONCTION SYSTOLIQUE ABAISSEE

I. Introduction

L'insuffisance cardiaque se caractérise par une morbi-mortalité importante, avec une augmentation de sa prévalence en France.
Différentes thérapeutiques ont permis d'améliorer le pronostic. Cependant malgré un traitement maximal optimal, certains patients restent symptomatiques.
Ainsi, d'autres thérapeutiques semblent nécessaires dans ce groupe de patients.

Les patients insuffisants cardiaques se caractérisent par une prévalence élevée d'hyperuricémie, allant de 27 à 56% selon les études.
En effet, l'uricémie est un marqueur peu connu dans le domaine de la cardiologie médicale. Celui-ci est un facteur pronostique émergeant des différentes études.
Les études ont notamment pu mettre en évidence un impact de l'hyperuricémie et de l'inhibition de sa synthèse dans l'insuffisance cardiaque sur la fonction systolo-diastolique et surtout sur la mortalité intra et extra hospitalière.
Une nouvelle thérapeutique serait alors probablement bénéfique chez les patients insuffisants cardiaques et présentant une hyperuricémie.

II. Objectifs

Au vu des différentes données concernant l'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque, il nous a paru intéressant de réaliser une étude sur la prévalence, la signification et le pronostic de l'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque dans une large population de patients de l'Hôpital Lariboisière.

Cette étude présente 2 axes :

- L'évaluation de la prévalence de l'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque systolique.
- L'évaluation de l'hyperuricémie comme facteur pronostique dans l'insuffisance cardiaque systolique.

III. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une population de patients insuffisants cardiaques systoliques hospitalisés à l'Hôpital Lariboisière sur la période 2010-2012.
Les patients hospitalisés sont en insuffisance cardiaque aigue ou chronique.
174 patients ont été étudiés, ceux-ci sont caractérisés par une FEVG inférieure ou égale à 45% et avec un dosage d'uricémie disponible.
L'hyperuricémie est définie par une uricémie supérieure à 420µmol/l soit 7 mg/dl.

Les différents paramètres collectés sont les suivants :

- Démographiques : Age, sexe, IMC, facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, HTA, tabac, dyslipidémie), étiologie de la cardiopathie (ischémique/ valvulaire/ hypertrophique/ restrictive et dilatée)
- Cliniques : NYHA, IC aigue ou chronique, paramètres à l'effort
- Echographiques : FEVG, DTD, HVG, fonction diastolique (évaluée par le rapport E/A, E/Ea), PAPS.
- Thérapeutiques
- Biologiques : créatinine, clairance selon MDRD, BNP, CRP, Fibrinogène, LDL-C, TG, HDL-C, Hémoglobine, Fer sérique

Nous analyserons la morbi-mortalité liée à l'insuffisance cardiaque entre 2010 et décembre 2013 comprenant la mortalité intra-hospitalière et les réhospitalisations pour insuffisance cardiaque dans le centre d'analyse.

Dans un premier temps, nous étudierons la relation entre l'uricémie et les différents paramètres collectés puis la relation entre l'uricémie et la morbi-mortalité.
Dans un second temps, nous étudierons l'évolution de l'uricémie sous diurétique dans un groupe de patients.

Analyses statistiques :
Afin d'analyser et de comparer les données, nous avons utilisé la méthode des comparaisons non appariées.
Une valeur de p inférieur à 0.05 est considérée comme statistiquement significative.
Nous avons également mesuré la corrélation entre 2 variables par le calcul du coefficient de corrélation linéaire.
La valeur absolue du coefficient de corrélation est comprise entre 0 et 1. Une valeur à 1 indique une relation parfaitement linéaire et une valeur à 0 indique l'absence de relation linéaire.

IV. Résultats

A. Caractéristiques de la population

Il s'agit d'une population de 174 patients composée en majorité d'hommes (80.5%) avec une moyenne d'âge de 61.7 ans (23-93 ans).
30.5% des patients présentent une insuffisance cardiaque aigue. Les patients sont majoritairement en classe II de la NYHA.
Les cardiopathies prédominantes sont représentées par la cardiopathie ischémique et la cardiopathie dilatée (à coronaire saines) avec des prévalences respectives de 47% et de 39.6%.
En moyenne, la FEVG est à 25.9% représentant un groupe de patient avec une dysfonction systolique sévère.
61.5% des patients présentent une dilatation VG échographique et 23.5% des patients une HVG échographique.
Une grande majorité des patients sont sous BB- et IEC ; respectivement 73.5% et 64% des patients.
Sur le plan biologique, l'uricémie moyenne est à 451.3 +/- 143 µmol/l soit 7.5mg/dl. Le taux est plus élevé chez les hommes avec une uricémie à 463 +/- 139 µmol/l contre 405 +/- 156 µmol/l chez les femmes (p 0.03).
La clairance moyenne est à 64ml/min.
Concernant les paramètres d'effort, les patients sont majoritairement en classe A et C de Weber avec une VO2 max moyenne à 17.5ml/kg/min soit 62% de la théorique et une pente VE/VCO2 en moyenne à 44.9.

Tableau 14 : Caractéristiques de la population
Démographiques, cliniques, échographiques, biologiques et thérapeutiques

Population totale	174 patients
Hommes	80.5%
Femmes	19.5%
IMC moyenne	25.3 kg/m²
Fumeurs	57%
HTA	53.5%
Diabète	30.5%
Dyslipidémie	34.5%
Insuffisant cardiaque aigue	30.5%
Insuffisant cardiaque chronique	69.5%

Suite tableau 14 :

Cardiopathie :	
- Ischémique	47%
- Valvulaire	9.8%
- Hypertrophique	4%
- Restrictive	0.6%
- Dilatée	39.6%
Coronaropathie	47%
FE :	
- Moyenne FE	25.9%
- < 20%	23.6%
- 20%<FE<30%	35%
- 30%<FE<45%	41.4%
ETT :	
- DTD moyenne	34.2mm/m²
- % Dilaté	61.5%
- Epaisseur pariétal VG moyenne	9.7mm
- % HVG	23.5%
- Masse VG moyenne	166g/m²
- % Valvulopathie sévère	6%
Classe NYHA :	
- I	28.2%
- II	33%
- III	20%
- IV	18.4%
DAI	18%
Traitements :	
- IEC	64%
- ARA2	17%
- IC	11.5%
- BB-	73.5%
- Diurétiques	69.5%
- Allopurinol	9.8%
- Statines	55%
- Réadaptation	65.5%

Suite tableau 14 :

Données biologiques moyennes :	
- Créatininémie	120.7µmol/l
FE<20%	123µmol/l
20<FE<30%	124µmol/l
30<FE<45%	116µmol/l
- Clairance créât	64ml/min
FE<20%	63ml/min
20%<FE<30%	59ml/min
30%<FE<45%.	67ml/min
- BNP	1141pg/l
- CRP	17.7mg/l
- Fibrinogène	4.1g/l
- LDL-C	0.98g/l
- TG	1.22g/l
- HDL-C	0.41g/l
- Hémoglobine	12.9g/dl
- Fer sérique	13.4µmol/l
Uricémie moyenne totale	451.3 +/- 143 µmol/l
- Hommes	463 +/- 139 µmol/l
- Femmes	405 +/- 156 µmol/l
Paramètres à l'effort :	
- Pente VE/VCO2 moyen	44.9
- VO2max moyen	17.5ml/kg/min soit 62% de la théorique
- Classe Weber :	
- A	16%
- B	8%
- C	15%
- D	1.7%

B. Prévalence de l'hyperuricémie

L'uricémie moyenne dans cette population d'insuffisants cardiaques systolique est de 451 +/- 143 µmol/l soit 7.5mg/dl.
En fonction des seuils choisis, la prévalence de l'hyperuricémie dans l'étude figure dans le tableau 5.

Tableau 15 : Prévalence de l'hyperuricémie en fonction de différents seuils d'uricémie

SEUIL URICEMIE	PREVALENCE
>420µmol/l Soit 7mg/dl	**53%**
>480µmol/l Soit 8mg/dl	**40%**
>540µmol/l Soit 9mg/dl	**24%**

La prévalence de l'hyperuricémie dans cette population est élevée à 53% pour un seuil à 7mg/dl comparativement à la prévalence retrouvée dans les autres études, qui varie de 27 à 56%.
A noter, qu'avec un seuil d'uricémie à plus de 9mg/dl, la prévalence retrouvée dans l'étude est comparable à celle retrouvée dans l'étude OPT-CHF avec une prévalence à 21% (en prenant un seuil d'uricémie à 9.5mg/dl).
Pour rappel, la prévalence de l'hyperuricémie dans la population générale varie de 2 à 20% en prenant un seuil d'uricémie supérieur à 7mg/dl.

En conclusions, les patients insuffisants cardiaques systoliques ont une prévalence nettement plus haute.

C. L'uricémie : implications dans l'insuffisance cardiaque

Nous allons étudier la relation de l'uricémie avec les différents paramètres puis analyser la relation entre l'uricémie et la morbi-mortalité.

1. Démographiques et cliniques

Uricémie et Facteurs de risque cardiovasculaire

Comme indiqué dans les études, on retrouve un lien plus ou moins fort entre l'uricémie et la présence de facteurs de risque cardiovasculaire :
La présence d'un tabagisme actif (p 0.07) est associée à une uricémie plus élevée.
En effet, les patients présentant un tabagisme actif ont une uricémie significativement plus élevée que les patients non fumeurs.
Les patients de sexe masculin ont une uricémie plus élevée que les femmes (p 0.03).

L'uricémie est plus élevée (non significatif) en présence d'une hypertension artérielle (p 0.3), ou d'un diabète (p 0.2).

Concernant l'âge, en fonction du sexe, on constate une corrélation avec l'uricémie divergente. On retrouve une faible corrélation de l'uricémie avec l'âge chez la femme (coefficient de corrélation 0.21). Chez l'homme, on ne met pas en évidence de corrélation de l'uricémie avec l'âge (coefficient de corrélation -0.07).

Concernant l'IMC, on retrouve une corrélation négative forte (coefficient corrélation -0.9).
En conséquence, plus l'IMC est bas et plus l'uricémie est élevée.
On remarque que l'absence de dyslipidémie est associée à une uricémie plus élevée comparativement à la présence d'une dyslipidémie, p 0.07.
Ces résultats peuvent être expliqués par l'hypercatabolisme des patients insuffisants cardiaques qui est reflété par un IMC plus bas et l'absence de dyslipidémie. L'hypercatabolisme est associé à une majoration de la dégradation d'ATP est donc à une augmentation de la production d'acide urique.

<u>Tableau 16</u> :
a. Uricémie et facteurs de risque cardiovasculaire

	Moyenne Uricémie (µmol/l)
Uricémie moyenne totale	451.3 +/- 143 µmol/l
SEXE	
- Hommes	463 +/- 139 µmol/l
- Femmes	405 +/- 156 µmol/l
HTA	
- Oui	461 +/- 150 µmol/l
- Non	441 +/- 135 µmol/l
DIABETE	
- Oui	471 +/- 152 µmol/l
- Non	443 +/- 139 µmol/l
DYSLIPIDEMIE	
- Oui	425 +/- 148 µmol/l
- Non	466 +/- 140 µmol/l
TABAC	
- Oui	470.5 +/- 109 µmol/l
- Non	427 +/- 139 µmol/l
IMC	
- <18.5	518 +/- 164 µmol/l
- 18.5< IMC <25	450 +/- 154 µmol/l
- 25< IMC <30	451 +/- 127 µmol/l
- IMC >30	424 +/- 132 µmol/l

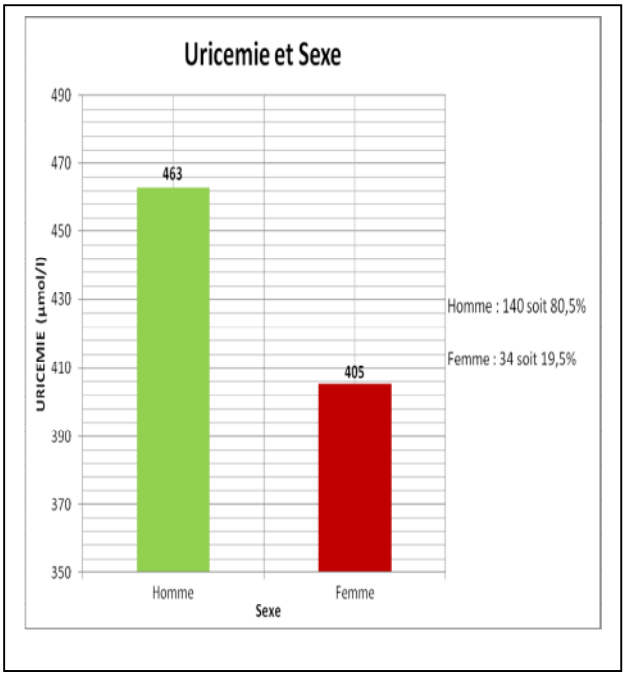
b. Comparaison de l'uricémie en fonction des facteurs de risques cardiovasculaires

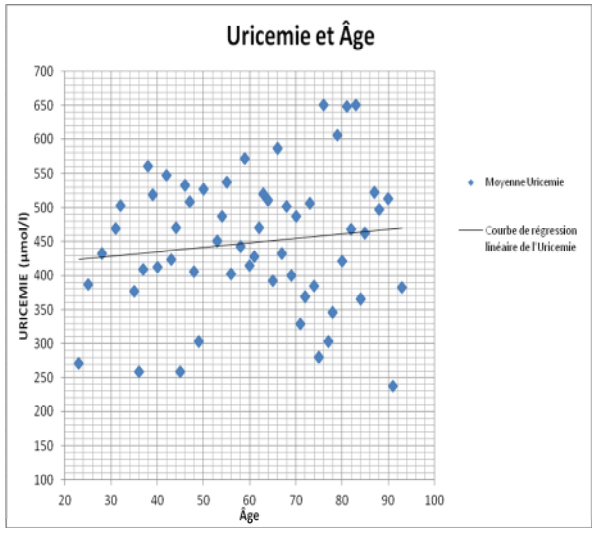
	Oui	Non	p
Hommes	463	405	0,03
HTA	461	441	0,3
Diabète	471	443	0,2
Dyslipidémie	425	466	0,07
Tabac	470	427	0,07

Tableau 17 : IMC de la population

IMC	Nombres patients (%)
<18.5	6 (3.75%)
18.5<IMC<25	82 (51.2%)
25<IMC<30	51 (31.8%)
>30	21 (13.1%)

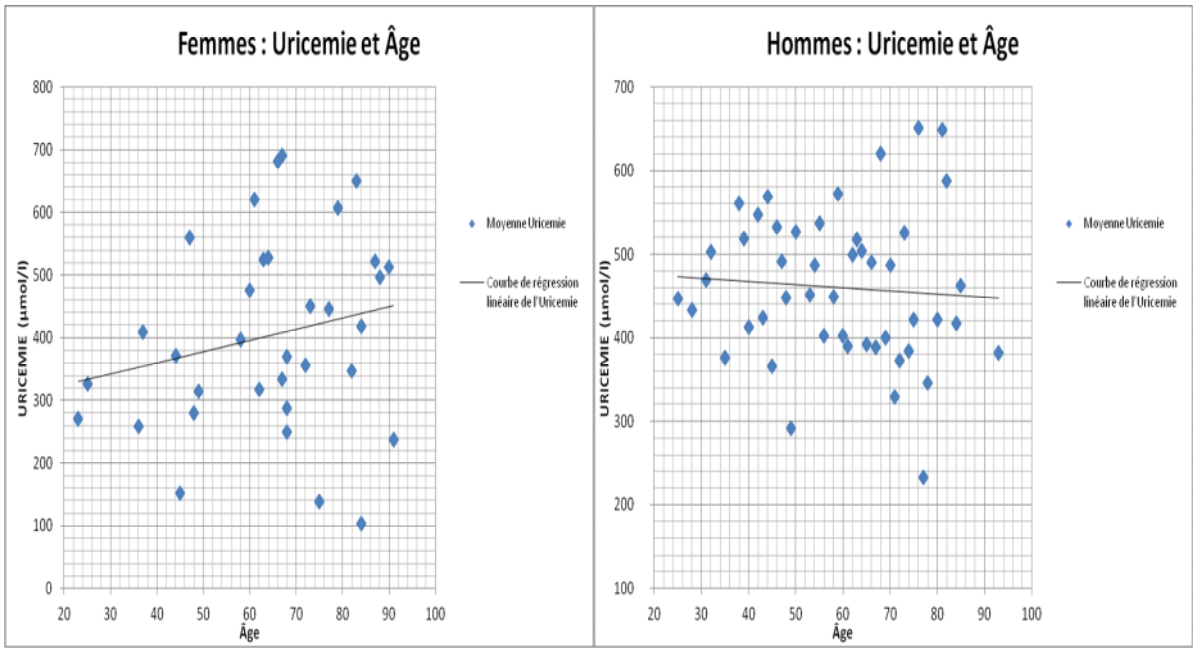
Figure 21 : Relation entre l'uricémie et les facteurs de risques cardiovasculaire



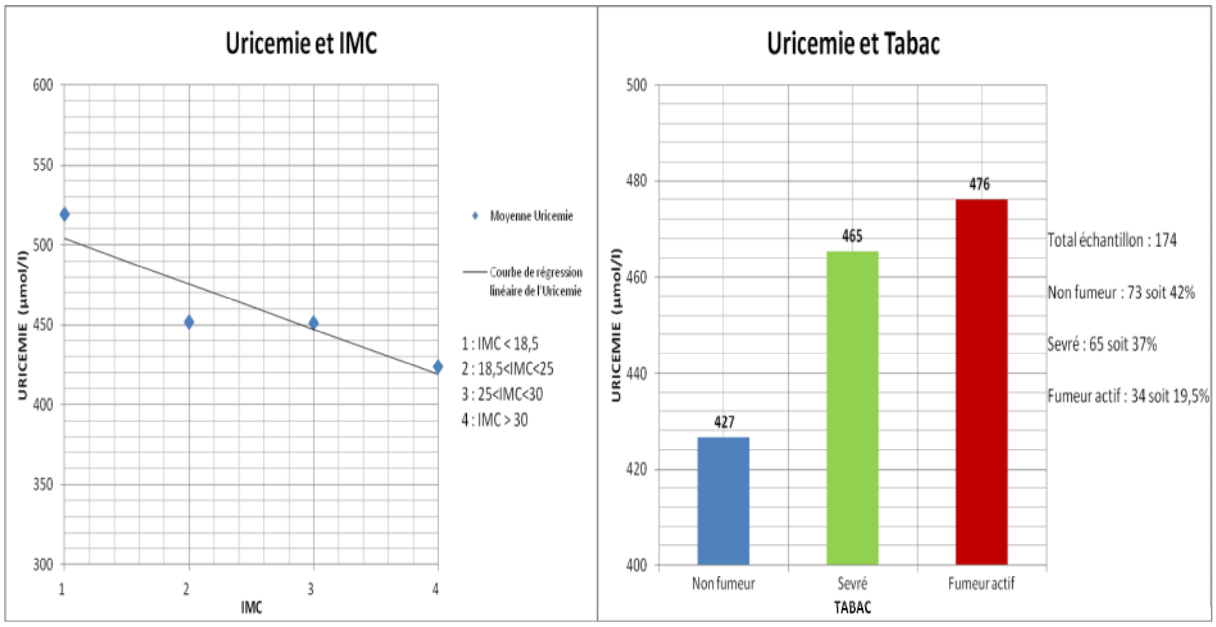


L'uricémie est plus élevée chez les hommes comparativement aux femmes, p 0.03.
Il n'y a pas d'association de l'uricémie avec l'âge, coefficient corrélation 0.12.

Suite figure 21 :

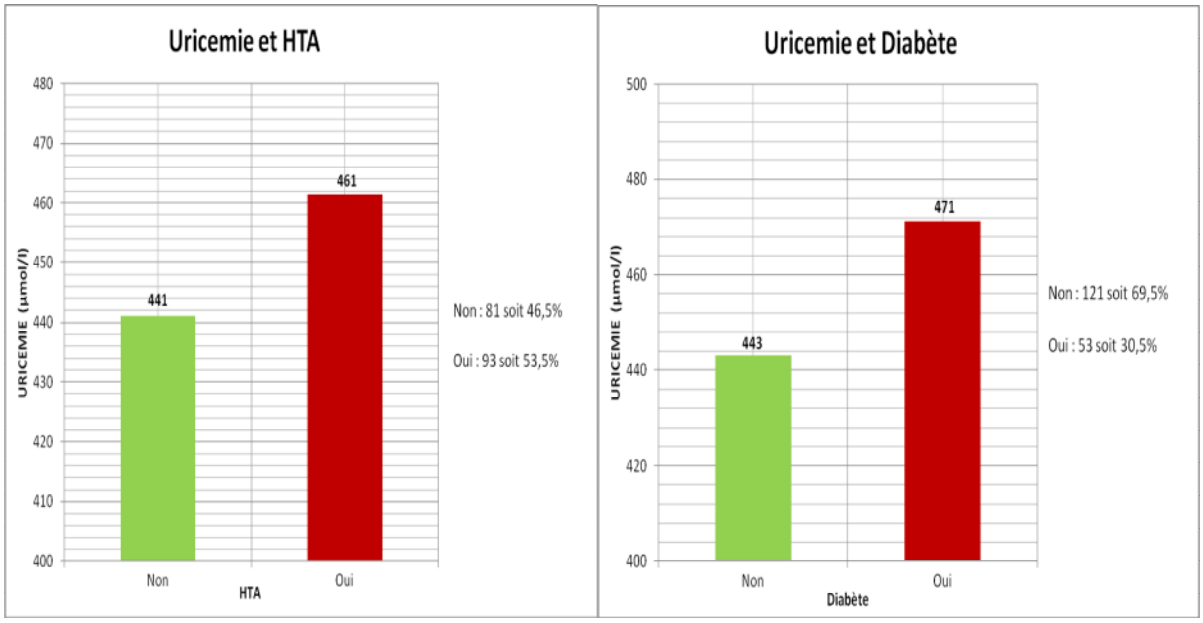


Il existe une faible corrélation de l'uricémie en fonction de l'âge chez les femmes mais pas chez les hommes (coefficient corrélation respectivement à 0.21 et -0.07).

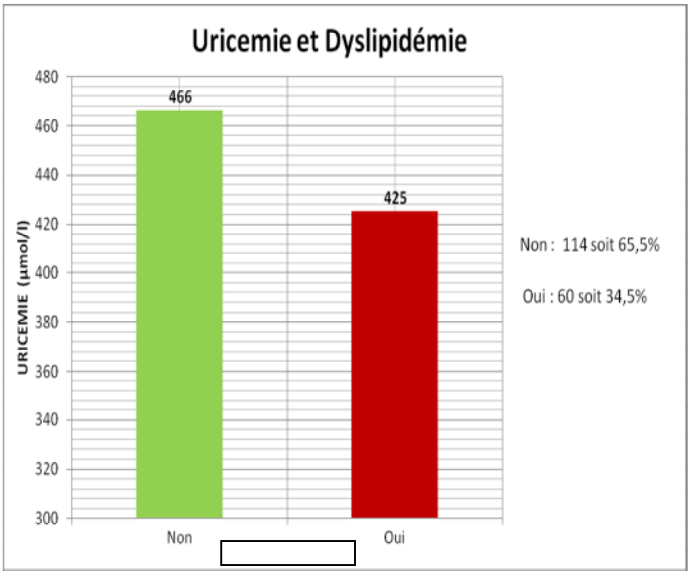


On retrouve une forte corrélation négative de l'uricémie avec l'IMC, coeff corrélation -0.9.
Il y a une tendance à une uricémie plus élevée en présence d'un tabagisme actif comparé au sujets non fumeurs, p 0.07.

Suite figure 21 :



On constate une tendance à une uricémie plus élevée en présence d'un diabéte en comparaison à l'absence de diabéte, p 0.2.
Il en est de même en présence d'une HTA en comparaison à l'absence d'HTA, p 0.3.



L'absence de dyslipidémie est associée à une uricémie plus élevée comparativement à la présence d'une dyslipidémie, p 0.07.

Uricémie et NYHA

Les patients en stade NHYA III ou IV présentent une uricémie plus haute comparée aux patients en classe II (p 0.1) et en classe I (p 0.003) de la NYHA.
En présence d'une hyperuricémie, les patients sont majoritairement en classe NYHA II (32% des patients hyperuricémiques).

Tableau 18 :

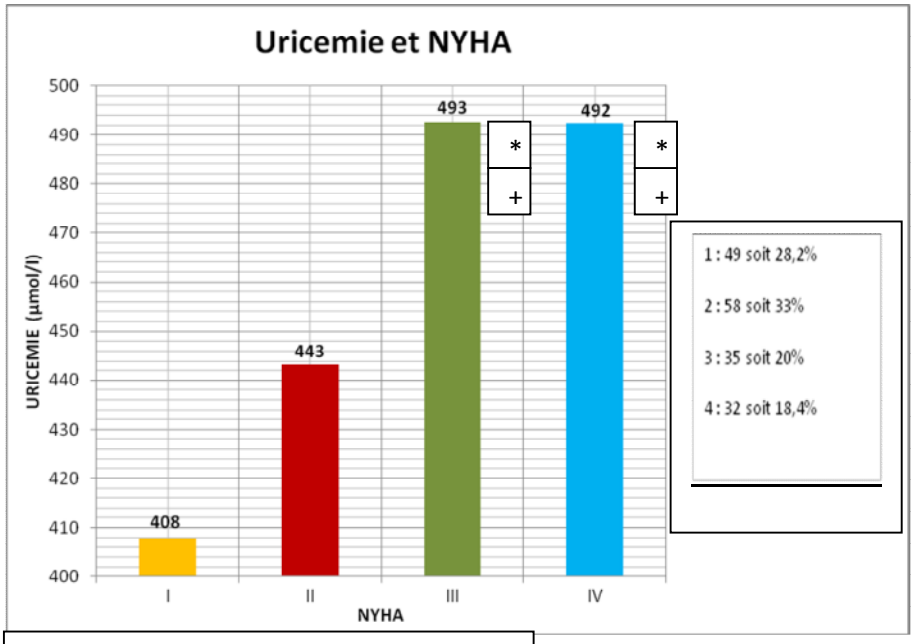
a. Classe NYHA

NYHA	Moyenne URICEMIE
I	408 +/- 106 µmol/l
II	443 +/- 144 µmol/l
III	492+/- 148 µmol/l
IV	492+/- 169 µmol/l

b.Comparaison de l'uricémie en fonction de la classe NYHA

NYHA1	NYHA2	p 0,1
NYHA1	NYHA3	p 0,003
NYHA1	NYHA4	p 0,003

Figure 22 : Relation entre l'uricémie et la NYHA



*r/r NYHA I, p 0.003, + r/r NYHA II, p 0.1

Uricémie et acuité/chronicité de l'insuffisance cardiaque

Les patients présentant une insuffisance cardiaque aigue présentent une uricémie plus importante que ceux en insuffisance cardiaque chronique (p 0.1).

Tableau 19 :

a. Répartition de la population en fonction de l'acuité/chronicité de l'insuffisance cardiaque

IC	Nombres patients (%)	URICEMIE
ICA	53 (30.5%)	484 +/- 156 µmol/l
ICC	121 (69.5%)	437 +/- 138 µmol/l

b.Comparaison de l'uricémie en fonction de l'acuité/chronicité de l'insuffisance cardiaque

	ICA	ICC	p
Uricémie	484	437	0,1

Uricémie et paramètres d'effort

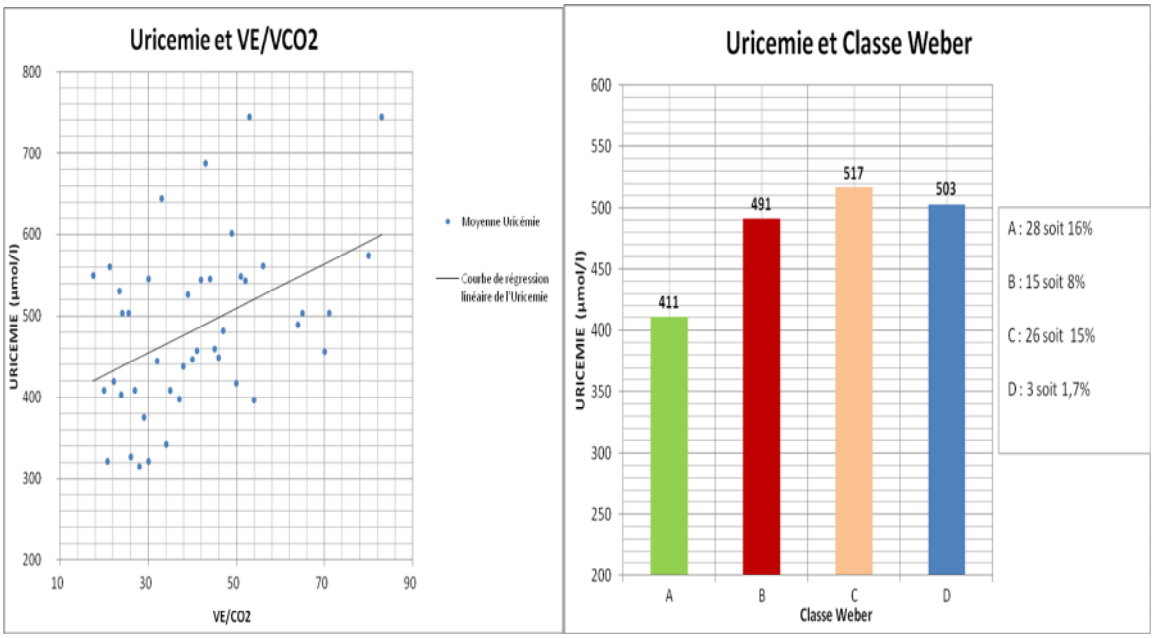
On retrouve dans cette population, une corrélation de l'uricémie avec les paramètres d'efforts. Plus la pente VE/VCO2 augmente, plus l'uricémie est élevée (coefficient corrélation 0.44), de même les patients présentant une pente VE/VCO2 supérieur à 40 présentent une uricémie significativement plus élevée que les patients avec une pente VE/VCO2 inférieure à 40 (p 0.0014). La prévalence de l'hyperuricémie est 2 fois plus importante lorsque la pente VE/VCO2 est supérieure à 40 que si la pente VE/VCO2 est inférieure à 40.

Concernant la classe de Weber, les patients en classe A présentent une uricémie plus basse comparativement aux patients en classe B (p 0.02), en classe C (p 0.008) et en classe D (p 0.1) En présence d'une hyperuricémie, les patients sont majoritairement en classe C de Weber (45% des patients hyperuricémiques).

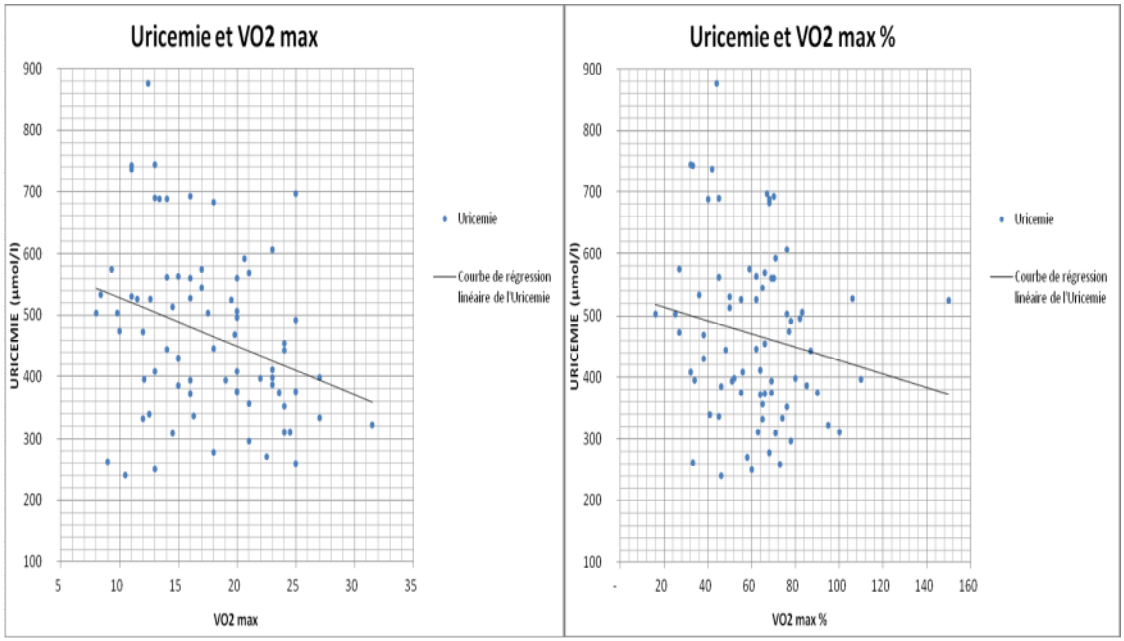
La corrélation de l'uricémie avec la VO2 max est présente mais plus faible avec un coefficient de corrélation négatif à 0.3.

Donc, plus la VO2max est basse et plus l'uricémie est élevée.

<u>Figure 23 :</u> Relation entre l'uricémie et les paramètres d'effort



On retrouve une association entre l'uricémie et la pente VE/VCO2, coeff corrélation 0.44
L'uricémie est plus élevée pour les patients en classe B (p 0.02), en classe C (p 0.008) et en classe D (p 0.1) comparativement aux patients en classe A.



Il y a une faible corrélation entre l'uricémie et la VO2 max, coefficient corrélation -0.3.

2. Biologiques

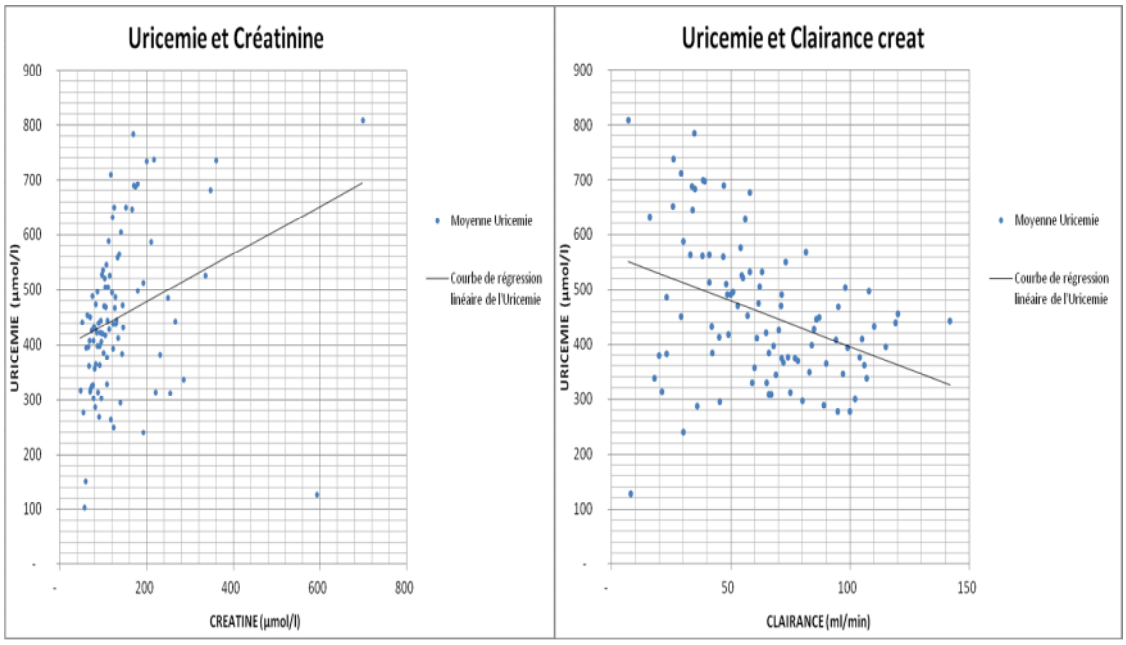
L'uricémie est corrélée positivement avec la créatinine et négativement avec la clairance de la créatinine avec des coefficients de corrélations respectifs de 0.3 et -0.4. Ceci est expliqué par le fait que l'insuffisance rénale est une des causes d'hyperuricémie.
On constate également qu'il y a une corrélation positive de l'uricémie avec les triglycérides et une corrélation négative de l'uricémie avec le HDL-C (coefficients de corrélations respectifs à 0.5 et -0.5).
Ceci est le reflet de l'association uricémie-syndrome métabolique avec hypertriglycéridémie.
Par ailleurs, on retrouve une faible corrélation de l'uricémie avec l'hémoglobine (coefficient corrélation 0.23) avec une courbe en U ainsi qu'avec le fer sérique (coefficient corrélation 0.22).
On ne retrouve pas de corrélation de l'uricémie avec le LDL-C (coefficient corrélation 0.004). Ceci peut être expliquée par une moyenne de LDL-C basse dans la population à 0.98g/l.
Cependant, l'analyse en sous-groupe en fonction du taux de LDL-C met en évidence une uricémie plus élevée lorsque le LDL-C est bas (cf. tableau.20).

<u>Tableau 20 :</u> Uricémie et LDL-C

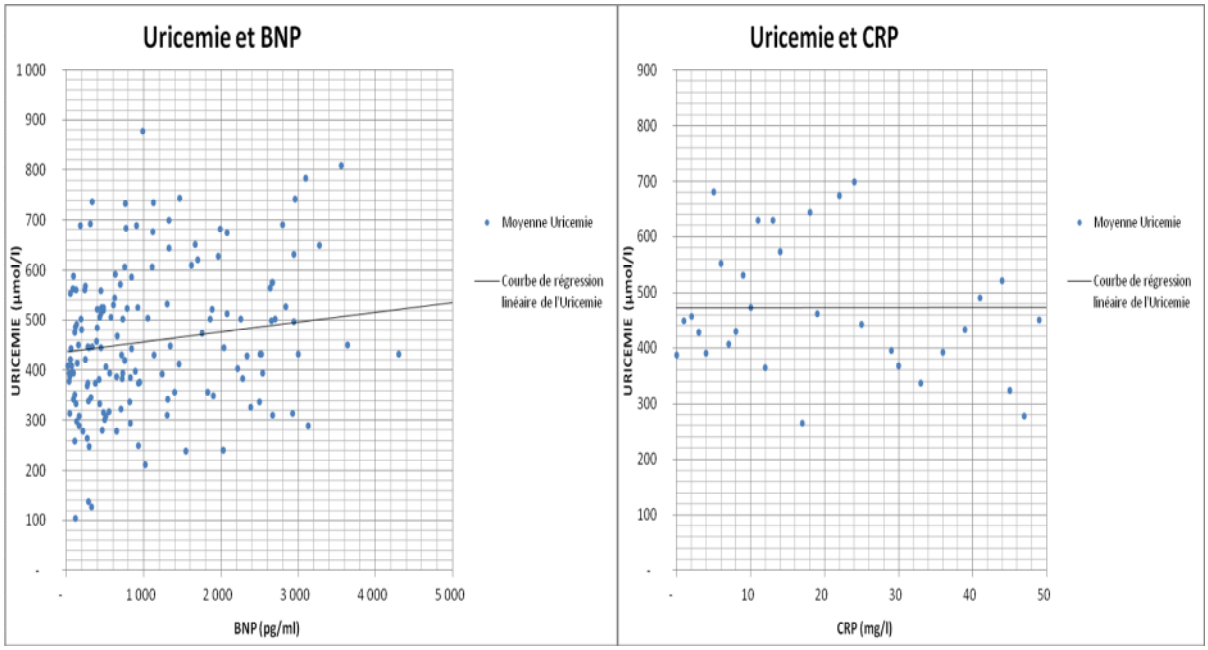
LDL-C	Uricémie moyenne	Nombres patients (%)
<1.5g/l	437.8µmol/l	124 (90%)
>1.5g/l	426µmol/l	13 (9.5%)
<1.2g/l	442.4µmol/l	103 (74.6%)
>1.2g/l	419µmol/l	35 (14.5%)
<1g/l	447µmol/l	81 (58.7%)
>1g/l	421.7µmol/l	57 (41.3%)

Par contre, on ne retrouve pas de corrélation de l'uricémie avec le BNP (coefficient corrélation 0.17) ni avec la CRP et le fibrinogène (coefficient corrélation 0.011 et -0.001 respectivement).

<u>Figure 24</u> : Relation entre l'uricémie et les paramètres biologiques

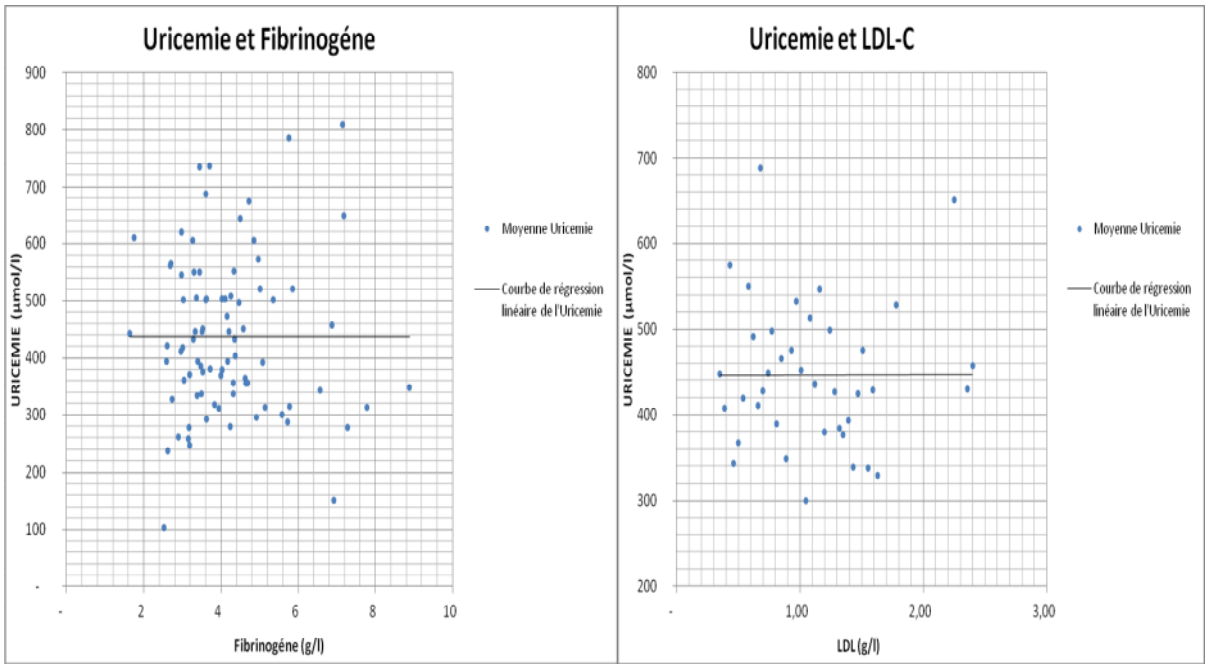


On retrouve une corrélation positive de l'uricémie avec la créatinine, coeff corrélation 0.3. De même, il y a une corrélation négative de l'uricémie avec la clairance de la créatinine, coef corrélation -0.4.

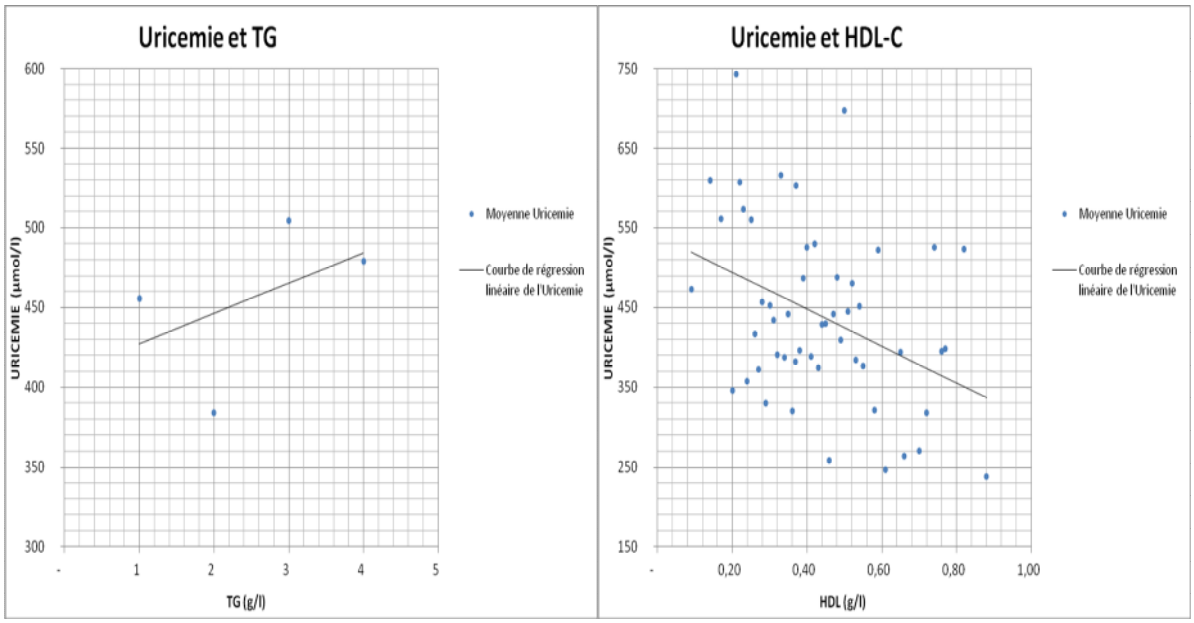


On ne retrouve pas de corrélation de l'uricémie avec le BNP (coefficient corrélation 0.17), ni avec la CRP (coefficient corrélation 0.011).

Suite figure 24 :

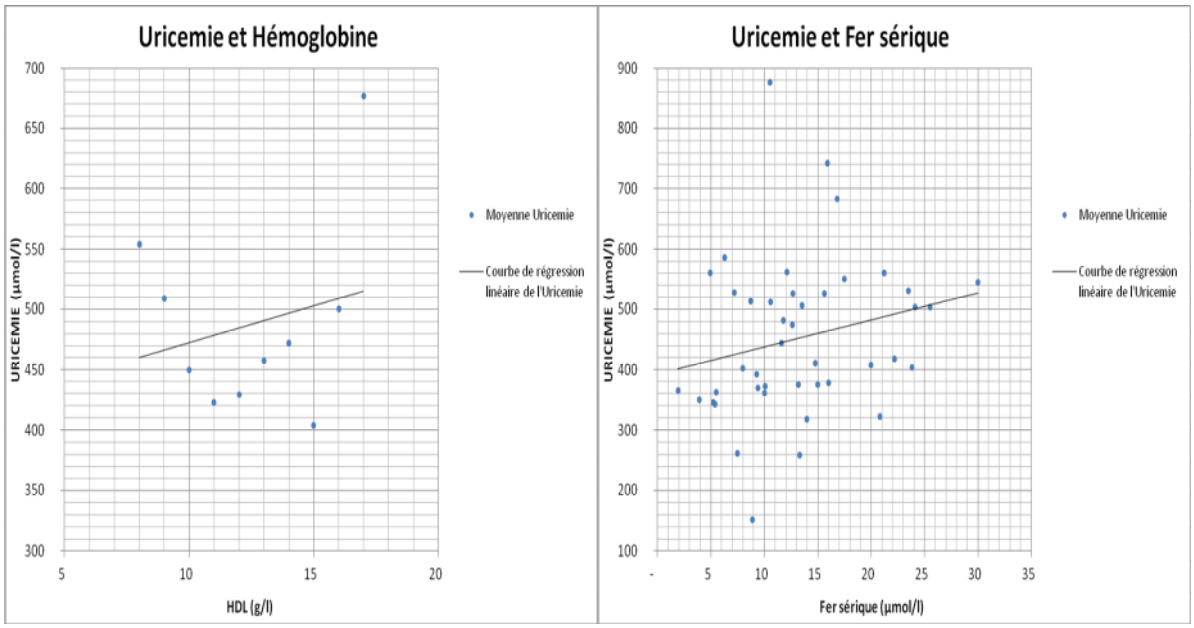


Il n'y a pas de corrélation de l'uricémie avec le fibrinogéne et avec le LDL-C, coefficient corrélation de -0.001 et 0.004 respectivement.



On retrouve une corrélation de l'uricémie avec les triglycérides et le HDL-C, coefficient corrélation de 0.5 et -0.5 respectivement.

Suite figure 24 :



Il y a une faible corrélation de l'uricémie avec l'hémoglobine, coefficient corrélation 0.23 avec une courbe en U ainsi qu'avec le fer sérique, coefficient corrélation 0.22.

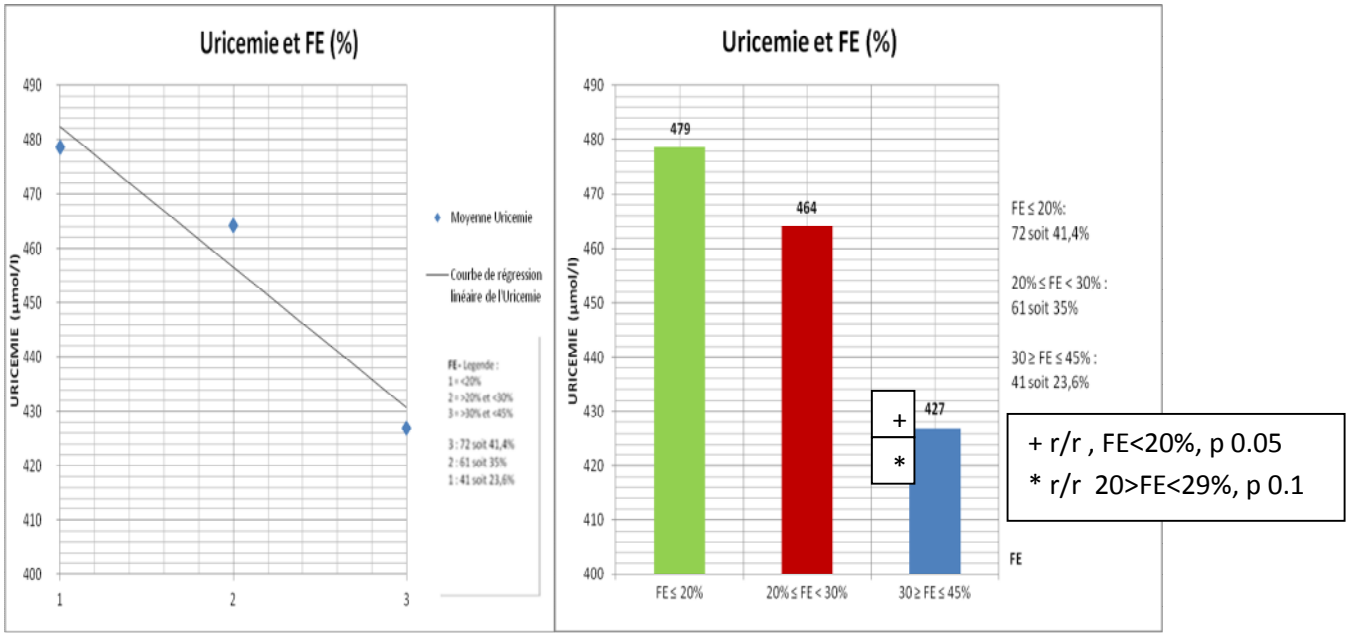
3. Echographique

Uricémie et FEVG

Concernant la FEVG, il existe une corrélation négative forte avec l'uricémie (coefficient de corrélation à -0.97). Il y a une différence significative du taux d'uricémie en fonction de la FEVG, notamment entre les sujets avec une 20>FEVG<29% et les sujets avec une 30>FEVG<45% (p 0.1), et surtout entre les sujets avec une FEVG<20% et les sujets avec une 30>FEVG<45% (p 0.05).

On peut supposer, que plus la dysfonction VG est importante et plus il y a une suractivation de la XO (reflétée indirectement par l'hyperuricémie) avec une production accru de radicaux libres à l'origine de leurs effets délétères sur le cœur.

<u>Figure 25</u> : Relation entre l'uricémie et la FEVG



On met en évidence une forte corrélation négative entre l'uricémie et la FEVG, coefficient corrélation - 0.97.

<u>Tableau 21 :</u> Uricémie et FE

FE	Moyenne URICEMIE
<20%	475 +/- 142 µmol/l
20<FE<30%	463 +/- 151 µmol/l
30<FE<45%	424 +/- 135µmol/l

Uricémie et paramètres échocardiographiques (ETT)

Dans cette étude, l'uricémie est plus élevée en présence d'une dilatation ventriculaire gauche (p 0.05). Il n'y a pas de différence d'uricémie concernant la présence ou l'absence d'une hypertrophie ventriculaire gauche. Il en est de même en présence de trouble de la relaxation. Par ailleurs, l'hyperuricémie est associée à la présence d'une dilatation ventriculaire gauche (76% des patients hyperuricémiques).

Par contre, on ne retrouve pas de relation entre l'uricémie et la présence d'une HTAP.

Tableau 22 :

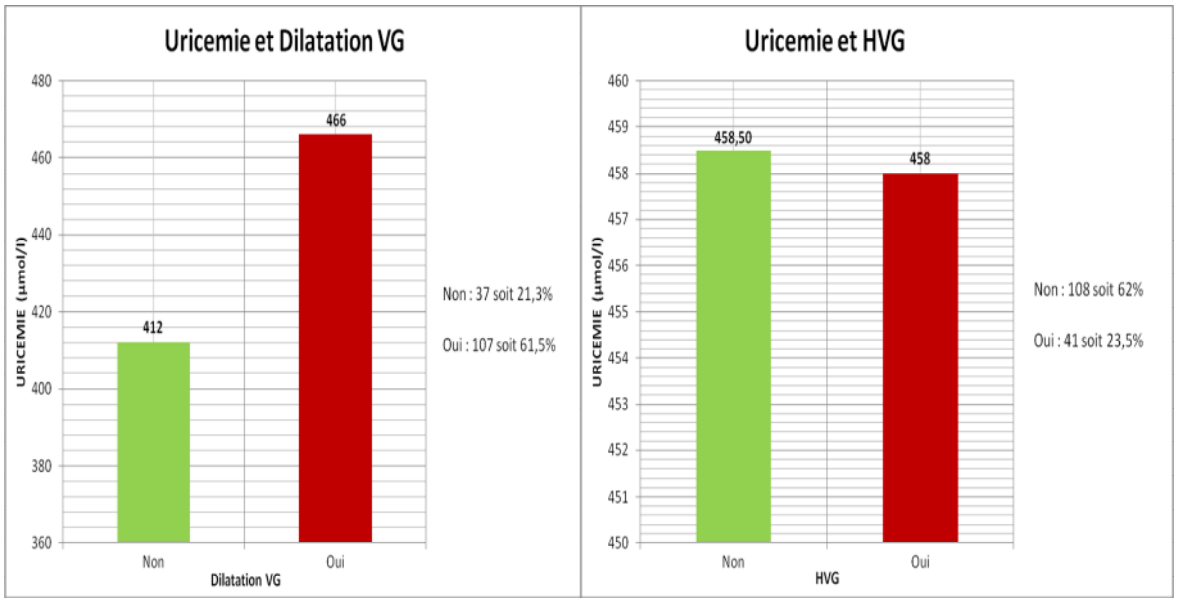
a. Uricémie et paramètres ETT

Données ETT	Moyenne URICEMIE
Dilatation VG :	
➔ Oui	466 +/- 157 µmol/l
➔ Non	412 +/- 103 µmol/l
HVG :	
➔ Oui	458µmol/l
➔ Non	458µmol/l
Dysfonction systolique VD	
➔ Oui	444µmol/l
➔ Non	500µmol/l
Trouble de la relaxation :	
➔ Oui	460µmol/l
➔ Non	426µmol/l

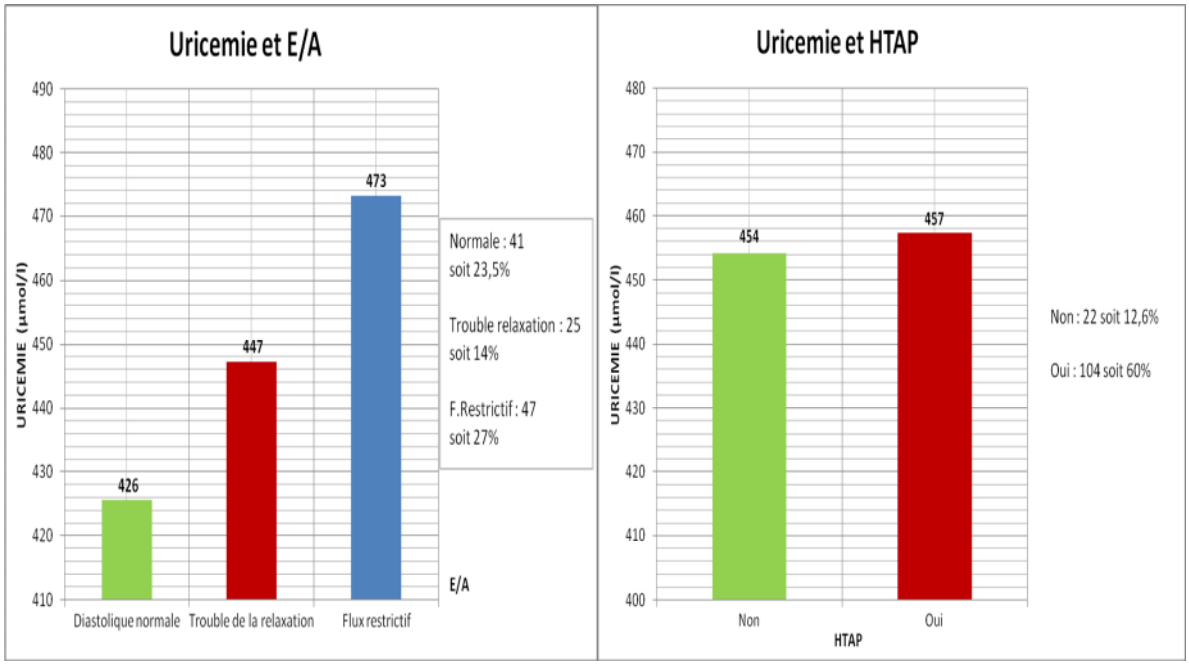
b.Comparaison de l'uricémie en fonction des paramètres ETT

	Oui	Non	p
Dilatation VG	466	412	0,05
HVG	458	458	non significatif
Trouble de la relaxation	460	426	0,1

<u>Figure 26</u> : Relation entre l'uricémie et les paramètres ETT



L'uricémie est plus élevée en présence d'une dilatation VG comparativement à l'absence de dilatation VG, p 0.05.
Il n'y a pas de différence de l'uricémie en présence ou en l'absence d'une HVG.



On retrouve une tendance à l'hyperuricémie en présence de trouble de la relaxation et surtout lorsque le flux est restrictif comparé à un flux diastolique normal, p 0.1.
On ne retrouve pas de relation de l'uricémie avec l'HTAP.

4. Thérapeutiques

Uricémie et thérapeutique

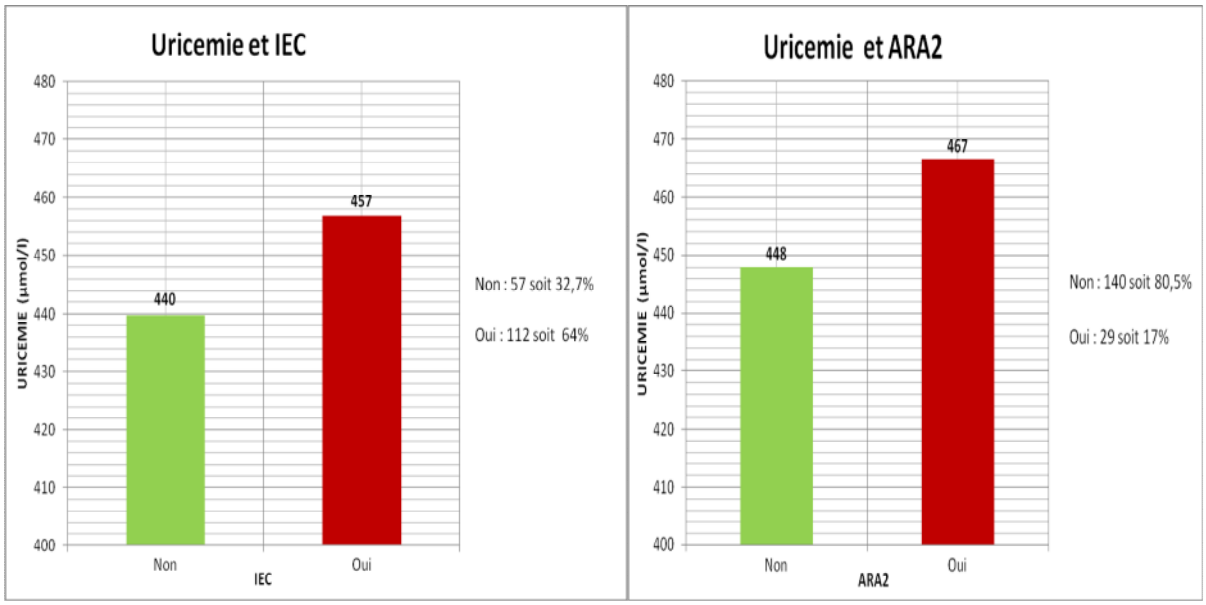
On constate qu'il n'y a pas d'association entre l'uricémie et l'absence ou la présence d'un traitement par IEC, ARA2 ou inhibiteur calcique.
On remarque une tendance à une hyperuricémie plus importante sous BBloquant.
Les patients sous diurétiques ont une uricémie plus élevée, p <0.0001.
L'uricémie est plus basse (différence non significative) sous allopurinol, p 0.2.
Les patients présentant un DAI ou en réadaptation présentent une hyperuricémie (p 0.002 et p 0.07 respectivement) plus importante, reflet indirect de la gravité de la cardiopathie. La FE moyenne des patients avec un DAI est à 22.3% et celle des patients en réadaptation cardiaque est à 24.1%.
En présence d'un traitement par statine, l'uricémie est plus basse mais de façon non significative (p 0.3).
On met en évidence 2 profils de patients :

- ➔ Les patients sous statines ont un IMC plus élevé comparés aux patients sans statines, respectivement 26.2 et 24.2. L'hyperuricémie chez ces patients peut être le reflet d'un syndrome métabolique.
- ➔ Les patients sans statines avec un IMC plus faible peuvent correspondre aux patients insuffisants cardiaques sévères cachectiques avec état catabolique plus important.

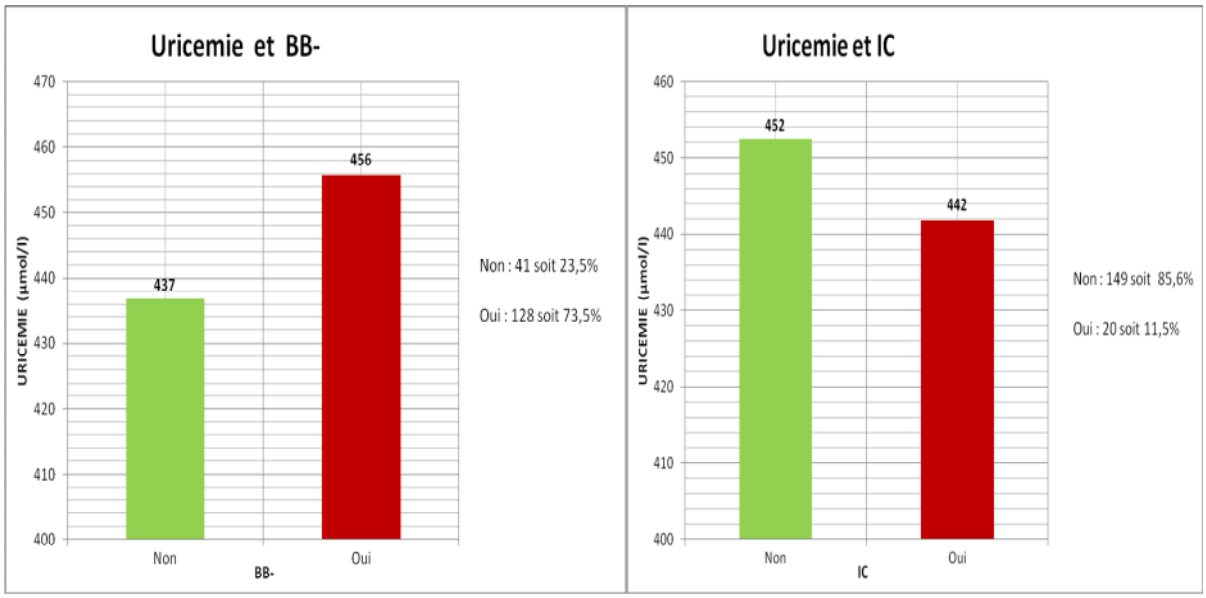
Tableau 23 : Relation entre l'uricémie, le LDL-C et le traitement par statines

	Non traité par statines	**Traité par statines**
Uricémie moyenne	462µmol/l	443µmol/l
LDL-C	1.09mmol/l	0.89mmol/l
IMC	24.2	26.2

<u>Figure 27 :</u> Relation entre l'uricémie et les traitements de l'insuffisance cardiaque

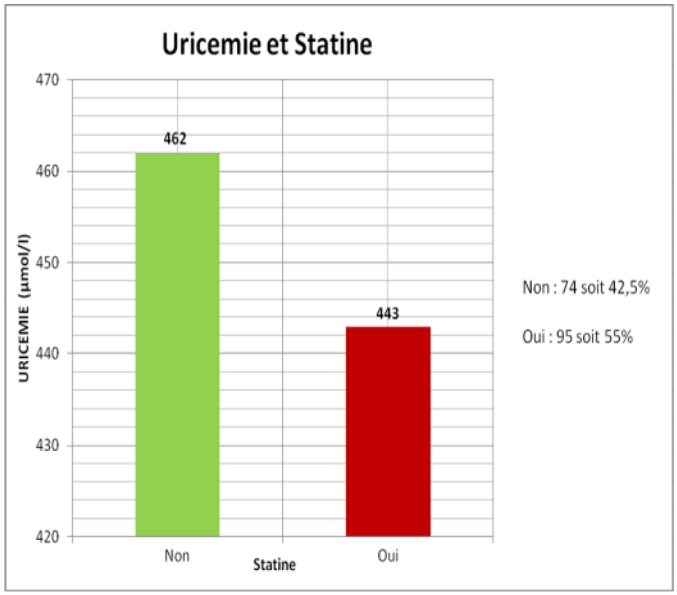


Il n'y a pas d'association de l'uricémie et la présence ou l'absence d'un traitement par IEC ou ARA2.

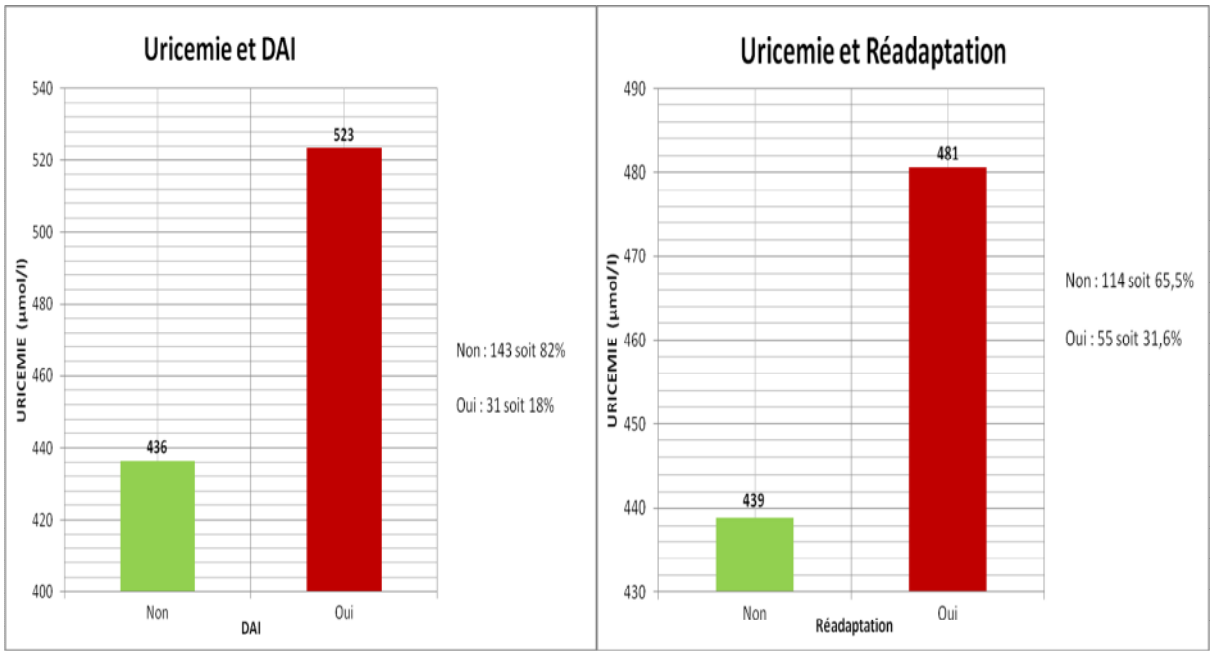


On retrouve une tendance à une uricémie plus élevée chez les patients sous BB- comparés aux patients sans BB-
Il n'y a pas de différence de l'uricémie en fonction de la présence ou de l'absence d'un traitement par inhibiteur calcique.

Suite figure 27 :



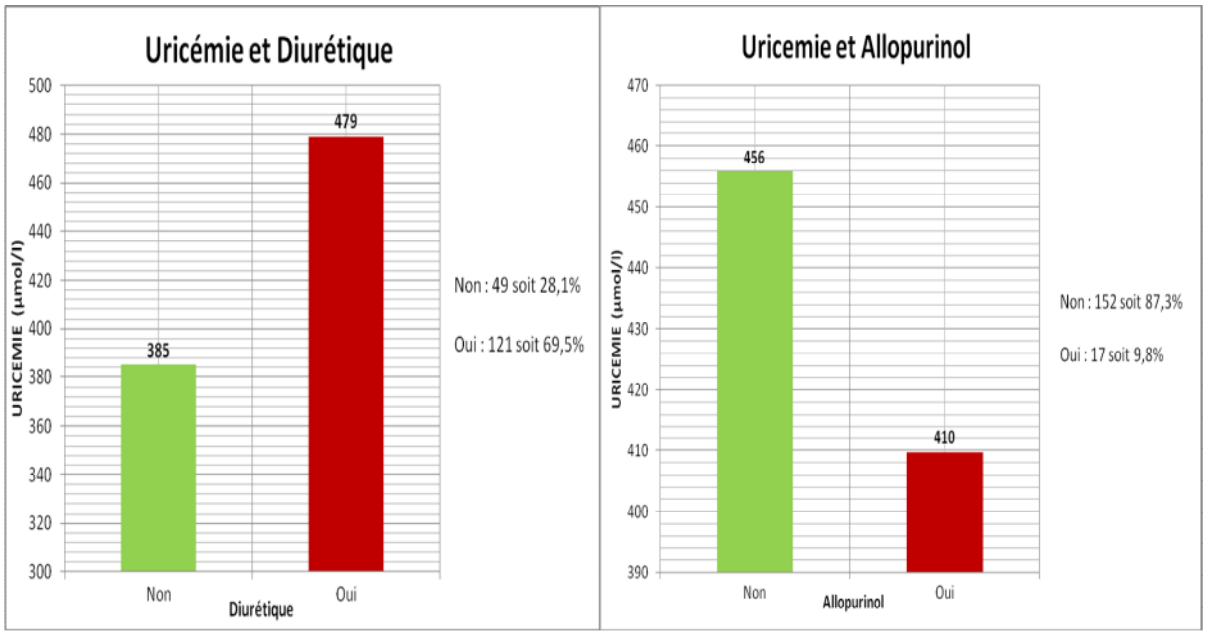
On constate une tendance à une uricémie plus basse en présence d'un traitement par statine en comparaison à l'absence de traitement par statine, p 0.3.



L'uricémie est plus élevée chez les patients présentant un DAI comparé aux patients sans DAI, p 0.002

Il en est de même chez les patients en réadaptation comparé aux patients non réadaptés, p 0.07

Suite figure 27 :



Les patients sous diurétiques ont une uricémie plus élevée, p <0.0001
L'uricémie est plus basse sous allopurinol, p 0.2

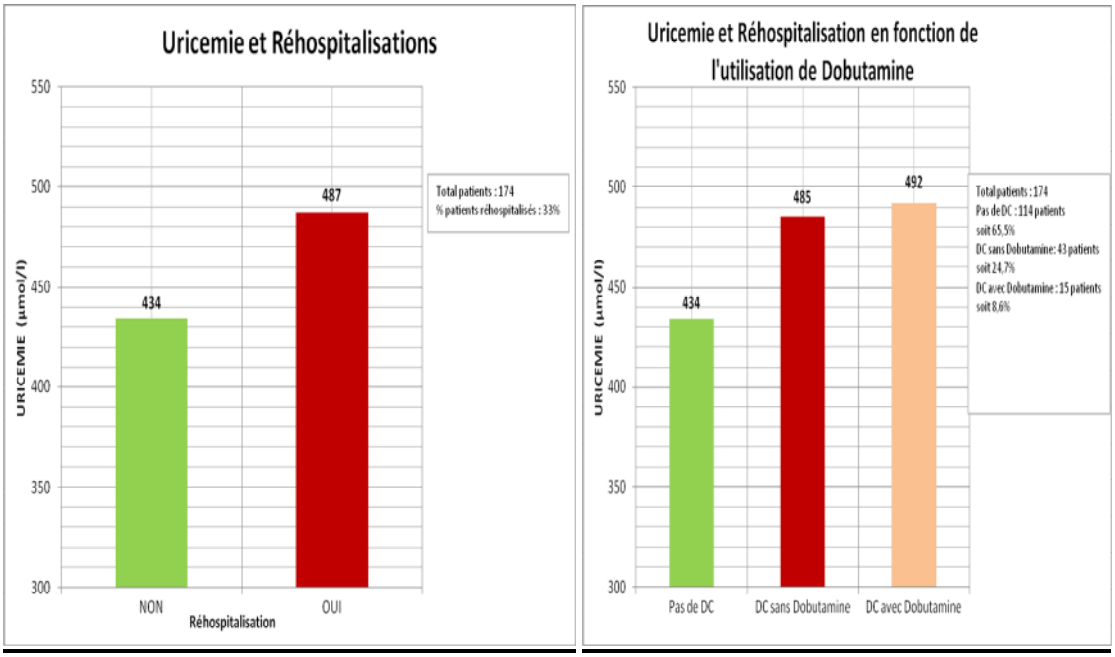
5. Pronostic : mortalité et réhospitalisation

Uricémie et réhospitalisation pour insuffisance cardiaque

Entre 2010 et décembre 2013, 34% des patients (58 patients) sont réhospitalisés pour décompensation cardiaque. Au total, on comptabilise sur le centre 112 réhospitalisations pour décompensation cardiaque soit une moyenne de 1.9 réhospitalisations par patients.
Par ailleurs, 43% des patients réhospitalisés pour décompensation cardiaque ont présenté un bas débit/choc cardiogénique.

La moyenne d'uricémie est significativement plus élevée chez les patients réhospitalisés pour décompensation cardiaque en comparaison aux patients non réhospitalisés (p 0.02) avec respectivement une moyenne d'uricémie à 487µmol/l (8.1mg/dl) contre 434µmol/l (7.2mg/dl) (cf. figure 28).
De plus, on constate une augmentation du risque de réhospitalisations lorsque l'uricémie est supérieure à 420µmol/l (p <0.0001, RR 1.6, cf. tableau 24. a et b)
De même, on comptabilise 2 fois plus de nombres de réhospitalisations chez les patients avec une uricémie supérieur à 420µmol/l, cf. tableau 24.a.
On ne note pas de différence d'uricémie entre les patients réhospitalisés pour décompensation cardiaque en fonction de la nécessité d'utilisation de dobutamine (cf. figure 28).

<u>Figure 28 :</u> Relation entre l'uricémie et les réhospitalisations pour décompensation cardiaque (DC)



Les patients réhospitalisées pour décompensation cardiaque ont une uricémie plus élevées comparativement au patients non réhospitalisés, p 0.02

Il n'y a pas de différence d'uricémie entre les patients réhospitalisés et nécessitant l'utilisation de dobutamine comparés aux patients ne nécesitant pas l'utilisation de dobutamine.

<u>Tableau 24 :</u> Réhospitalisations (RéHP) en fonction de l'uricémie

a.

Uricémie	Nombres patients	Nombres de patients réhospitalisés	% RéHP	Nombres de réhospitalisations
< 420	80	20	25%	36
≥ 420	92	38	41%	76
Total	**172**	**58**	**34%**	**112**

b.

Uricémie	Nombres patients	Nombres de patients réhospitalisés	% RéHP
< 420	80	20	25%
420≤U<480	22	10	43%
≥480	70	28	40%
Total	**172**	**58**	**34%**

c.

	Uricémie < 420	Uricémie ≥ 420	p	RR
Réhospitalisations	20	38	<0,0001	1,6

Uricémie et mortalité intra-hospitalière

Entre 2010 et décembre 2013, on compte 6.32% de décès intra-hospitalier soit 11 patients au total, dont 4 arrêts cardio-respiratoires, 6 chocs cardiogéniques et 1 choc hémorragique.
On met en évidence une augmentation de la mortalité lorsque l'uricémie est supérieur à 420µmol/l soit 7 mg/dl (p 0.02, RR 1.6).

Figure 29 : Relation entre l'uricémie et la mortalité intra-hospitalière

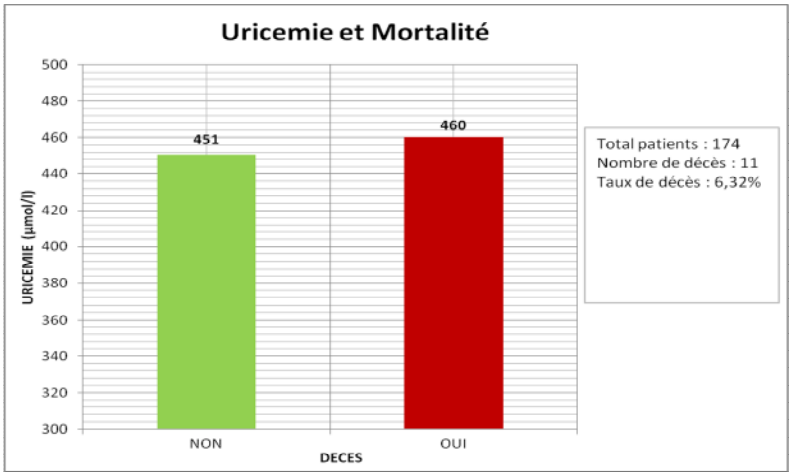


Tableau 25 : Mortalité en fonction du taux d'uricémie

a.

Uricémie	Nombre patient	Nombre décès	% décès	Moyenne d'Uricémie de la sélection
< 420	81	4	5%	330
≥ 420	93	7	8%	556
Total	**174**	**11**	**6%**	**451**

b.

	Uricémie < 420	Uricémie ≥ 420	p	RR
Mortalité	4	7	0,02	1,6

D. Evolution de l'uricémie sous diurétique

Afin d'évaluer l'interaction entre les diurétiques et l'uricémie, il est important de comprendre le mode d'action des diurétiques.

Plus de 99% du sodium filtré est réabsorbé dont 65% au niveau du tube proximal, 25% au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, 7% au niveau du segment cortical et 3 % au niveau du tube distal.

Les diurétiques de l'anse (furosémide) agissent au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé alors que les diurétiques thiazidique agissent au niveau du segment cortical de dilution. Ils inhibent la réabsorption de sodium. A noter, qu'il s'en suit une réabsorption plus importante du sodium dans le tube distal, en raison d'une quantité plus importante de sodium y arrivant.

La contraction volémique induite par les diurétiques est à l'origine d'un hyperaldostéronisme secondaire ayant pour conséquence une majoration de la réabsorption de NaCl. Hors les urates suivant le cheminement du NaCl, il s'ensuit une hyperuricémie.

Les diurétiques induisent en partie une hyperuricémie par le biais de la contraction volémique.

Quel rôle jouent les diurétiques dans l'hyperuricémie associée à l'insuffisance cardiaque ?

Pour essayer de répondre à cette question, nous avons évalués les variations de l'uricémie chez 20 patients présentant une FEVG basse hospitalisés pour insuffisance cardiaque aigue Un dosage d'uricémie a été réalisé à l'entrée puis après traitement de l'insuffisance cardiaque par des diurétiques.

La durée moyenne entre 2 mesures d'uricémie est de 7,4 jours.

On note une amélioration clinique (jugé sur la symptomatologie, dyspnée, oxygénorequérance, signe de surcharge droit et gauche) chez 90% des patients (soit 18 patients) alors que 10% des patients se dégradent (soit 2 patients).

Alors que l'on s'attendrait à une augmentation de l'uricémie sous diurétique, on met en évidence une variation moyenne négative de – 8% de l'uricémie (cf. tableau 26).

Par ailleurs, le BNP ou NT pro-BNP varient plus fortement avec un taux de variation moyen négatif de -47% (cf. tableau 26).

En fonction de l'évolution des patients, parmi ceux dont l'état s'améliore, la variation moyenne de l'uricémie est négative à -10% contre une variation moyenne positive de +57% chez les patients s'aggravants (cf. tableau 27).

La diminution de l'uricémie est liée en partie à la diminution de la réabsorption du sodium et des urates qui est accentuée par l'utilisation des diurétiques chez des patients hypervolémique.

L'impact des diurétiques sur l'uricémie ne peut s'expliquer totalement par les variations de volémie.

En effet, on observe une augmentation de l'uricémie sous diurétiques chez les patients s'aggravant et présentant un état d'hypervolémie avec congestion vasculaire persistante. On

peut supposer, que dans ce cas, l'hyperuricémie est probablement liée à une suractivation persistante et importante de la XO (lié à l'absence d'amélioration des patients) avec possiblement une inhibition de la réabsorption des urates qui peut être dépassée.
De même, on peut supposer que la diminution de l'uricémie chez les patients s'améliorant n'est pas uniquement liée aux variations de volémie mais que l'activité de la XO diminue avec l'amélioration des patients.

Tableau 26 : Evolution de l'uricémie sous diurétiques

Nombres patients	20 patients
FE moyenne	28.6%
Créât moyenne	124.4µmol/l
Uricémie moyenne 1 Uricémie moyenne 2	563.2µmol/l 531.6µmol/l
Ecart moyen entre les 2 mesures	7.4 jours
Variation moyenne uricémie	-8%
Variation moyenne NTBNP/BNP	-47%

Tableau 27 : Evolution de l'uricémie sous diurétiques en fonction de l'évolution clinique des patients

	Patients s'améliorant	**Patients s'aggravant**
% patients	90%	10%
Uricémie moyenne 1	583.7µmol/l	389µmol/l
Uricémie moyenne 2	522.2µmol/l	612µmol/l
Variation moyenne	-10%	57%
Ecart moyen	7.6 jours	5.5 jours
FE moyenne	29.3%	22.5%
Créât moyenne	126.9µmol/l	104µmol/l

Une étude (65) évaluant l'impact de l'état de l'insuffisance cardiaque (compensé ou décompensé) et de l'utilisation de diurétiques (initiation ou arrêt) sur l'uricémie (chez des hommes à haut risque cardiovasculaire) a montré que le taux d'uricémie est :

- ➔ 67% plus élevé en cas de décompensation qu'en cas d'une stabilité ;
- ➔ 79% plus bas en cas d'amélioration qu'en cas d'une stabilité ;
- ➔ 3 fois plus élevé en cas de majoration des diurétiques qu'en cas de non modification de dose ;
- ➔ 61% plus bas en cas d'arrêt des diurétiques qu'en cas de non modification de dose.

L'insuffisance cardiaque décompensée et l'utilisation de diurétique sont indépendamment associées à une augmentation du taux d'uricémie, alors que l'amélioration de l'insuffisance cardiaque et l'arrêt des diurétiques sont inversement associés à l'uricémie.

En conclusion, les variations de l'uricémie sous diurétique chez des patients insuffisants cardiaques sont liées à l'état de volémie des patients, à l'utilisation des diurétiques et à l'évolution des patients.

V. Discussion

La prévalence de l'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque systolique est élevée. Elle concerne 53% des patients pour un seuil d'uricémie supérieur à 7mg/dl. Cette prévalence est élevée en comparaison à celle retrouvée dans les études allant de 27 à 56%.

Concernant la morbi-mortalité, l'hyperuricémie est associée à un sur-risque de réhospitalisation ($p<0.0001$, R 1.6) et à un sur-risque de mortalité (p 0.02, RR 1.6).

De plus, l'uricémie est associée à différents paramètres chez les patients insuffisants cardiaques. La présence d'une HTA ou d'un diabète est associée (non significativement) à une uricémie plus élevée. Au contraire, l'absence de dyslipidémie est associée à une uricémie plus élevée.
Il y a une forte corrélation négative significative entre l'uricémie et l'IMC. Ce résultat reflète l'état d'hypercatabolisme et d'inflammation dans l'insuffisance cardiaque.
On retrouve une corrélation significative de l'uricémie avec des facteurs pronostique connu dans l'insuffisance cardiaque dont la NYHA, la FEVG, la VO2 max et la pente VE/VCO2.
L'hyperuricémie est associée à la présence d'une dilatation ventriculaire gauche.
Par ailleurs, on met en évidence une tendance à une hyperuricémie plus importante en décompensation cardiaque aigue comparé aux patients en insuffisance cardiaque chronique.
On peut supposer, qu'il y a une suractivation plus importante de la xanthine oxydase en situation aigue.
On pourrait incriminer l'effet des diurétiques mais dans l'étude, on met en évidence une diminution de l'uricémie (-10%) chez les patients s'améliorant alors que les patients s'aggravant présentent une majoration de l'uricémie (+57%). Donc l'hyperuricémie ne peut être expliquée que par les seuls diurétiques.
Un dosage comparatif de l'activité de la xanthine oxydase pourrait être intéressant chez les patients s'améliorant et ceux s'aggravant.

Les différentes études ont montré que le traitement par inhibiteur de la xanthine oxydase diminue la consommation d'O2 du myocarde, diminue le BNP et limite le remodelage négatif du ventricule gauche. On constate une amélioration de la fonction systolo-diastolique et du pronostic uniquement chez les patients présentant une hyperuricémie.

En mentionnant que l'hyperuricémie est associée à un mauvais pronostique dans l'insuffisance cardiaque systolique et que le traitement par allopurinol pourrait être utilisé pour prévenir la goutte, les guidelines de l'ESC restent évasifs concernant le traitement de l'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque.
Il n'y a pas de précision mentionnant les patients concernés par le traitement.
Cependant, il semble logique de penser que la présence d'un antécédent de goutte chez un sujet insuffisant cardiaque et hyperuricémique nécessite la mise en place d'un traitement par inhibiteur de la xanthine oxydase.
D'autant qu'il semble que le bénéfice de ce traitement soit prépondérant chez les sujets insuffisants cardiaques et hyperuricémiques.

Reste par la suite à définir le seuil d'hyperuricémie associé au pronostic dans l'insuffisance cardiaque.
Car en effet, le seuil d'hyperuricémie fixé à 7 mg/dl correspond à un niveau de risque rhumatologique et non cardiaque.
A la lumière des études, le seuil associé à la morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque semble être aux alentours de 7.5mg/dl.

Les limites de cette étude sont multiples :

- ➔ L'étude est rétrospective.
  Certaines données ne pouvant être vérifiées notamment la présence ou non d'un antécédent de goutte qui est souvent non renseigné ou recherché ;
- ➔ Il y a peu d'information sur la fonction ventriculaire droite ;
- ➔ Les données concernant la morbidité dont les ré-hospitalisations peuvent être sous estimées. En effet, ces données sont recueillies uniquement dans un centre mais il se peut que le patient ait été ré-hospitalisé dans un autre centre ;
- ➔ Les données concernant la mortalité sont limitées à la mortalité intra-hospitalière.

Au total, on conclut à un impact pronostique de l'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque systolique.
Des études randomisées avec évaluation des inhibiteurs de la xanthine oxydase chez des patients insuffisants cardiaques et hyperuricémiques sont nécessaires afin de valider les bénéfices du traitement et de définir le seuil d'intervention thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque.

Conclusion

Dans cette étude de 174 patients insuffisants cardiaques systolique, la prévalence de l'hyperuricémie est élevée à 53%.
On retrouve une association entre l'uricémie et les paramètres pronostique connu dans l'insuffisance cardiaque (FEVG, VO2max, pente VE/VCO2, NYHA).
L'hyperuricémie est un facteur pronostique de morbidité (réhospitalisations pour insuffisance cardiaque) et de mortalité intra-hospitalière dans l'insuffisance cardiaque.

CONCLUSION

L'insuffisance cardiaque se caractérise par une suractivation de la xanthine oxydase à l'origine d'une majoration de la libération de radicaux libres et d'une hyperuricémie.

A ce jour, le mécanisme à l'origine de cette suractivation dans l'insuffisance cardiaque est méconnu.

L'interaction des radicaux libres et de l'acide urique avec l'oxyde nitrique induit une dysfonction endothéliale au niveau des cellules endothéliales vasculaires.

De plus, les radicaux libres par leurs interactions avec la signalisation cellulaire dans les cardiomyocytes (via un mécanisme Ca^{2+} dépendant) sont à l'origine d'une altération de la contractilité.

Les études ont permis de mettre en évidence l'impact de l'hyperuricémie sur l'altération de la réserve coronaire et de la fonction systolo-diastolique, la mortalité intra-hospitalière et à long terme, la survenue d'événements cardiovasculaires et le risque de réhospitalisations.

Par ailleurs, ces effets sont médiés d'une part directement par les effets délétères de l'acide urique et d'autre part indirectement par la xanthine oxydase et les radicaux libres.

En effet, il est montré que l'utilisation des inhibiteurs de la xanthine oxydase (diminuant l'uricémie et le taux de radicaux libres) est associée à l'amélioration de la fonction systolo-diastolique, l'amélioration de la réserve coronaire, la limitation du remodelage négatif du ventricule gauche alors que l'utilisation des uricosuriques (diminuant l'uricémie) n'a pas d'impact sur le remodelage ventriculaire gauche.

De plus, il est montré que l'inhibition de la xanthine oxydase chez des patients insuffisants cardiaques et présentant une hyperuricémie améliore la survie et diminue le risque de réhospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Dans cette étude de 174 patients insuffisants cardiaques systolique, la prévalence de l'hyperuricémie est élevée à 53% (pour un seuil d'hyperuricémie à 7 mg/dl). La fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne des patients est de 26%.
Concernant les facteurs de risques cardiovasculaires, l'uricémie est plus élevée chez les hommes, en présence d'un tabagisme. On retrouve une tendance à une hyperuricémie en présence d'un diabète ou d'une hypertension artérielle. De plus, plus l'IMC est bas et plus l'uricémie est élevée.
On retrouve également une corrélation de l'uricémie avec des facteurs pronostiques connus dans l'insuffisance cardiaque : la classe NYHA, la pente VE/VCO2, la VO2max et la FEVG.
Concernant le pronostic, l'hyperuricémie est associée à une augmentation du risque de réhospitalisations (RR à 1.6, $p < 0.0001$) et à une augmentation du risque de mortalité (p 0.02, RR 1.6).

L’uricémie est donc un marqueur pronostique dans l’insuffisance cardiaque à prendre en compte. D’autant qu’il semble y avoir un bénéfice de l’utilisation des inhibiteurs de la xanthine oxydase chez les patients insuffisants cardiaques et hyperuricémiques. Par ailleurs, pour rappel, le seuil d’hyperuricémie fixé à 7mg/dl correspond à un seuil défini à partir d’un niveau de risque rhumatologique et non cardiaque.

Dans la littérature, on retrouve plusieurs seuils à partir desquels l’uricémie est associée à la morbi-mortalité. Cette discordance est liée à des populations différentes.

Des études randomisées sont donc nécessaires afin de définir le seuil pronostique d’uricémie dans l’insuffisance cardiaque et afin de définir un seuil d’intervention thérapeutique par les inhibiteurs de la xanthine oxydase.

BIBLIOGRAPHIE

1. Harzand A, Tamariz L, Hare J. Uric acid, heart failure survival and the impact of xanthine oxidase inhibition. Congest heart failure 2012; 18: 179-182.
2. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, et al. Uric acid lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double blind placebo-controlled crossover preliminary study. Circ Heart Fail 2010; 3: 73-81.
3. Doehner W, Anker S. Xanthine oxidase inhibition for chronic heart failure: is allopurinol the next therapeutic advance in heart failure? Heart 2005; 91: 707-709.
4. Hayashi K, Kimata H, Obata K, et al. Xanthine oxidase inhibition improves left ventricular dysfunction in dilated cardiomyopathic hamsters. Journal of Cardiac Failure 2008; 14: 238-244.
5. Kittleson M, Hare J. Xanthine oxidase inhibitors: an emerging class of drugs for heart failure. Eur Heart J 2005; 26: 1458-1460.
6. Bergamini C, Cicoira M, Rossi A, Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricaemia : pathophysiology, clinical relevance and therapeutic implication in chronic heart failure. Eur Heart Failure 2009; 11: 444-452.
7. Berry C, Hare J. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease molecular mechanisms and pathophysiological implications. J Physiol 2004; 555.3: 589-606.
8. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro E, Targher G, et al. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular desease. Clinica Chimica Acta 2008; 392: 1-7.
9. Rothenbacher D, Kleiner A, Koenig W, et al. Relationship between inflammatory cytokines and uric acid levels with adverse cardiovasular outcomes in patients with stable coronary heart disease. Plos One 2012; 7: 1-8.
10. Kawai T, Ohishi M, Takeya Y, Onishi M, et al. Serum uric acid is an independent risk factor for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients. Hypertension Research 2012; 35: 1087-1092.
11. Krishnan E, Mphil, Hariri A, Dabbous O, et al. Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction. Congest Heart fail 2012; 18: 138-143.
12. Puddu P, Puddu G, Cravero E, Vizioli L, Muscari A. The relationship among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: molecular, mechanisms and clinical implications. Journal of Cardiology 2012; 59: 235-242.
13. Alderman M. Uric acid and cardiovascular risk. Current Opin in Pharmac 2002; 2: 126-130.
14. Nozari Y, Geraiely B. Correlation between the serum levels of uric acid and HS-CRP with the occurrence of early systolic failure of left ventricle following acute myocardial infarction. Acta Medica Iranica 2011; 49: 531-535.
15. Kaya M, Uyarel H, Akpek M, Kalay N, Ergelen M, et al. Prognostic value of uric acid in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. Am J Cardio 2012; 109: 486-491.

16. Trkulja V, Car S. On admission serum uric acid predicts outcomes after acute myocardial infarction : systematic review and meta-analysis of prognostic studies, C Med J 2012; 53: 162-172.
17. Miedema I, Uyttenboogaart M, Koch M, Fremer B, Keyser J, et al. Lack of association between serum uric acid levels and outcomes in acute ischemic stroke. Journal of the neurological Sciences 2012: 319: 51-55.
18. Malek F, Ost'adal P, Parenica J, et al. Uric acid, allopurinol therapy, and mortality in patients with acute heart failure-results of acute heart failure database registry. J Critical Care 2012; 27: 737e11-737e24.
19. Kivity S, Kopel E, Maor E, Abu-Bachar F, et al. Association of serum uric acid and cardiovascular disease in healthy adults. Am J Cardiol 2013.
20. Kanbay M, Segal M, Afsar B, et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. Heart 2013; 0: 1-8.
21. Kim H, Yoon H, Park H, Cho Y, et al. Potentials of cystatin C and uric acid for predicting prognosis of heart failure. Congest Heart Fail 2012.
22. Gotsman I, Keren A, Lotan C, Zwas D. Changes in uric acid levels and allopurinol use in chronic heart failure: association with improved survival. Journal of Cardiac Failure 2012; 18: 694-701.
23. Eisen A, Benderly M, Goldbourt U, Haim M. Is serum uric acid level an independent predictor of heart failure among patients with coronary artery disease? Clin Cardiol 2012; 36: 110-116.
24. Jeemon P, Prabhakaran D. Does uric acid qualify as an independent risk factor for cardiovascular mortality? Clinical Science 2013; 124: 255-257.
25. Mellin V, Isabelle M, Oudot A, Vergely C, Monteil C, et al. Transient reduction in myocardial free oxygen radical levels is involved in the improved cardiac function and structure after long term allopurinol treatment initiated in established chronic heart failure. Eur Heart J 2005; 26: 1544-1550.
26. Wu A, Ghali J, Neuberg G, O'Connor C, et al. Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure. Am Heart J 2010; 160: 928-33.
27. Anker S, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging, AHA. Circulation 2003; 107: 1991-1997.
28. Hare J, Johnson R. Uric acid predicts clinical outcomes in heart faiure : insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology Circulation 2003; 107: 1951-1953.
29. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, et al. Uric acid as a predictor of all cause mortality in heart failure : a meta analysis. Congest Heart Fail 2011; 17: 25-30.
30. Holme I, Aastveit A H, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Uric acid and risk on myocardial infarction, stroke and congestive heart faiure in 417734 men and women in the apolopoprtotein motality risk study (AMORIS). Journal of Internal Medicine 2009; 266: 558-570.
31. Alaoui B, Mezalek T, Harmouche H, Aouni M, Maaouni A. La goutte : nouvelles recommandations. Espérance médicale 2010 ; 17 : 119-133.

32. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S D, Auricchio, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2012; 33: 1787-1847.
33. Yamanaka H. Essence of the revised Guideline for the management of hyperuricemia an gout. JMAJ 2012; 55: 324-329.
34. Lippi G, Montagnana, Franchini M, Favaloro E, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. Clinica Chimica Acta 2008; 392: 1-7.
35. Thanassoulis G, Brophy J, Richard H, Pilote L. Gout, Allopurinol use, and heart failure outcomes. Arch Intern Med 2010; 170: 1358-1364.
36. Leyva F, Anker S D, Godsland I F, Teixeira M, et al. Uric acid in chronic heart failure : A marker of chronic inflammation. Eur Heart J 1998; 19: 1814-1822.
37. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, et al. Effects of Xanthine Oxydase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure : result from 2 placebo-controlled studies. Circulation 2002; 105: 2619-2624.
38. Bardin T, Cohen-Solal A. Goutte et pathologie cardiovasculaire. Revue du rhumatisme 2011; 78 : 129-133.
39. Rekhraj S, Gandy S, Szwejkwski B, Nadir A, et al. High dose Allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. J Am College Card 2013; 61: 926-932.
40. George J, Carr E, Davies J, Belch J, Struthers A. High dose Allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. Circulation 2006; 114: 2508-2516.
41. Hare J, Mangal B, Brown J, Fisher C, Feudenberger R, et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure, OPT-CHF study. J Am Coll Card 2008; 51: 2301-2309.
42. Lainscak M, Haehling S, Anker S D. Natriuretic peptides and other biomarkers in CHF : From BNP, NT-proBNP, and MR pro-ANP to routine biochemical markers. Intern J Card 2009; 132: 303-311.
43. Freudenberger R, Schwarz, Brown J, Moore A, et al. Rationale, design and organisation of an efficacy and safety study of oxypurinol added to standart therapy in patients with NYHA class III-IV congestive heart failure. Drugs 2004; 13: 1509-1516.
44. Haehling S, Bode-Boger SM, Lobenhoffer J M, et al. Elevated levels of ADMA (asymmetric dimethylarginine) in CHF : a pathophysiologic link between oxygen radical load and impaired vasodilator capacity and the therapeutic effect of allopurinol. Clinical Pharmacology Therapeutics 2010; 88:506-512.
45. Shehab A, Butler R, MacFadyen R, Strutchers A. A placebo-controlled study examining the effect of allopurinol on heart rate variability and dysrhytmia counts in chronic heart failure. J clin Pharmacol 2001; 51: 329-334.
46. Spieker L, Ruschitzka F, Lûscher T, Noll G. The management of hyperuricemia and gout in patient with heart failure. European Journal of Heart Failure 2002; 4: 403-410.
47. Nasr G, Maurice C. Allopurinol and global left myocardial function in heart failure patients, J Cardiov Disease Research; Vol 1: 191-195.

48. Engberding N, Spiekermann S, Schaefer A, Heineke A, et al. Allopurinol attenuates left ventricular remodeling and dysfunction after experimental myocardial infarction: a new action for an old drug ?. Circulation 2004; 110: 2175-2179.
49. Jia N, Dong P, Ying Y, Qian C, Dai Q. Allopurinol attenuates oxidative stress and cardiac fibrosis in angiotensin II-induced cardiac diastolic dysfunction. Cardiovascular Therapeutic 2012; 30: 117-123.
50. Ekundayo O J, Dell'Italia L, Sanders P W, et al. Association between hyperuricemia and incident Heart Failure among older adults: a propensity-matched study. International Journal of Cardiology 2010; 142: 279-287.
51. Reyes A. The increase in serum uric acid concentration caused by diuretics might be beneficial in heart failure. Eur J Heart Fail 2005; 7: 461-647.
52. Noman A, Ang D, Ogston S, Lang C, Struthers A. Effect of high dose of allopurinol on exercice in patients with chronic stable angina : a randomised, placebo controlled crossover trial. Lancet 2010; 375: 2161-67.
53. Park J H, Jin Y, Hwang S, et al. Uric acid attenuates nitic oxide production by decreasing the interaction between endothelial nitric oxide synthase and calmodulin in human umbilical vein endothelial cells : a mechanism for uric acid-induced cardiovascular desease development. Nitric Oxide 2013.
54. Dogan E, Senol T, Bayram A, et al. Effects of allopurinol on coronary microvascular and left ventricular function in patients with idiopatic dilated cardiomyopathy. Canadian Journal of Cardiology 2012; 28: 721-727.
55. Baldasseoni S, Urso R, Maggioni, Orso F, et al. Prognostic significance of serum uric acid in outpatients with chronic heart failure is complex and related to body mass index : data from the IIN-CHF registry. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2012; 22: 442-448.
56. Strasak A, Ruttman E, Brant L. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality : a prospective long-term study of 83683 Austrian men. Clinical Chemistry 2007; 54: 273-284.
57. Jacob G, Struthers A. The role of urate and xanthine oxidase inhibitors in cardiovascular disease. Cardiovascular Therapeutics 2008; 26: 59-64.
58. Cingolani H, Faha, Plastino J, et al. The effect of xanthine oxidase inhibition upon ejection fraction in heart failure patients: La Plata Study. Journal of Cardiac Failure 2006; Vol.12: 491-498.
59. Gavin A D, Struthers A D. Allopurinol reduces BNP concentrations and haemoglobin but does not alter exercice capacity in chronic heart failure. Heart, 2005; 91: 749-753.
60. Doehner W, Anker S D. Xanthine oxidase inhibition for chronic heart failure: is allopurinol the next therapeutic advance in heart failure? Heart 2005; 91: 707-709.
61. Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. Am Heart J 2002; 143: 1107-11.
62. Arora S, Aukrust P, Ueland T, Broch K, et al. Elevated serum uric acid levels following heart transplantation predict all-cause and cardiac mortality. Eur J Heart Fail 2009; 11: 1005-1013.

63. Kittelson MM, Bead V, Fradley M, St John ME, Champion HC, et al. Elevated uric acid levels predict allograft vasculopathy in cardiac transplant recipient. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 498-503.
64. Antonio N, Prieto D, Antunes M J. Uric acid: a prognostic marker not only before but also after heart transplantation. Eur J Cardio-thoracic Surgery 2010; 38: 187-191.
65. Misra D, Zhu Y, Zhang Y et al. The independent impact of congestive heart failure status and diuretic use on serum uric acid among men with a high cardiovascular risk profile: a prospective longitudinal study. Semin Arthritis Rheum 2011; 41: 471-476.
66. Rosenbaum A, Duval S, Adatya S, Salman M, John R, Eckman P. The effect of continuous left ventricular assist device implantation on serum uric acid levels. J Card 2013; 4: 4291-4293.
67. Perel C, Chin F, Tuppin P, Danchin N, Alla F, Juillière Y, de Peretti C. Taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008 et évolutions 2002-2008, France. Bull Epidemiol Hebd 2012;41:466-70.
68. INVS, Maladies cardio-vasculaires 2011.
69. Collège National des Enseignants de Cardiologie et de la Société Française de Cardiologie. 2010 ; 243-244.
70. Clarson L, Chandratre P, Hider SLM, Heneghan C, Belcher J, Roddy E, Mallen CD. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. Eur J prev Card 2013; 00: 1-9.
71. Ekelund UE, Harrison RW, Shokek O, et al. Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure. Circ Res 1999; 85: 437-45.
72. Zweier JL, Broderick R, Kuppusamy P, et al. Determination of the mechanism of free radical generation in human aortic endothelial cells exposed to anoxia and reoxygenation. J Biol Chem 1994;269: 24156-62
73. Ferdinandy P, Panas D, Schulz R. Peroxynitrite contributes to spontaneous loss of cardiac efficiency in isolated working rat hearts. Am J Physiol 1999; 276: 1861-7.
74. Can M, Wagner S, Maier L. Role of oxidants on calcium and sodium movement in healthy and disease cardiac myocytes. J Free Radical Biology and Med 2013; 63: 338-349.
75. Pall M. The NO/ONOO-Cycle as the central Cause of Heart Failure. Int J Mol 2013;14: 22274-22330.
76. Tang L, Wang H, Ziolo M. Targeting NOS as a therapeutic approach for heart failure. J pharm Therapeutic 2014.
77. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, et al. Uric acid and risk of heart failure : a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail 2014; 16: 15-24

ABREVIATIONS

ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BB- : Béta-Bloquant
BMI : Body Masse Index
BNP : Brain Natriuretic Peptide
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CRP : C -Reactive Protein
DAI : Défibrillateur Automatique Implantable
DTD : Diamètre Télé-Diastolique
DTS : Diamètre Télé-Systolique
ETT : Echocardiographie Trans-Thoracique
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
FMR : Flux Mitral Restrictif
HDL : High Density Lipoprotein
HTA : Hypertension Artérielle
HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire
HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche
IC-FEP : Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Ejection Préservée
IDM : Infarctus Du Myocarde
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC : Index de Masse Corporelle
LDL: Low Density Lipoprotein
LVAD : Left Ventricular Assit Devices : assistance ventriculaire gauche
NYHA : New York Heart Association
NO : Nitrite Oxyde / Oxyde nitrique
NOS : Nitric Oxide Synthase
PAPS : Pression Artérielle Pulmonaire Systolique
PRPP synthase : Phosphoribosyl Pyrophosphate synthase
ROS: Reactive Oxygen Species : radicaux libres
SRAA : Système Rénine – Angiotensine – Aldostérone
TG : Triglycérides
VG : Ventricule Gauche
VTD : Volume Télédiastolique
VTS : Volume Télésystolique
XDH : Xanthine dehydrogenase
XO : Xanthine Oxydase
XOR : Xanthine Oxydo-Réductase

NORMES

Na	135-143 mmol/l
K+	3.5-4.5 mmol/l
Réserves alcaline	24-32 mmol/l
Protéines plasmatiques	65-78 mmol/l
Urée	3-7 mmol/l
Créatinine	62-115 µmol/l
DFG (MDRD)	>90 ml/min/m²
Glycémie à jeun	4-6mmol/l soit 0.72-0.99 g/l
ASAT	< 50 UI/l
ALAT	< 50 UI/l
Phosphatase alcaline	38-115 UI/l
Gamma GT	< 55 UI/l
Troponine I cardiaque	< 0.05 µg/l
BNP plasmatique	< 100 pg/ml
Acide urique	210-390 µmol/l
Cholestérol total	4.4-6.4 mmol/l soit 1.7-2.48 g/l
Triglycérides	0.7-1.6 mmol/l soit 061-1.4 g/l
HDL-C	1-1.6 mmol/l soit 0.39-0.62 g/l
LDL-C	2.6-4.1 mmol/l soit 1.01-1.59 g/l
HBA1C	4.3-6.2 %
TSH	0.35-4.9 mUI/l
Leucocytes	4-10 G/l
Hémoglobine	13-18 g/dl
Ferritine sérique	30-285 µg/l
Fer sérique	12-28 µmol/l
CRP US	< 2 « risque cardiovasculaire faibles », > 3 « risque élevé », > 10 interprétables.
IMC	18.5-25 kg/m²
DTD VG	Femme : ≤ à 53 mm ou 32 mm/m² Homme : ≤ à 59 mm ou 31 mm/m²
Epaisseurs diastolique antéro-septale et inféro-latérale	Femme ≤ à 9 mm Homme ≤ à 10 mm
Masse VG	H ≤ à 115 g/m² ou ≤ à 48 g/m2.7 F ≤ à 95 g/m² ou 44 g/m2.7
E/A	0.75-1.5, Flux mitral restrictif si E/A>2
E/Ea	< 8
PAPS	< 40 mmHg

TAPSE	Moyenne 23 mm / valeurs extrêmes 16-30 mm.
S tric	Moyenne 15 cm/s / valeurs extrêmes 10-19 cm/s.
Fibrinogène	< 4 g/l
Lactates	< 2 mmol/l
Calcémie	2.1-2.6 mmol/l
VO2 max	>30ml/min/kg
SV1	< 40-60% de la VO2max théorique
Pente VE/VCO	< 40°
T1/2	80 +/- 20sec
Classe Weber (en fonction VO2 max ml/min/kg)	A = 20-30 = pas de gène fonctionnelle B = 16-20 = modérée C = 10-16 = importante D = < 10 = sévère

Conversion Uricémie	
µmol/l	**mg/dl**
420	7
480	8
540	9

Définition du syndrome métabolique : Tour de taille supérieur à 94cm pour l'Homme/ supérieur à 80cm pour la Femme et au moins 2 des facteurs suivants : TG>1.5g/l ou traitement/ HDL-C<0.4g/l pour l'homme, <0.5g/l pour la femme/ PAS>130mmHg ou PAD>85mmHg ou traitement/ Glycémie veineuse à jeun >1g/l ou diabète de type 2.

ANNEXES

Figure 8 : Uricémie et mortalité, *Eur J Prev Cardiol 2013*

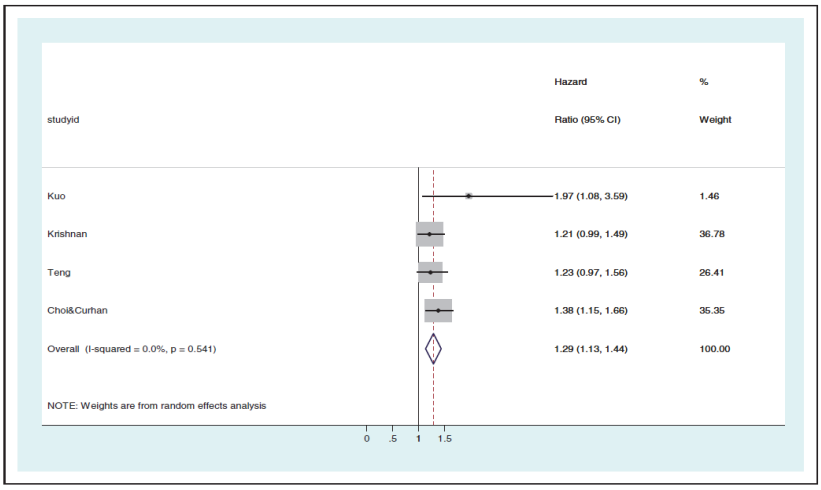


Figure 2. Meta-analysis of adjusted findings of studies reporting mortality from any cardiovascular disease.

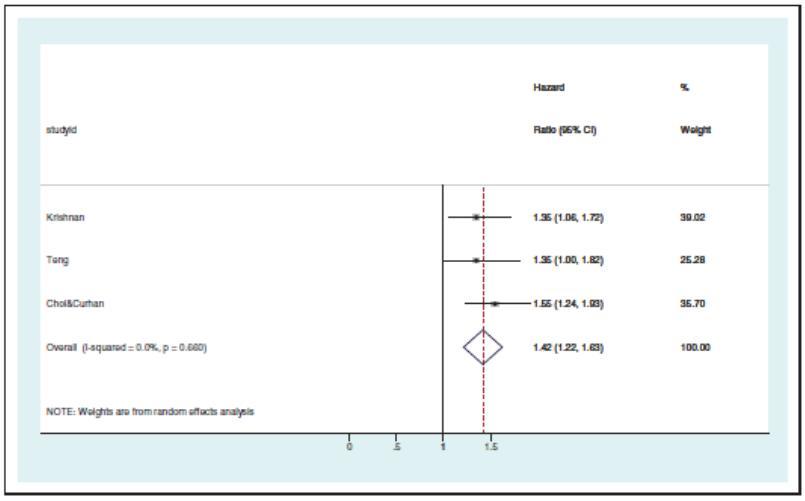


Figure 3. Meta-analysis of adjusted findings of studies reporting mortality from coronary heart disease.

Tableau 1 : Paramètres échocardiographiques en fonction du taux d'uricémie,

Congest Heart fail 2012; 18: 138-143

TABLE II. Study Outcomes According to Baseline Uric Acid Quartiles Among Patients Without Clinical Heart Failure in the Framingham Offspring Cohort

	Quartile 1 <4.3 mg/dL (n=576)	Quartile 2 4.3–5.24 mg/dL (n=603)	Quartile 3 5.25–6.19 mg/dL (n=568)	Quartile 4 ≥6.2 mg/dL (n=522)	P Value[a]	Overall (N=2269)
LV thickness, cm	1.856±0.2286	1.8651±0.2218	1.9178±0.2742	1.9205±0.2423	<.001	1.8884±0.2489
LV fractional shortening	0.373±0.0573	0.3678±0.053	0.3726±0.0527	0.3721±0.0572	.75	0.3712±0.055
LV diastolic internal dimension, cm	4.771±0.4905	4.7899±0.4854	4.7625±0.4944	4.8847±0.5391	<.001	4.7882±0.5018
LV mass, g	154.727±41.4527	157.0724±40.6755	161.1523±44.9842	165.9658±44.487	<.001	159.5041±43.0212
Proportion with LV thickening[b]	20.1%	22.9%	30.3%	30.8%	<.001	25.9%
Proportion with LV dilatation	24.3%	26.2%	24.3%	32.4%	<.007	26.7%
Proportion with abnormal LV shortening	3.5%	4.2%	3.9%	3.5%	.98	3.7%

Abbreviation: LV, left ventricular. [a]For trend across quartiles. [b]Calculated per reference 22.

<u>Tableau 2 et 3</u> : Diagnostic clinique de l'insuffisance cardiaque, ***ESC, Eur Heart J 2012; 33***

Table 4 Symptoms and signs typical of heart failure

Symptoms	Signs
Typical	*More specific*
Breathlessness	Elevated jugular venous pressure
Orthopnoea	Hepatojugular reflux
Paroxysmal nocturnal dyspnoea	Third heart sound (gallop rhythm)
Reduced exercise tolerance	Laterally displaced apical impulse
Fatigue, tiredness, increased time to recover after exercise	Cardiac murmur
Ankle swelling	
Less typical	*Less specific*
Nocturnal cough	Peripheral oedema (ankle, sacral, scrotal)
Wheezing	Pulmonary crepitations
Weight gain (>2 kg/week)	Reduced air entry and dullness to percussion at lung bases (pleural effusion)
Weight loss (in advanced heart failure)	Tachycardia
Bloated feeling	Irregular pulse
Loss of appetite	Tachypnoea (>16 breaths/min)
Confusion (especially in the elderly)	Hepatomegaly
Depression	Ascites
Palpitations	Tissue wasting (cachexia)
Syncope	

Table 1 Diagnosis of heart failure

The diagnosis of HF-REF requires three conditions to be satisfied:
1. Symptoms typical of HF
2. Signs typical of HF[a]
3. Reduced LVEF
The diagnosis of HF-PEF requires four conditions to be satisfied:
1. Symptoms typical of HF
2. Signs typical of HF[a]
3. Normal or only mildly reduced LVEF and LV not dilated
4. Relevant structural heart disease (LV hypertrophy/LA enlargement) and/or diastolic dysfunction (see Section 4.1.2)

HF = heart failure; HF-PEF = heart failure with 'preserved' ejection fraction; HF-REF = heart failure and a reduced ejection fraction; LA = left atrial; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction.
[a]Signs may not be present in the early stages of HF (especially in HF-PEF) and in patients treated with diuretics (see Section 3.6).

<u>Tableau 5</u> : Classification NYHA, ***ESC, Eur Heart J 2012; 33: 1787-1847***

Table 2 New York Heart Association functional classification based on severity of symptoms and physical activity

Class I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms at rest can be present. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

Tableau 9 : Evolution des paramètres ETT sous benzbromarone,
Circ Heart Fail 2010; 3: 73-81

Table 5. Clinical Parameters After 8 Weeks on Placebo or Benzbromarone

	Baseline	Placebo	Benzbromarone	Difference Between Treatments (95% CI)
Uric acid, mg/dL	10.2±0.3	9.8±0.4	6.7±0.4*	2.25 to 3.84
Urinary uric acid, mg/dL	59.8±10.8	46.5±12.2	85.8±11.6†‡	−54.0 to 24.5
Primary outcome variables				
Brain natriuretic peptide, pg/mL	96.7±41.3	102.0±52.4	85.2±30.5	−32.6 to 66.2
Atrial natriuretic peptide, pg/mL	56.3±19.4	55.5±23.5	54.5±17.6	−22.0 to 24.0
LV end-diastolic dimension, mm	59.2±4.2	62.8±2.0	61.0±2.2	−0.28 to 3.85
LV end-systolic dimension, mm	46.5±4.2	49.5±4.8	48.3±3.9	−0.95 to 2.95
LV ejection fraction, %	49.5±3.4	49.7±7.9	50.1±4.5	−2.59 to 1.30
% Fractional shortening, %	20.6±1.8	21.2±4.3	20.9±2.5	−1.85 to 3.28
Secondary outcome variables				
Fasting plasma glucose, mg/dL	108±4	117±4	111±4	−2.0 to 13.7
Fasting insulin, μU/mL	19.5±2.6	18.8±2.4	11.0±1.6*†	2.85 to 12.6
HOMA-IR	5.2±0.7	5.4±0.7	3.0±0.5*†	0.82 to 3.91
Total cholesterol, mg/dL	222±15	212±11	226±10	−28.5 to 0.0
Triglyceride, mg/mL	190±33	177±30	159±27	−17.9 to 52.9
HDLC, mg/dL	49.1±4.1	51.5±6.2	51.6±4.1	−5.88 to 5.74
LDLC, mg/dL	128±7	132±9	126±8	−1.5 to 14.1
TNF-α, pg/mL	2.51±0.16	2.59±0.17	2.14±0.14†	0.23 to 0.67
Clinical and safety parameters				
BMI, kg/m^2	25.6±1.4	26.0±1.3	25.8±1.4	−0.03 to 0.46
Heart rate, min	72.9±2.6	74.2±2.0	77.6±2.2	−7.51 to 0.80
Mean blood pressure, mm Hg	88.2±3.1	87.3±4.3	87.0±3.5	−7.82 to 8.36
Cardiothoracic ratio, %	53.7±2.1	54.6±1.0	54.9±2.1	−2.94 to 2.42
NYHA, I/II/III	3/8/3	3/8/3	3/8/3	. . .

The values are represented as mean±SEM. 95% CI of the difference between treatments is shown in the last column to display precision of the observed difference. HDLC indicates high-density lipoprotein cholesterol; LDLC, low-density lipoprotein cholesterol.
*<0.01 vs baseline and placebo.
†P<0.05 vs baseline and placebo.

Figure 13 : FEVG et uricémie, ***Journal of Cardiac Failure 2012; 18: 694-70***

Table 5. Echocardiographic Parameters of Patients With Heart Failure According to Uric Acid (UA) Levels

Echocardiographic Data	UA ≤5 (n = 341)	UA 5.1–6.3 (n = 380)	UA 6.4–7.7 (n = 389)	UA ≥7.8 (n = 475)	All UA (n = 1,585)	*P* Value*
Reduced LV function†	168 (49%)	209 (55%)	225 (58%)	262 (55%)	864 (55%)	.13
Severely reduced LV function‡	65 (19%)	103 (27%)	102 (26%)	138 (29%)	408 (26%)	.03
LV EDD (cm)	5.5 ± 3.4	5.5 ± 1.5	5.6 ± 2.7	5.5 ± 1.0	5.5 ± 2.2	.81
LV ESD (cm)	3.8 ± 3.3	3.8 ± 1.2	4.0 ± 2.3	3.9 ± 1.3	3.9 ± 2.1	.58
Intraventricular septum (cm)	1.03 ± 0.29	1.01 ± 0.27	1.01 ± 0.31	1.02 ± 0.35	1.01 ± 0.31	.86
LA volume (cm^3)	63.8 ± 28.0	67.0 ± 37.3	69.5 ± 28.9	70.3 ± 28.5	68.0 ± 30.8	.10
E/A ratio	1.27 ± 0.76	1.27 ± 0.79	1.33 ± 0.74	1.47 ± 0.93	1.34 ± 0.82	.02
E to Ea	6.0 ± 7.4	6.1 ± 11.9	4.2 ± 5.9	5.8 ± 8.7	5.5 ± 8.7	.41
Severe mitral regurgitation	48 (16%)	79 (22%)	72 (21%)	112 (27%)	311 (22%)	.01
Severe tricuspid regurgitation	51 (18%)	46 (15%)	64 (20%)	91 (22%)	252 (19%)	.09
Peak RV-RA gradient (mm Hg)	34 ± 12	35 ± 13	36 ± 15	38 ± 13	36 ± 13	.002
Reduced RV function†	111 (33%)	132 (35%)	156 (42%)	217 (46%)	616 (40%)	.0002
Enlarged RV size	61 (19%)	92 (25%)	107 (29%)	160 (35%)	420 (28%)	<.0001

*P value by 1-way analysis of variance for continuous variables and chi-square test for categoric variables.
†Defined as systolic ventricular function that was not normal/preserved.
‡Defined as systolic ventricular function that was qualitatively assessed as severely reduced.

Figure 14 : Effet de l'oxypurinol sur la FEVG et la masse VG, *J Cardiac Fail 2006*

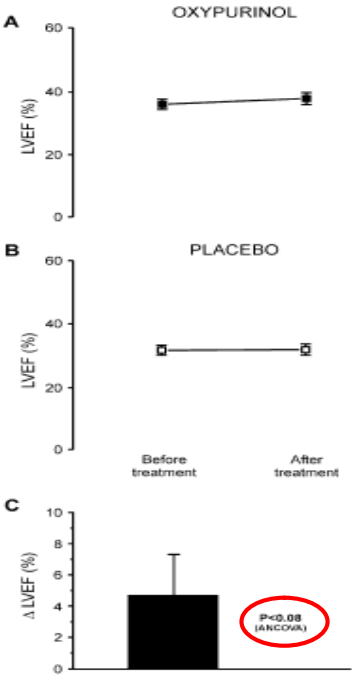


Fig. 2. Left ventricular ejection fraction (LVEF) before and after treatment. The LVEF did not change significantly after treatment in the placebo or the oxypurinol group. Comparison of LVEF in the intent-to-treat population showed a tendency to increase in the oxypurinol group relative to the placebo but this value did not reach statistical significance (n = 30 both groups). (A,B) Averaged LVEF data for oxypurinol and placebo, respectively, before and after treatment. (C) Adjusted change in LVEF in the oxypurinol group relative to placebo.

➔ **Pas d'effet de l'oxypurinol quelque soit la FEVG**

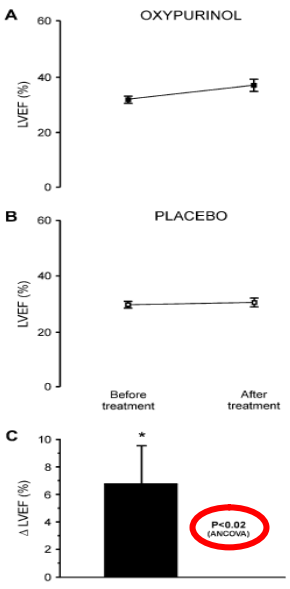


Fig. 3. Left ventricular ejection fraction (LVEF) before and after treatment for patients with LVEF ≤40%. LVEF increased significantly in the oxypurinol group (n = 21) relative to placebo (n = 26), a result that indicates that inhibition of xanthine oxidase is effective in improving cardiac function. (A,B) Averaged LVEF data for oxypurinol and placebo, respectively, before and after treatment. (C) Adjusted change in LVEF in the oxypurinol group relative to placebo. *$P < .05$ vs. pretreatment value.

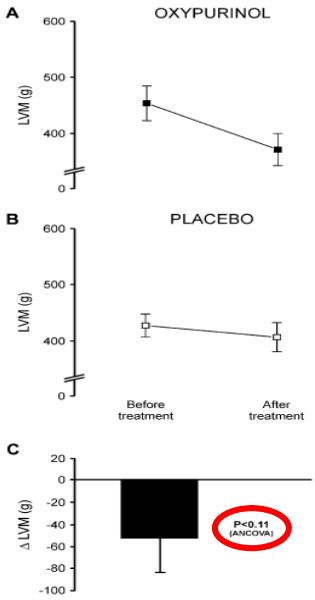
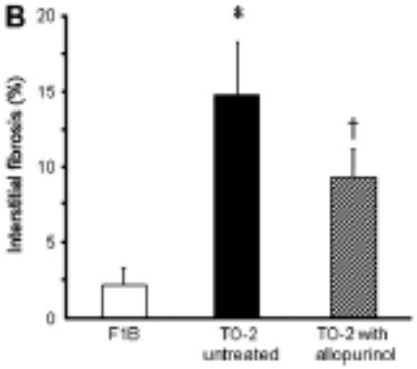


Fig. 4. Left ventricular mass (LVM) before and after treatment for patients with left ventricular ejection fraction ≤40%. LVM showed a tendency to decrease in both treatment groups that did not reach statistical significance. (A,B) Averaged LVM data for oxypurinol (n = 21) and placebo (n = 26), respectively, before and after treatment. (C) Adjusted change in LVM in the oxypurinol group relative to placebo.

➔ **Amélioration de la FEVG sous oxypurinol lorsque la FEVG est < à 40%**
➔ **Tendance à la diminution de la masse VG**

<u>Figure 12</u> : Evaluation de la fibrose sous allopurinol dans un modèle de hamsters insuffisants cardiaques, ***J Cardiac Failure 2008; 14: 238-244***



F1B = hamsters contrôles
TO = hamsters insuffisants cardiaques

*$P < .05$ vs. F1B controls, †$P < .05$ vs. untreated TO-2

<u>Tableau 7 :</u> Paramètres ETT sous et sans allopurinol dans un modèle de hamsters insuffisants cardiaques, ***J Cardiac Failure 2008; 14: 238-244***

Table 2. Echocardiographic Parameters in 6-, 9- and 12-Week-Old Hamsters

Parameter	F1B Controls (n = 6)	TO-2 Untreated (n = 5)	TO-2 with Allopurinol (n = 6)
LVDd (mm)			
6 weeks	4.22 ± 0.09	4.12 ± 0.10	4.22 ± 0.07
9 weeks	4.50 ± 0.07	4.82 ± 0.10*	4.62 ± 0.07
12 weeks	4.57 ± 0.08	5.26 ± 0.14*	5.02 ± 0.16†
LVDs (mm)			
6 weeks	1.78 ± 0.07	1.74 ± 0.07	1.73 ± 0.09
9 weeks	2.20 ± 0.57	2.86 ± 0.09*	2.52 ± 0.10†
12 weeks	2.25 ± 0.06	3.94 ± 0.19*	3.28 ± 0.25†
IVS thickness (mm)			
6 weeks	1.00 ± 0.03	0.94 ± 0.04	0.95 ± 0.05
9 weeks	1.18 ± 0.02	0.80 ± 0.03*	0.95 ± 0.06
12 weeks	1.18 ± 0.03	0.74 ± 0.04*	0.83 ± 0.05†
LVPW thickness (mm)			
6 weeks	1.00 ± 0.04	0.98 ± 0.04	0.93 ± 0.02
9 weeks	1.20 ± 0.03	0.82 ± 0.04*	0.92 ± 0.05
12 weeks	1.20 ± 0.04	0.74 ± 0.02*	0.85 ± 0.04†
LVFS (%)			
6 weeks	52.75 ± 1.91	53.52 ± 1.37	52.67 ± 1.78
9 weeks	51.12 ± 1.02	40.68 ± 1.22*	45.55 ± 1.56†
12 weeks	50.75 ± 0.86	25.26 ± 1.68*	36.47 ± 2.23†

LV, left ventricular; LVDd, LV end-diastolic dimension; LVDs, LV end-systolic dimension; IVS, interventricular septum; LVPW, LV posterior wall; LVFS, LV fractional shortening. Data are means ± SEM.
*$P < .05$ vs. F1B controls.
†$P < .05$ vs. TO-2 untreated.

<u>Tableau 8 :</u> Paramètres échocardiographique en fonction du taux d'uricémie,
Congest Heart fail 2012; 18: 138-143

TABLE II. Study Outcomes According to Baseline Uric Acid Quartiles Among Patients Without Clinical Heart Failure in the Framingham Offspring Cohort

	Quartile 1 <4.3 mg/dL (n=576)	Quartile 2 4.3–5.24 mg/dL (n=603)	Quartile 3 5.25–6.19 mg/dL (n=568)	Quartile 4 ≥6.2 mg/dL (n=522)	P Value[a]	Overall (N=2269)
LV thickness, cm	1.856±0.2286	1.8651±0.2218	1.9178±0.2742	1.9205±0.2423	<.001	1.8884±0.2439
LV fractional shortening	0.373±0.0573	0.3678±0.053	0.3726±0.0527	0.3721±0.0572	.75	0.3712±0.055
LV diastolic internal dimension, cm	4.771±0.4905	4.7899±0.4854	4.7625±0.4944	4.8347±0.5391	<.001	4.7882±0.5018
LV mass, g	154.727±41.4527	157.0724±40.6755	161.1523±44.9842	165.9658±44.437	<.001	159.5041±43.0212
Proportion with LV thickening[b]	20.1%	22.9%	30.3%	30.8%	<.001	25.9%
Proportion with LV dilatation	24.3%	25.2%	24.3%	32.4%	<.007	26.7%
Proportion with abnormal LV shortening	3.5%	4.2%	3.9%	3.5%	.98	3.7%

Abbreviation: LV, left ventricular. [a]For trend across quartiles. [b]Calculated per reference 22.

<u>Tableau 11 :</u> Impact de l'oxypurinol en fonction de l'uricémie, ***J Am Coll Card 2008; 51: 2301-2309***

a

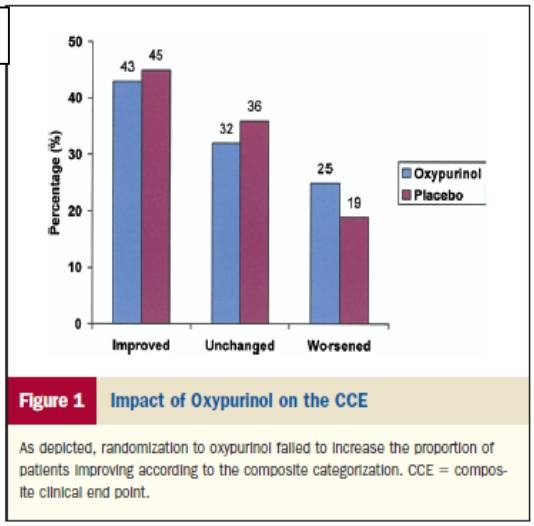


Figure 1 Impact of Oxypurinol on the CCE

As depicted, randomization to oxypurinol failed to increase the proportion of patients improving according to the composite categorization. CCE = composite clinical end point.

Table 2 Components of Primary End Point (ITT Population)

	Placebo (n = 202)	Oxypurinol (n = 203)	p Value
Improved	91 (45.0%)	88 (43.3%)	0.4211
NYHA and PGHFCS improved	28	35	
NYHA improved	36	22	
PGHFCS improved	27	31	
Unchanged	72 (35.6%)	65 (32.0%)	
NYHA and PGHFCS unchanged	72	65	
Worsened	39 (19.3%)	50 (24.6%)	
CV death	4	8	
Hospitalization/ER/office visit for HF	18	29	
Use of new medication for HF	3	1	
Discontinuation due to HF	—	1	
NYHA worsened	—	1	
PGHFCS worsened	7	4	
Lost to follow-up	7	6	

The components were derived based on the sequence as outlined in the Results section.
CV = cardiovascular; ITT = intent to treat; PGHFCS = Patient Global Heart Failure Clinical Status; other abbreviations as in Table 1.

Table 3 Secondary and Tertiary Clinical Events

	Placebo (n = 202)	Oxypurinol (n = 203)	Hazard Ratio (95% CI)*	p Value†
Secondary end points				
All-cause death	6 (3%)	10 (5%)	1.7 (0.6–4.7)	0.2906
CV death	4 (2%)	8 (4%)	2.1 (0.6–6.9)	0.2267
All-cause hospitalization	50 (25%)	59 (29%)	1.2 (0.8–1.7)	0.3405
HF hospitalization	15 (8%)	26 (13%)	1.8 (0.9–3.3)	0.0763
Tertiary end points				
CV death/HF hospitalization	18 (9%)	31 (15%)	1.8 (1.0–3.1)	0.0546
ER/office visit (HF)	4 (2%)	8 (4%)	2.0 (0.6–6.7)	0.2426

*Based on a Cox proportional hazards model with the time to event as the end point; †based on a log-rank test with time to event as the end point.
CI = confidence interval; HF = heart failure; other abbreviations as in Tables 1 and 2.

Critère primaire : aggravation/amélioration/stable
Critère 2nd = mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque/qualité de vie/évolution uricémie
Critère 3th = critère primaire + test de marche 6 min et mortalité toutes causes et hospitalisations toutes causes

b

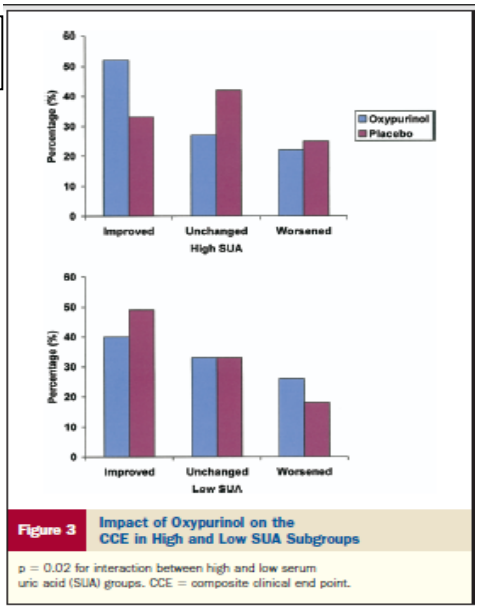


Figure 3 Impact of Oxypurinol on the CCE in High and Low SUA Subgroups

p = 0.02 for interaction between high and low serum uric acid (SUA) groups. CCE = composite clinical end point.

➔ **Tendance au bénéfice de l'oxypurinol quand l'uricémie est élevée (>9.5mg/dl) et une tendance vers l'aggravation quand l'uricémie est < 9.5mg/dl.**

Table 5 Components of the Primary End Point Within SUA Subgroups (ITT Population)

	SUA ≥9.5 mg/dl			SUA <9.5 mg/dl		
	Placebo (n = 48)	Oxypurinol (n = 60)	p Value	Placebo (n = 152)	Oxypurinol (n = 142)	p Value
Improved	16 (33%)	31 (52%)	0.1270	74 (49%)	57 (40%)	0.0720
NYHA and PGHFCS improved	7	9		21	26	
NYHA improved	4	6		31	16	
PGHFCS improved	5	16		22	15	
Unchanged	20 (42%)	16 (27%)		51 (33%)	48 (33%)	
NYHA and PGHFCS unchanged	20	16		51	48	
Worsened	12 (25%)	13 (22%)		27 (18%)	37 (26%)	
CV death	3	2		1	6	
Hospitalization/ER/office visit for HF	3	9		15	20	
Use of new medication for HF	—	—		3	1	
Discontinuation due to HF	—	—		—	1	
NYHA worsened	—	1		—	—	
PGHFCS worsened	3	—		4	4	
Lost to follow-up	3	1		4	5	

Abbreviations as in Tables 1 and 2.

c

Table 6 Secondary and Tertiary Clinical Events by SUA Subgroup (ITT Population)

	Baseline SUA (mg/dl)	Placebo	Oxypurinol	Hazard Ratio (95% CI)
Secondary end point				
CV death/HF hospitalization	<9.5	13 (9%)	20 (14%)	1.7 (0.6–4.6)
	≥9.5	5 (10%)	11 (18%)	1.7 (0.9–3.5)
Tertiary end points				
All-cause death	<9.5	2 (1%)	8 (6%)	4.5 (1.0–21.3)
	≥9.5	4 (8%)	2 (3%)	0.4 (0.1–2.1)
CV death	<9.5	1 (1%)	6 (4%)	6.8 (0.8–55.6)
	≥9.5	3 (6%)	2 (3%)	0.5 (0.1–3.1)
All-cause hospitalization	<9.5	37 (24%)	37 (26%)	1.1 (0.7–1.7)
	≥9.5	12 (25%)	22 (37%)	1.5 (0.7–3.0)
HF hospitalization	<9.5	12 (8%)	17 (12%)	1.6 (0.9–3.3)
	≥9.5	3 (6.3%)	9 (15%)	2.4 (0.6–8.7)
ER/office visit (HF)	<9.5	3 (2%)	8 (6%)	2.9 (0.8–11.0)
	≥9.5	1 (2%)	—	—

➔ **Tendance vers une diminution des décès toutes causes et cardiovasculaires sous oxypurinol quand l'uricémie basale est élevée (pas de différence quand l'uricémie est basse)**

d

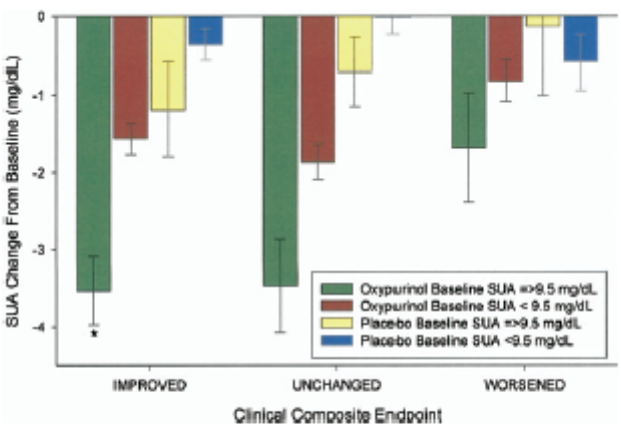


Figure 5 **Degree of SUA Reduction in Patients With Low and High SUA**

As depicted, the degree of serum uric acid (SUA) reduction was greatest in treated patients classified as improved or unchanged with high baseline SUA.
*$p < 0.05$ versus worsened group.

➔ **Les patients qui s'aggravent ont une réduction moindre de l'uricémie comparée à ceux qui s'améliorent**

<u>Figure 18 :</u> Variation de l'uricémie en fonction de différents paramètres (l'utilisation de diurétiques, la créatinine, les pressions pulmonaires) sous assistance circulatoire ventriculaire gauche, ***J Card 2013; 4: 4291-4293***

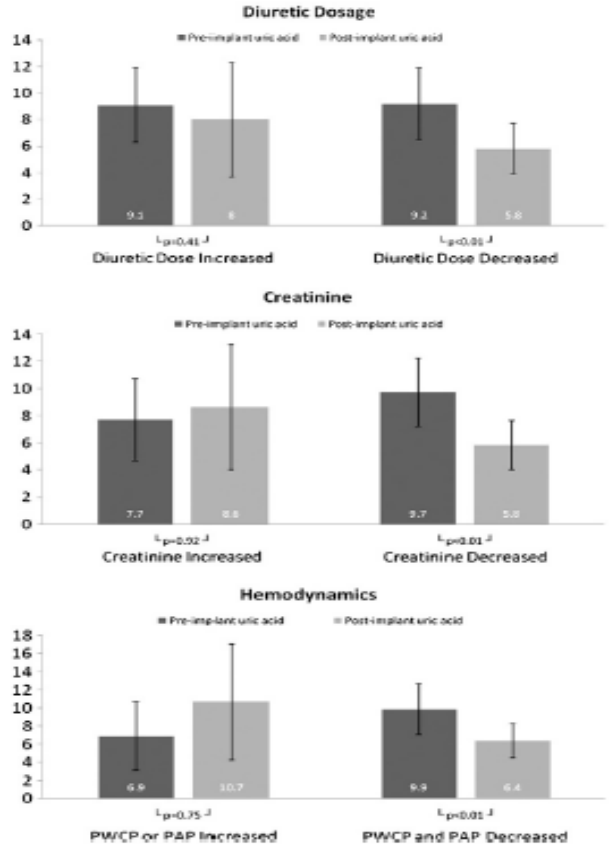
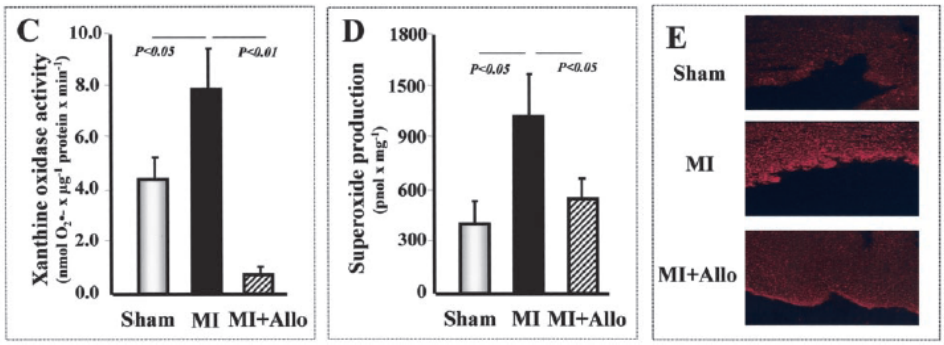


Fig 1. Changes in uric acid levels stratified by improved or worsened values in each of hemodynamics, diuretic dosages, and serum creatinine. Improvement in each of hemodynamics, renal function, and diuretic dosing was associated with significant improvement in uric acid values ($p < 0.01$ for each). Worsening values were not significantly associated with changes in each case.

- ➔ **La diminution de la dose de diurétiques, de la créatinine, des pressions pulmonaires sous assistance circulatoire est associée à une diminution significative de l'uricémie.**
- ➔ **Pas de différences de l'uricémie lors de la majoration de la dose de diurétiques, de la majoration de la créatinine ou de l'augmentation des pressions pulmonaires sous assistance.**

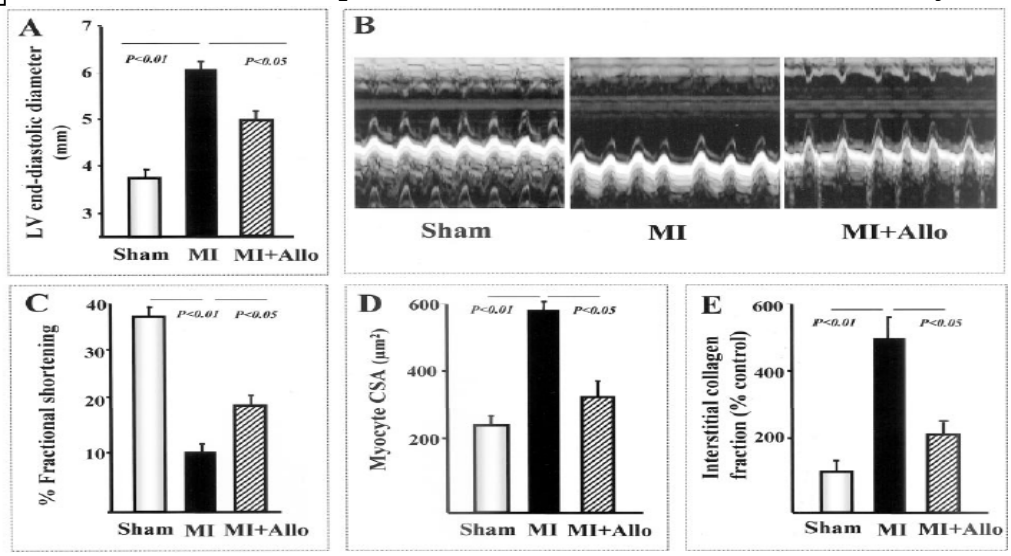
<u>Figure 20 :</u> Modèle expérimental d'infarctus du myocarde : effet de l'allopurinol sur différents paramètres, ***Circulation 2004; 110: 2175-2179***

a **Activité de la xanthine oxydase, production de ROS**



Sham = contrôle, MI = IDM. MI+Allo = IDM+allopurinol

b **Diamétre télédiastolique, fraction de raccourcissement, fibrose myocardique**



<u>Tableau 13 :</u> Uricémie : facteur prédictif d'événements cardiovasculaires à court et à long terme post IDM, ***Am J Cardio 2012***

Table 7
Multivariate predictors of long-term follow-up major adverse cardiac events

Variable	Adjusted Odds Ratio*	95% Confidence Interval	p Value
Age	1.03	1.01–1.05	0.014
Diabetes mellitus	2.56	1.52–4.25	<0.001
Killip class >1	3.91	2.25–7.15	<0.001
Admission anemia	1.74	1.25–2.96	0.024
High UA	1.64	1.05–2.56	0.03

* Adjusted for male gender, hypertension, smoking, previous bypass history, glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m^2, TIMI flow grade <3, time to reperfusion, mean platelet volume, stent length, left ventricular ejection fraction, creatine kinase-MB, and anterior myocardial infarction.

Table 6
Multivariate predictors of in-hospital major adverse cardiac events

Variable	Adjusted Odds Ratio*	95% Confidence Interval	p Value
Age	1.15	1.01–1.35	0.001
Diabetes mellitus	3.44	1.52–5.65	<0.001
Killip class >1	7.19	1.95–26.5	<0.001
TIMI flow grade <3	3.12	1.87–4.70	0.003
High UA	2.03	1.25–3.75	0.006

* Adjusted for male gender, hypertension, smoking, previous bypass history, glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m^2, time to reperfusion, mean platelet volume, stent length, left ventricular ejection fraction, creatine kinase-MB, admission anemia, and anterior myocardial infarction.

L'HYPERURICEMIE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE : PREVALENCE, PHYSIOPATHOLOGIE ET IMPLICATIONS CLINIQUES

RESUME

Introduction : L'hyperuricémie joue un rôle délétère connu dans plusieurs pathologies cardiovasculaires. Dans l'insuffisance cardiaque, des études ont montré une association entre l'hyperuricémie et la morbi-mortalité. Le mécanisme implique la suractivation de la xanthine oxydase-XO et la majoration des radicaux libres. Les études montrent que l'utilisation des inhibiteurs de la XO améliorent la fonction systolo-diastolique et surtout la survie chez des patients insuffisants cardiaques et hyperuricémiques.

Objectifs-Méthodes : Etude rétrospective de 174 patients insuffisants cardiaques avec une FEVG moyenne à 26%, évaluant la prévalence, la signification et le pronostic de l'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque.

Résultats : L'uricémie moyenne est à 451µmol/l. La prévalence de l'hyperuricémie est de 53%. L'uricémie est élevée en présence de facteurs de risques cardiovasculaires dont le tabagisme actif (p 0.07), le diabète (p 0.2), l'HTA (p 0.3), le sexe masculin (p 0.03). Il y a une forte corrélation négative entre l'uricémie et l'IMC (coefficient corrélation à – 0.9). On retrouve également une corrélation de l'uricémie avec la classe NYHA (p 0.003), la pente VE/VCO2 (p 0.01), la VO2max et la FEVG (coefficient corrélation à – 0.97). Concernant l'implication pronostique, l'hyperuricémie est associée à une augmentation du risque de réhospitalisations (RR à 1.6, p <0.0001) et à une augmentation du risque de mortalité (p 0.02, RR 1.6).

Conclusion : La prévalence de l'hyperuricémie est élevée à 53%. L'hyperuricémie est un facteur pronostique de morbi-mortalité et est associé aux facteurs de gravité (FE, NYHA, pente VE/VCO2) dans l'insuffisance cardiaque.

Des études randomisées sont nécessaires afin de définir le seuil pronostique d'uricémie dans l'insuffisance cardiaque et le seuil d'intervention thérapeutique par les inhibiteurs de la XO.

Mots clés : Hyperuricémie, insuffisance cardiaque, xanthine oxydase, acide urique, uricémie, inhibiteurs de la xanthine oxydase.

HYPERURICEMIA IN HEART FAILURE: PREVALENCE, PATHOPHYSIOLOGY AND CLINICAL IMPLICATION

ABSTRACT

Background: Hyperuricemia plays a deleterious role in many cardiovascular pathology.

In heart failure, studies showed an association between hyperuricemia and morbi-mortality. The mechanism involve an overactivation of xanthine oxydase and an increased of reactive oxygene species. Studies show that the inhibitor of XO improves FEVG and the survival in patient with heart failure and hyperuricemia.

Objectives-Methods : A retrospective study of 174 patients with heart failure and an average FEVG of 26%, evaluate the prevalence, the implication and the prognosis of hyperuricemia in heart failure.

Results : The uricemia average is 451µmol/l. The prevalence is 53%. Uricemia is higher in the presence of cardiovascular risk factor including the active smoking (p 0.07), diabetes (p 0.2), HTA (p 0.3), male (p 0.03). There is a strong negative correlation with BMI (coeff corr – 0.9). Moreover, there is a correlation of uricemia with NYHA class (p 0.003), VE/VCO2 (p 0.01), VO2max and FEVG (coeff corr -0.97). Concerning the prognosis, hyperuricemia is associated with an increased risk of rehospitalization (RR 1.6, p <0.0001) and an increased risk of mortality (p 0.02, RR 1.6).

Conclusions : The prevalence of hyperuricemia is high. Hyperuricemia is a prognostic factor of morbi-mortality and is associated with the factor of gravity (FE, NYHA, pente VE/VCO2) in heart failure.

Others studies are needed to define a prognostic threshold of uricemia in heart failure and a therapeutic threshold by the XO inhibitors.

Key words : Hyperuricemia, heart failure, xanthine oxydase, uric acid, uricemia, xanthine oxidase inhibition.

Hôpital Lariboisière, Groupe Hospitalier Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal

2 rue Ambroise-Paré 75010 Paris