

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	7
1 - RAPPELS SUR LA MALADIE VALVULAIRE MITRALE DEGENERATIVE	9
1.1 - LA VALVE MITRALE	9
1.1.1 - Anatomie	9
1.1.2 - Histologie	11
1.2 - DESCRIPTION DES LESIONS MORPHOLOGIQUES	11
1.2.1 - Lésions macroscopiques	11
1.2.2 - Lésions microscopiques	13
1.3 - ETIOLOGIE	14
1.3.1 - Facteur génétique	14
1.3.2 - Hypothèses de causes sous jacentes	15
1.4 - PHYSIOPATHOLOGIE	20
1.4.1 - A l'échelle de la valve mitrale : évolution des lésions valvulaires	20
1.4.2 - A l'échelle du cœur : de l'insuffisance mitrale à l'insuffisance cardiaque	21
1.4.2.1 - Mécanisme général	21
1.4.2.2 - Complications	22
1.4.3 - A l'échelle de l'organisme : mécanismes neuro-endocriniens	23
1.4.3.1 - Le système nerveux sympathique	25
1.4.3.2 - Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)	26
1.4.3.3 - Les peptides natriurétiques	28
1.4.3.4 - L'hormone anti-diurétique (ADH)	29
1.4.3.5 - L'endothéline-1	30
1.5 - EPIDEMIOLOGIE	30
1.5.1 - Prévalence et races	30
1.5.2 - Facteurs de prédisposition et de gravité	31
1.5.2.1 - L'âge	31

1.5.2.2 -	Autres facteurs	32
1.6 -	DIAGNOSTIC	33
1.6.1 -	<i>Signes cliniques</i>	33
1.6.1.1 -	Motifs de consultation, commémoratifs	33
1.6.1.2 -	Auscultation cardiaque	34
1.6.1.3 -	Autres éléments de l'examen clinique	35
1.6.2 -	<i>Examens échocardiographique et Doppler</i>	35
1.6.2.1 -	Signes directs	36
1.6.2.2 -	Signes indirects	38
1.6.2.3 -	Visualisation et quantification du reflux mitral (mode Doppler)	41
1.6.2.4 -	Recherche d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	43
1.6.3 -	<i>Radiographie thoracique</i>	44
1.6.4 -	<i>Electrocardiographie</i>	46
1.6.5 -	<i>Phonocardiographie</i>	46
1.6.6 -	<i>Biomarqueurs cardiaques</i>	47
1.7 -	CLASSIFICATIONS DES STADES DE MVMD	48
1.7.1 -	<i>Classifications cliniques</i>	48
1.7.2 -	<i>Classification échocardiographique</i>	50
1.7.3 -	<i>Classifications combinées selon la clinique et les principaux résultats d'examens complémentaires</i>	51
1.7.4 -	<i>Le stade Ia de la classification ISACHC</i>	53
2 -	TRAITEMENTS DE LA MALADIE VALVULAIRE MITRALE DEGENERATIVE	55
2.1 -	TRAITEMENT CHIRURGICAL	55
2.1.1 -	<i>Valvuloplastie</i>	55
2.1.2 -	<i>Remplacement valvulaire</i>	57
2.1.3 -	<i>Autres techniques</i>	58
2.2 -	TRAITEMENT MEDICAL DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	59
2.2.1 -	<i>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)</i>	59
2.2.1.1 -	Mécanisme d'action et pharmacologie	59
2.2.1.2 -	Efficacité	60
2.2.1.3 -	Innocuité	62
2.2.2 -	<i>Diurétiques</i>	63
2.2.2.1 -	Furosémide	63
2.2.2.2 -	Hydrochlorothiazide	63

2.2.2.3 -	Spironolactone	63
2.2.3 -	<i>Pimobendane</i>	65
2.2.3.1 -	Efficacité	65
2.2.3.2 -	Toxicité	67
2.2.4 -	<i>Autres traitements cardiovasculaires</i>	69
2.2.4.1 -	Digoxine	69
2.2.4.2 -	Vasodilatateurs artériels	70
2.2.4.3 -	β-bloquants	70
2.2.5 -	<i>Mesures hygiéniques associées</i>	71
2.2.6 -	<i>Traitements adjuvants</i>	71
2.3 -	TRAITEMENT MEDICAL AU STADE ASYMPTOMATIQUE	72
2.3.1 -	<i>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine</i>	72
2.3.1.1 -	Efficacité	72
2.3.1.2 -	Innocuité	75
2.3.2 -	<i>Autres molécules potentielles</i>	76
 DEUXIEME PARTIE : ETUDES RETROSPECTIVES		77
 1 - MATERIELS ET METHODES		80
1.1 -	ANIMAUX	80
1.1.1 -	<i>Etude 1</i>	80
1.1.2 -	<i>Etude 2</i>	82
1.2 -	EXAMENS ECHOCARDIOGRAPHIQUES ET DOPPLER	83
1.2.1 -	<i>Conditions des examens</i>	83
1.2.2 -	<i>Echocardiographie</i>	83
1.2.3 -	<i>Examen Doppler</i>	83
1.3 -	ANALYSE STATISTIQUE	84
1.3.1 -	<i>Etude 1</i>	84
1.3.2 -	<i>Etude 2</i>	85

2 -	RESULTATS	87
2.1 -	ETUDE 1 (N=141)	87
2.1.1 -	<i>Caractéristiques épidémiologiques des chiens à J0</i>	87
2.1.2 -	<i>Caractéristiques cliniques et écho-Doppler des chiens à J0</i>	90
2.1.3 -	<i>Effet de la thérapie sur la survie et les événements cardiaques</i>	92
2.2 -	ETUDE 2 (N=37)	99
2.2.1 -	<i>Caractéristiques épidémiologiques des chiens à E1</i>	99
2.2.2 -	<i>Caractéristiques cliniques et écho-Doppler des chiens à E1</i>	102
2.2.3 -	<i>Effet de la thérapie sur l'évolution des paramètres cliniques et écho-Doppler</i>	105
3 -	DISCUSSION	108
3.1 -	ETUDE 1	108
3.1.1 -	<i>Place de cette étude par rapport aux études antérieures dans ce domaine</i>	108
3.1.2 -	<i>Discussion des caractéristiques écho-Doppler à J0</i>	109
3.1.3 -	<i>Discussion des résultats par population</i>	111
3.1.4 -	<i>Limites de l'étude</i>	112
3.2 -	ETUDE 2	114
3.2.1 -	<i>Place de cette étude par rapport aux études antérieures dans ce domaine</i>	114
3.2.2 -	<i>Discussion des caractéristiques écho-Doppler à l'examen initial (E1)</i>	115
3.2.3 -	<i>Discussion des résultats par population</i>	116
3.2.4 -	<i>Limites de l'étude</i>	117
	CONCLUSION	119
	LISTE DES FIGURES	121
	LISTE DES TABLEAUX	123
	BIBLIOGRAPHIE	125
	ANNEXE : ARTICLE PUBLIE DANS LE JOURNAL OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE CORRESPONDANT A L'ETUDE 1	141

INTRODUCTION

La maladie valvulaire mitrale dégénérative (MVMD), également appelée endocardiose mitrale ou maladie valvulaire myxoïde mitrale, est une affection dégénérative acquise très fréquente dans l'espèce canine. Cette MVMD se manifeste par un défaut de fermeture de la valve mitrale, autorisant un reflux sanguin dans l'atrium gauche lors de la systole. Ce reflux est à l'origine de modifications hémodynamiques cardiaques et systémiques pouvant conduire à terme à une insuffisance cardiaque. Si les traitements de cette cardiopathie ont été beaucoup documentés aux stades avancés où les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont présents, les études concernant le stade précoce asymptomatique sont plus rares. La famille thérapeutique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) constitue à l'heure actuelle le traitement le plus prometteur concernant le stade asymptomatique. Plusieurs études en médecine humaine ont confirmé son efficacité à diminuer le risque de décompensation cardiaque [1,30,146]. Chez le chien, deux études ont été réalisées prospectivement et à grande échelle pour déterminer l'efficacité des IECA au stade asymptomatique, l'une exclusivement sur une race prédisposée, les Cavalier King Charles Spaniels [89], l'autre sur des chiens de races variées mais à un stade où le reflux mitral a déjà entraîné des dilatations cavitaires cardiaques [13]. Le but de cette thèse est de compléter ces deux publications par deux autres études portant sur des chiens de races variées atteints de MVMD au stade le plus précoce, le stade Ia de la classification internationale ISACHC (stade asymptomatique sans dilatation cavitaire cardiaque).

La première partie de ce travail est une mise au point des connaissances acquises sur la MVMD. Elle traite des lésions, de l'étiologie, de la physiopathologie, de l'épidémiologie, du diagnostic, des classifications et développe plus particulièrement les possibilités thérapeutiques, dont les IECA.

La deuxième partie présente deux études rétrospectives consacrées à l'étude de l'effet d'un IECA, le bédazépril, chez les chiens atteints de MVMD, au stade asymptomatique et sans dilatation cavitaire cardiaque (stade Ia de la classification ISACHC). L'étude 1 s'est basée sur un suivi clinique au long terme pour déterminer l'éventuel bénéfice du traitement à retarder la décompensation cardiaque. Dans l'étude 2, un suivi échocardiographique et Doppler entre 6 et 18 mois après l'examen écho-Doppler de référence, a eu pour but d'évaluer les éventuelles évolutions liées à l'IECA concernant le reflux mitral et ses conséquences hémodynamiques cardiaques.

Rapport-Gratuit.com

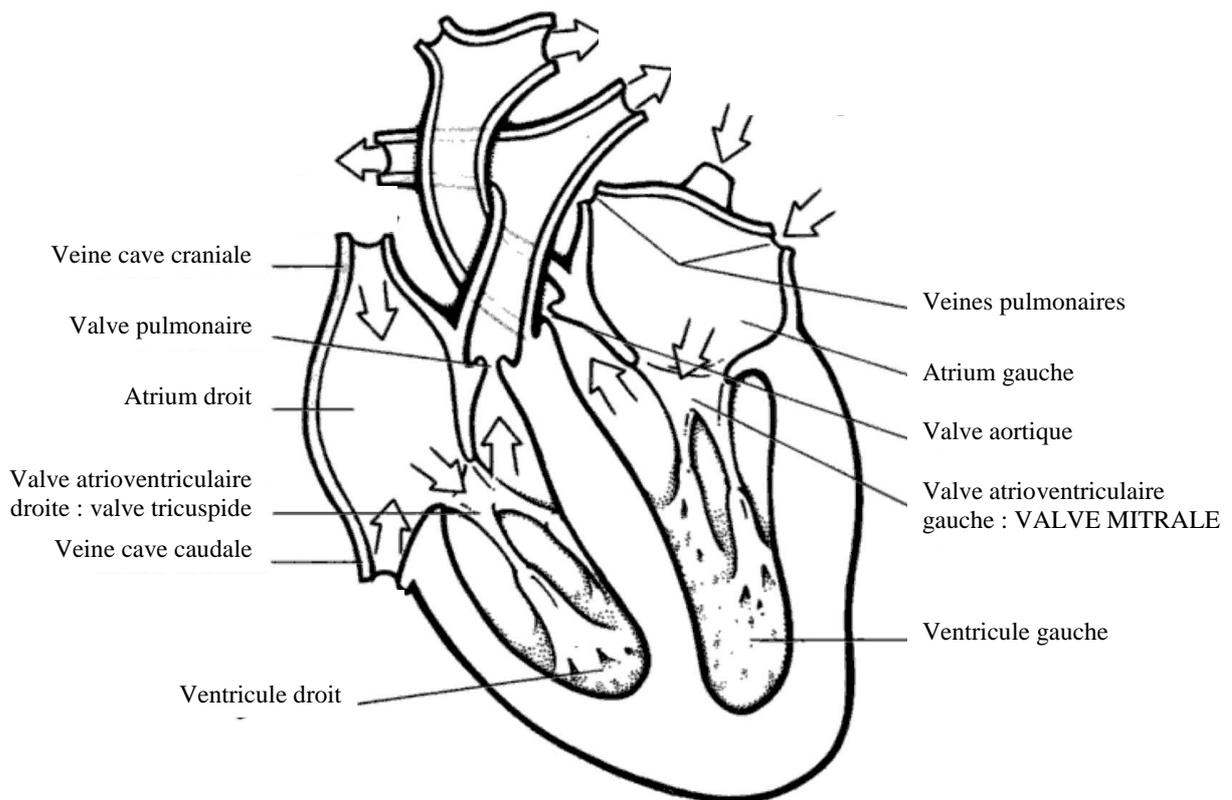
Première partie : Etude bibliographique

1 - Rappels sur la maladie valvulaire mitrale dégénérative

1.1 - La valve mitrale

1.1.1 - Anatomie

Figure 1 : Schéma de l'anatomie du cœur et des flux sanguins en coupe longitudinale d'après Smith [161]



Le cœur est composé de deux secteurs distincts (Figure 1) : le cœur droit assurant l'éjection à basse pression du sang non hématosé vers les poumons, et le cœur gauche assurant l'éjection à haute

pression du sang hématosé vers les autres organes. Au sein de chacun de ces secteurs, le sang passe successivement par deux cavités : l'atrium puis le ventricule (avant d'être éjecté dans les artères). L'atrium et le ventricule sont séparés par des valves atrio-ventriculaires qui s'opposent (en conditions physiologiques) au reflux de sang dans l'atrium lors de la systole ventriculaire. La valve mitrale, qui nous intéresse dans cette étude, est la valve atrio-ventriculaire du cœur gauche.

Cette valve mitrale (également appelée bicuspide) est composée de deux cuspidés ou feuillets : le feuillet septal (ou feuillet antérieur) et le feuillet pariétal (ou feuillet postérieur). Chaque feuillet présente une face atriale et une face ventriculaire. Les bords libres de ces feuillets sont mobiles dans la cavité ventriculaire alors que leurs bases sont en continuité avec l'anneau mitral, une formation fibreuse située à la jonction entre les parois atriales et ventriculaires gauches.

Figure 2 : Vue dorsale du cœur en systole après ablation des atria chez le chien (d'après Anderson *et al.* [9]).

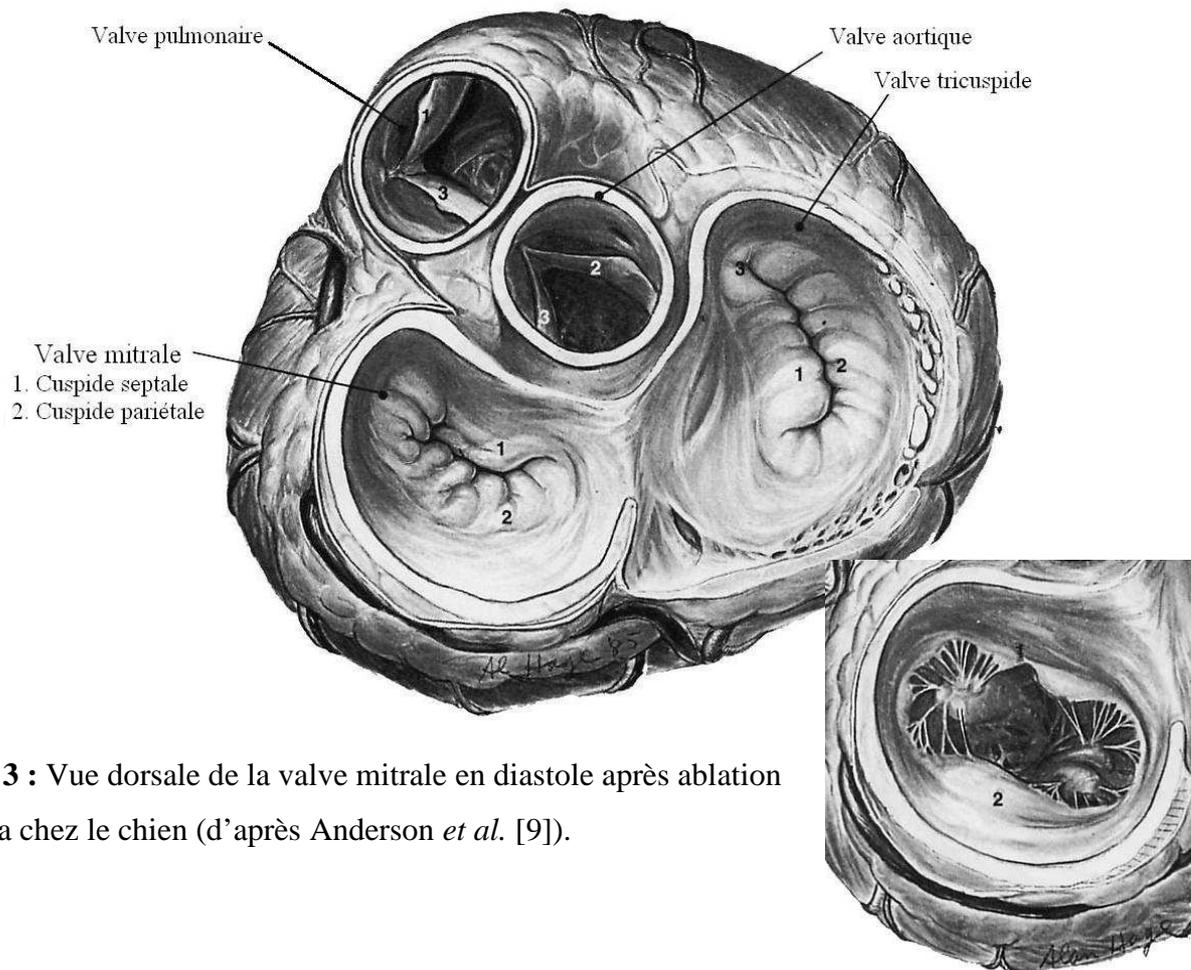


Figure 3 : Vue dorsale de la valve mitrale en diastole après ablation des atria chez le chien (d'après Anderson *et al.* [9]).

Les deux feuillets sont attachés aux muscles papillaires par des cordages tendineux fixés à la surface ventriculaire des feuillets. Lors de la systole, la contraction des muscles papillaires tire sur les cordages qui, ainsi, retiennent les feuillets dans la cavité ventriculaire, et évitent leur éversion dans l'atrium gauche. Il existe deux types de cordages : les cordages principaux (épais et longs), et les cordages secondaires (plus courts et plus fins) [15,82,159].

1.1.2 - Histologie

Les feuillets mitraux sont composés de 4 couches histologiques [28,82,159]:

- l'atrialis : endothélium à la surface de la face atriale, composé de cellules endothéliales, de fibroblastes, de fibres de collagène et d'élastine, et d'une mince couche de muscles lisses ;
- la ventricularis : endothélium à la surface de la face ventriculaire, de même composition que l'atrialis mais sans muscle lisse ;
- la spongiosa : tissu conjonctif lâche situé sous l'atrialis, et composé de cellules interstitielles valvulaires (similaires à des fibroblastes) et de fibres de collagène et d'élastine dans une matrice très riche en mucopolysaccharides.
- La fibrosa : tissu conjonctif dense, représentant la charpente fibreuse de la valve, situé sous la ventricularis, et composé de faisceaux de collagène qui se prolongent aux niveaux de l'anneau mitral et des cordages tendineux.

Les cellules interstitielles valvulaires sont à l'origine de la sécrétion et de l'entretien de la matrice extra-cellulaire, de l'élastine et du collagène de la spongiosa et de la fibrosa [124].

1.2 - Description des lésions morphologiques

1.2.1 - Lésions macroscopiques

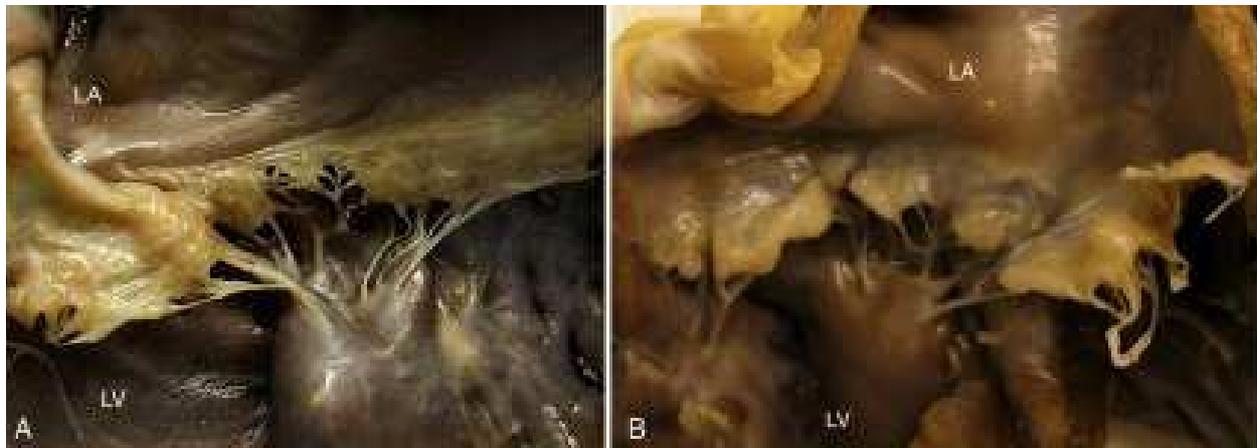
Dans les stades précoces de maladie valvulaire mitrale dégénérative (MVMD), les feuillets mitraux sont déformés par de petits nodules qui apparaissent majoritairement aux zones de contact des

feuillet, particulièrement aux attaches des cordages tendineux. Ces cordages s'épaississent et sont allongés. Lorsque la MVMD évolue, les nodules s'élargissent et se multiplient, les bords libres des feuillets s'épaississent et deviennent irréguliers. Ces lésions s'étendent progressivement sur toute la surface des feuillets. Dans les stades avancés, une fibrose secondaire entraîne un épaississement marqué et une rétraction des feuillets et des cordages tendineux, ce qui fragilise ces cordages et les prédispose à la rupture.

Une dilatation de l'anneau mitral et un mauvais alignement des muscles papillaires sont également régulièrement associés [28,82,86]. Des plaques de fibrose appelées « lésions de projection » ou « jet lesions » se développent sur la paroi du toit de l'atrium gauche.

Figure 4 : Pièces nécropsiques de cœurs ouverts au niveau de la valve mitrale chez deux chiens atteints de MVMD modérée (A) et sévère (B) d'après Olsen *et al.* [117].

Les feuillets mitraux sont épaissis et rétractés avec des nodules sur les bords libres et des parties de feuillet faisant saillie dans l'atrium gauche. LA (left atrium) : atrium gauche, LV (left ventricule) : ventricule gauche



1.2.2 - Lésions microscopiques

D'un point de vue histologique, la MVMD correspond à une prolifération dite myxoïde (ou myxomateuse) de la spongiosa. Les cellules interstitielles valvulaires en quantité anormalement importante, sont transformées en myofibroblastes et les milieux extra-cellulaires de la fibrosa et de la spongiosa sont modifiés [124]. La spongiosa est épaissie par une quantité augmentée de mucopolysaccharides, parfois sous formes nodulaires plus ou moins coalescentes [28,42,86]. De plus, une désorganisation et une fragmentation des fibres de collagène altère la solidité de la fibrosa, la « charpente fibreuse » de la valve, pouvant conduire localement à la disparition de cette couche [42,61,88]. Ce phénomène se retrouve également dans les cordages tendineux. Enfin, de l'œdème vient s'associer aux autres lésions dans les deux couches internes (spongiosa et fibrosa) [43].

Les couches endothéliales recouvrant les zones lésées, sont également affectées : les cellules endothéliales apparaissent très polymorphes et certaines zones peuvent être dépourvues d'endothélium [42].

Figure 5 : Microphotographies de feuillets mitraux chez un chien normal (A) et chez un chien atteint de MVMD (B) d'après Oyama *et al.* [124]

Le feuillet mitral est très épaissi par l'extension marquée de la spongiosa (marquée par les flèches).

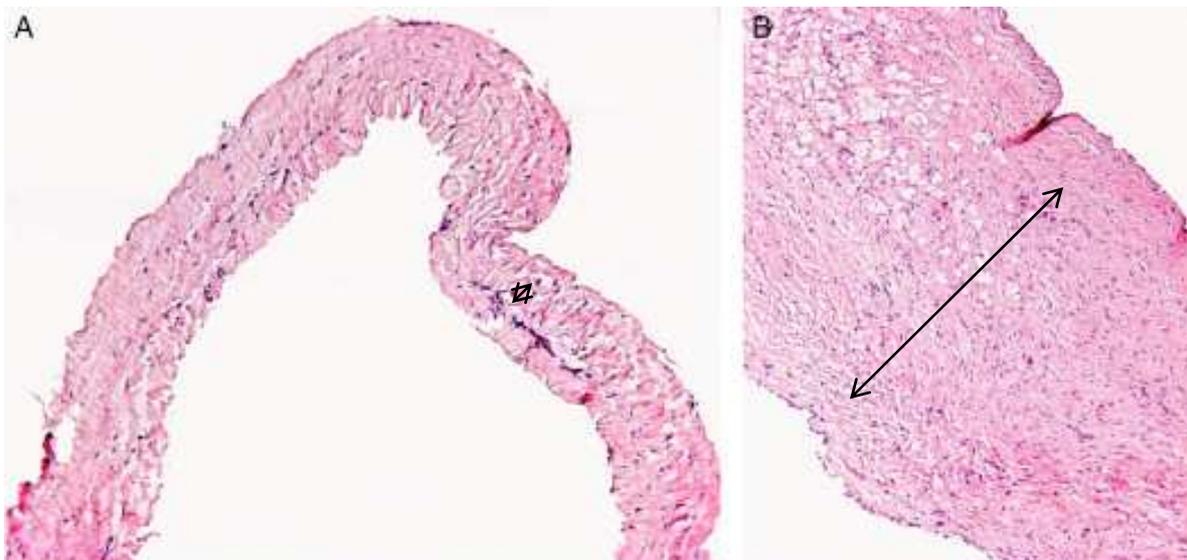


Figure 6 : Surface de feuillet mitral atteint de MVMD vue en microscopie électronique à balayage d'après Olsen *et al.* [117]

L'image triangulaire centrale (marquée par des flèches) correspond au seul fragment d'endothélium restant dans cette région, le collagène étant mis à nu tout autour.



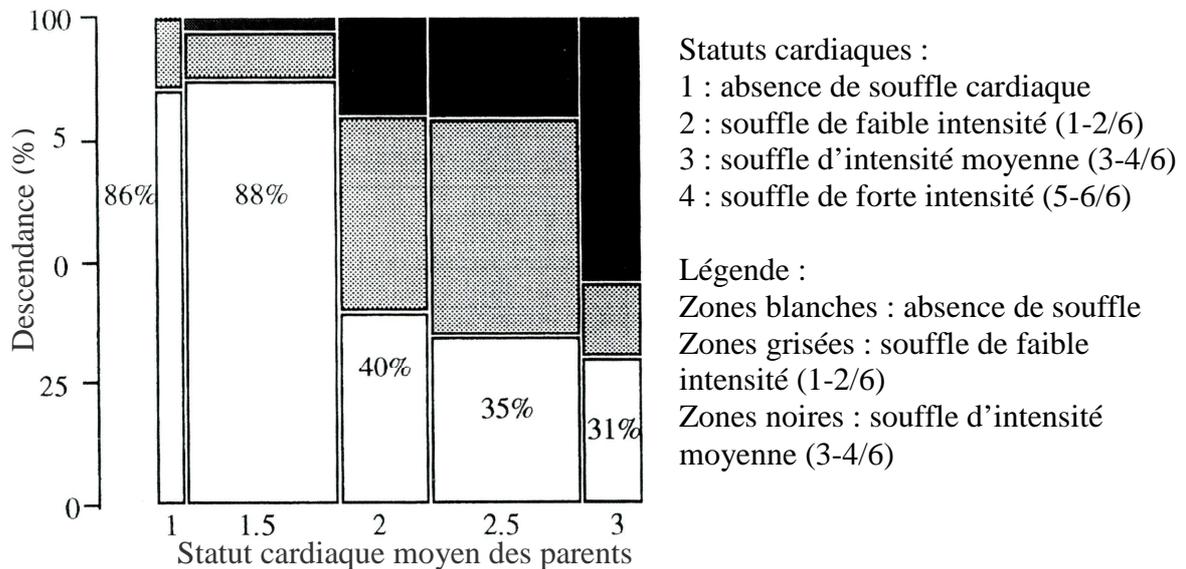
1.3 - Etiologie

1.3.1 - Facteur génétique

Le facteur héréditaire de la MVMD est très fortement suspecté et retrouvé chez quasiment tous les auteurs. Il a d'abord été suspecté en raison de la prédisposition des mâles de petit et moyen formats, et notamment de certaines races comme le Cavalier King Charles Spaniels (CKC) (cf. 1.5 - Epidémiologie). Les CKC et à moindre degré, les Teckels ont été très étudiés pour prouver cette origine génétique. Dans la race des CKC, en plus d'une prévalence plus élevée et d'une atteinte plus précoce [16,44,65], il a été démontré une forte corrélation entre l'intensité et l'âge d'apparition du souffle cardiaque chez les parents et chez leurs descendances, comme illustré dans la Figure 7 [164]. Il en a été de même pour la sévérité du prolapsus mitral chez les Teckels [115].

Figure 7 : Relation entre le statut cardiaque moyen des parents Cavaliers King Charles et la prévalence et l'intensité des souffles systoliques apexiens gauches de leurs descendance à l'âge de 5 ans, d'après Swenson *et al.* [164]

Les parents avec un statut cardiaque élevé ont produit plus de descendants avec un souffle cardiaque que les parents avec un statut cardiaque faible ($P < 0.001$)



Deux hypothèses de mode de transmission génétique ont été proposées : une transmission polygénique à seuils avec influence de l'environnement [115,164] ou une transmission autosomique dominante dépendant des facteurs environnementaux [115].

1.3.2 - Hypothèses de causes sous jacentes

Aucune cause sous jacente de la MVMD n'a été clairement définie mais de nombreuses hypothèses ont été avancées. La plus récemment documentée est celle impliquant le système sérotoninergique (hypothèse 6 développée ci-dessous).

Hypothèse 1. Une anomalie du tissu conjonctif et plus particulièrement du collagène est incriminée par plusieurs auteurs [28,61,63,159]. Une dégénérescence myxoïde identique à celle de la valve mitrale, a été retrouvée pour les trois autres valves cardiaques, majoritairement la valve tricuspide. Chez les CKC, des lésions similaires ont été décrites dans les parois des artères pulmonaires

principales [80]. Dans d'autres cas de MVMD avancée, de l'artériosclérose des artères coronaires et de multiples petits infarcti myocardiques semblaient être associés, or ces modifications vasculaires étaient également histologiquement similaires à la dégénérescence myxoïde [78]. Une autre étude a montré une prévalence deux fois plus importante d'un souffle cardiaque chez les animaux atteints d'une affection du tissu conjonctif (flaccidité trachéale, hernie discale, luxation patellaire, rupture de ligament croisé ou de ligaments collatéraux) [151]. Il semblerait donc que la MVMD puisse être une forme de ce qui pourrait être appelé un « syndrome de dégénérescence du tissu conjonctif » [151] impliquant une anomalie de synthèse ou d'assemblage du collagène [159]

Hypothèse 2. Une hypomagnésémie pourrait également influencer l'apparition de MVMD. Cette hypothèse a été étudiée en médecine humaine [41,94] et chez les CKC [127]. Chez ces derniers, 50% des chiens de l'étude étaient atteints d'hypomagnésémie (<70 mmol/L) et 30% avaient une magnésémie comprise dans les valeurs inférieures de la norme (70-75 mmol/L) [127].

Hypothèse 3. Le prolapsus de feuillets mitraux pourrait également être secondaire à un dysfonctionnement du système nerveux autonome, plus particulièrement à une stimulation hypervagale [126]. En effet plusieurs études ont constaté une corrélation entre le prolapsus mitral et la présence d'arythmies (arythmie sinusale et bloc atrio-ventriculaire de second degré) [129,132].

Hypothèse 4. Chez l'Homme, le prolapsus mitral a été associé à des malformations du squelette crânio-facial [179] et à différentes malformations congénitales thoraciques [31,141]. De même, une corrélation entre le prolapsus mitral et un thorax étroit a été mise en évidence chez le Teckel [115].

Hypothèses 5. D'autres hypothèses anciennes ont été proposées [159]: le stress, l'hypertension, l'hypoxie, les troubles endocriniens dont l'hypercorticisme [130]. L'hypothèse d'une infection bactérienne (notamment d'origine buccale), considérée au début de l'étude de l'insuffisance mitrale, semblerait mieux correspondre à l'endocardite mitrale qu'à la MVMD [63].

Hypothèse 6. Une augmentation du taux de sérotonine (sérique, transportée par les plaquettes, ou locale au niveau des valves cardiaques) semble prédisposer à la MVMD. Cette hypothèse a été étudiée en médecine humaine chez les patients atteints de carcinomes intestinaux ou hépatiques qui sécrètent de la sérotonine ou chez les patients traités par un médicament sérotoninergique (parmi plusieurs, citons le plus médiatisé: le benfluorex, nom déposé: Médiator®). Ces patients ont développé entre autres, des maladies valvulaires similaires à une dégénérescence myxoïde

d'apparition spontanée [59,142]. Plusieurs modèles expérimentaux semblent également confirmer cette hypothèse : l'administration chez le rat de sérotonine ou de pergolide (molécule sérotoninergique) a entraîné l'apparition de maladies valvulaires [48,60]. Dans une étude récente de Arndt *et al.* [10], la concentration sérique en sérotonine a été analysée chez 50 chiens atteints de MVMD, 34 chiens sains mais prédisposés à la MVMD (chiens de moins de 10 kg), et 36 chiens sains de grand format (> 20 kg). Cette concentration s'est révélée significativement ($P = 0,0001$) plus élevée dans les groupes des chiens avec MVMD (765,5 ng/mL [561,3-944,4]) et des chiens prédisposés (774,9 ng/mL [528,3-1026]) que dans le groupe contrôle des chiens sains (509,8 ng/mL [320,8-708,8]). De plus, au sein du groupe des chiens prédisposés, les CKC avaient au taux sérique de sérotonine significativement plus haut que les chiens des autres petites races (855,0 ng/mL [635,8-1088] chez les CKC *versus* 554,2 ng/mL [380,6-648,4] dans les autres races, $P = 0,0023$). Une autre observation (non significative) était que les CKC âgés sains semblaient avoir un taux plus faible en sérotonine. Ces résultats illustrent bien que la concentration sérique en sérotonine joue très vraisemblablement un rôle dans le développement de la MVMD.

A l'échelle du feuillet mitral, l'étude du SERT (transporteur transmembranaire de sérotonine) a également permis de confirmer l'implication du système sérotoninergique. Le SERT intervient, entre autres, dans le métabolisme de la sérotonine. Une diminution de la quantité de SERT augmente donc la concentration locale en sérotonine disponible. Ainsi, il a été observé une fibrose myocardique et des valvulopathies chez les souris knock-out pour le SERT [106]. Un travail très récent de Scruggs *et al.* [150] a démontré que le SERT est moins exprimé dans les stades avancés de MVMD canine. Cette étude a comparé l'expression de ce transporteur dans les valves mitrales de 24 chiens (8 sains, 8 atteints de MVMD à un stade précoce, 8 à un stade avancé). Une diminution significative de l'expression du SERT a été mise en évidence, par immunohistochimie et par immunoblot, dans les cellules interstitielles valvulaires de toutes les couches histologiques, chez les chiens en stade avancé par rapport aux chiens sains et en stade précoce. Une hypothèse de mécanisme pathophysiologique, serait un feedback négatif sur l'expression du SERT par une augmentation locale du taux de sérotonine. Or les cellules endothéliales (superficielles) ne semblaient pas affectées par cette diminution de l'expression du SERT, ce qui suggérerait des concentrations plus élevées de sérotonine au sein de la valve et par conséquent une importance toute particulière du système sérotoninergique autocrine.

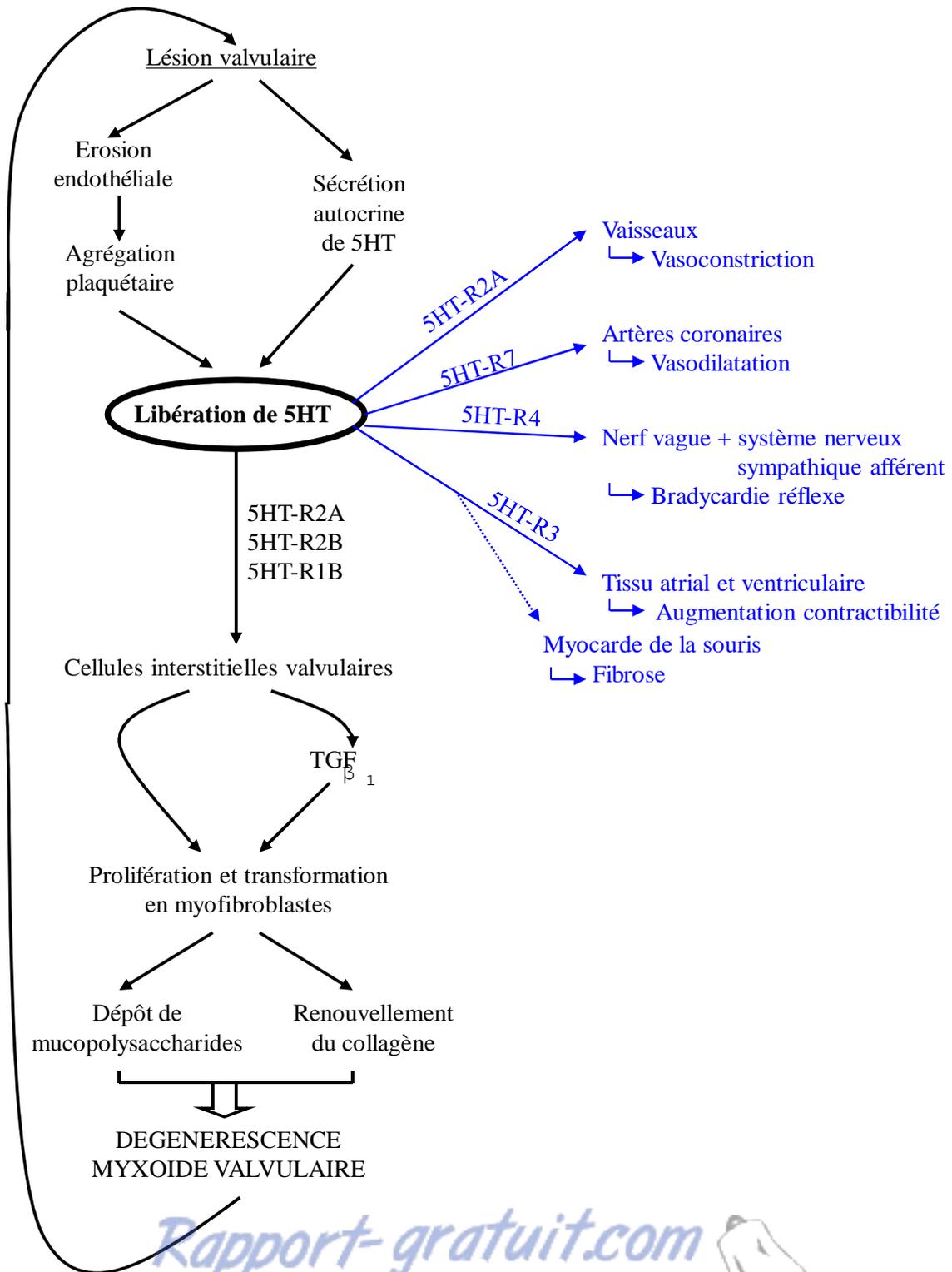
Le mécanisme impliqué serait le suivant. L'endothélium lésé active l'agrégation plaquettaire à l'origine d'une sécrétion et d'une libération locale de sérotonine (ou 5HT : 5-hydroxytryptamine).

Cette sérotonine se fixe sur des récepteurs spécifiques situés sur les cellules interstitielles valvulaires qui se multiplient et se transforment en myofibroblastes activés. Les myofibroblastes activés entraînent ensuite des modifications de la matrice extra-cellulaire en augmentant le dépôt de mucopolysaccharides, le renouvellement du collagène, et l'expression de facteurs tels que le transforming growth factor TGF- β (facteur dont l'expression génomique a été démontrée plus importante chez les chiens atteints de MVMD [123]). La structure histologique des valvules ainsi modifiée contribue à l'épaississement de la valve, au défaut de coaptation et aux lésions endothéliales, ce qui constitue à nouveau un cercle vicieux lésionnel [124]. La Figure 8 ci-après présente les principaux modes d'action, connus ou suspectés, de la sérotonine sur le système cardiovasculaire.

Figure 8 : Principaux mécanismes d'action cardiovasculaire de la sérotonine connus ou suspectés, figure modifiée sur une base de Oyama *et al.* [124]

En noir : mécanisme au sein de la valve mitrale lors de MVMD chez le chien

En bleu : autres mécanismes cardio-vasculaires dans d'autres espèces (principalement l'homme)



1.4 - Physiopathologie

Les lésions de MVMD précédemment décrites (cf. 1.2 - Description des lésions morphologiques) sont à l'origine d'un défaut de fermeture de la valve mitrale. Lors de la contraction ventriculaire gauche, le sang n'est donc plus éjecté uniquement vers l'aorte mais reflue également dans l'atrium gauche.

1.4.1 - A l'échelle de la valve mitrale : évolution des lésions valvulaires

Les lésions valvulaires mitrales semblent évoluer selon un cercle vicieux : l'affrontement anormal des feuillets et le reflux sanguin secondaires à la MVMD exercent un stress mécanique par impacts répétés sur les feuillets, ce qui contribue à l'évolution de ces lésions [116,128].

L'endothélium lésé est à l'origine d'un déséquilibre entre les concentrations locales de facteurs de croissance et de facteurs inhibiteurs de croissance [126]. L'endothéline en particulier, qui est un facteur de croissance du collagène, est impliquée puisqu'une étude a montré une corrélation entre le nombre de récepteurs à l'endothéline et la sévérité des lésions [110]. Le monoxyde d'azote (NO), synthétisé par l'endothélium vasculaire, a également été étudié mais les résultats de deux études semblent contradictoires [118,133].

Un autre mécanisme lésionnel est celui impliquant le système sérotoninergique illustré dans la Figure 8 (cf. 1.3.2 - Hypothèses de causes sous jacentes)

1.4.2 - A l'échelle du cœur : de l'insuffisance mitrale à l'insuffisance cardiaque

1.4.2.1 - Mécanisme général

L'insuffisance mitrale se définit par la présence d'un reflux sanguin systolique dans l'atrium gauche à travers l'orifice créé par le défaut de coaptation des feuillets mitraux. Cette régurgitation crée des turbulences dans le flux sanguin, ce qui se traduit par un souffle systolique apexien gauche (SSAG) à l'auscultation. Cette régurgitation est également à l'origine d'une augmentation de volume et donc d'une augmentation de pression dans l'atrium gauche. La paroi atriale répond par une augmentation de sa compliance, et l'atrium gauche se dilate. Ce mécanisme permet de limiter l'augmentation de pression dans l'atrium et par continuité dans les veines et les capillaires pulmonaires. Cependant, l'augmentation de pression atriale peut être significative même dans les stades précoces et conduire à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Dans une étude de Serres *et al.* sur 617 chiens atteints de MVMD, 86 (13,9%) présentaient une HTAP et 25 d'entre eux étaient à un stade précoce car asymptomatique de leur MVMD. Ces 25 chiens asymptomatiques avec HTAP représentaient 5,6% des 450 chiens asymptomatiques de cette étude [156].

Le sang qui reflue dans l'atrium gauche lors de la systole, est autant de sang qui n'est pas éjecté dans l'aorte. Pour compenser cette diminution du volume d'éjection, le ventricule gauche augmente son volume de précharge (volume télédiastolique) par augmentation de sa compliance pariétale. En effet, selon la loi de Frank-Starling, l'élévation du volume télédiastolique s'accompagne d'une élévation proportionnelle du débit cardiaque. Cette dilatation ventriculaire télédiastolique engendre une augmentation de la tension pariétale, à l'origine d'une hypertrophie excentrique du myocarde.

La dilatation des cavités cardiaques gauches modifie l'anatomie de certains éléments cardiaques. La dilatation atriale déplace dorsalement le feuillet mitral postérieur, l'éloignant du feuillet antérieur. La dilatation ventriculaire entraîne une distension de l'anneau mitral, ce qui augmente encore le déficit de fermeture de la valve. De plus, la dilatation ventriculaire modifie également l'angle que forment les muscles papillaires et les feuillets, altérant la mobilité et la direction des valves.

L'insuffisance cardiaque congestive (ICC) apparaît tardivement. En effet, dans une étude sur 558 chiens atteints de MVMD, plus de 60% des 302 chiens asymptomatiques étaient encore en vie à la fin de la période de suivi de 6 ans [22]. Le plus souvent, l'ICC apparaît progressivement, par

augmentation de la pression dans les veines et capillaires pulmonaires. Ceci conduit à une extravasation de liquide depuis le système sanguin dans les tissus interstitiels puis dans les alvéoles pulmonaires : l'œdème pulmonaire. Cette décompensation gauche entraîne une hypertension artérielle pulmonaire qui peut être suivie d'une décompensation droite (ascite, épanchement pleural, hépatomégalie, splénomégalie).

Parallèlement, lors de MVMD avancée, l'importance du reflux mitral diminue le volume d'éjection aortique au point que les mécanismes compensateurs ne suffisent plus. Cette baisse du débit cardiaque fait également partie de l'insuffisance cardiaque et entraîne une faiblesse, une intolérance à l'effort et des syncopes [63,82,88].

1.4.2.2 - Complications

Les ruptures de cordages tendineux sont fréquentes dans la MVMD. En effet, dans une étude de Serres *et al.* [154] sur 706 chiens présentant une MVMD, 114 (16,1%) avaient une rupture de cordage dont 28 étaient asymptomatiques de leur MVMD (représentant 5,5% des chiens asymptomatiques de cette étude). Une distinction est faite entre rupture de cordage primaire *versus* rupture de cordage secondaire, du fait de leurs lieux d'attache sur les feuillets mitraux. La rupture de cordage primaire entraîne une éversion de tout le feuillet dans l'atrium gauche alors que la rupture de cordage secondaire cause seulement une mobilité anormale du bord libre du feuillet. Lors de rupture aiguë de cordage primaire, le reflux mitral et donc la pression dans l'atrium gauche augmentent brusquement, sans que l'atrium n'ait le temps de se dilater pour compenser cet excès volumique. Ceci conduit à une décompensation cardiaque brutale, souvent fatale. La rupture de cordage primaire selon un mode chronique ou la rupture de cordage secondaire, n'entraînant pas de modification hémodynamique brutale, contribue à aggraver les modifications cardiaques, éventuellement l'œdème pulmonaire, mais est le plus souvent asymptomatique [88].

La rupture de l'atrium gauche est une complication grave de MVMD avancée. La paroi atriale est amincie par la dilatation et localement lésée par la pression des flux de régurgitation (jet-lesions). Elle peut donc se déchirer à la suite d'un traumatisme, d'un exercice ou d'une excitation. Si cette rupture se produit au niveau de la paroi atriale postérieure (cas le plus fréquent), il en résulte un hémopéricarde le plus souvent avec tamponnade puis décès de l'animal. Si elle a lieu au niveau du septum interatrial, elle se traduit par une communication interatriale [33,88].

La dilatation atriale gauche est également à l'origine de divers troubles du rythme supraventriculaire, le plus grave étant la fibrillation atriale lors de MVMD très avancée. Des troubles du rythme ventriculaire sont également décrits, dus à l'hypertrophie excentrique, à de l'artériosclérose intramurale et à de l'hypoxie myocardique lors d'insuffisance cardiaque [88]. Dans l'étude de Borgarelli *et al.* [22] sur 558 chiens avec MVMD, une arythmie a été décelée chez 17 chiens (3,0% de la population).

1.4.3 - A l'échelle de l'organisme : mécanismes neuro-endocriniens

La diminution du débit aortique secondaire à l'insuffisance mitrale est à l'origine de l'activation de plusieurs systèmes neuro-hormonaux, dont les principales molécules et effets sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Principaux effets cardio-vasculaires des systèmes neuro-hormonaux (d'après Oyama [121]).

Système	Récepteurs activant le système	Molécules	Organes cibles	Effets
Système nerveux sympathique	Barorécepteurs et chémorécepteurs	Noradrénaline	Muscle lisse vasculaire Cœur	Vasoconstriction Tachycardie, augmentation de la contractilité
Système rénine-angiotensine-aldostérone	Barorécepteurs et chémorécepteurs rénaux	Angiotensine II	Muscle lisse vasculaire Cœur Rein Surrénale Système nerveux central	Vasoconstriction Hypertrophie, augmentation de la contractilité Rétention sodique Sécrétion d'aldostérone Augmentation de la soif
		Aldostérone	Muscle lisse vasculaire Cœur Rein	Hypertrophie Hypertrophie, fibrose Rétention sodique
Système des peptides natriurétiques	Etirement myocardique	Facteur atrial natriurétique et peptide natriurétique de type B	Rein Muscle lisse vasculaire Cœur	Natriurèse, diurèse Vasodilatation Antifibrotique
Système arginine vasopressine	Osmorécepteurs et barorécepteurs	Hormone anti-diurétique	Muscle lisse vasculaire Rein	Vasoconstriction Rétention hydrique
Endothéline-1	Cellules endothéliales	Endothéline-1	Muscle lisse vasculaire Cœur	Vasoconstriction (Récepteur ET-A) Vasodilatation (Récepteur ET-B)

A l'exception des peptides natriurétiques, tous ces systèmes entraînent une vasoconstriction périphérique et une rétention sodique et hydrique, ce qui permet d'augmenter la pression veineuse de retour, et ainsi de maintenir le débit cardiaque et la pression artérielle systémique. Cependant, l'activation chronique de ces systèmes neuro-hormonaux est à l'origine à long terme d'une part d'altérations myocardiques directes, et d'autre part d'aggravation indirecte des dilatations et

hypertrophies myocardiques via l'augmentation des pressions veineuse et artérielle. Les systèmes neuro-hormonaux contribuent alors pleinement à l'aggravation des lésions cardiaques et à l'évolution de l'insuffisance cardiaque congestive.

1.4.3.1 - Le système nerveux sympathique

Le mode d'activation du système nerveux sympathique est controversé. Les principales hypothèses sont la baisse de débit aortique, l'hypotension [82,88,98] et les modifications chimiques qui en découlent (hypercapnie, hypoxie, acidose) [121], ou l'augmentation de concentration de l'angiotensine II (cf. 1.4.3.2 - Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)) [98]. Une fois activé, ce système augmente la production de noradrénaline (par les terminaisons nerveuses sympathiques) et d'adrénaline (par la médullo-surrénale). La noradrénaline, en se liant aux récepteurs β_1 cardiaques, a une activité inotrope (augmentation de la contractilité) et chronotrope (augmentation du rythme cardiaque). Via les récepteurs α_1 vasculaires, elle entraîne une vasoconstriction périphérique, qui permet une augmentation de la pression artérielle systémique [82,121].

Au long terme, l'activation chronique du système nerveux sympathique contribue à accélérer l'évolution de la cardiopathie en induisant, entre autres, une hypertrophie des myocytes et une réduction de leur nombre par apoptose ou nécrose, une augmentation persistante de la fréquence cardiaque, et une augmentation de la post-charge [121]. Par ailleurs, au cours de l'évolution de la maladie, les récepteurs β_1 cardiaques deviennent moins réactifs à la noradrénaline [82].

Ce système est activé très précocement lors de MVMD avec une libération locale de noradrénaline dans le cœur et les reins, puis plus tardivement de façon systémique [121]. La concentration sanguine de noradrénaline est augmentée significativement lors d'insuffisance cardiaque, elle semble corrélée au stade clinique [180] mais pas aux indices échographiques de gravité du reflux mitral [105]. La concentration en adrénaline n'est pas modifiée lors d'insuffisance cardiaque [180]. Au stade asymptotique, aucune corrélation entre la concentration en noradrénaline et le reflux mitral n'a été trouvée (étude sur 57 Teckels [130]).

1.4.3.2 - Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Le système rénine-angiotensine (SRA) se divise en deux sous-systèmes complémentaires : le SRA circulant (ou systémique) et le SRA tissulaire. Ce dernier a été observé dans différents organes comprenant les reins, le cerveau, les vaisseaux sanguins, le myocarde et les valves cardiaques [177]. Les SRA circulant et tissulaire ont des composants et effets similaires mais le premier agit au niveau systémique alors que le deuxième n'agit que localement.

Lors de diminution du débit cardiaque, la baisse de perfusion rénale conduit à la sécrétion de rénine. Cette molécule clive l'angiotensinogène en angiotensine I. Puis cette angiotensine I est transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'angiotensine II se lie à des récepteurs présents sur de nombreux organes, les principaux organes cibles et les effets correspondants sont listés dans le Tableau 1. Au niveau du cortex surrénalien, l'angiotensine II active la synthèse d'une autre molécule active : l'aldostérone (dont les effets sont également répertoriés dans le Tableau 1). Ces deux molécules, l'angiotensine II et l'aldostérone, contribuent au maintien du débit cardiaque et de la pression artérielle systémique par différents moyens :

- l'aldostérone agit (via des récepteurs cytoplasmiques MRs) sur les cellules épithéliales du tube contourné distal rénal, entraînant une réabsorption sodique, ce qui favorise une réabsorption hydrique et donc une augmentation de la volémie ;
- l'angiotensine II se fixe aux récepteurs AT1 présents sur différents organes (vaisseaux, reins, cœur, foie, surrénales, hypophyse) et permet une réabsorption sodique (comme l'aldostérone) et une vasoconstriction périphérique.

Ces effets sont bénéfiques à court et moyen terme, mais contribuent à l'aggravation de la cardiopathie à long terme. De plus, l'angiotensine II et l'aldostérone entraînent également une hypertrophie, un remodelage et une fibrose du myocarde, tout particulièrement via les SRAA tissulaires [82,121,157].

Le SRAA est influencé par de nombreux paramètres, parmi lesquels les concentrations sanguines en différents ions, et en particulier la natrémie, jouent un rôle majeur.

- Rôle en phase précoce

A l'échelle de l'organisme, l'influence du SRAA dans les stades précoces de la MVMD est controversée.

- Trois études de Pedersen *et al.* tendent à montrer que deux paramètres sanguins du SRAA (l'activité plasmatique de la rénine et la concentration plasmatique de l'aldostérone) sont modifiés chez les chiens atteints de MVMD précoce. Dans la première étude [131] qui portait sur 18 CKC asymptomatiques ou faiblement symptomatiques, ces deux paramètres étaient significativement augmentés chez les chiens atteints par rapport au groupe témoin sain, avec cependant, une grande zone de recouvrement des résultats entre les deux groupes. Cette variabilité pouvait être imputée soit à des différences d'apport sodique, soit au mode pulsatile de la sécrétion de ces hormones. Mais aucune corrélation n'a pu être mise en évidence avec la dilatation atriale. La deuxième étude [125] sur 23 CKC montrait à nouveau une augmentation des deux paramètres (et une diminution de l'activité plasmatique de l'ECA) chez les animaux atteints par rapport aux animaux sains, et ce sans influence de l'apport sodique. Dans la troisième étude [130] sur 159 Teckels tous asymptomatiques, il existait une corrélation de ces deux paramètres avec le degré de prolapsus mitral lorsque le régime alimentaire n'était pas contrôlé, mais cette corrélation disparaissait lorsque les apports alimentaires (notamment en sodium, potassium et magnésium) étaient fixés.
- A contrario, deux autres études ont conclu à une absence d'activation du SRAA [53,101]. Ces deux études portaient sur des chiens dont l'atteinte cardiaque a été induite expérimentalement (par un pacing ventriculaire dans la première [101], par création d'une insuffisance mitrale dans la seconde [53]). Au stade asymptomatique, il n'existait pas de différence des concentrations plasmatiques d'angiotensine II [53,101], d'angiotensine I, d'aldostérone et de l'activité plasmatique de la rénine [53] entre les chiens atteints et les chiens témoins.

A l'échelle tissulaire, Fujii *et al.* [53] ont étudié l'activité du SRAA tissulaire chez 5 Beagles chez qui une insuffisance mitrale avait été induite chirurgicalement (en comparaison avec 6 Beagles sains). Environ 1000 jours après l'acte chirurgical initial, les chiens étaient toujours asymptomatiques et présentaient à l'échocardiographie une dilatation ventriculaire diastolique et systolique secondaire à l'insuffisance mitrale. Ils ont été euthanasiés et des échantillons du myocarde du ventricule gauche ont été prélevés. L'activité de l'ECA tissulaire dans ces échantillons était significativement plus importante chez les chiens insuffisants mitraux que chez les chiens sains (respectivement $5,92 \pm 1,17$ mU/g de tissu *versus* $1,53 \pm 0,17$ mU/g de tissu, $P = 0,006$). Juste avant l'euthanasie, l'activité du SRAA plasmatique avait été mesurée (activité plasmatique de la rénine, concentrations plasmatiques en angiotensines I et II et en aldostérone), les résultats étaient comparables entre chiens insuffisants mitraux et chiens sains. Cette étude conduit à considérer

l'hypothèse d'une activation plus précoce du SRAA tissulaire déjà présente au stade asymptomatique, suivie d'une activation systémique (similairement à la libération locale puis systémique de la noradrénaline) [121,158]. Une explication possible de ce décalage serait la nécessité de modifications hémodynamiques systémiques pour stimuler le SRAA circulant, modifications qui apparaissent chronologiquement après l'étirement des fibres myocardiques supposé être à l'origine de la stimulation du SRAA tissulaire [53].

- Rôle en phase d'insuffisance cardiaque

La majorité des études concluent que le SRAA est activé lors d'insuffisance cardiaque, aussi bien chez l'Homme que chez le chien. Son degré d'activité est corrélé à la sévérité des symptômes [68,85,98,121,131,160]. Par exemple, dans une étude sur 23 chiens insuffisants cardiaques, la concentration plasmatique en aldostérone était significativement augmentée :

- chez les chiens insuffisants cardiaques par rapport aux chiens sains,
- et chez les chiens gravement atteints (stade IV de la classification NYHA, cf. 1.7.1 - Classifications cliniques) par rapport aux chiens modérément atteints (stade III) [85]

Cependant, une étude sur 11 CKC atteints de MVMD [68], a montré une baisse significative des concentrations plasmatiques en angiotensine II et en aldostérone, au moment de la décompensation cardiaque, et ce malgré des signes de rétention hydrique.

1.4.3.3 - Les peptides natriurétiques

Le système des peptides natriurétiques comprend le peptide ou facteur atrial natriurétique (ANP ou FAN), le peptide natriurétique de type B (BNP) et le peptide natriurétique de type C (CNP), ce dernier étant moins impliqué dans les cardiopathies. L'ANP et le BNP sont produits lors d'étirement du myocarde (ventriculaire et atrial). D'autres mécanismes sont également impliqués (stimulation par le système nerveux sympathique, le SRAA, l'endothéline, etc...). Ces peptides sont synthétisés initialement sous forme de pro-hormones qui se scindent rapidement, d'une part en molécules « C-terminales » biologiquement actives (C-ANP et C-BNP), et d'autre part en fragments « N-terminaux » inactifs (NT-proANP et NT-proBNP). Ces fragments inactifs constituent des

biomarqueurs intéressants car ils possèdent une plus grande stabilité et une demi-vie plus longue (cf. 1.6.6 - Biomarqueurs cardiaques) [121].

Les peptides natriurétiques exercent une action antagoniste de celle des autres systèmes neuro-endocriniens de la MVMD, à savoir une vasodilatation, une natriurèse et une diurèse. Ils se présentent donc comme un processus de régulation vis-à-vis de ces autres systèmes.

De nombreuses études ont montré que les peptides natriurétiques sont sécrétés massivement lors de la décompensation cardiaque et leur concentration plasmatique est corrélée au stade clinique [37,67-69,87,102,109,155,167,168]. Leur sécrétion a également été étudiée au stade asymptomatique. Une étude de Chetboul *et al.* [37] a montré que la concentration plasmatique en NT-proBNP était significativement plus importante chez les chiens atteints de MVMD asymptomatiques que chez les chiens témoins (sauf pour ceux dont les reflux étaient très modérés, c'est-à-dire caractérisés par une fraction de régurgitation inférieure à 30%). De plus, cette concentration était significativement corrélée à l'importance du reflux et à la dilatation atriale et ventriculaire. Une autre étude de Tarnow *et al.* [168] a obtenu des résultats similaires avec le NT-proANP et le NT-proBNP sur 39 Cavaliers King Charles Spaniels avec MVMD asymptomatique.

1.4.3.4 - L'hormone anti-diurétique (ADH)

L'hormone anti-diurétique (ADH) ou arginine-vasopressine est sécrétée par l'hypophyse lors d'augmentation de l'osmolarité plasmatique, notamment de la natrémie (suite à l'action du SRAA). Sa production est inhibée par une augmentation de la pression artérielle ou de la volémie, et par l'ANP. Comme son nom l'indique, cette hormone exerce une action anti-diurétique, en augmentant la réabsorption d'eau dans les tubes collecteurs rénaux. De plus, elle entraîne une vasoconstriction périphérique.

La sécrétion d'ADH est fortement stimulée lors d'insuffisance cardiaque [40,121]. Dans les cas les plus avancés, une production excessive d'ADH peut entraîner une dilution plasmatique, se traduisant par une hyponatrémie connue comme un facteur pronostique négatif [24].

1.4.3.5 - L'endothéline-1

L'endothéline-1 est sécrétée par l'endothélium vasculaire en réponse à un stress mécanique (lors d'hypertension artérielle pulmonaire par exemple), à l'angiotensine II ou à l'ADH. Cette molécule agit de plusieurs façons :

- via les récepteurs ET-1 des vaisseaux, elle entraîne une vasoconstriction,
- via les récepteurs ET-1 du myocarde, elle améliore la contractilité cardiaque,
- via les récepteurs ET-2 des vaisseaux, elle stimule la formation d'oxyde nitrique qui relâche les fibres musculaires lisses adjacentes et entraîne donc une vasodilatation.

L'endothéline-1 contribue ainsi au tonus général vasculaire par un mécanisme complexe de différents récepteurs [121].

Plusieurs études ont montré une concentration plasmatique d'endothéline-1 augmentée chez les chiens insuffisants cardiaques [140,143,169] et corrélée au stade clinique et au degré d'hypertension artérielle pulmonaire [169].

1.5 - Epidémiologie

1.5.1 - Prévalence et races

La MVMD est la cardiopathie canine la plus répandue. Dans une étude nécropsique, 91 des 314 chiens de cette étude (29,0%) présentaient une atteinte chronique de la valve mitrale [46]. D'autres prévalences moins élevées ont été retrouvées dans deux études cliniques : 3,5% (n = 16948 dans l'étude de Thrusfield *et al.* [172]) et 8,1% (n = 4831 selon Buchanan [28]).

Différentes études ont montré la prédisposition de certaines races [16,34,152,172]. Les chiens de races de petit et moyen formats sont plus fréquemment atteints. La prédisposition marquée de la race des Cavaliers King Charles Spaniels a été démontrée de nombreuses fois [16,34,44,65,103,128,152,164] mais la prévalence de la MVMD chez cette race varie beaucoup selon les études. Si l'on considère la population de la région parisienne (au sein de laquelle les chiens ont été recrutés pour les études de cette thèse), 183 CKC sur les 451 étudiés (40,6%)

présentaient un SSAG, témoin auscultatoire de la MVMD [178]. Parallèlement, une étude sur la même population de la région parisienne, portant cette fois ci sur les 6 petites races les plus représentées (Yorkshire Terrier, Bichon Maltais, Teckel, Caniche, Lhasa Apso et Shih Tzu) a montré une prévalence du SSAG de 14,4% (n = 942) [152]. La comparaison entre ces deux études montre bien au sein d'une population donnée la surreprésentation des CKC. Les King Charles Spaniels (KC), moins répandus, ont été moins étudiés mais semble atteints de façon similaire aux CKC [151].

Dans une moindre mesure, les Teckels sont également souvent atteints de MVMD [115,152]. Parmi les autres races, les auteurs décrivent d'autres prédispositions raciales plus faibles et qui varient selon les populations étudiées : le Caniche, le Chihuahua sont retrouvés dans au moins deux études, le Pékinois, le Schnauzer nain, le Spitz allemand, le Bichon et le Shih Tzu ont été cités [16,34,152,172].

1.5.2 - Facteurs de prédisposition et de gravité

1.5.2.1 - L'âge

L'âge est le premier facteur à considérer : plus le chien est âgé, plus la MVMD est fréquente et grave. Son influence est reconnue par tous les auteurs et s'appuie sur de nombreuses études, le plus souvent menées sur les CKC (et une étude sur le Teckel [115]). Ces études démontrent une corrélation statistique entre l'âge d'une part et d'autre part :

- l'incidence du SSAG [16,65,115,164] ou l'incidence du SSAG associé à des signes échographiques de MVMD [97,144],
- l'intensité du SSAG [34,65,128,164],
- l'épaisseur des feuillets mitraux [34,115],
- la gravité du prolapsus mitral [115,130],
- la taille du reflux mitral [34,115,130],
- la dilatation atriale [34] et la dilatation ventriculaire [34,116,128].

Une particularité du CKC (et similairement du KC) est que la MVMD apparait nettement plus tôt que chez les autres races. Dans une étude, l'âge moyen d'apparition du SSAG était de $6,3 \pm 2,7$ ans

chez le CKC (n=8) contre $12,0 \pm 2,8$ ans dans les autres races (n=111) [16]. De même que pour la prévalence globale, les chiffres de prévalence en fonction de l'âge varient beaucoup selon les auteurs. Nous citerons ici une autre étude qui portait, comme dans cette thèse, sur une population de la région parisienne : 18,8% des CKC de moins d'un an présentaient un souffle systolique apexien gauche (témoin auscultatoire de la MVMD), tous les CKC de plus de 11 ans étaient atteints, 50% des CKC présentés en consultation pour un motif non cardiaque et qui manifestaient un souffle, avaient plus de 8,5 ans, et 50% des CKC présentés pour motif cardiaque avaient plus de 6,6 ans [178].

1.5.2.2 - Autres facteurs

En terme de prévalence, la prédisposition des mâles par rapport aux femelles a été démontrée dans les études multiraciales [28,152,172]. Chez les CKC, l'influence du sexe est plus controversée : certaines études n'obtiennent pas de différence significative [16,34,103], d'autres concluent à une atteinte plus fréquente des mâles [65,144,164]. De même, l'influence du sexe sur la gravité de la MVMD est controversée. Par contre, plusieurs études sur Teckels et CKC tendent à prouver que l'évolution de la maladie est plus rapide chez les mâles [115,116,144,178].

L'influence du poids sur la prévalence ou la gravité de la MVMD est également controversée. L'index de prolapsus mitral est corrélé négativement au poids dans une étude chez les CKC [128] et les Teckels [115]. Selon les mêmes auteurs, les diamètres atrial et ventriculaire gauche [128] (ou leur évolution sur 3 ans [116]) augmentent avec le poids, ce qui n'a pas été retrouvé dans une autre étude [178]. Aucune étude n'a montré de corrélation entre le poids et l'intensité du SSAG [128,152,178] ou la surface d'insuffisance mitrale [178].

La robe des CKC et des Teckels a également été étudiée : elle n'a pas d'influence significative chez le CKC [44,103] mais influe la prévalence de la MVMD chez le Teckel [115].

1.6 - Diagnostic

1.6.1 - Signes cliniques

1.6.1.1 - Motifs de consultation, commémoratifs

En début d'évolution de la MVMD, les chiens sont asymptomatiques, la maladie est découverte de façon fortuite à l'occasion d'une auscultation cardiaque (détection d'un SSAG).

Le signe clinique le plus précoce mais non systématique de MVMD, est la toux liée à la compression de la bifurcation trachéo-bronchique et des bronches souches par la dilatation atriale gauche.

Lors d'insuffisance cardiaque, les signes cliniques sont les suivants [88,159] :

- signes respiratoires secondaires à l'œdème pulmonaire : toux, tachypnée, dyspnée restrictive allant jusqu'à la discordance et l'orthopnée.
- fatigabilité, baisse d'activité, intolérance à l'effort, baisse d'appétit, parfois avec amaigrissement ;
- faiblesse du train postérieur fréquent en stade terminal [6] ;
- syncopes majoritairement au stade terminal de la maladie, dues à des tachyarythmies occasionnelles, à de l'hypotension par action réflexe du nerf vague ou à une crise de toux paroxystique ;
- abdomen volumineux (ascite, hépatomégalie ou splénomégalie), dyspnée inspiratoire ou restrictive (épanchement pleural), œdèmes en position déclive lors de décompensation droite.

Les morts subites ne sont pas très fréquentes lors de MVMD. Par exemple, dans l'étude de Borgarelli *et al.* [22] sur 558 chiens avec MVMD, 22 (3,9%) sont morts subitement, représentant 8,7% (22/252) des décès de cette étude. Dans l'étude COVE [2], seules 2 morts subites ont été répertoriées au cours du suivi de 141 chiens atteints de MVMD (1,4%). Ces morts subites peuvent s'expliquer par un œdème pulmonaire aigu (par exemple lors d'une rupture de cordage primaire), par une fibrillation ventriculaire ou par une déchirure de l'atrium gauche [159].

1.6.1.2 - Auscultation cardiaque

Le signe clinique le plus pertinent pour la MVMD est la détection d'un souffle systolique apexien gauche (SSAG) formé par les turbulences de la régurgitation mitrale. Ce souffle est audible entre les 4^e et 6^e espaces intercostaux gauches, sous la jonction chondrocostale. Dans les stades intermédiaires ou avancés de la maladie, il est holosystolique et d'intensité constante. Mais dans les stades plus précoces, il peut être intermittent (plus souvent audible en fin d'inspiration) et/ou ne durer qu'une partie de la systole (le plus souvent au début de celle-ci). Le SSAG est usuellement classé en 6 grades d'intensité croissante :

Tableau 2 : Classification des souffles cardiaques en fonction de leurs caractéristiques à l'auscultation (d'après Häggström *et al.* [62]).

Grade	Caractéristiques du souffle
1/6	Discret, peu audible, nécessite quelques minutes d'auscultation
2/6	Faible, immédiatement audible lors d'une auscultation attentive
3/6	Facilement et immédiatement audible, localisé
4/6	Puissant, audible sur une large aire d'auscultation (souvent bilatérale)
5/6	Puissant, accompagné d'un frémissement cataire
6/6	Très puissant, audible sans stéthoscope, accompagné d'un frémissement cataire

L'intensité du SSAG est corrélée à l'évolution échocardiographique de la MVMD [34,62,115,116,128] et au stade d'insuffisance cardiaque [6,62]. La dilatation des cavités cardiaques gauches est également corrélée à la diminution, voire à la disparition du deuxième bruit cardiaque (B2) [62].

La présence d'un SSAG n'est pas spécifique de MVMD, il peut être entendu lors d'anémie ou d'insuffisance mitrale due à d'autres atteintes de la valve mitrale (dysplasie, endocardite) ou encore lors d'insuffisance mitrale secondaire à d'autres cardiopathies (affections myocardiques par exemple) [159]. Par ailleurs, l'auscultation et la caractérisation d'un souffle (particulièrement de faible intensité) est dépendante de l'expérience du praticien, de la coopération de l'animal, de son état de stress ou de son éventuelle activité physique juste avant la consultation [134].

D'autres bruits cardiaques anormaux peuvent être présents lors de MVMD :

- un clic en milieu de systole, possiblement intermittent et difficile à entendre, associé aux stades précoces de MVMD, parfois même avant l'apparition du SSAG [134] ;
- une matité du premier bruit cardiaque (B1), pouvant être considérée comme une forme de SSAG protosystolique de très faible intensité ;
- un bruit de galop, rare, indicateur de dilatation atriale et ventriculaire gauche [62].

La fréquence cardiaque peut être accélérée lors d'insuffisance cardiaque secondaire à la MVMD, en particulier lors des stades III et IV de la classification NYHA (cf. 1.7 - Classifications des stades de MVMD) [62,66]. Une valeur seuil de décompensation cardiaque a été proposée à 150 bpm mais elle était peu discriminante [67].

1.6.1.3 - Autres éléments de l'examen clinique

A l'inspection, les muqueuses deviennent pâles ou cyanosées lors d'insuffisance cardiaque terminale. Une distension des veines jugulaires peut également être présente lors d'hypertension artérielle pulmonaire ou d'épanchement péricardique.

Le pouls fémoral est normal lors de MVMD peu avancée ou suit les modifications de fréquence cardiaque lors de tachycardie. Il peut devenir faible et irrégulier lors d'arythmies.

La palpation abdominale peut mettre en évidence des signes d'insuffisance cardiaque droite : ascite, hépatomégalie, splénomégalie.

L'auscultation pulmonaire permet de déceler les crépitements inspiratoires de l'œdème pulmonaire. Ces crépitements sont audibles majoritairement en fin d'inspiration lorsque l'œdème est modéré, l'intensité et la durée de ces crépitements augmentent avec la gravité de l'œdème [88].

1.6.2 - Examens échocardiographique et Doppler

L'échocardiographie, associée à l'examen Doppler, est l'examen complémentaire de choix pour la MVMD. Il s'agit du seul examen qui permette d'établir le diagnostic de certitude tout en évaluant

les modifications cardiaques secondaires et leur évolution au cours du temps. Cet examen est même plus sensible que l'auscultation cardiaque puisque dans une étude sur 114 CKC atteints de MVMD, 25% ne présentaient pas de SSAG [34]. Cependant, la précision et l'exactitude des résultats échocardiographiques dépendent beaucoup de l'expérience du manipulateur [35,134].

Etant donnée la complexité d'un examen écho-Doppler, ici seront présentés uniquement les éléments clés du diagnostic échocardiographique et Doppler de MVMD, et plus particulièrement les variables écho-Doppler utilisées ultérieurement dans nos études.

1.6.2.1 - Signes directs

Les modifications des feuillets mitraux et des cordages tendineux sont visibles en mode bidimensionnel,

- sur la coupe grand axe quatre cavités par abord parasternal droit,
- sur la coupe grand axe cinq cavités par abord parasternal droit,
- sur la coupe apexienne quatre ou cinq cavités par abord parasternal gauche.

L'abord parasternal droit est l'accès recommandé, en particulier pour la détection du prolapsus mitral [170]. Le mode temps-mouvement (TM) peut également être utilisé grâce à la coupe n°3 de Feigenbaum (coupe TM transmitrale).

- Feuillets mitraux

Les feuillets apparaissent épaissis, hyperéchogènes et aplatis. Cet épaississement peut être localisé sous forme de nodules aux bords libres des feuillets ou peut être diffus et irrégulier [33]. Même si les feuillets antérieurs et postérieurs semblent atteints de façon similaire lors des autopsies, les modifications échographiques sont plus souvent visibles sur le feuillet antérieur [63]. Le défaut de coaptation valvulaire est occasionnellement objectivable par échographie.

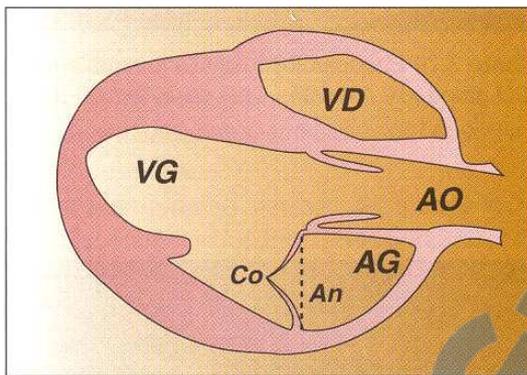
A ces modifications morphologiques, s'ajoute souvent un prolapsus d'un ou des deux feuillets mitraux, ce qui correspond à un déplacement dans l'atrium de ce(s) feuillet(s) lors de la systole.

Deux stades de prolapsus sont distingués :

- le prolapsus mineur qui correspond à une ballonisation du feuillet sans modification du point de coaptation des feuillets ;
- le prolapsus vrai qui associe le déplacement du feuillet et la malposition du point de coaptation des feuillets [33].

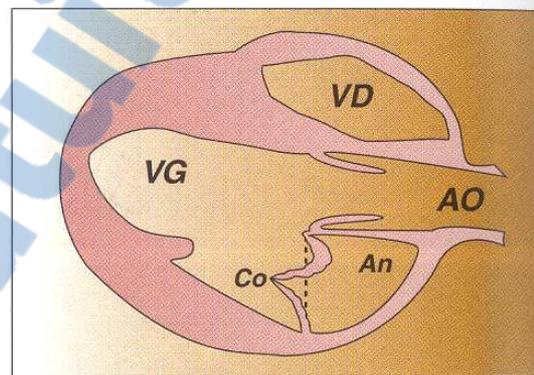
Figure 9 : Signes échographiques du prolapsus valvulaire (d'après Chetboul *et al.* [33])

(AG : atrium gauche, VG : ventricule gauche, VD : ventricule droit, AO : aorte).

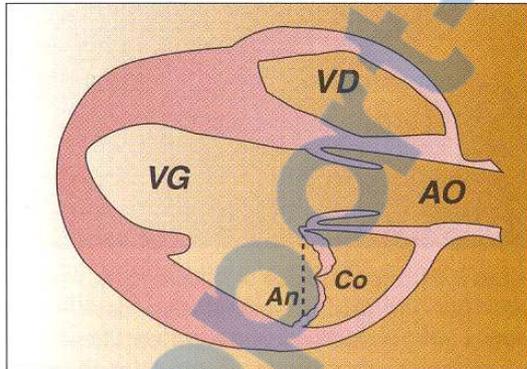


a Aspect normal.

Coaptation valvulaire mitrale située en avant du plan de l'anneau mitral.



b Ballonisation du feuillet mitral antérieur.



c Prolapsus des deux feuillets mitraux.

Coupe grand axe, voie parasternale droite.

On notera, de plus, le remaniement du feuillet antérieur par endocardiose.

Co : coaptation valvulaire.

An : Anneau mitral.

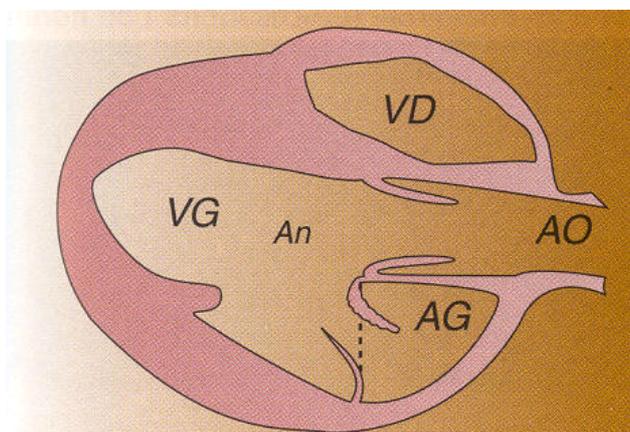
Certains auteurs mesurent les déplacements des feuillets et du point de coaptation par rapport au plan de l'anneau mitral pour quantifier le degré de prolapsus [116,130]. Le prolapsus mitral est un signe très précoce, il peut être présent avant l'apparition d'un souffle ou d'une insuffisance mitrale [115,132]. La sévérité de ce prolapsus est corrélée à plusieurs critères cliniques et échographiques de gravité de la MVMD [115,116,128,129].

- Cordages tendineux

Les cordages tendineux apparaissent épaissis et hyperéchogènes. Lors de rupture de cordage, l'échographie permet de visualiser l'éversion systolique du feuillet dans l'atrium gauche, associée à une absence totale de coaptation des feuillets. L'éversion peut concerner tout le feuillet ou ne concerner que le bord libre en fonction du caractère respectivement primaire ou secondaire du cordage rompu. Le cordage rompu peut éventuellement être visualisé dans la cavité ventriculaire [33].

Figure 10 : Rupture de cordage du feuillet antérieur mitral sur une coupe grand axe, voie parasternale droite (d'après Chetboul *et al.* [33])

(AG : atrium gauche, VG : ventricule gauche, VD : ventricule droit, AO : aorte, An : anneau mitral)



1.6.2.2 - Signes indirects

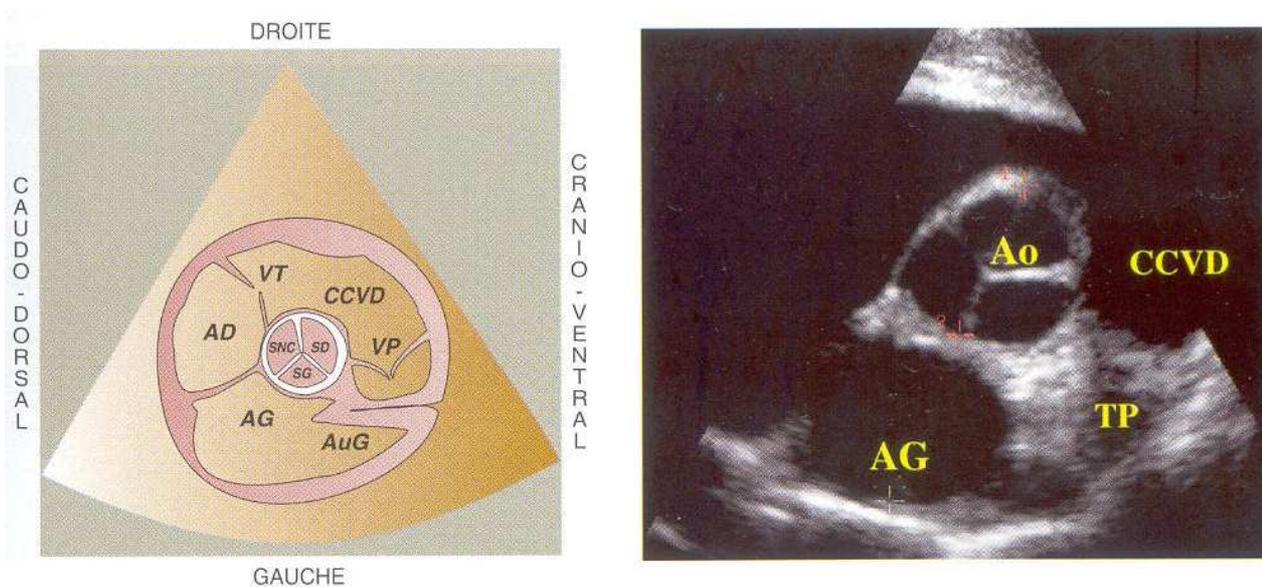
Comme décrit précédemment (cf. 1.4.2 - A l'échelle du cœur : de l'insuffisance mitrale à l'insuffisance cardiaque), l'insuffisance mitrale entraîne une dilatation de l'atrium gauche, ainsi qu'une dilatation du ventricule gauche (d'abord diastolique puis systolique) et finalement par une dilatation cavitaire globale. Ces modifications peuvent être visualisées et quantifiées par échographie. Une classification basée sur cette évolution échocardiographique a été proposée par l'Unité de Cardiologie d'Alfort [33,34] et sera détaillée dans le chapitre suivant (cf. 1.7.2 - Classification échocardiographique)

- Dilatation de l'atrium gauche

Le rapport AG/Ao correspond au rapport du diamètre de l'atrium gauche sur le diamètre de l'aorte. Ce rapport permet d'évaluer la dilatation atriale gauche. La valeur seuil de AG/Ao varie selon la méthode utilisée. La méthode validée par l'Unité de Cardiologie d'Alfort utilise une coupe petit axe, obtenue en mode bidimensionnel par abord parasternal droit, au niveau de la valve aortique, à l'endroit précis où les commissures des cuspidés sont visualisées en diastole. Le diamètre interne petit axe de l'aorte est mesuré, en télédiastole, le long de la commissure entre les cuspidés non coronaire et coronaire gauche. L'atrium gauche est mesuré sur la même image selon un axe dans la continuité de la commissure entre les cuspidés non coronaire et coronaire gauches [35,38].

Figure 11 : Coupe petit axe transaortique par voie parasternale droite et mesure des diamètres de l'aorte (Ao) et de l'atrium gauche (LA) en télédiastole (d'après Chetboul *et al.* [32]).

(Ao : aorte, AG : atrium gauche, AuG : auricule gauche, AD : atrium droit, VT : valve tricuspide, CCVD : chambre de chasse du ventricule droit, VP : valve pulmonaire, TP : tronc pulmonaire)



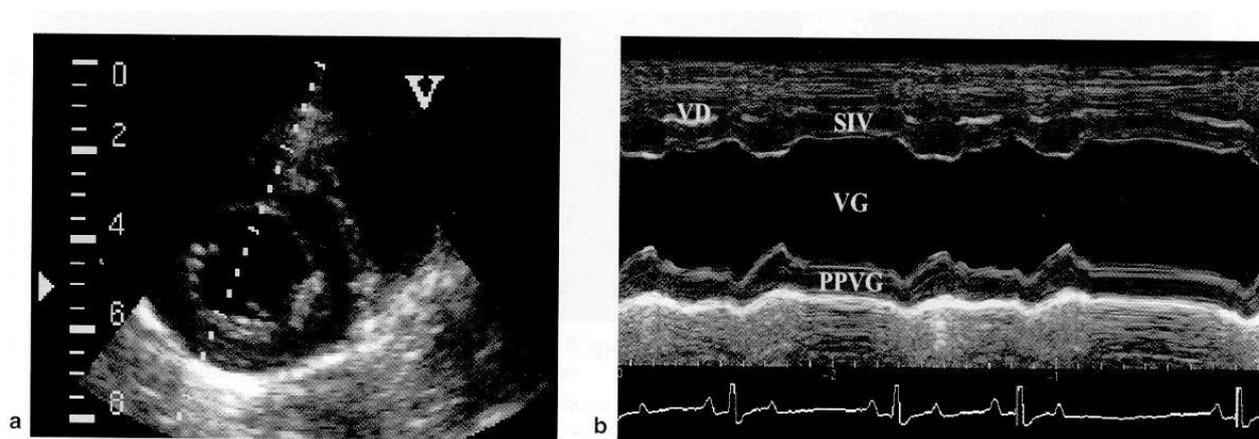
L'augmentation de ce rapport AG/Ao lors de la MVMD est fortement corrélée aux signes de gravité cliniques et échocardiographiques [34,62,66,128].

- Modifications ventriculaires

Le mode temps-mouvement transventriculaire (ou coupe n°2 de Feigenbaum) permet de mesurer les épaisseurs en télédiastole (d) et en télésystole (s) du septum interventriculaire (SIV), de la cavité ventriculaire gauche (VG) et de la paroi postérieure (ou libre) du ventricule gauche (PPVG ou PLVG). Elle permet aussi de mesurer le diamètre de la cavité ventriculaire droite en diastole (VDd) et la paroi ventriculaire droite en systole (PVDs). Tous ces paramètres varient avec la taille et la conformation des chiens.

Figure 12 : Coupe temps-mouvement transventriculaire, voie parasternale droite (d'après Chetboul *et al.* [32]).

- a** : Coupe bidimensionnelle transventriculaire à partir de laquelle est positionné l'axe de tir TM.
- b** : Obtention de la coupe temps-mouvement transventriculaire.



Ces mesures permettent de calculer la fraction de raccourcissement (FR) par la formule :

$$FR = (VGd - VGs) / VGd$$

Cette FR est un indice de la contractilité myocardique gauche. Elle varie en fonction de la race. Une des normes publiées est de 29% à 45% [32]. Lors de l'évolution de la MVMD, la FR tend à augmenter dans un premier temps puis à diminuer dans les stades avancés mais aucune corrélation statistique n'existe entre cet indice et le stade clinique ou échographique [6,34,137].

1.6.2.3 - Visualisation et quantification du reflux mitral (mode Doppler)

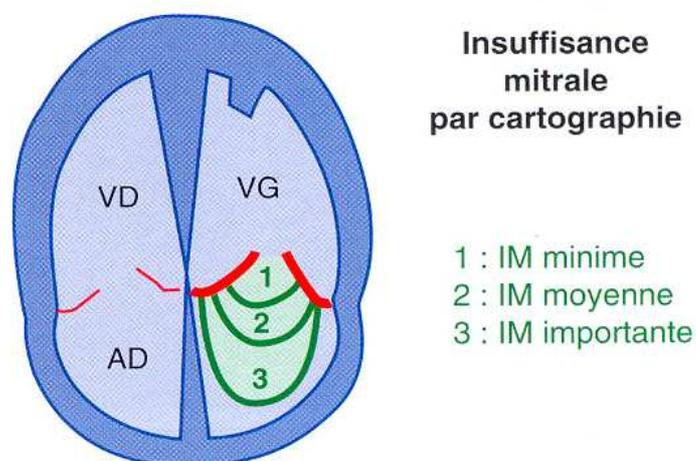
Le meilleur abord pour identifier et évaluer un reflux mitral en mode Doppler est la voie parasternale gauche avec les coupes apexiennes deux cavités ou quatre cavités, ces dernières permettant d'aligner le faisceau d'ultrasons avec la fuite mitrale. La fuite mitrale apparaît comme un flux rétrograde (bleu) avec des turbulences et une vitesse maximale souvent élevée, créant un artéfact d'aliasing en Doppler couleur et pulsé. Différentes méthodes ont été proposées pour quantifier l'importance du reflux mitral.

- Surface d'insuffisance mitrale

La méthode utilisée dans nos études est la mesure de la surface de la régurgitation mitrale maximale visualisée par « mapping » (ou cartographie) en mode Doppler couleur. Pour s'affranchir de la variabilité de ce paramètre en fonction de la taille de l'animal, cette surface de régurgitation est convertie en pourcentage de l'aire atriale (mesurée sur l'image ayant servi à la mesure du reflux maximal). L'indice ainsi obtenu est le rapport SIM/SAG (surface d'insuffisance mitrale/surface de l'atrium gauche).

Le reflux mitral est classiquement catégorisé de façon semi-quantitative : reflux faible, moyen ou important, mais les valeurs de SIM/SAG délimitant ces catégories varient beaucoup selon les auteurs.

Figure 13 : Semi-quantification de l'insuffisance mitrale par « mapping » ou cartographie (d'après Chetboul *et al.* [33]).



Cette méthode, comme beaucoup de mesures échocardiographiques, dépend du manipulateur, en particulier du bon alignement du flux Doppler et d'un réglage adéquat du gain Doppler. L'importance du reflux ne peut être évaluée par cette technique lorsque ce dernier est excentré. De surcroît, elle peut être sous-estimée lors d'augmentation de la fréquence cardiaque ou de diminution de la fraction de raccourcissement. De plus, cette technique est nécessairement imparfaite car elle ne mesure la surface de reflux qu'à un moment donné et non pas le volume de tout le sang régurgité pendant la systole. Cependant, plusieurs études ont prouvé que le rapport SIM/SAG est bien corrélé aux autres facteurs de gravité de la MVMD [73,111,115,116,128,134,176].

- Volumes d'insuffisance mitrale

La méthode PISA (Proximal Isovelocity Surface Area) est basée sur la modélisation de surfaces de vélocité constante en forme de demi-sphères en amont de l'orifice d'insuffisance mitrale, dans le ventricule. L'existence d'une vitesse particulière, la vitesse de Nyquist à laquelle apparaît l'artéfact d'aliasing, permet de matérialiser en Doppler couleur une surface de vélocité constante spécifique et donc d'en mesurer son rayon. Ces données permettent de calculer un débit instantané (mesuré en milieu de systole). Pour obtenir l'intégration du débit instantané pendant toute la durée du reflux, la vitesse maximale et l'intégrale de la vitesse par rapport au temps sont mesurés par Doppler continu [39,47,55,84,159].

Le volume de reflux est ensuite comparé au volume d'éjection systolique transaortique. Pour évaluer ce dernier, l'intégrale de la vitesse aortique sur le temps de la systole est mesurée en Doppler pulsé. La section de l'aorte est calculée à partir de son diamètre mesuré au niveau de la fenêtre du Doppler pulsé. Le produit de ces deux mesures constitue le volume du flux aortique [84]. La fraction de régurgitation est enfin obtenue par la formule :

$$\text{Fraction de régurgitation} = \text{volume du reflux} / (\text{volume du reflux} + \text{volume d'éjection aortique})$$

La méthode PISA présente plusieurs limites : le demi-cercle de vélocité constante est difficilement visualisé avec un reflux trop faible, un reflux excentré, un reflux avec plusieurs jets ou un orifice d'insuffisance mitrale qui n'est pas circulaire [55]. Cette méthode reste cependant la méthode recommandée en médecine humaine pour l'évaluation précise du reflux mitral [49,184]. Une très bonne corrélation a été mise en évidence chez le chien entre la fraction de régurgitation et le rapport SIM/SAG [55] ou d'autres indices de gravité cliniques et échographiques [55,84].

1.6.2.4 - Recherche d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une complication fréquente de MVMD, qui peut survenir même dans les stades précoces [156]. L'HTAP se définit comme l'augmentation de pression dans le tronc pulmonaire et ses ramifications. Les principales anomalies échographiques associées à l'HTAP sont :

- une dilatation du tronc pulmonaire,
- une dilatation du ventricule droit qui entraîne une hypertrophie myocardique,
- un septum interventriculaire plat, et qui peut présenter un mouvement paradoxal (particulièrement visible en mode temps-mouvement) traduisant une pression diastolique plus forte dans le ventricule droit que dans le ventricule gauche,
- une diminution de taille du ventricule gauche souvent non visible, cachée par la dilatation ventriculaire gauche lors de MVMD,
- un prolapsus des valves tricuspide et pulmonaire,
- une dilatation atriale droite.

La dilatation du tronc pulmonaire peut être objectivée par le rapport TP/Ao (diamètre du tronc pulmonaire / diamètre de l'aorte). TP est mesurable en télédiastole juste en dessous de la valve pulmonaire fermée sur une coupe petit axe transaortique modifiée (par abord parasternal droit), Ao est ensuite mesurée sur la même image. Un rapport TP/Ao > 1,14 permet de prédire la présence d'une HTAP avec une spécificité de 100% mais une sensibilité de seulement 45%, les indices DTI (Doppler tissulaire) droits étant de loin les plus sensibles et les plus spécifiques [153].

Ces signes sont indicateurs d'HTAP mais le diagnostic de certitude se fait par mode Doppler continu en mesurant la vitesse des reflux pulmonaire et tricuspide lorsque ces reflux existent (si aucun de ces reflux n'est présent, la pression artérielle pulmonaire ne peut pas être mesurée).

Le reflux diastolique pulmonaire est évalué sur une coupe petit axe transaortique modifiée, par abord parasternal droit. D'après l'équation modifiée de Bernoulli ($\Delta P = 4 \times V^2$), la vitesse du reflux pulmonaire est directement liée au gradient de pression entre le tronc pulmonaire et le ventricule droit. Une augmentation de la pression diastolique dans le tronc pulmonaire se traduit donc par une augmentation de la vitesse du reflux pulmonaire. Une vitesse de plus de 2 m/s est considérée significative d'HTAP diastolique [83,156].

Le reflux systolique tricuspide est évalué sur une coupe apexienne grand axe quatre cavités par abord parasternal gauche. De même que pour le reflux pulmonaire, une augmentation de la vitesse de ce reflux représente une augmentation de pression systolique dans le ventricule droit, pression considérée identique en systole à celle du tronc pulmonaire (en l'absence de sténose pulmonaire). Une vitesse de 2,5 m/s est considérée significative d'HTAP systolique [83,156].

L'équation modifiée de Bernoulli ($\Delta P = 4 \times V^2$) permet de chiffrer le gradient de pression d'après la vitesse du reflux tricuspide. La pression dans l'atrium droit (Patrium droit) est estimée à 5 mm Hg chez le chien sans dilatation atriale droite, à 10 mm Hg chez le chien présentant une dilatation atriale droite mais pas de signe d'insuffisance cardiaque droite et à 15 mm Hg chez le chien avec insuffisance cardiaque droite. Ainsi il est possible de déterminer la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) selon la formule :

$$\text{PAPs} = \Delta P + \text{Patrium droit} = 4 \times V^2 + \text{Patrium droit}$$

Les HTAP systoliques peuvent être catégorisées comme faible (PAPs de 30 à 50 mm Hg), moyenne (PAPs de 51 à 75 mm Hg) ou importante (PAPs supérieure à 75 mm Hg) [33,83,153,156].

1.6.3 - Radiographie thoracique

La radiographie thoracique est un examen fréquemment réalisé en complément de l'échocardiographie. Quand le chien présente des symptômes respiratoires et/ou quand l'échocardiographie montre des signes d'HTAP, cet examen permet généralement de déterminer si ces symptômes et/ou l'HTAP sont d'origine cardiaque ou s'il s'agit d'une affection de l'appareil respiratoire indépendante de la MVMD. Deux incidences orthogonales doivent être systématiquement réalisées.

Les premiers signes radiographiques de la MVMD sont ceux de la dilatation atriale gauche :

- verticalisation du bord caudal du cœur sur la vue de profil,
- zone d'opacité augmentée, semi-circulaire à bords nets écartant les bronches souches caudales sur la vue de face,
- protubérance sur la silhouette cardiaque crâniale gauche sur la vue de face, en cas de dilatation associée de l'auricule gauche (cela apparaît comme une « bosse » entre 2 et 3 heures en comparant le contour cardiaque à un cadran d'horloge),

- déplacement dorsal de la bifurcation trachéo-bronchique puis pincement de cette bifurcation et des bronches souches caudales (particulièrement la bronche souche caudale gauche).

La dilatation ventriculaire gauche est souvent difficile à repérer en radiographie (surtout quand elle est modérée). Elle peut se présenter sous forme d'une cardiomégalie d'apparence globale, objectivée par une augmentation des rapports cardio-thoraciques. Elle peut également se manifester par une cardiomégalie gauche avec un aspect arrondi de l'apex et du bord caudal gauche de la silhouette cardiaque sur la vue de face. Cette cardiomégalie gauche est aussi visible sur l'incidence de profil par une augmentation de taille du cœur gauche (caudal) qui dépasse 1/3 de la silhouette cardiaque.

L'insuffisance cardiaque gauche débute par une hypertension dans les veines pulmonaires qui apparaissent élargies (plus larges que les artères correspondantes). Puis un œdème pulmonaire interstitiel se manifeste par une opacité interstitielle généralisée, plus ou moins homogène, du champ pulmonaire. Enfin, l'œdème pulmonaire alvéolaire apparaît sous forme de multiples plages plus ou moins coalescentes, d'opacité alvéolaire, floconneuses, qui peuvent être réparties sur l'ensemble du champ pulmonaire mais sont en général plus marquées en région périhilaire (surtout en cas d'œdème aigu).

Lors d'insuffisance cardiaque droite associée, la cardiomégalie est globale et souvent très marquée. De l'épanchement pleural peut être associé. La partie crâniale de l'abdomen visible sur les clichés thoraciques permet également d'objectiver une éventuelle ascite, une hépatomégalie ou une splénomégalie.

Les signes radiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire sont :

- une dilatation du tronc pulmonaire visible sur la vue de profil, par une opacité dans le cadran crânio-dorsal du cœur, et sur la vue de face, par une protubérance sur la silhouette cardiaque située entre 1 et 2 heures,
- un trajet tortueux et une dilatation des artères pulmonaires (plus larges que les veines correspondantes) [14].

1.6.4 - Electrocardiographie

L'électrocardiogramme (ECG) ne permet pas de diagnostiquer une MVMD. Il sert à identifier les troubles du rythme associés. Le plus souvent, l'ECG est normal, particulièrement dans les stades peu avancés.

Une arythmie sinusale respiratoire est souvent présente en début de MVMD, puis disparaît avec l'évolution de la maladie [129,132]. La fréquence cardiaque augmente lorsque les signes d'insuffisance cardiaque apparaissent [66]. Les arythmies les plus fréquentes sont les extrasystoles qui sont le plus souvent d'origine atriale ou jonctionnelle, pouvant aller jusqu'à la fibrillation atriale (dus à la dilatation atriale gauche) [88].

L'ECG peut aussi présenter des signes discrets liés à la MVMD [159]:

- Une augmentation de durée de l'onde P ($> 0,04$ s), voire un crochetage de cette onde (appelée « onde P-mitrale ») sont des signes de dilatation atriale gauche, retrouvés dans 30% des MVMD modérées à sévères [100].
- Une augmentation de durée du complexe QRS ($> 0,06$ s) et une augmentation de l'amplitude de l'onde R ($> 2,5$ mV chez les petites races) indiquent une dilatation ventriculaire gauche. Ces signes sont présents dans moins de 50% des cas de MVMD [100].
- Un crochetage de la partie descendante de l'onde R et une dénivellation importante du segment ST par rapport à la ligne isoélectrique sont des signes d'atteinte ischémique du myocarde [6].

1.6.5 - Phonocardiographie

La MVMD s'accompagne de quelques modifications en phonocardiographie [62]:

- un raccourcissement de la systole représenté par une diminution de l'intervalle entre les bruits B1 et B2 (ou entre l'onde électrocardiographique Q et B2) quel que soit le stade clinique, ce raccourcissement suggérant que le ventricule gauche se vide plus rapidement grâce au reflux mitral ;
- une augmentation du rapport des amplitudes B1/B2 en fonction de la dilatation atriale et ventriculaire gauche ;

- la détection de B3 (qui correspond à la décélération du flux sanguin lorsque le ventricule gauche résiste à l'augmentation de volume) dans 31% des cas alors que ce bruit de galop est rarement audible à l'auscultation.

1.6.6 - Biomarqueurs cardiaques

Le dosage sanguin des biomarqueurs est encore peu couramment réalisé en clientèle vétérinaire. Or ces biomarqueurs peuvent fournir d'intéressantes informations diagnostiques, voire pronostiques sans nécessiter d'aptitude particulière du praticien contrairement à l'échocardiographie.

Les facteurs N-terminaux des peptides natriurétiques font partie des biomarqueurs les plus intéressants et les plus faciles à doser. Les deux marqueurs NT-proANP (N-terminal pro atrial natriuretic peptide) et NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretic peptide) permettent de différencier les chiens sains des chiens atteints de MVMD au stade asymptomatique, mais uniquement lorsque le reflux mitral est important (occupant plus de 80% de la surface atriale) [168]. Selon une autre étude, le NT-proBNP est plus précis car discriminant dès 30% de fraction de régurgitation (en méthode PISA) [37]. Ce marqueur est corrélé au stade clinique [155,167] et chez les chiens asymptomatiques, à plusieurs indices échographiques (fraction de régurgitation, AG/Ao, dilatation ventriculaire, fraction de raccourcissement) [37]. Le NT-proBNP a également une valeur pronostique. En effet, une corrélation a été mise en évidence entre la valeur de ce marqueur d'une part et d'autre part :

- le risque de décompensation cardiaque dans les 12 mois chez les chiens asymptomatiques [37],
- le risque de décès (toutes causes de décès confondues) chez les chiens atteints de MVMD (tous stades cliniques confondus) [109],
- la probabilité de survie à 6 mois chez les chiens insuffisants cardiaques [155].

Les peptides natriurétiques (ANP et BNP) présentent également une corrélation positive avec le stade clinique de MVMD et avec la dilatation atriale et ventriculaire gauche [69,102]. Le BNP permet de plus d'évaluer le risque de mortalité à 4 mois [102] et l'ANP, dosé chez les chiens insuffisants cardiaques, diminue en cas de bonne réponse clinique au traitement [87].

La troponine I cardiaque permet de diagnostiquer les chiens atteints de MVMD avec un reflux de plus de 30% de la surface atriale, par rapport aux chiens sains [96]. De plus, elle augmente avec l'importance du reflux [96], la dilatation de l'atrium et du ventricule [122]. Cependant, l'âge semble également faire augmenter la concentration plasmatique de ce biomarqueur, ce qui limite sa pertinence dans les suivis d'évolution de la MVMD [96]. Une autre étude sur des chiens en stade terminal (stade IV NYHA) a montré qu'une concentration décelable en troponine I (seuil de détection de cette étude à 0,1 ng/mL) est un facteur pronostique négatif car associé à une médiane de survie beaucoup plus courte [95].

Enfin, la concentration plasmatique en endothéline I est significativement différente entre les chiens insuffisants cardiaques et les chiens asymptomatiques ou sains. Elle est par contre similaire entre les chiens asymptomatiques mais atteints de cardiopathie et les chiens sains. Elle est également corrélée à la dilatation atriale et ventriculaire [140].

1.7 - Classifications des stades de MVMD

1.7.1 - Classifications cliniques

La classification clinique de référence en médecine humaine est celle de la New York Heart Association (NYHA) en 1966.

Tableau 3 : Classification clinique NYHA (d'après Amberger [6]).

Classe	Description clinique
I	Aucun symptôme
II	Aucun symptôme au repos mais symptômes (fatigue, dyspnée et/ou toux) lors d'un effort important
III	Aucun symptôme au repos, intolérance, dyspnée et/ou toux lors de tout effort (même faible) et la nuit
IV	Symptômes de l'insuffisance cardiaque congestive présents au repos, exacerbés au moindre effort, intolérance à l'effort

Une autre classification clinique plus récente (2008) a été proposée pour la MVMD et la myocardiopathie dilatée des chiens. Elle a été publiée dans le livre *Manual of canine and feline cardiology 4th ed.* de Tilley *et al.* [163]

Tableau 4 : Classification clinique de la MVMD et de la myocardiopathie dilatée d'après Tilley *et al.* [163]

Stade	Sous-stade	Description
A		Chiens qui risquent de développer une cardiopathie (predisposition raciale, familiale...), sans cardiopathie présente (ex : CKC sans MVMD)
B		Cardiopathie présente sans signe clinique d'insuffisance cardiaque congestive
C	C1	Insuffisance cardiaque congestive stabilisée (historique de signes cliniques d'insuffisance cardiaque mais absence de symptôme actuel)
	C2	Insuffisance cardiaque congestive discrète à modérée
	C3	Insuffisance cardiaque congestive grave, voire engageant le pronostic vital
D		Insuffisance cardiaque congestive chronique, réfractaire aux traitements

1.7.2 - Classification échocardiographique

Une classification selon les résultats de l'échocardiographie a été proposée par l'Unité de Cardiologie d'Alfort.

Tableau 5 : Classification échocardiographique d'après Chetboul *et al.* [33,34].

Classe	Signes échocardiographiques
0	Aucune anomalie
1	Une ou plusieurs lésion(s) de MVMD (aplatissement et/ou ballonisation et/ou épaissement des feuillets, rupture(s) de cordage(s), reflux mitral objectivé en mode Doppler), sans dilatation cavitaire
2	Stade 1 avec dilatation atriale gauche
3	Stade 2 avec dilatation ventriculaire gauche en diastole
4	Stade 3 avec dilatation ventriculaire gauche en systole
5	Stade 4 avec dilatation ventriculaire droite

1.7.3 - Classifications combinées selon la clinique et les principaux résultats d'examens complémentaires

La classification clinique initiale NYHA a été modifiée en y intégrant des éléments diagnostiques de radiographie et d'échographie par l'équipe suédoise de Kvarn *et al.* [89].

Tableau 6 : Classification NYHA modifiée selon Kvarn *et al.* [89] avec compléments radiographiques, échographiques et électrocardiographiques [28,89,137,151].
(en gras : définition du stade ; en caractères normaux : autres signes observables)

Stade	Signes cliniques	Signes radiographiques	Signes échocardiographiques	Signes électrocardiographiques
I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun symptôme ▪ SSAG 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Signe(s) de MVMD sans dilatation cavitaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun
II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun symptôme [89] ou ▪ Dyspnée et/ou toux modérées à l'effort [137] ▪ SSAG 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiomégalie gauche : dilatation atriale (rarement ventriculaire) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dilatation atriale gauche (rarement ventriculaire) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Généralement aucun ▪ Parfois, onde P mitrale et hypervoltage de l'onde R
III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intolérance modérée à l'effort, dyspnée et/ou toux à l'effort et la nuit ▪ SSAG ▪ Tachycardie modérée 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiomégalie gauche ▪ Congestion pulmonaire et œdème interstitiel 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dilatation atriale gauche, voire ventriculaire gauche 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Souvent onde P mitrale et hypervoltage de l'onde R ▪ Parfois arythmies
IV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dyspnée et/ou toux de jour au repos, intolérance à l'effort ▪ SSAG ▪ Tachycardie marquée ▪ Crépitements pulmonaires ▪ Parfois ascite 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiomégalie globale ▪ Œdème pulmonaire alvéolaire ▪ Parfois épanchement pleural et dilatation de la veine cave caudale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dilatation atriale et ventriculaire gauche, voire globale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comme stade III mais arythmies plus fréquentes (extrasystoles, blocs de branches, fibrillation atriale)

Une autre classification de l'insuffisance cardiaque a été spécialement élaborée pour la médecine vétérinaire en 1994 par l'International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC). Cette classification, majoritairement clinique, présente des sous-classes qui font intervenir la radiographie ou l'échographie.

Tableau 7 : Classification ISACHC [4].

Stade	Sous-stade	Signes cliniques, radiographiques ou échocardiographiques
I	<i>Stade asymptomatique :</i> SSAG, voire arythmies mais aucun symptôme d'insuffisance cardiaque	
	Ia	Absence de dilatation cavitaire cardiaque
	Ib	Signe(s) de dilatation atriale et/ou ventriculaire objectivable(s) par échographie ou radiographie
II	<i>Insuffisance cardiaque discrète à modérée :</i> Symptômes modérés d'insuffisance cardiaque présents au repos ou à l'effort, au détriment de la qualité de vie (intolérance à l'effort, toux, tachypnée, dyspnée modérée, ascite modérée)	
III	<i>Insuffisance cardiaque avancée :</i> Symptômes marqués d'insuffisance cardiaque au repos compromettant gravement la qualité de vie ou la survie (détresse respiratoire, ascite, intolérance marquée à l'effort, hypoperfusion)	
	IIIa	Traitement possible au domicile
	IIIb	Hospitalisation indispensable

Une dernière classification (Consensus ACVIM 2009 [11]), réalisée uniquement pour la MVMD, incorpore en partie la classification clinique récente proposée dans le livre *Manual of canine and feline cardiology 4th ed.* de Tilley *et al.* [163].

Tableau 8 : Classification de la MVMD d’après le Consensus ACVIM 2009 [11].

Stade	Sous-stade	Description
A		Chiens qui risquent de développer une MVMD, sans anomalie structurelle cardiaque identifiable (ex : CKC sans MVMD)
B		Chiens atteints de MVMD, qui n’ont jamais présenté de signe clinique
	B1	Absence de signe échographique ou radiographique de dilatation cavitaire
	B2	Présence de signe(s) échographique(s) ou radiographique(s) de dilatation cavitaire
C		Chiens atteints de MVMD associée à des signes cliniques actuels ou antérieurs, avec dilatation cavitaire (incluant les chiens présentant des signes cliniques graves par exemple lors d’une première décompensation aigue)
D		Chiens atteints de MVMD terminale et d’insuffisance cardiaque réfractaire aux traitements standards

1.7.4 - Le stade Ia de la classification ISACHC

Le stade Ia de la classification ISACHC (stade des chiens à l’inclusion dans les deux études de cette thèse), représente donc les chiens asymptomatiques sans dilatation cavitaire, ce qui correspond :

- à une partie du stade I de la classification NYHA initiale et du stade B de la classification issue de Tilley *et al.* [163] (classifications cliniques qui ne différencient pas les individus avec ou sans dilatation cavitaire),
- au stade I de la classification NYHA modifiée,
- au stade B1 de la classification du Consensus ACVIM 2009,
- au stade 1 échocardiographique.

Notons que même si le stade Ia est le stade le plus précoce et le moins grave, il n’est pas pour autant exempt de complications.

Dans une étude sur les ruptures de cordages associées à la MVMD, 28 des 114 ruptures de l'étude (24,6%) ont été observées chez des chiens au stade I. Parmi ces 28 ruptures, 8 (8/114, 7%) provenaient de chiens au stade Ia, ce qui correspondait à 1,9% de la population en stade Ia étudiée (n=412) [154].

Une autre étude fournit des données similaires concernant l'HTAP (hypertension artérielle pulmonaire) secondaire à la MVMD. Des 86 HTAP diagnostiquées, 25 (29,1%) étaient présentes chez les chiens de stade I, dont 11 (12,8%) chez les chiens de stade Ia. Parmi les 367 chiens du stade Ia, les 11 HTAP représentaient 3% de la population [156].

2 - Traitements de la maladie valvulaire mitrale dégénérative

Parmi les traitements de la MVMD, la chirurgie de la valve mitrale est le seul traitement qui soit curatif. Mais du fait de son coût, de ses risques et de sa faible disponibilité, elle n'est pratiquée que très rarement en médecine vétérinaire française, sur des chiens insuffisants cardiaques, le plus souvent réfractaires aux traitements conventionnels.

Les traitements médicaux, au contraire, sont utilisés fréquemment et depuis longtemps, surtout au stade de l'insuffisance cardiaque. Depuis environ une dizaine d'années, quelques auteurs étudient les possibilités au stade asymptomatique [12,13,36,74,89,108,112]. Ces traitements médicaux visent à augmenter l'espérance de vie ainsi qu'à améliorer le confort de l'animal, mais ils n'ont qu'une action palliative en agissant sur les conséquences hémodynamiques de l'insuffisance mitrale, et ne traitent pas les lésions valvulaires elles-mêmes. Parmi les nombreuses familles thérapeutiques disponibles, nous nous intéresserons plus particulièrement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), puisque le bénazépril étudié dans cette thèse fait partie de cette classe thérapeutique.

2.1 - Traitement chirurgical

La plupart des techniques chirurgicales de la valve mitrale, adaptées de la médecine humaine, nécessitent la mise en place d'une circulation extra-corporelle et d'une thoracotomie large pour opérer « à cœur ouvert ».

2.1.1 - Valvuloplastie

La valvuloplastie consiste à opérer sur la valve mitrale déficiente et/ou l'anneau mitral dilaté pour restaurer une bonne congruence des feuillets. Cette technique qui conserve la valve d'origine, doit

être envisagée en première intention par rapport au remplacement valvulaire (cf. paragraphe suivant). Cependant, deux particularités en médecine vétérinaire en limitent l'indication :

- le degré d'avancement de la cardiopathie et les remaniements importants des feuillets au moment de la chirurgie en médecine vétérinaire,
- la persistance fréquente d'une petite insuffisance mitrale résiduelle qui complique la convalescence post-opératoire [56].

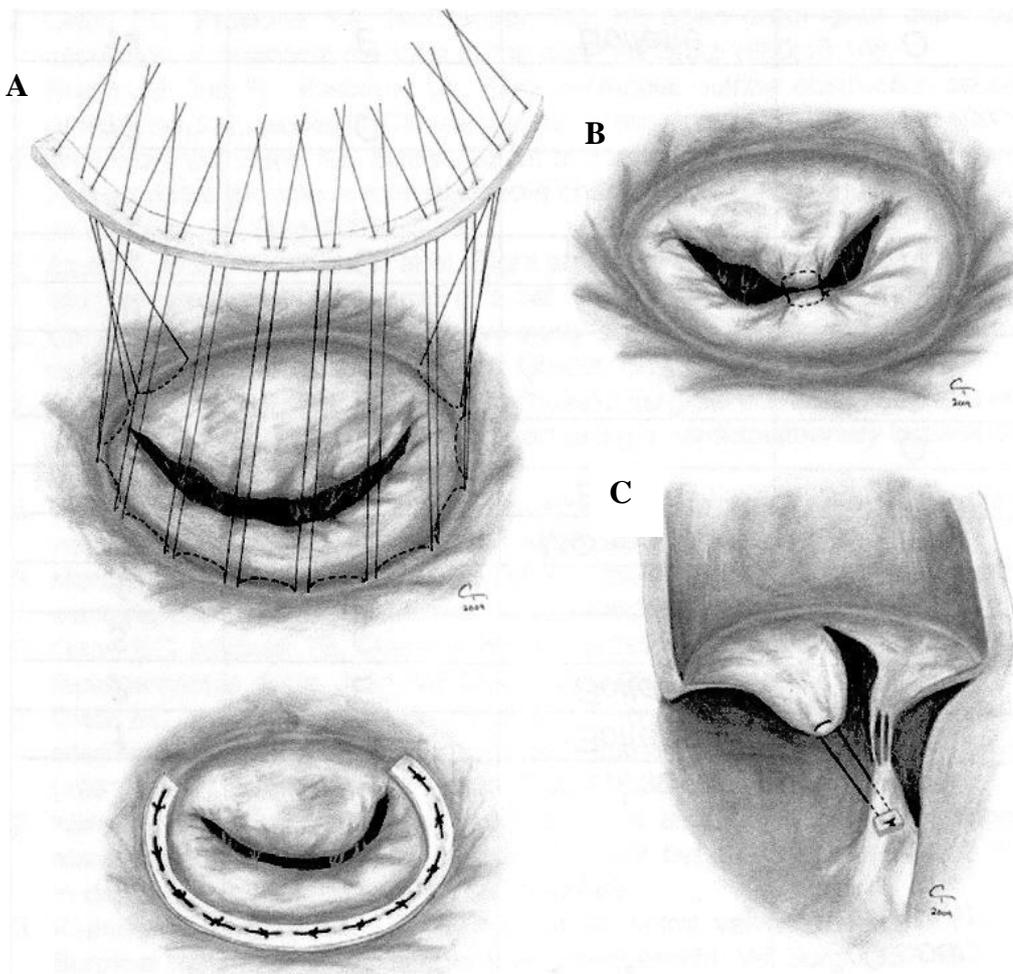
Les principales techniques de valvuloplastie sont présentées dans la Figure 14.

Figure 14 : Techniques de valvuloplastie mitrale chez le chien (d'après Griffiths [56]).

A : Annuloplastie. Séries de sutures préparées entre l'anneau mitral et l'anneau prothétique (schéma du haut). Mise en place définitive de l'anneau et des sutures (schéma du bas).

B : Suture bord à bord des feuillets mitraux.

C : Prothèse entre le muscle papillaire et le bord libre d'un feuillet pour remplacer un cordage rompu.



Le prolapsus d'un feuillet mitral peut être corrigé par une suture bord à bord des deux feuillets qui utilise les cordages du feuillet sain pour stabiliser le feuillet prolabé (manœuvre d'Alfieri). Ceci crée une fermeture centrale mais un orifice de chaque côté de la suture (Figure 14B).

Un cordage rompu peut être remplacé par une prothèse en polytétrafluoroéthylène reliant le muscle papillaire et l'extrémité libre du feuillet concerné, à l'endroit le plus proche possible de l'attache du cordage rompu (Figure 14C).

La dilatation de l'anneau mitral est souvent associée à l'insuffisance mitrale. Une annuloplastie - mise en place d'un anneau prothétique au niveau de l'anneau mitral - permet de restaurer les dimensions physiologiques de l'anneau mitral (Figure 14A). Ainsi elle diminue la surface de l'orifice entre les feuillets (et donc l'insuffisance mitrale), et limite les tensions exercées sur les cordages et les éventuelles autres plasties (manœuvre d'Alfieri ou prothèse remplaçant un cordage rompu) [45,56].

Une étude a porté sur le devenir de 18 chiens insuffisants cardiaques par MVMD ayant subi une ou plusieurs technique(s) de valvuloplastie décrite(s) ci-dessus. Malgré un taux de mortalité peropératoire important (33%), les résultats étaient relativement encourageants car 75% des chiens ayant survécu à l'intervention ne présentaient plus de signe d'insuffisance cardiaque pendant une période médiane de 1 an (de 4 mois à 3 ans) après la chirurgie [57].

2.1.2 - Remplacement valvulaire

Pour effectuer un remplacement valvulaire, les feuillets mitraux et les cordages tendineux sont réséqués en laissant la partie périphérique des feuillets attachée à l'anneau. Puis une prothèse valvulaire, adaptée à la taille de l'orifice, est suturée à l'anneau mitral. Certaines techniques laissent en place le feuillet postérieur, ce qui permet de conserver une meilleure géométrie des muscles papillaires et des cordages tendineux.

Il existe deux types de prothèses.

- Les prothèses mécaniques, d'une part, fournissent de bons résultats mais nécessitent un traitement anti-coagulant à vie, dont la gestion est souvent difficile. Dans une étude sur 8 chiens insuffisants cardiaques avec MVMD, 7 ont survécu à l'opération, ne nécessitaient

plus de traitement d'insuffisance cardiaque, et présentaient une diminution de la dilatation atriale gauche et du volume ventriculaire diastolique. La médiane de survie était limitée à 4,5 mois (0,7 mois à 5,2 ans) car 6 des 7 chiens survivants ont développé un thrombus de la prothèse valvulaire [119].

- Les bioprothèses, d'autre part, peuvent être d'origine variée. Dans une étude sur 3 chiens opérés avec une prothèse de tissu autologue, aucun n'a survécu à l'opération ou aux complications post-opératoires [26]. Mais les bioprothèses porcines traitées au glutaraldéhyde semblent beaucoup plus prometteuses. Un Bull Terrier atteint de dysplasie mitrale traitée par bioprothèse porcine n'a montré aucun signe d'insuffisance mitrale 17 mois après la chirurgie [181]. Une autre étude sur 5 Beagles sains a montré une survie de 100% à la chirurgie et aucun signe de thrombus à 1 an après l'intervention, avec un traitement anti-coagulant réalisé uniquement pendant un mois post-opératoire [165,166]. Cependant, d'autres auteurs ont observé un échec de ce même type de bioprothèse due à la formation de thrombus ou de pannus [56].

2.1.3 - Autres techniques

D'autres techniques ont été développées dans le but de pouvoir se soustraire à la circulation extra-corporelle ou de réaliser une chirurgie moins invasive (en limitant la thoracotomie). Certaines de ces études n'ont été réalisées que sur un nombre très restreint d'animaux, démontrant la faisabilité de ces techniques mais permettant difficilement d'en évaluer les résultats.

Deux techniques ont été élaborées sur cœur battant (sans circulation extra-corporelle), dans le but de réduire le diamètre de l'anneau mitral, comme une annuloplastie. La première (plus récente) utilise l'injection d'une substance non résorbable dans les tissus périphériques à l'anneau mitral [79], la deuxième une suture circonférentielle autour de l'anneau mitral [29] mais cette deuxième technique comporte des risques importants d'hémorragie.

L'utilisation d'une circulation extra-corporelle périphérique via l'artère et la veine fémorales a permis de réaliser des remplacements valvulaires par mini-thoracotomie [135,136]. L'abord est encore minimisé lors d'utilisation de l'endoscopie et d'instruments robotisés [90].

2.2 - Traitement médical de l'insuffisance cardiaque

2.2.1 - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)

Il existe de nombreuses molécules dans la famille des IECA. Quatre d'entre elles ont une autorisation de mise sur le marché en France : le bénazépril, l'énalapril, l'imidapril et le ramipril. Trois autres IECA apparaissent dans les études canines : le captopril, le lisinopril et le quinapril.

2.2.1.1 - Mécanisme d'action et pharmacologie

- Mécanisme d'action

En se fixant sur les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), les IECA bloquent la synthèse d'angiotensine II et secondairement la production d'aldostérone. Par ce biais, les IECA ont une action vasodilatatrice artérielle et veineuse, favorisent la natriurèse et la diurèse et sont antifibrotiques. L'action vasodilatatrice est également réalisée par une augmentation du taux de bradykinine (puisque l'ECA dégrade la bradykinine) [158]. Les effets vasodilatateur et diurétique diminuent la résistance vasculaire et donc facilitent la systole ventriculaire. Ils améliorent également la perfusion des muscles du squelette et donc la tolérance à l'effort.

- Pharmacologie

L'administration des IECA est orale et la biodisponibilité souvent faible (estimée à 38% pour le bénazépril). La plupart des IECA (bénazépril, énalapril, imidapril, ramipril, et quinapril) sont des prodrogues qui sont rapidement transformées dans le foie en molécules actives (respectivement bénazéprilat, énalaprilat, imidaprilat, ramiprilat et quinaprilat). L'élimination est soit principalement rénale (comme pour l'énalaprilat), soit mixte (55% hépatique et 45% rénale pour le bénazéprilat), ceci expliquant une contre-indication plus ou moins marquée de l'insuffisance rénale [93,174].

Une étude a comparé la pharmacocinétique de cinq IECA (bénazépril, captopril, énalapril, lisinopril et ramipril) chez des Beagles sains et a obtenu des résultats similaires pour tous ces IECA à l'exception du captopril dont l'inhibition du SRAA était moindre et plus rapide [71]. De même, une autre étude a obtenu une inhibition du SRAA similaire avec le bénazépril et l'énalapril [175].

2.2.1.2 - Efficacité

Les IECA ont fait l'objet en médecine vétérinaire de nombreuses études démontrant leur intérêt dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Les molécules, leurs posologies, le nombre de chiens atteints de MVMD, leurs stades cliniques et les autres traitements utilisés dans ces études, ainsi que les résultats, sont récapitulés dans le Tableau 9 ci-après. Précisons que les 6 études les plus significatives (IMPROVE [3], COVE [2], LIVE [50], BENCH [5], FIRST [7] et EFFIC [18]) portaient sur des chiens insuffisants cardiaques dont l'étiologie était la MVMD ou une autre cardiopathie (très majoritairement la myocardiopathie dilatée). Les effectifs et résultats reportés dans le Tableau 9 correspondent uniquement à la partie MVMD de ces études.

Tableau 9 : Caractéristiques et résultats des études d'efficacité des IECA chez les chiens insuffisants cardiaques par MVMD.

Etude	An- née	IECA	Dose moyenne	Nombre de chiens avec MVMD	Stades cliniques	Autres traitements administrés	Type d'étu- de	Durée	Résultats significatifs des IECA (résumés)
Hamlin <i>et al.</i> [72]	1996	énalapril	0,5 mg/kg sid	18 IM iatrogène (9 T + 9 P)	Insuffisance cardiaque	aucun	Prosp Rd, Av	357 jours	- Augmentation de la tolérance à l'effort à 52-53 et 80-81 jours - Augmentation non significative du taux de survie à 357 jours
Kitagawa <i>et al.</i> [81]	1997	bénazépril	0,5 mg/kg sid	42 (31 T + 11 P)	NYHA II - III	aucun	Prosp	4 se- maines	- Amélioration clinique (appétit, tolérance à l'effort, toux) - Diminution de l'activité plasmatique de l'ACE de 57%
Billier <i>et al.</i> [19]	1998	énalapril	0,38 mg/kg bid	18 T	NYHA III - IV	furosémide	Prosp	6 se- maines, 6 mois	- 72% d'amélioration du stade NYHA, diminution des fréquences de syncopes et détresses respiratoires - Diminution de la fraction de raccourcissement et du PPVGd
Ynaraja <i>et al.</i> [183]	2002	énalapril	0,4 mg/kg bid	35 T	ISACHC II	furosémide + régime hyposodé	Prosp	4 se- maines	- Amélioration clinique - Diminution de la fréquence cardiaque
IMPROVE [3]	1995	énalapril	0,5 mg/kg bid	22 (11 T + 11 P)	NYHA III - IV	furosémide +/- digoxine (+/- diltiazem)	Prosp MC Rd DAv	21 jours	- Diminution de la fréquence cardiaque, des pressions artérielles systémiques et pulmonaires - Amélioration clinique (score général, stade NYHA, mobilité et œdème pulmonaire)
COVE [2]	1995	énalapril	0,5 mg/kg sid ou bid	141 (72 T + 69 P)	NYHA III - IV	furosémide +/- digoxine (+/- autres)	Prosp MC, Rd DAv	28 jours	- Amélioration de 14 paramètres cliniques - Décès d'origine cardiaque ou échec au traitement : 7/72 (10%) T vs 11/69 (16%) P (différence non significative)
LIVE [50]	1998	énalapril	0,5 mg/kg sid ou bid	34 (14 T + 20 P)	NYHA III - IV	furosémide +/- digoxine	Prosp MC, Rd DAv	long terme	- Augmentation du délai moyen avant échec au traitement : 159,5 jours T vs 86,6 jours P
BENCH [5]	1999	bénazépril	0,45 mg/kg sid	125 (70 T + 55 P)	ISACHC II - III	furosémide +/- digoxine +/- anti-arythmiques	Prosp MC Rd DAv	long terme	- Augmentation du délai avant décès ou échec au traitement (moyenne 436 jours T vs 151 jours P) - Réduction du risque d'aggravation du stade II au stade III - Amélioration clinique (globale, tolérance à l'effort)
FIRST [7]	2004	imidapril + énalapril	0,25 mg/kg (imidapril) ou 0,5 mg/kg (énalapril) sid	90 (45 imidapril + 45 énalapril)	NYHA II - III - IV	furosémide +/- digoxine	Prosp MC Rd	3 mois, 1 an	- Résultats cliniques similaires entre imidapril et énalapril, sur toute l'étude (pas de résultat donné pour le sous groupe MVMD), concernant la réponse positive au traitement à 3 mois (36/59 (61%) imidapril vs 30/58 (52%) énalapril) et la survie et le score clinique à 1 an
EFFIC [18]	2007	imidapril + bénazépril	0,25-0,5 mg/kg sid	103 (51 imidapril + 52 bénazépril)	NYHA II - III - IV	furosémide +/- digoxine +/- anti-arythmiques	Prosp MC	84 jours	- Résultats similaires entre imidapril et bénazépril du succès clinique du traitement (36/55 (65,5%) imidapril vs 39/60 (65,0%) bénazépril, dans le sous groupe MVMD + autres cardiopathies sauf myocardiopathie dilatée)

T : traité par l'IECA, P : sous placebo, IM : insuffisance mitrale, Prosp : prospectif, MC : multicentrique, Rd : randomisé, Av : en aveugle, DAv : en double-aveugle, sid : une fois par jour, bid : deux fois par jour

Ainsi toutes les études ont montré un bénéfice clinique ou paraclinique de l'utilisation des IECA à moyen ou long terme, et sans différence majeure entre les différents IECA testés (imidapril, énalapril et bénazépril). Notons tout particulièrement l'augmentation de l'espérance de vie et du temps avant échec du traitement, associée à une amélioration du confort de vie.

2.2.1.3 - Innocuité

Les effets secondaires décrits lors d'administration d'IECA sont l'hypotension (fatigue, syncopes, troubles digestifs), l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale (majorée par l'hypotension ou la déshydratation). L'insuffisance rénale, lorsqu'elle se présente, apparaît le plus souvent dans la semaine qui suit le début du traitement. Il est donc recommandé de réaliser un dosage des paramètres rénaux (et de la kaliémie) avant le début du traitement, 5 à 7 jours après le début du traitement, puis régulièrement au cours du traitement de longue durée [158].

Cependant les effets secondaires sont rares. La plupart des études citées dans le paragraphe précédent ont relevé les évolutions cliniques ou paracliniques non souhaitables. Le nombre de ces évolutions défavorables était faible et sans différence significative entre le traitement IECA et le placebo [2,3,5,50], ou entre les IECA (imidapril *versus* énalapril ou bénazépril) [7,18]. Le groupe d'étude BENCH (BENazepiril in Canine Heart disease) a réalisé une étude consacrée à la tolérance au bénazépril des chiens insuffisants cardiaques (NYHA II - III - IV) par MVMD (123 chiens) ou myocardiopathie dilatée (37 chiens) [139]. Dans cette étude prospective, randomisée et en double aveugle, les chiens ont reçu soit du bénazépril (dose moyenne 0,45 mg/kg sid), soit un placebo pendant 34 mois. Les paramètres biochimiques urée, créatinine, ALAT et potassium ont été mesurés. La créatinémie et la kaliémie se sont révélés modérément plus élevées dans le groupe placebo que dans le groupe bénazépril (sans différence significative), le seul paramètre significatif étant le nombre de chiens avec créatinémie supérieure à 124 $\mu\text{mol/L}$ (plus important dans le groupe placebo). Les auteurs ont donc conclu à une très bonne tolérance du traitement de l'insuffisance cardiaque à long terme par le bénazépril, qui pourrait même avoir un effet bénéfique sur la fonction rénale [139].

2.2.2 - Diurétiques

2.2.2.1 - Furosémide

L'administration de furosémide (diurétique de l'anse) est un traitement clé de la décompensation cardiaque. L'action diurétique entraîne une diminution de la volémie, et donc de la pression dans l'atrium gauche et dans les veines et capillaires sanguins, ce qui permet de faire régresser l'œdème ou la congestion pulmonaire. Il n'existe pas d'étude portant sur l'utilisation seule de furosémide (comparée à un placebo) chez le chien mais tous les auteurs considèrent le furosémide comme un élément indispensable du traitement de l'insuffisance cardiaque.

Le furosémide est une molécule très bien tolérée mais la dose doit être adaptée selon la clinique pour atteindre la dose minimale efficace (à l'exception des doses de charge administrées lors d'œdème aigu du poumon). En cas de d'administration d'une dose importante ou d'administration prolongée, des effets secondaires peuvent apparaître : hypotension (faiblesse, syncope), insuffisance pré-rénale, déséquilibres acido-basiques et électrolytiques (notamment hyponatrémie et hypokaliémie). Du fait de ses effets sur la volémie et la natrémie, le furosémide active le SRAA, il est donc recommandé de lui associer un traitement aux IECA [21,64,88,158].

2.2.2.2 - Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui bloque la réabsorption sodique dans le tube contourné distal. Il est administré principalement en cas de résistance ou d'effets secondaires au furosémide. L'association des deux diurétiques prédispose à l'insuffisance rénale aiguë et aux déséquilibres électrolytiques marqués, et nécessite une surveillance accrue [11,64,158].

2.2.2.3 - Spironolactone

La spironolactone, antagoniste de l'aldostérone, s'oppose à la rétention hydrosodée et aux pertes potassiques. Cette molécule n'est cependant pas considérée comme un diurétique au sens strict. En

effet, dans une étude ayant porté sur 8 chiens sains, l'administration d'aldostérone (à 1, 2, 4 ou 8 mg/kg/j) pendant 8 jours n'a modifié ni la prise de boisson, ni la production d'urine, ni la densité urinaire [76]. Chez le chien insuffisant cardiaque, la spironolactone n'était initialement recommandée que lors de résistance au furosémide ou lors d'hypokaliémie. Cependant, une étude récente incite à l'utiliser plus systématiquement. En effet, cette étude, sur 212 chiens insuffisants cardiaques par MVMD, a montré une réduction significative du risque de décès d'origine cardiaque ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, lors d'administration de spironolactone (en complément du traitement conventionnel : IECA, furosémide +/- digoxine) (étude prospective, randomisée, en double aveugle, avec comparaison à un placebo) [17].

Comme la spironolactone a les mêmes effets sur les électrolytes que les IECA (augmentation de la kaliémie, de la magnésémie et diminution de la natrémie), une étude sur 50 chiens asymptomatiques atteints de MVMD et sans insuffisance rénale, a suivi les concentrations sériques de ces électrolytes lors d'administration simultanée de spironolactone et d'un IECA (énalapril ou bédézépril). Aucune modification significative de ces concentrations n'a été observée, à l'exception d'une hypermagnésémie modérée, vraisemblablement sans incidence clinique. Ce qui confirme que les deux traitements peuvent être administrés simultanément (sur les chiens asymptomatiques sans insuffisance rénale) [171].

Le mécanisme d'action précis de la spironolactone lors de MVMD n'est pas identifié. En effet, l'action diurétique est faible aux doses utilisées. Il a été démontré la présence de fibrose dans le myocarde des chiens atteints de MVMD [51], or la spironolactone possède une action antifibrotique sur le myocarde démontrée sur des modèles expérimentaux [27,107,182] mais son action antifibrotique lors de MVMD n'a pas encore été prouvée. Le mécanisme d'action de la spironolactone pourrait également être lié au phénomène d'échappement de l'aldostérone, qui correspond à une augmentation de la concentration en aldostérone lors d'insuffisance cardiaque traitée par un IECA et du furosémide. Ce phénomène peut s'expliquer d'une part, par le fait que les IECA ne bloquent pas complètement l'activité de l'ACE, et d'autre part, par la possibilité de produire de l'angiotensine II (et donc de l'aldostérone) via d'autres enzymes, telle que la chymase, sans faire intervenir l'ACE [21,121].

2.2.3 - Pimobendane

Le pimobendane augmente la sensibilité au calcium du myocarde et inhibe la phosphodiesterase III, ce qui confère à cette molécule plusieurs propriétés :

- inotrope positive (augmente la contractilité du myocarde),
- vasodilatateur périphérique artériel et veineux,
- lusitrope (améliore la relaxation du myocarde),
- antithrombique [52].

2.2.3.1 - Efficacité

3 études prospectives, détaillées ci-dessous, ont comparé l'utilisation de pimobendane à celle d'un IECA (bénazépril ou ramipril) sur des chiens insuffisants cardiaques par MVMD (qui pouvaient par ailleurs être traités également par du furosémide et éventuellement d'autres molécules cardiovasculaires). Ces 3 études ont obtenu de meilleurs résultats cliniques avec le pimobendane [70,99,162]. Suite à ces études, l'administration de pimobendane a été recommandée par le « consensus de l'ACVIM 2009 » dans les stades C et D de leur classification (c'est-à-dire dans tous les cas d'insuffisance cardiaque) [11].

Dans l'étude randomisée et en simple aveugle, de Smith et al. [162], sur 43 chiens aux stades NYHA II et III, les chiens traités au ramipril avaient un risque d'aggravation clinique de leur insuffisance cardiaque 4 fois plus élevé que les chiens traités au pimobendane. Cependant cette étude reconnaissait plusieurs limites, la plus importante étant une atteinte clinique initiale plus importante dans le groupe des chiens traités à l'IECA.

L'étude VetSCOPE [99], randomisée et en double aveugle, a suivi 76 chiens initialement aux stades ISACHC II et III, 56 jours après le début du traitement, puis à long terme. A 56 jours, 76% (28/37) des chiens du groupe pimobendane étaient redevenus asymptomatiques (stade ISACHC Ib) contre 48% (13/27) des chiens du groupe bénazépril. L'étude à long terme portait sur le délai jusqu'à l'échec du traitement ou le décès (d'origine cardiaque ou non) : ce délai a été significativement supérieur dans le groupe pimobendane (médiane de 415 jours *versus* 128 jours dans le groupe bénazépril). Cette étude montre cependant plusieurs biais et limites :

- A la fin des 56 jours de la première partie de l'étude, le traitement administré (bénazépril ou pimobendane) étant révélé, le suivi à long terme n'a donc pas été réalisé en double aveugle.
- Le temps de survie (ou avant échec au traitement) était court (médiane de 128 jours dans le groupe bénazépril, de 415 jours dans le groupe pimobendane) alors que dans l'étude BENCH [5] (étude en double aveugle contre placebo portant également sur des chiens insuffisants cardiaques), la médiane de survie des chiens traités au bénazépril était de 436 jours. Ceci suggère que les chiens de cette étude (au minimum les chiens du groupe bénazépril) devaient présenter à J0 une cardiopathie déjà avancée.
- Le bénazépril administré était sous-dosé, car il était préconisé une posologie de 0,25 à 0,5 mg/kg/j, sans la possibilité de doubler la dose, or la posologie peut être doublée lors de MVMD évoluée (ce qui était vraisemblablement le cas d'une partie non négligeable de ces chiens en insuffisance cardiaque avancée).
- Dans la deuxième partie de l'étude (suivi au long terme), l'adjonction d'autres traitements cardiaques était permise, y compris l'administration de bénazépril dans le groupe pimobendane (alors que l'ajout de pimobendane dans le groupe bénazépril était comptabilisé comme un échec au traitement).

Enfin, l'étude QUEST [70], randomisée et en simple aveugle, a analysé le temps « composite » jusqu'à l'échec au traitement, au décès d'origine cardiaque ou à l'euthanasie pour motif cardiaque sur 252 chiens insuffisants cardiaques (stades cliniques non précisés). Malgré l'absence d'effet significatif du pimobendane sur ces 3 temps pris isolément, le temps « composite » était significativement supérieur dans le groupe pimobendane (267 jours *versus* 140 jours dans le groupe bénazépril, soit 4,2 mois de différence). Cette étude QUEST présente plusieurs biais et limites, en partie similaires à ceux de l'étude VetSCOPE.

- Les groupes à l'inclusion n'étaient pas totalement comparables : les chiens du groupe bénazépril avaient une MVMD initiale plus évoluée, comme le montrait la différence significative ($P = 0,02$) entre le diamètre systolique du ventricule gauche (reflet indirect de la contractilité myocardique) dans le groupe bénazépril (moyenne de 24,3 mm [20,8-28,4]) et celui dans le groupe pimobendane (moyenne de 22,0 mm [19,0-26,7]).
- L'essai n'a pas été conduit en double aveugle mais simple aveugle.
- Plus de 50% des chiens du groupe bénazépril recevaient déjà un IECA avant l'inclusion dans l'étude et donc ce remplacement par du bénazépril n'a pas constitué un réel changement de traitement (*versus* 5% seulement des chiens du groupe pimobendane recevaient le pimobendane avant d'être inclus dans l'essai).

- De même que dans l'étude VetSCOPE, les durées de survie (ou avant échec au traitement) étaient courtes (médiane de 140 jours dans le groupe bénazépril et de 267 jours dans le groupe pimobendane), suggérant ainsi une cardiopathie très avancée dès l'inclusion dans l'étude. Or le bénazépril était également vraisemblablement sous-dosé chez certains chiens, étant donnée la gravité de la MVMD (dose administrée médiane de 0,38 mg/kg/j [0,29-0,46]).

On ne peut regretter, à ce stade avancé de la MVMD, l'absence d'étude portant sur l'efficacité combinée IECA-pimobendane (plutôt que l'efficacité IECA « contre » pimobendane).

2.2.3.2 - Toxicité

- Toxicité sur animaux sains

Différentes molécules inotropes positives ont montré une toxicité fonctionnelle et morphologique sur le cœur, lorsqu'elles sont administrées en surdosage pendant plusieurs semaines ou mois [147]. Dans une étude réalisée sur des Beagles [148], le pimobendane injecté quotidiennement pendant 4 semaines par voie intraveineuse (0,25 à 2,25 mg/kg) a induit l'apparition de diverses lésions cardiaques :

- lésions de projection (ou « jet lesions ») concernant par ordre de fréquence décroissante, la valve mitrale, les muscles papillaires gauches, la valve tricuspide, les cordages gauches, la valve aortique et la face gauche du septum interventriculaire (en regard de la chambre de chasse du ventricule gauche) ;
- épaissement nodulaire de la valve mitrale avec remaniements de cette dernière à la base des feuillets particulièrement sur leur face atriale (hémorragie, hémosidérose, accumulation de glycosaminoglycane, fibrose...).

Une autre étude s'est intéressée à la toxicité aiguë et chronique du pimobendane chez le chien (Beagle), le rat et la souris [149]. D'après ces travaux de toxicité comparative, le chien semble être l'espèce la plus sensible aux effets secondaires cardiaques du pimobendane, notamment lors d'administration répétée. Après une administration unique, les conséquences sont peu importantes quelle que soit l'espèce. Chez le rat, après administration répétée, les auteurs n'ont noté aucune lésion cardiaque mais une hypertrophie des glandes parotides (réaction spécifique à cette espèce) et

une augmentation du taux de réticulocytes, semblant indiquer une anémie régénérative compensée. L'administration répétée du pimobendane chez le chien pendant 4 semaines (de 0,25 à 6,75 mg/kg IV) s'est caractérisée par l'induction de lésions cardiaques similaires à celles décrites ci-dessus (à partir de 0,5 mg/kg), particulièrement développées sur les valves atrioventriculaires notamment mitrales (avec augmentation de leur poids) associées à des lésions coronariennes et myocardiques focales (nécrose, fibrose).

La pathogénie supposée de la toxicité cardiaque du pimobendane, comme celle des autres molécules inotropes positives, reposerait sur l'hypotension et la stimulation chronique de la fonction systolique qui entraînent une tachycardie réflexe et une hypoperfusion ventriculaire [148]. Des modifications de pression et des turbulences dans le flux d'éjection systolique, éventuellement associées à des sténoses valvulaires, peuvent se développer et occasionner des modifications morphologiques de l'endocarde pariétal et valvulaire [147,148].

- Toxicité lors de MVMD

En médecine humaine, l'utilisation des inhibiteurs de la phosphodiesterase III (dont fait partie le pimobendane) est déconseillée lors d'insuffisance cardiaque chronique car ces inhibiteurs ont entraîné une augmentation de 17% du taux de mortalité et un accroissement du taux de morts subites, de troubles du rythme et de vertiges (n > 8000 patients) [8].

En médecine vétérinaire, à l'heure actuelle, aucune étude portant sur des chiens insuffisants cardiaques n'a montré d'effet négatif du pimobendane. Cependant, deux études prospectives, randomisées et en aveugle, sur des chiens asymptomatiques n'ont montré aucune amélioration, voire ont révélé des conséquences préjudiciables lors de l'administration de cette molécule.

- Ouellet *et al.* [120] ont suivi l'évolution écho-Doppler de 24 chiens au stade ISACHC Ib, pendant 6 mois d'administration de pimobendane ou de placebo, en complément à un IECA. Ils n'ont observé aucune réduction de la fraction de régurgitation (traduisant l'importance du reflux mitral) par le pimobendane. Une augmentation de la fonction systolique a été observée à un mois, mais n'a pas été retrouvée ultérieurement.
- Tissier *et al.* [173] ont rapporté deux cas d'hypertrophie myocardique avec accentuation du reflux mitral chez des chiens atteints de MVMD de stade Ia traités au long cours (5 et 10 mois) avec du pimobendane (0,29 et 0,33 mg/kg/12 heures PO). Suite à cette observation, Chetboul *et al.* [36] ont réalisé une étude de toxicité ayant inclus 12 Beagles au stade

ISACHC Ia, traités soit par pimobendane (0,25 mg/kg/12 heures), soit par bénazépril (0,25 mg/kg/jour PO). Le suivi écho-Doppler de ces chiens pendant 512 jours a montré dans le groupe pimobendane (mais non dans le groupe IECA) une augmentation de la fonction systolique du ventricule gauche (à la fois par échographie conventionnelle et par mode Doppler tissulaire) et parallèlement une aggravation du reflux mitral (augmentation de la surface colorimétrique, de la durée et de la vitesse maximale). A 512 jours, les 12 chiens ont été euthanasiés et autopsiés. Chez les chiens du groupe pimobendane, les lésions de la valve mitrale étaient plus avancées et d'autres lésions cardiaques ont été découvertes : hémorragies focales, hyperplasie endothéliale papillaire et infiltration de glycosaminoglycanes dans les cordages tendineux.

2.2.4 - Autres traitements cardiovasculaires

2.2.4.1 - Digoxine

La digoxine, comme le pimobendane, est un inotrope positif (augmentation de la contractilité cardiaque) mais ses propriétés les plus intéressantes lors d'insuffisance cardiaque par MVMD, sont :

- l'action chronotrope négative (ralentissement du rythme cardiaque) associée à l'augmentation de la fonction des barorécepteurs (qui diminue le tonus sympathique),
- l'action anti-arythmique,
- l'action diurétique,
- l'augmentation du tonus diaphragmatique [64].

La digoxine est recommandée lorsque l'insuffisance cardiaque est associée à des tachyarythmies supraventriculaires (notamment lors de fibrillation atriale) car elle favorise le remplissage ventriculaire par son effet chronotrope négatif et diminue la fréquence des syncopes [159]. Certains auteurs l'utilisent chez le chien insuffisant cardiaque, même en l'absence de tachyarythmies, après avoir vérifié l'absence de contre-indication (par exemple rénale) [11]. Cependant, il n'existe pas actuellement d'étude clinique sur les résultats de la digoxine dans ces indications chez le chien [21].

L'index thérapeutique de la digoxine est relativement étroit. Son administration nécessite parfois un suivi de la digoxinémie lors de suspicion d'intoxication ou au contraire, lors d'absence d'effet. Les effets secondaires peuvent être marqués : troubles neurologiques (allant de l'apathie à la dépression), troubles digestifs (nausée, vomissement, diarrhée), bradycardie, extrasystoles ventriculaires (parfois mortelles) [158].

2.2.4.2 - Vasodilatateurs artériels

Les vasodilatateurs artériels, comme l'hydralazine, le nitroprusside de sodium, ou l'amlodipine, permettent de diminuer la résistance périphérique artérielle, donc de diminuer la post-charge et ainsi de faciliter la fonction systolique du ventricule gauche [158]. L'emploi de ces molécules est réservé aux cas critiques (œdème pulmonaire suraigu) ou réfractaires aux autres traitements [11]. Un suivi de la pression artérielle systémique est recommandé pour éviter une hypotension grave (secondaire à la vasodilatation artérielle) [21].

Des vasodilatateurs veineux (nitroglycérine, mono- ou dinitrate d'isosorbide) ou mixtes (prazosine) sont également utilisés chez l'Homme et peuvent avoir une action bénéfique chez le chien.

2.2.4.3 - β -bloquants

Les β -bloquants (propranolol, métoprolol, aténolol, carvedilol...) ont une action anti-arythmique, chronotrope négative (diminution de la fréquence cardiaque) et inotrope négative (diminution de la contractilité). En dehors des cas de tachyarythmies supraventriculaires, leur utilisation dans le cadre de la MVMD est controversée. Une étude sur le carvedilol (en plus des traitements conventionnels) a montré une amélioration de la qualité de vie mais pas des critères échographiques [104]. Selon le Consensus de l'ACVIM 2009, il est déconseillé d'utiliser les β -bloquants lors d'insuffisance cardiaque aiguë car leurs propriétés inotrope et chronotrope négatives peuvent sérieusement aggraver la cardiopathie. Lorsque les signes d'insuffisance cardiaque aiguë ont disparu et que l'animal est stabilisé, une administration à faible dose d'un β -bloquant (ou de diltiazem) peut éventuellement être envisagée [11,64].

2.2.5 - Mesures hygiéniques associées

Les mesures hygiéniques comprennent d'une part une restriction d'exercice lorsque les signes d'insuffisance cardiaque sont présents, et d'autre part un régime alimentaire adapté avec :

- une couverture énergétique en fonction du degré d'avancement de la MVMD (limiter l'éventuelle obésité dans les stades précoces, limiter la perte de poids dans les stades avancés) ;
- des aliments appétants lors d'anorexie ou dysorexie souvent présente lors d'insuffisance cardiaque chronique ;
- des protéines de bonne qualité (viande maigre) associée un apport protéique au minimum égal à l'apport protéique recommandé chez l'adulte (rapport protido-calorique de 60 g protéines / McalEM) sauf en cas d'insuffisance rénale marquée associée ;
- une restriction modérée des apports en sodium, pour diminuer la natrémie et la rétention hydrique, sans créer de déséquilibre électrolytique, notamment d'hyponatrémie [11].

2.2.6 - Traitements adjuvants

En fonction des complications et des symptômes de l'insuffisance cardiaque, d'autres traitements peuvent être mis en place :

- oxygénation en cas d'hypoxie (secondaire à l'œdème pulmonaire) ;
- sédation légère lors d'anxiété marquée, majorant la dyspnée (butorphanol, buprénorphine, acépromazine, morphine, hydrocodone) ;
- broncho-dilatateurs et antitussifs en cas de toux importante [11].

2.3 - Traitement médical au stade asymptomatique

2.3.1 - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Actuellement, en dehors du pimobendane qui a des effets néfastes au stade asymptomatique (notamment au stade Ia), les IECA sont les seules molécules à avoir bénéficié d'études d'efficacité et d'innocuité au stade asymptomatique de MVMD.

2.3.1.1 - Efficacité

- Suivi clinique

La première étude d'efficacité clinique réalisée est l'étude SVEP (Scandinavian Veterinary Enalapril Prevention) [89]. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant l'énalapril à un placebo, sur 229 chiens appartenant tous à la race des CKC. A J0, ces chiens étaient atteints de MVMD et asymptomatiques. 107 d'entre eux présentaient une cardiomégalie identifiée par radiographie thoracique, les 112 autres avaient un cœur de taille normale. 116 animaux ont été traités avec de l'énalapril selon une dose moyenne de $0,37 \pm 0,08$ mg/kg [0,25 - 0,5 mg/kg] sid, et 113 ont reçu le placebo. Les CKC ont été suivis jusqu'au moment de leur décompensation cardiaque (insuffisance cardiaque attestée par la clinique et la radiographie, ou décès dont l'origine cardiaque a été observée à l'autopsie). La prévalence des décompensations cardiaques a été très similaire entre les groupes énalapril et placebo (50/116 (43%) *versus* 48/113 (42%) respectivement), tout comme le délai entre J0 et la décompensation cardiaque (moyenne de 1150 ± 50 jours *versus* 1130 ± 50 jours respectivement). Au sein des sous-groupes avec cardiomégalie et sans cardiomégalie à J0, les résultats étaient les mêmes, à savoir une absence de différence significative entre les chiens traités à l'énalapril et ceux sous placebo. D'après cette étude, l'énalapril ne semble donc pas influencer l'évolution clinique des CKC asymptomatiques. Cependant, l'étude SVEP présente un certain nombre de biais majeurs.

- L'énalapril était administré à une dose médiane de 0,37 mg/kg/j, inférieure à la posologie recommandée de 0,5 mg/kg/j (voire 0,5 mg/kg/12 heures). La moitié des chiens recevaient une dose de 0,25 à 0,38 mg/kg/j, soit inférieure de 25 à 50% à la dose minimale recommandée [13].
- Les chiens à l'admission étaient soumis à un examen radiographique mais non à un examen échocardiographique. Ce dernier aurait permis d'une part, de confirmer que l'étiologie du souffle ausculté était bien la MVMD et d'autre part, d'objectiver les éventuelles dilatations cavitaires gauches (atrium et/ou ventricule), de façon plus sensible et spécifique que la radiographie. De plus, les CKC (chiens brachycéphales) développent souvent des troubles respiratoires chroniques obstructifs et secondairement une cardiomégalie droite. Or le diagnostic différentiel avec une cardiomégalie gauche secondaire à la MVMD peut être parfois difficile par la simple radiographie. Aussi, les sous groupes réalisés dans l'étude « avec ou sans cardiomégalie radiographique » peuvent difficilement être interprétés comme correspondants aux stades Ia et Ib de la classification ISACHC.

La deuxième étude clinique sur le sujet est l'étude VETPROOF (Veterinary Enalapril Trial To Prove Reduction in Onset Of Failure) d'Atkins *et al.* [13]. Comme l'étude SVEP, elle comparait également l'énalapril à un placebo et était prospective, multicentrique, randomisée et en double-aveugle. Elle incluait 139 chiens de petit et moyen format (moins de 20kg), appartenant à des races variées (avec seulement 10 CKC), qui présentaient une MVMD au stade ISACHC Ib (dilatation atriale objectivée par un rapport atrium gauche/aorte $\geq 1,6$ à l'échographie et/ou par une cardiomégalie à la radiographie). Sur les 139 chiens inclus, les 15 chiens qui sont sortis de l'étude dans les 2 premiers mois, semblaient créer un biais dans les résultats et ont été exclus des statistiques. Des 124 chiens restants, 59 ont été traités avec l'énalapril à la dose moyenne de $0,46 \pm 0,10$ mg/kg [0,23 - 0,66 mg/kg] sid, et 65 ont reçu le placebo. Deux analyses ont été réalisées.

- Le temps avant décompensation cardiaque (insuffisance cardiaque ou mort d'origine cardiaque) était en moyenne plus long dans le groupe énalapril que dans le groupe placebo (895 jours *versus* 778 jours respectivement) mais il n'y avait pas de différence significative selon l'analyse des courbes de Kaplan-Meier ($P = 0,06$).
- Le délai pendant lequel le chien est resté asymptomatique (qui correspond au temps avant insuffisance cardiaque ou décès toutes causes confondues) était significativement supérieur selon l'analyse des courbes de Kaplan-Meier ($P = 0,05$) chez les animaux traités à

l'énalapril par rapport à ceux sous placebo, avec des moyennes respectives de 851 jours *versus* 534 jours.

Notons deux résultats significatifs supplémentaires : le pourcentage de chiens restés asymptomatiques de MVMD à 500 jours et 1500 jours (fin de l'étude) qui était environ 1,5 fois (à 500 jours) et 2 fois (à 1500 jours) plus important dans le groupe énalapril que dans le groupe placebo. Ainsi, cette étude montre une efficacité de l'énalapril sur les chiens de races variées (de moins de 20 kg) et atteints de MVMD au stade Ib.

- Suivi paraclinique

Les effets échocardiographiques et Doppler des IECA sur la MVMD au stade asymptomatique ont été étudiés sur des effectifs plus restreints.

Comme vu précédemment (cf. 2.2.3 - Pimobendane), dans une étude prospective, randomisée et en aveugle, Chetboul *et al.* [36] ont suivi 6 Beagles atteints de MVMD au stade Ia traités au bénazépril (0,25 mg/kg sid) pendant 512 jours (en comparaison avec 6 autres Beagles traités au pimobendane). Chez les chiens traités au bénazépril, aucune évolution significative des paramètres échocardiographiques, Doppler et Doppler tissulaires n'a été observée, l'insuffisance mitrale et l'épaisseur des feuillets étaient restées stables.

Dans une étude prospective, randomisée et en double aveugle, Moesgaard *et al.* [108] ont administré successivement deux IECA à 10 CKC asymptomatiques (stade Ia ou Ib non précisé). Les traitements de chaque IECA (énalapril et quinapril) duraient une semaine et les deux traitements étaient espacés d'une semaine. Des échocardiographies ont été réalisées avant et après chaque traitement. Les paramètres suivants : taille moyenne du reflux, taille maximale du reflux, diamètre télédiastolique du ventricule gauche et le rayon du cercle de vélocité constante (méthode PISA) ont tous été diminués par les deux IECA, et ce de façon plus marquée par le quinapril que par l'énalapril (même s'il n'existait pas de différence significative entre les deux molécules). Par ailleurs, l'activité de l'ACE et de la rénine et la concentration en peptide atrial natriurétique (ANP) ont également été mesurés avant et après chaque traitement. Les deux IECA ont entraîné une diminution de l'activité de l'ACE, une augmentation de celle de la rénine (par blocage du SRAA) et une augmentation de la concentration en ANP.

Nakayama *et al.* [112] ont induit une insuffisance mitrale chez 9 chiens (qui sont restés au stade asymptomatique), puis ont réalisé successivement (à une semaine d'intervalle) des administrations

uniques de 4 molécules à effet cardiovasculaire et d'un placebo. Parmi ces molécules, était testé l'énalaprilat (à la dose de 0,3 mg/kg IV). Après chaque administration, la fonction ventriculaire gauche, la taille de l'atrium gauche et le reflux mitral étaient évalués par examen écho-Doppler. L'énalaprilat a entraîné une diminution significative de taille de l'atrium gauche et du ventricule gauche en diastole.

Une dernière étude (Ishikawa *et al.* [74]) s'est intéressé à l'évolution de la pression atriale gauche lors d'administration d'IECA. Chez 5 Beagles, une rupture de cordage a été induite et un radiotransmetteur permettant de mesurer la pression atriale a été implanté chirurgicalement. La pression atriale gauche a ensuite été enregistrée pendant 72 heures, pendant lesquelles trois IECA ont été successivement administrés (énalapril, témocapril et alacépril). Sous l'effet des IECA, la pression atriale gauche diurne a faiblement mais significativement diminué avec l'alacépril, et n'a pas diminué avec les autres IECA. La pression nocturne était systématiquement plus faible, alors que l'administration de l'IECA se faisait le matin. Par ailleurs, la pression artérielle systémique systolique et la résistance vasculaire systémique ont été diminuées par les trois IECA. Les auteurs ont donc conclu que les IECA ne diminuaient que faiblement la pression atriale gauche malgré une diminution de la post-charge ventriculaire.

Remarquons que les résultats de ces deux dernières études semblent contradictoires. Pourquoi l'atrium gauche diminuerait-t-il de diamètre si la pression atriale évolue si peu ? Si ces deux études constituent des éléments de réflexion intéressants, l'origine expérimentale de l'insuffisance mitrale et l'administration à très court terme des IECA constituent vraisemblablement des limites à l'extrapolation des résultats.

2.3.1.2 - Innocuité

Quand il s'agit d'administrer un traitement à un animal asymptotique dans le but de réduire le risque et/ou de retarder une décompensation cardiaque (qui pourrait ne jamais se produire sans traitement), il est particulièrement important de s'assurer de l'innocuité de ce traitement.

Atkins *et al.* [12] ont réalisé une étude prospective, multicentrique, randomisée et aveugle (technique du « double investigateur » : une personne connaissait les traitements mais n'intervenait pas dans les décisions cliniques) sur l'effet de l'énalapril sur la fonction rénale. Les critères

d'inclusion étaient les mêmes que dans l'autre étude d'Atkins *et al.* [13] (cf. paragraphe précédent), à savoir des chiens de races variées, de moins de 20 kg, au stade ISACHC Ib. Sur les 139 chiens de l'étude, 70 ont reçu 0,5 mg/kg sid d'énalapril, et 69 un placebo. Les paramètres rénaux (créatinémie et urémie) ont été mesurés au début de l'étude, 2 semaines après le début du traitement, puis régulièrement tous les 3 mois environ, pendant en moyenne un an (de 0,5 à 26 mois). Les résultats ne montrent ni évolution de ces paramètres au cours du temps, ni différence entre les groupes énalapril et placebo. Cette étude confirme la bonne tolérance rénale de l'énalapril au stade ISACHC Ib de MVMD.

2.3.2 - Autres molécules potentielles

Comme nous l'avons vu précédemment (cf. 2.2.2.3 -Spironolactone), la spironolactone a une action sur l'évolution de la MVMD au stade de l'insuffisance cardiaque par différents mécanismes d'action, dont potentiellement une action antifibrotique sur le myocarde. Il est donc envisageable que cette éventuelle action antifibrotique puisse être également bénéfique au stade asymptotique. Cependant, à l'heure actuelle, ni l'effet antifibrotique lors de MVMD, ni son efficacité clinique n'ont été étudiées [64].

Un autre traitement potentiel pourrait être les β -bloquants. Il a été démontré sur des modèles expérimentaux canins d'insuffisance mitrale chronique, que ces molécules améliorent la fonction ventriculaire gauche [113]. Cependant, aucune étude n'a prouvé un effet bénéfique clinique sur l'évolution de la MVMD. De plus, ces molécules ont des propriétés inotropes et chronotropes négatives, qui pourraient être néfastes et incitent à la prudence quant à l'utilisation de cette famille thérapeutique [64].

Rapport-Gratuit.com

Deuxième partie : Etudes rétrospectives

Ce travail comporte deux études rétrospectives.

Etude 1 : Le but de cette étude a été

- de déterminer l'effet d'une monothérapie au bédazépril sur la survie de chiens de races variées atteints de MVMD modérée à avancée,
- et d'analyser la capacité du bédazépril à retarder la décompensation cardiaque (œdème aigu du poumon ou décès d'origine cardiaque) dans cette même population canine.

Cette étude a également fait l'objet d'une publication dans le *Journal of Veterinary Internal Medicine* [138], ce qui a conduit à des similarités de rédaction entre cet article et cette thèse (cf. annexe).

Etude 2 : Le but de cette deuxième étude a été d'étudier l'évolution des principaux paramètres échocardiographiques et Doppler de ces chiens (traités *versus* non traités) 6 à 18 mois après le diagnostic initial de MVMD.

1 - Matériels et méthodes

1.1 - Animaux

1.1.1 - Etude 1

Une sélection rétrospective a été réalisée sur tous les chiens asymptomatiques de petit format (moins de 13 kg) ayant subi, au sein de l'Unité de Cardiologie d'Alfort entre 1995 et 2006, un examen échocardiographique et Doppler concluant à une MVMD.

Les examens échocardiographiques et Doppler ont été réalisés par un manipulateur expérimenté de l'unité : diplômé ECVIM, résident ou praticien avec au moins 3 ans d'expérience (Pr. Valérie Chetboul, Dr Vassiliki Gouni, Dr François Serres, Dr. Carolina Carlos Sampedrano, Dr. Maud Castaignet).

Le diagnostic de MVMD a été établi selon les critères suivants :

1. souffle systolique apexien gauche d'apparition tardive (âge > 1 an),
2. pas d'antécédent de maladie infectieuse,
3. signes échocardiographiques et Doppler de MVMD incluant des feuillets mitraux irréguliers et épaissis observés sur la coupe 4 cavités parasternale droite et un reflux systolique d'insuffisance mitrale dans l'atrium gauche mis en évidence au Doppler couleur sur la coupe 4 cavités parasternale gauche.

Les critères d'inclusion dans l'étude ont été les suivants :

1. diamètre atrial gauche dans les intervalles de référence en mode bidimensionnel : rapport atrium gauche / aorte (AG/Ao) inférieur ou égal à 1,2 [38], ce qui correspond au stade Ia de la classification ISACHC (International Small Animal Cardiac Health Council [4]),
2. reflux mitral moyen ou important en mode Doppler couleur : rapport surface d'insuffisance mitrale maximale / surface de l'atrium gauche (SIM/SAG) respectivement compris entre 20 et 70% ou supérieur à 70% [73,111],

3. chiens soit traités depuis le jour de l'examen échocardiographique initial (J0) avec du bédazépril (groupe traité T), soit non traités (groupe non traité NT),
4. suivi disponible après J0 concernant la morbidité et la mortalité pour l'étude 1 et/ou pour l'étude 2.

Les renseignements contenus dans les dossiers médicaux des animaux comprenaient le signalement (race, sexe, âge), l'intensité du souffle cardiaque et les principales données échocardiographiques et Doppler à J0.

Les critères d'exclusion à l'étude ont été les suivants :

1. reflux mitral excentré ou protosystolique,
2. présence d'une autre maladie cardiaque,
3. présence d'une maladie non cardiaque connue (cancer, diabète sucré, syndrome de Cushing, hypocorticisme, épilepsie...),
4. traitement cardiaque mis en place avant le premier examen échocardiographique à J0,
5. traitement mis en place à J0 incluant une autre molécule que le bédazépril.

Le jour d'inclusion dans l'étude (J0) a été celui de la première échocardiographie confirmant le diagnostic de MVMD et respectant les critères d'inclusion précédemment cités. L'évolution a été évaluée rétrospectivement par examen des dossiers médicaux et par appel téléphonique à tous les propriétaires. Le statut du chien (vivant ou décédé) au moment de ce coup de fil a été répertorié. En cas de décès, la cause de ce décès a été classée comme cause d'origine cardiaque (insuffisance cardiaque congestive ICC, mort subite) ou cause d'origine non cardiaque. La survenue d'événements cardiaques a également été recherchée, ces événements comprenant les morts d'origine cardiaque et les signes d'ICC tels que la toux et la dyspnée secondaires à un œdème pulmonaire avec cardiomégalie, confirmé par radiographie thoracique. Le diagnostic d'ICC n'a été pris en compte que lorsque les données anamnestiques, cliniques et radiographiques étaient disponibles.

La population totale, incluant toutes les races de chien, a d'abord été étudiée. Puis deux sous-populations distinctes ont été analysées :

1. une population comprenant les épagneuls nains anglais : Cavaliers King Charles Spaniels et King Charles Spaniels (population CKC-KC),
2. une population comprenant les autres races, c'est-à-dire toutes les races sauf les épagneuls nains anglais (population AR).

Cette analyse séparée des CKC-KC a été justifiée par la progression plus rapide de l'ICC connue chez ces races comparée aux autres races et par le fait que l'étude SVEP [89] ne portait que sur des CKC.

Pour chacune de ces 3 populations (CKC-KC, AR, totale), les effets de la thérapie ont été étudiés sur les morts toutes causes confondues, les morts d'origine cardiaque, et les événements cardiaques.

1.1.2 - Etude 2

Les animaux ont été sélectionnés dans l'étude 2 dans les mêmes conditions que dans l'étude 1 (à partir de la même base de données des chiens asymptomatiques de petit format (moins de 13 kg) ayant subi, au sein de l'Unité de Cardiologie d'Alfort entre 1995 et 2006, un examen échocardiographique et Doppler initial (examen 1 ultérieurement appelé E1) concluant à une MVMD.

Les critères d'inclusion ont été similaires à l'exception de deux d'entre eux :

1. rapport SIM / SAG compris entre 20 et 80% inclus,
2. suivi échocardiographique et Doppler (examen 2 appelé E2) disponible entre 6 et 18 mois après E1.

Les critères d'exclusion ont été identiques à ceux de l'étude 1.

Comme dans l'étude 1, la population totale, la population des Cavaliers King Charles Spaniels (CKC - il n'y avait pas de King Charles Spaniels dans cette étude) et la population des races autres que les épagneuls nains anglais (AR) ont été étudiées séparément.

Le suivi (E2) a été réalisé par recherche rétrospective des échocardiographies réalisées sur ces mêmes chiens entre 6 et 18 mois après E1. Différents paramètres cliniques, échographiques et Doppler ont été étudiés : stade clinique selon la classification ISACHC, stade échographique, SIM/SAG, AG/Ao, HTAP, rupture de cordage. Dans chacune des 3 populations (totale, CKC et AR), ces paramètres ont été analysés pour comparer leur évolution de E1 à E2 entre les groupes traités (T) et non traités (NT).

1.2 - Examens échocardiographiques et Doppler

1.2.1 - Conditions des examens

Les examens échocardiographiques et Doppler ont été effectués sur animaux vigiles et debout, avec électrocardiogramme continu en utilisant des échographes équipés de sondes à balayage électronique de 7,5-10 MHz, 5-7,5 MHz et de 2-5 MHz, comme précédemment décrits et validés par l'Unité de Cardiologie d'Alfort [35]. Les échographes utilisés étaient les appareils Vingmed system 5, Vivid 3, Vivid 5 et Vivid 7 de General Electric Medical System, Waukesha, Wisconsin, Etats-Unis, et le SIM 7000 Challenge de Esaote Biomedica, Milan, Italie.

1.2.2 - Echocardiographie

Les mesures ventriculaires ont été réalisées par coupe parasternale droite en utilisant le mode temps-mouvement transventriculaire [170] puis la fraction de raccourcissement (FR) a été calculée. L'aorte et l'atrium gauche ont été mesurés en mode bidimensionnel sur la coupe petit axe transaortique, ce qui a permis de déduire le rapport atrium gauche / aorte (AG/Ao) [38]. La coupe 4 cavités parasternale droite en mode bidimensionnel a permis de mettre en évidence les ruptures de cordage primaire et secondaire [33].

1.2.3 - Examen Doppler

La coupe 4 cavités parasternale gauche en mode Doppler couleur a été utilisée pour évaluer la régurgitation mitrale de façon semi-quantitative (méthode dite "mapping") en mesurant la surface du reflux systolique d'insuffisance mitrale dans l'atrium gauche (SIM : surface d'insuffisance mitrale). Les images ont été soigneusement analysées une par une pour prendre en compte la valeur

maximale de la surface de ce reflux [55,111]. La surface atriale gauche (SAG) a été mesurée sur l'image montrant le reflux maximal. Le rapport SIM/SAG a alors été calculé.

La recherche d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) diastolique ou systolique a été réalisée par méthode Doppler [77]. Un examen Doppler couleur a été réalisé en vue de rechercher des reflux pulmonaires diastoliques ou tricuspidiens systoliques, dont les vitesses ont ensuite été mesurées en mode Doppler continu. Une vitesse au pic d'insuffisance pulmonaire télédiastolique ≥ 2 m/s et une vitesse au pic d'insuffisance tricuspidiennne $\geq 2,5$ m/s ont été considérées comme significatives d'HTAP respectivement diastolique et systolique. L'équation modifiée de Bernoulli ($\Delta P = 4 \times \text{vitesse}^2$) a été appliquée aux vitesses maximales des insuffisances pulmonaire et tricuspidiennne pour calculer respectivement les gradients de pression diastolique et systolique de part et d'autre des valves pulmonaire et tricuspidiennne. La pression artérielle pulmonaire systolique a été calculée en additionnant le gradient de pression ventricule droit – atrium droit et la pression atriale droite. Cette dernière a été estimée à 5 mmHg chez les animaux sans dilatation atriale droite, à 10 mmHg chez ceux avec dilatation atriale sans insuffisance cardiaque droite, et à 15 mmHg chez ceux avec insuffisance cardiaque droite [83].

1.3 - Analyse statistique

Les données sont exprimées sous forme moyenne \pm écart type, avec leurs valeurs minimale et maximale.

Les différences ont été considérées significatives pour $P < 0,05$.

1.3.1 - Etude 1

Les analyses statistiques basiques ont été réalisées par le logiciel StatView, SAS Institute, Cary, NC. Les analyses de survie (test logarithmique par rangs et modèle Cox des hasards proportionnels) par le logiciel Procedure Lifetest, SAS Version 9, 2002-2004, SAS Institute Inc.

Les tests statistiques basiques utilisés ont été les suivants :

- le test de Student non pairé pour comparer les âges, poids, paramètres écho-Doppler entre les groupes T et NT à J0 et pour comparer les doses administrées de bédazépril utilisés entre les différentes populations (CKC-KC et AR) ;
- le test de Mann-Whitney pour comparer entre les groupes T et NT l'intensité des souffles cardiaques à J0 ;
- le test du χ^2 pour comparer entre les groupes T et NT la prévalence des mâles par rapport aux femelles et la prévalence des chiens à reflux moyen ou important à J0.

Les analyses de survie ont été réalisées en considérant comme événements successivement les morts toutes causes confondues, les morts d'origine cardiaque et les événements cardiaques tels que définis préalablement. Les durées moyennes de survie ou les délais avant événement cardiaque ont été calculés pour chaque groupe (T ou NT) et comparés en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et un test logarithmique par rangs, puis par le model Cox des hasards proportionnels). Les chiens dont le suivi était inconnu à partir d'une date donnée ont été censurés à partir de cette date. Les chiens décédés de cause non cardiaque ont été censurés à partir de la date du décès des analyses Kaplan-Meier concernant les morts d'origine cardiaque et les événements cardiaques.

1.3.2 - Etude 2

Les tests statistiques ont été réalisés par le logiciel Excel, Microsoft Corporation et par le logiciel Analyse-it, Analyse-it Software, Ltd. Ces tests utilisés sont listés ci-dessous :

- le test de Student non pairé pour comparer les âges, poids, paramètres écho-Doppler entre les groupes T et NT à l'examen initial (E1) et à l'examen de suivi (E2), pour comparer le délai entre E1 et E2 entre les groupes T et NT, et pour comparer les doses administrées de bédazépril utilisés entre les différentes populations (CKC-KC et AR) ;
- le test de Student pairé pour comparer les paramètres écho-Doppler entre E1 et E2 pour chacun des groupes T et NT ;
- le test de Mann-Whitney pour comparer l'intensité des souffles cardiaques, les stades cliniques et échographiques entre les groupes T et NT à E1 et à E2, et pour comparer les stades cliniques et échographiques entre les groupes T et NT à E2 ;
- le test de Wilcoxon pour comparer l'évolution des paramètres précédents (souffle, stade clinique et échographique) entre E1 et E2 pour chacun des groupes T et NT ;

- le test du χ^2 corrigé ou non corrigé, ou le test de Fisher (en fonction des effectifs) pour comparer entre les groupes T et NT à E1 et à E2 : la prévalence des mâles par rapport aux femelles, la prévalence des chiens à reflux moyen ou important, la prévalence des ruptures de cordage (primaire ou secondaire), la prévalence des hypertensions artérielles pulmonaires.

2 - Résultats

2.1 - Etude 1 (n=141)

Un total de 141 chiens ont été sélectionnés dans cette étude (66 dans le groupe traité T et 75 dans le groupe non traité NT).

La dose quotidienne de bédazépril administré par voie orale a été de $0,30 \pm 0,13$ mg/kg [0,10 - 0,59] et était comparable entre les groupes traités des populations AR ($0,32 \pm 0,12$ mg/kg [0,10 - 0,59]) et CKC-KC ($0,27 \pm 0,14$ mg/kg [0,10 - 0,58]).

La durée moyenne de suivi a été de 1,8 ans concernant la population totale (2,2 et 1,4 ans pour les groupes T et NT respectivement). Dans la population AR, la durée moyenne de suivi a été de 1,4 ans (2,2 et 1,3 ans pour les groupes T et NT respectivement). Enfin dans la population CKC-KC, la durée moyenne de suivi a été de 2,2 ans (2,2 et 1,9 ans pour les groupes T et NT respectivement).

2.1.1 - Caractéristiques épidémiologiques des chiens à J0

Les principales caractéristiques épidémiologiques des 3 populations canines (totale, AR, CKC-KC) sont présentées dans le Tableau 10. Les chiens sélectionnés étaient majoritairement des mâles (n = 89, 63%), adultes plutôt âgés ($9,4 \pm 3,4$ ans [1,5 – 16]). Les proportions entre mâles et femelles étaient similaires dans les groupes T et NT pour les trois populations (totale, AR, CKC-KC).

La population totale était composée de 48 CKC et KC (32 traités au bédazépril et 16 non traités) et de 93 chiens des autres races (34 traités et 59 non traités) dont 24 Caniches, 12 Yorkshire Terriers, 8 Teckels, 4 Bichons, 4 Shih Tzu, 3 Pékinois, 3 Cocker Spaniels, 3 Terriers Tibétains, 2 Cairn Terriers, 20 croisés et 10 chiens d'autres races de petit format (Pinscher, West Highland White Terrier, Fox Terrier, Whippet, Shiba Inu, Vastgotaspet, Griffon Belge, Papillon, Chien Chinois à

Crête, Epagneul Breton). La population CKC-KC incluait principalement des CKC (42/48, 87,5%), race également la plus représentée dans la population totale (29,8%). La plupart des CKC (30/42, 71,4%) ont été traités avec du bénazépril à partir de J0, représentant 45,5% des chiens traités toutes races confondues (et seulement 16% des non traités). Cette différence de répartition entre les deux groupes explique pourquoi les chiens traités de la population totale étaient significativement plus jeunes que les chiens non traités ($P < 0,05$) alors que les âges des chiens traités et non traités de la population AR étaient similaires.

Tableau 10 : Caractéristiques épidémiologiques à J0 des animaux de l'étude 1 (n=141).

		Population totale (n=141)		Cavaliers King Charles et King Charles Spaniels (n=48)		Autres races (n=93)	
		Traités (n=66)	Non traités (n=75)	Traités (n=32)	Non traités (n=16)	Traités (n=34)	Non traités (n=59)
Sexe (% et n)	Mâles	63,6% (42/66)	62,7% (47/75)	65,6% (21/32)	50,0% (8/16)	61,8% (21/34)	66,1% (39/59)
	Femelles	36,4% (24/66)	37,3% (28/75)	34,4% (11/32)	50,0% (8/16)	38,2% (13/34)	33,9% (20/59)
<i>Moyenne ± écart type (ans)</i>		8,6 ± 3,4*	10,0 ± 3,2*	6,2 ± 2,3	5,7 ± 2,6	10,8 ± 2,6	11,2 ± 2,2
<i>Minimum - maximum (ans)</i>		1,5 - 16	2 - 14	1,5 - 10	2 - 11	6 - 16	3,5 - 14
Age (% et n par classe d'âge)	0-5 ans	21,2% (14/66)	13,3% (10/75)	43,5% (14/32)	50,0% (8/16)	0,0% (0/34)	3,4% (2/59)
	6-10 ans	50,0% (33/66)	32,0% (24/75)	56,2% (18/32)	43,7% (7/16)	44,1% (15/34)	28,8% (17/59)
	> 10 ans	28,8% (19/66)	54,7% (41/75)	0,0% (0/32)	6,2% (1/16)	55,9% (19/34)	67,8% (40/59)
<i>Moyenne ± écart type (kg)</i>		8,1 ± 2,5	8,4 ± 2,8	9,6 ± 1,7	9,0 ± 2,0	6,8 ± 2,5*	8,2 ± 3,0*
<i>Minimum – maximum (kg)</i>		2,8 – 13	2,6 - 13	6,5 - 13	6 - 12,5	2,8 - 12	2,6 - 13
Poids (% et n par classe de poids)	≤ 5 kg	18,2% (12/66)	14,7% (11/75)	0,0% (0/32)	0,0% (0/16)	35,3% (12/34)	18,6% (11/59)
	5,1-10 kg	63,6% (42/66)	58,7% (44/75)	71,9% (23/32)	75,0% (12/16)	55,9% (19/34)	54,2% (32/59)
	10,1-13 kg	18,2% (12/66)	26,7% (20/75)	28,1% (9/32)	25,0% (4/16)	8,8% (3/34)	27,1% (16/59)
<i>Cavalier King Charles Spaniel</i>		45,5% (30/66)	16,0% (12/75)	93,7% (30/32)	75,0% (12/16)		
<i>King Charles Spaniel</i>		3,0% (2/66)	5,3% (4/75)	6,2% (2/32)	25,0% (4/16)		
<i>Caniche</i>		22,7% (15/66)	12,0% (9/75)			44,1% (15/34)	15,3% (9/59)
<i>Yorkshire terrier</i>		4,5% (3/66)	12,0% (9/75)			8,8% (3/34)	15,3% (9/59)
<i>Teckel</i>		6,1% (4/66)	5,3% (4/75)			11,8% (4/34)	6,8% (4/59)
Race (% et n)	<i>Bichon</i>	1,5% (1/66)	4,0% (3/75)			2,9% (1/34)	5,1% (3/59)
	<i>Shih-tzu</i>	6,1% (4/66)	0,0% (0/75)			11,8% (4/34)	0,0% (0/59)
	<i>Pékinois</i>	3,0% (2/66)	1,3% (1/75)			5,9% (2/34)	1,7% (1/59)
	<i>Cocker</i>	0,0% (0/66)	4,0% (3/75)			0,0% (0/34)	5,1% (3/59)
	<i>Terrier tibétain</i>	0,0% (0/66)	4,0% (3/75)			0,0% (0/34)	5,1% (3/59)
	<i>Croisés</i>	4,5% (3/66)	22,7% (17/75)			8,8% (3/34)	28,8% (17/59)
	<i>Autres races</i>	3,0% (2/66)	13,3% (10/75)			5,9% (2/34)	16,9% (10/59)

* différence significative entre les traités et les non traités ($P < 0,05$) calculée sur les critères moyenne ± écart type ; n : nombre de chiens

2.1.2 - Caractéristiques cliniques et écho-Doppler des chiens à J0

Les principales caractéristiques cliniques et écho-Doppler sont présentées dans le Tableau 11. L'intensité du souffle cardiaque était significativement supérieure ($P < 0,05$) dans le groupe T par rapport au groupe NT dans deux populations : CKC-KC et population totale. Dans ces deux populations, la proportion de chiens avec des reflux mitraux importants (SIM/SAG $> 70\%$) était significativement supérieure ($P < 0,05$) dans le groupe traité que dans le groupe non traité, et la valeur des SIM/SAG était également significativement supérieure ($P < 0,01$). Cette dernière différence était également présente dans la population AR ($P < 0,05$) mais les proportions de chiens avec des reflux mitraux importants étaient comparables. Aucune différence significative n'a été observée concernant le rapport AG/Ao et la FR dans les 3 populations. Enfin, les ruptures de cordage primaires ont été détectées chez 4,3% (6/141) des chiens de la population totale, les ruptures secondaires chez 5% (6/141), et les hypertensions artérielles pulmonaires ont été détectés chez 10% (14/141).

Tableau 11 : Caractéristiques cliniques, échographiques, Doppler et biochimiques à J0 des animaux de l'étude 1 (n=141).

	Population totale (n=141)		Cavaliers King Charles et King Charles Spaniels (n=48)		Autres races (n=93)	
	Traités (n=66)	Non traités (n=75)	Traités (n=32)	Non traités (n=16)	Traités (n=34)	Non traités (n=59)
Intensité du souffle	3,5 ± 0,8* [2 - 5]	3,1 ± 0,9* [2 - 5]	3,4 ± 0,8* [2 - 5]	2,8 ± 0,8* [2 - 4]	3,5 ± 0,7 [2 - 5]	3,2 ± 0,9 [2 - 5]
Caractéristiques échocardiographiques						
- AG/Ao	0,90 ± 0,14 [0,62 - 1,16]	0,90 ± 0,11 [0,68 - 1,19]	0,87 ± 0,13 [0,63 - 1,10]	0,82 ± 0,07 [0,71 - 0,91]	0,93 ± 0,17 [0,62 - 1,16]	0,92 ± 0,11 [0,68 - 1,19]
- FR (%)	43 ± 7 [30 - 67]	42 ± 7 [28 - 57]	41 ± 5 [32 - 50]	40 ± 5 [29 - 49]	44 ± 9 [30 - 67]	43 ± 8 [28 - 57]
- Rupture de cordage (% et n)	6,1% (4/66)	2,7% (2/75)	3,1% (1/32)	0,0% (0/16)	8,8% (3/34)	3,4% (2/59)
- Prolapsus des feuillets mitraux (% et n)	4,6% (3/66)	5,3% (4/75)	6,2% (2/32)	0,0% (0/16)	3,0% (1/34)	6,8% (4/59)
Caractéristiques Doppler						
- SIM/SAG (%)	72,8 ± 25,2** [21 - 100]	54,4 ± 27,2** [20 - 100]	74,5 ± 22,0** [28 - 100]	48,3 ± 22,6** [20 - 100]	71,3 ± 27,9* [21 - 100]	56,1 ± 28,2* [20 - 100]
Moyenne (20% ≤ SIM/SAG ≤ 70%) (% et n)	42,4% (28/66)**	70,7% (53/75)**	34,4% (11/32)*	75,0% (12/16)*	50,0% (17/34)	69,5% (41/59)
Importante (SIM/SAG > 70%) (% et n)	57,6% (38/66)**	29,3% (22/75)**	65,6% (21/32)*	25,0% (4/16)*	50,0% (17/34)	30,5% (18/59)
- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)						
HTAP diagnostiquée en Doppler (% et n)	10,6% (7/66)	9,3% (7/75)	9,4% (3/32)	6,3% (1/16)	11,8% (4/34)	10,2% (6/59)
Pression artérielle pulmonaire systolique des chiens avec HTAP	54,0 ± 26,3 [30 - 95]	43,9 ± 19,4 [30 - 86]	75,7 ± 26,1 [46 - 95]	44,0 -	37,7 ± 10,6 [30 - 53]	43,8 ± 21,2 [30 - 86]

Valeurs exprimées en moyenne ± écart type, avec les valeurs extrêmes [minimum - maximum] ; n : nombre de cas

* différence significative entre les traités et les non traités avec $P < 0,05$; ** différence significative entre les traités et les non traités avec $P < 0,01$

FR : fraction de raccourcissement ; SIM/SAG : surface d'insuffisance mitrale/surface de l'atrium gauche ; AG/Ao : diamètre de l'atrium gauche/diamètre de l'aorte ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire Chien azotémique : chien avec une urémie > 0,5 g/L et/ou une créatinémie > 10 mg/L

2.1.3 - Effet de la thérapie sur la survie et les événements cardiaques

Le Tableau 12 montre le nombre de chiens qui étaient encore en vie et suivis à différents intervalles de temps. Des 141 chiens à J0 de l'étude, 91 (64,5%) étaient encore en vie à la fin de leurs suivis, les 50 autres (35,5%) étaient décédés soit de mort d'origine non cardiaque (35/50, 70%), soit de mort secondaire à la maladie cardiaque (mort subite ou ICC) (15/50, 30%). Seules 5 morts subites (10% des décès toutes causes confondues) ont été répertoriées et toutes ont été observées chez des chiens du groupe NT. Les 5 propriétaires ont confirmé l'absence de signes cliniques avant la mort et 4 de ces animaux avaient été vus par un vétérinaire dans les mois précédents leur décès (temps moyen entre l'examen vétérinaire et le décès de 4,5 mois) ; aucune anomalie autre que le souffle cardiaque systolique en relation avec la MVMD n'avait été décelée. Les morts d'origine non cardiaque étaient dues aux cancers (n=14), à l'insuffisance rénale (n=7), aux maladies neurologiques (n=4), aux actes chirurgicaux (pour obstruction intestinale, hernie périnéale et pyomètre ; n=3), au diabète sucré (n=1), au traumatisme (n=1), aux euthanasies pratiquées sur des animaux âgés de plus de 13 ans pour des problèmes liés à la sénilité (arthrose sévère, cécité, incontinence urinaire ; n=5).

Tableau 12 : Nombre de chiens vivants et suivis à différents temps des études Kaplan-Meier dans l'étude 1 (n=141).

Temps de suivi (années)	Population totale (n=141)		Cavaliers King Charles et King Charles Spaniels (n=48)		Autres races (n=93)	
	Traités (n=66)	Non traités (n=75)	Traités (n=32)	Non traités (n=16)	Traités (n=34)	Non traités (n=59)
0	66	75	32	16	34	59
0,5	62	66	31	16	31	50
1	52	53	27	14	25	39
1,5	43	37	23	12	20	25
2	37	22	19	7	18	15
2,5	28	14	15	7	13	7
>3	16	11	9	6	7	5

n : nombre de cas

En considérant les morts toutes origines confondues dans la population totale (Figure 15A, Tableau 13), le temps de survie dans le groupe T était significativement plus long ($P = 0,014$) que dans le groupe NT avec un risque relatif de 0,48. Des résultats similaires ont été obtenus dans la population AR (Figure 15B, Tableau 13) avec un risque relatif de 0,44 et $P = 0,024$. Par contre dans la population CKC-KC (Figure 15C, Tableau 13), il n'y avait pas de différence entre les survies des groupes T et NT ($P = 0,59$).

Des résultats similaires concernant les morts d'origine cardiaque ont été obtenus dans la population AR avec un taux de survie significativement plus important ($P = 0,041$) dans le groupe T par rapport au groupe NT avec un risque relatif de 0,13 (Figure 16, Tableau 13). La médiane de survie n'a pas pu être calculée pour le groupe T car un seul chien était décédé de mort cardiaque dans ce groupe. Contrairement à la population AR, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes T et NT sur la population totale ($P = 0,1$), avec un risque relatif de 0,41. Concernant les morts d'origine cardiaque des CKC-KC, il n'y avait aucune différence entre les groupes T et NT ($P = 0,93$).

Des 141 chiens de l'étude, tous asymptomatiques à J0, 24 (17%) avaient développé une ICC pendant le temps de suivi, et 11 d'entre eux (45,8%) étaient encore en vie à la fin du temps de suivi.

Aucune différence dans le délai avant l'apparition de ces insuffisances cardiaques n'a été trouvée entre les groupes T et NT quelque soit la population (totale, CKC-KC ou AR). Puisque le nombre de cas ayant développé une ICC est relativement faible ($n = 24$), nous avons considéré l'indice "événement cardiaque" qui prend en compte à la fois les insuffisances cardiaques congestives et les morts d'origine cardiaque si ces dernières n'ont pas été précédées d'une ICC (en d'autres termes : les morts subites). Les événements cardiaques comprenaient donc 24 insuffisances cardiaques congestives et 5 morts subites. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes T et NT dans la population totale ($P = 0,19$) avec un risque relatif de 0,61 (Figure 17A, Tableau 13). A contrario, dans la population AR, le délai avant événement cardiaque était significativement plus long ($P = 0,047$) dans le groupe T que dans le groupe NT, avec un risque relatif de 0,28 (Figure 17B, Tableau 13). Ainsi par exemple, 1,5 an après J0 (Figure 17), 100% des chiens du groupe T étaient encore en vie et asymptomatiques, alors que 25% des chiens NT avaient développé au moins un événement cardiaque au même moment. Il n'y avait aucune différence de délai avant événement cardiaque entre les groupes T et NT de la population CKC-KC (Figure 17C, Tableau 13).

Tableau 13 : Données concernant la survie et les événements cardiaques des chiens des groupes traités et non traités de l'étude 1 (n=141).

	Médiane (espace interquartile) du temps avant événement (années) et Nombre de chiens			Modèle Cox des hasards proportionnels		Valeur P (test logarithmique par rangs)	
	Traités		Non traités	Risque relatif Traités / Non traités	Intervalle de confiance à 95 %		
Mort toutes causes							
<i>Population totale</i>	4,5 (2,6 - 8,0)	66	2,9 (1,3 - 4,8)	75	0,48 *	0,26 - 0,87 *	0,014 *
<i>Population AR</i>	3,3 (2,3 - 8,9)	34	1,9 (1,2 - 3,7)	59	0,44 *	0,22 - 0,92 *	0,024 *
<i>Population CKC-KC</i>	5,8 (2,8 - 8,0)	32	4,8 (4,8 - 4,8)	16	1,55	0,31 - 7,8	0,590
Mort d'origine cardiaque							
<i>Population totale</i>	ND (5,8 – ND)	66	4,8 (3,7 - 4,8)	75	0,41	0,13 - 1,2	0,100
<i>Population AR</i>	ND	34	3,7 (3,7 - 3,7)	59	0,13 *	0,014 - 1,2 *	0,041 *
<i>Population CKC-KC</i>	5,8 (5,8 – ND)	32	4,8 (4,8 - 4,8)	16	0,93	0,17 - 5,1	0,930
Événement cardiaque							
<i>Population totale</i>	6,4 (3,0 – ND)	66	4,8 (2,0 - 4,8)	75	0,61	0,29 - 1,3	0,190
<i>Population AR</i>	6,4 (3,3 - 6,4)	34	3,7 (3,7 - 3,7)	59	0,28 *	0,075 - 1,1 *	0,047 *
<i>Population CKC-KC</i>	3,6 (2,2 – ND)	32	4,8 (2,0 - 4,8)	16	1,10	0,34 - 3,6	0,860

AR : autres races (que les CKC et KC), ; CKC : Cavalier King Charles Spaniels ; KC : King Charles Spaniels ; ND : non disponible

* différence significative entre les traités et les non traités

Figure 15 : Survie globale (morts toutes causes confondues) dans l'étude 1 (n=141).

Courbes de survie de Kaplan-Meier des chiens traités au bénazépril (ligne continue) ou non traités (ligne pointillée) après le diagnostic initial de maladie valvulaire mitrale au stade Ia de la classification ISACHC avec reflux mitral moyen à important dans la population totale (**A**, n=141), dans la population autres races (**B**, n= 93), et dans la population Cavalier King Charles – King Charles Spaniels (**C**, n=48). Valeurs *P* calculées par test logarithmique par rangs. NS : non significatif.

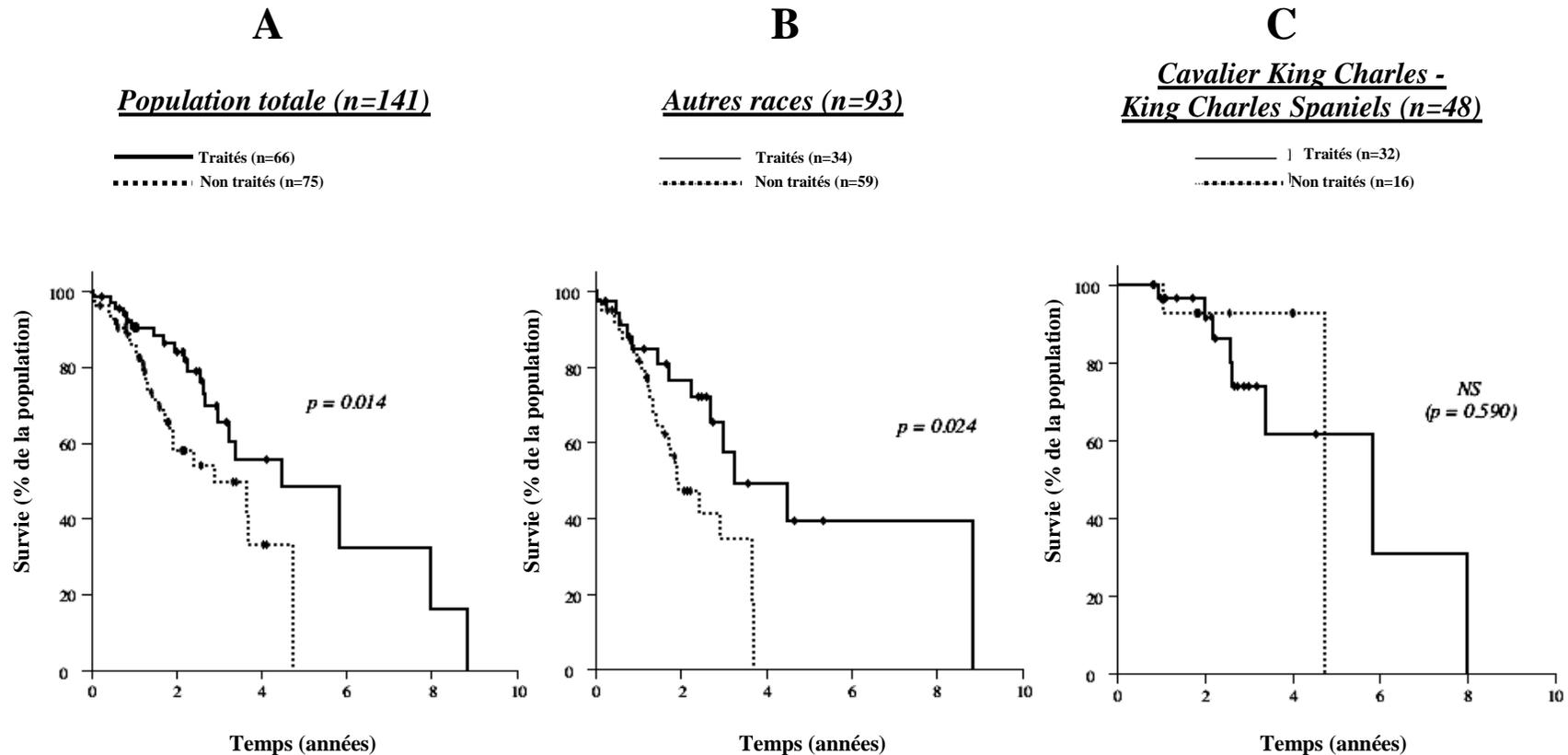


Figure 16 : Morts cardiaques dans l'étude 1 (n=141).

Courbes de survie de Kaplan-Meier des chiens traités au bédazépril (ligne continue) ou non traités (ligne pointillée) après le diagnostic initial de maladie valvulaire mitrale au stade Ia de la classification ISACHC avec reflux mitral moyen à important dans la population totale (**A**, n=141), dans la population autres races (**B**, n= 93), et dans la population Cavalier King Charles – King Charles Spaniels (**C**, n=48). Valeurs *P* calculées par test logarithmique par rangs. NS : non significatif.

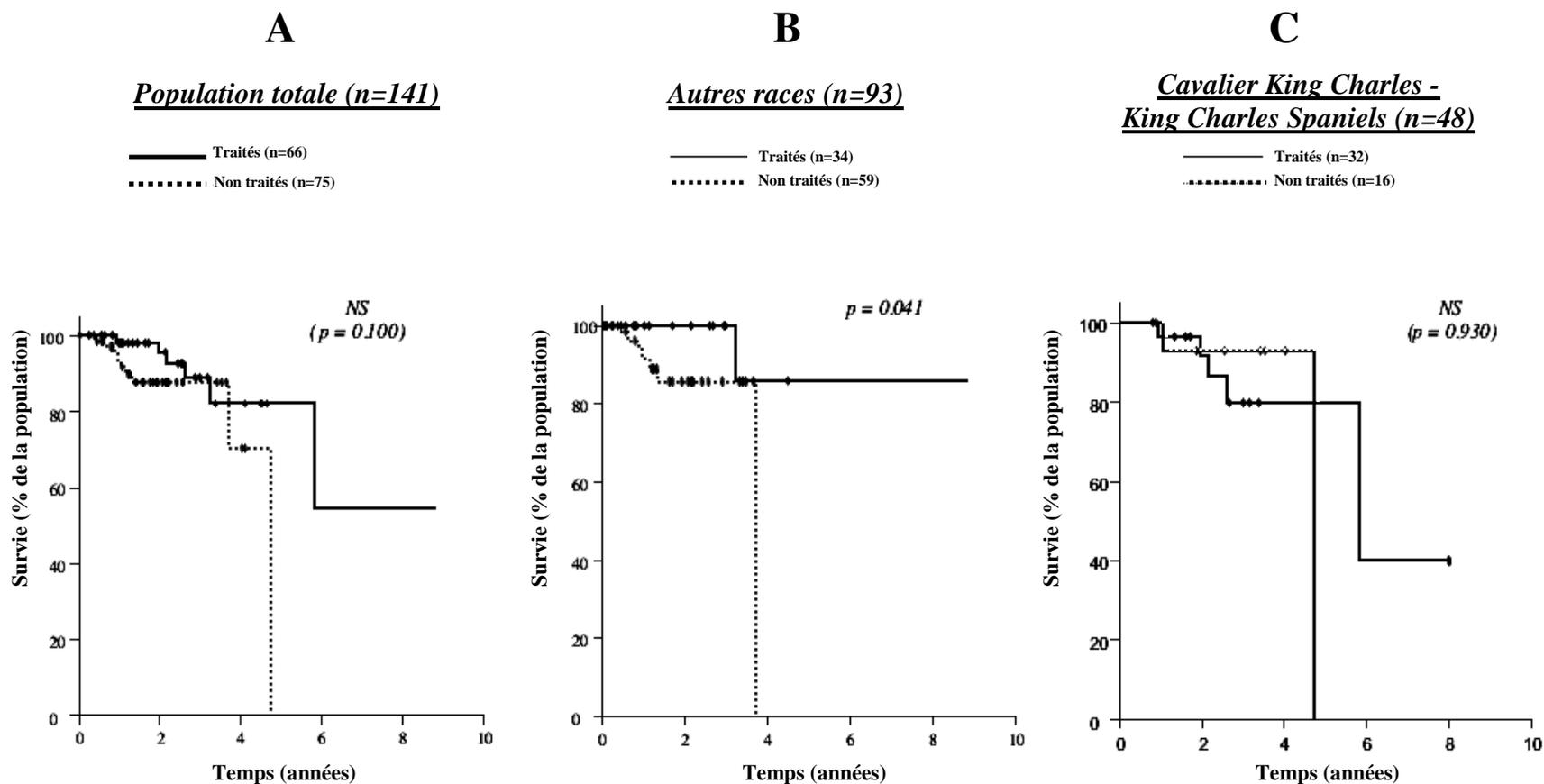
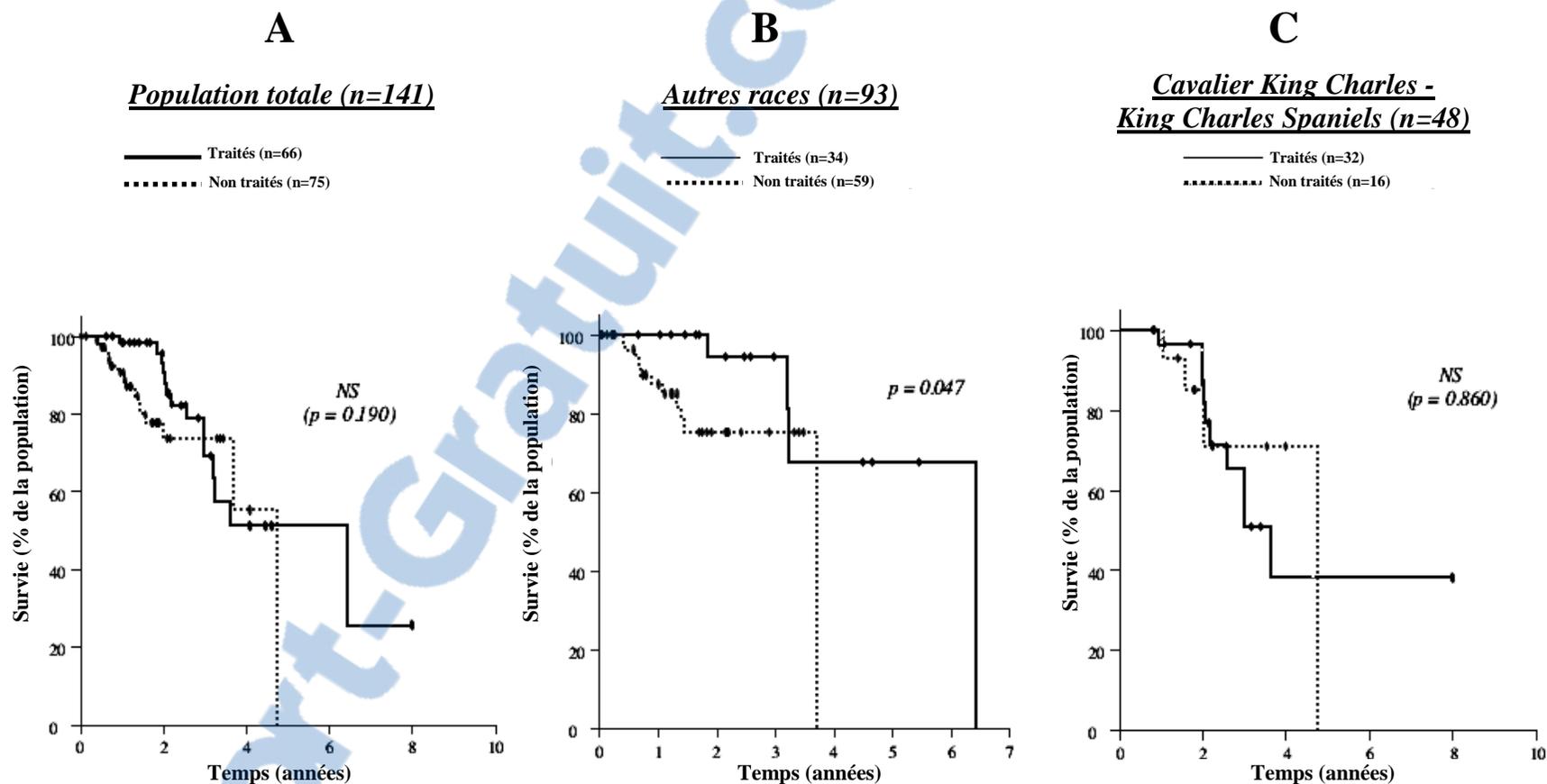


Figure 17 : Temps avant événement cardiaque (mort d'origine cardiaque et insuffisance cardiaque congestive) dans l'étude 1 (n=141).

Courbes de Kaplan-Meier des chiens traités au bénazépril (ligne continue) ou non traités (ligne pointillée) après le diagnostic initial de maladie valvulaire mitrale au stade Ia de la classification ISACHC avec reflux mitral moyen à important dans la population totale (A, n=141), dans la population autres races (B, n= 93), et dans la population Cavalier King Charles – King Charles Spaniels (C, n=48). Valeurs P calculées par test logarithmique par rangs. NS : non significatif



Les effets des covariables présentes à l'examen de J0 (intensité du souffle cardiaque, fraction de raccourcissement, SIM/SAG) ont été analysés selon le modèle Cox des hasards proportionnels en considérant la population totale et les morts toutes origines confondues (Tableau 14). Pour toutes les variables, le risque relatif était inférieur à 1, suggérant un effet bénéfique du traitement au bédazépril concernant le temps de survie quelles que soient les variables considérées. Des différences significatives ($P < 0,05$) sont apparues pour certains sous-groupes : souffle cardiaque d'intensité supérieure à 3 et SIM/SAG supérieur à 50%.

Tableau 14 : Analyse selon le modèle Cox des hasards proportionnels de l'effet des covariables sur le temps de survie des chiens traités et non traités de l'étude 1 (n=141).

	Risque relatif Traités / Non traités	Intervalle de confiance à 95 %	Valeur <i>P</i>
Intensité du souffle cardiaque			
≤ 3	0,68	0,26 - 1,6	0,38
> 3	0,38 *	0,15 - 0,96 *	0,041 *
Fraction de raccourcissement (%)			
≤ 50	0,57	0,30 - 1,1	0,094
> 50	0,21	0,026 - 1,7	0,14
Surface d'insuffisance mitrale / surface atriale gauche (%)			
≤ 50	0,22	0,049 - 1,00	0,051
> 50	0,44 *	0,21 - 0,91 *	0,027 *

La population analysée était la population totale et le critère considéré était les morts toutes origines confondues.

* différence significative entre les traités et les non traités

2.2 - Etude 2 (n=37)

Au total, 37 chiens ont été sélectionnés pour cette étude : 14 dans le groupe traité T et 23 dans le groupe non traité NT.

La dose quotidienne de bédazépril administré par voie orale a été de $0,25 \pm 0,10$ mg/kg [0,11 - 0,44] et était comparable entre les groupes traités des populations AR ($0,29 \pm 0,11$ mg/kg [0,11 - 0,44]) et CKC ($0,21 \pm 0,09$ mg/kg [0,11 - 0,31]).

Comme indiqué dans le Tableau 16, le délai entre l'échocardiographie initiale E1 et l'échocardiographie de suivi E2 a été de $11,2 \pm 3,9$ mois sans différence entre les groupes T et NT ($11,0 \pm 4,5$ mois dans le groupe T *versus* $11,2 \pm 3,6$ mois dans le groupe NT). Ce délai était comparable également au sein des populations AR ($10,9 \pm 5,3$ mois dans le groupe T *versus* $10,8 \pm 2,8$ mois dans le groupe NT) et CKC ($11,2 \pm 4,2$ mois dans le groupe T *versus* $11,9 \pm 4,4$ mois dans le groupe NT).

2.2.1 - Caractéristiques épidémiologiques des chiens à E1

Les principales caractéristiques épidémiologiques des 3 populations canines (totale, AR, CKC-KC) sont présentées dans le Tableau 15.

La population totale était composée de 18 CKC (8 traités au bédazépril et 10 non traités) et de 19 chiens des autres races (6 traités et 13 non traités) dont 8 Caniches, 3 Yorkshire Terriers, 2 Teckels, 2 Shih Tzu, 2 croisés et 2 chiens d'autres races de petit format (Pinscher et Fox Terrier). La population CKC incluait exclusivement des CKC, race représentant près de la moitié de la population totale (18/37, 48,6%).

Les chiens sélectionnés étaient majoritairement des mâles ($n = 24/37$, 65%) de petit poids ($8,7 \pm 2,7$ kg [3,7 - 13]). Les proportions entre mâles et femelles et les poids n'étaient pas significativement différents dans les groupes T et NT pour les trois populations (totale, AR, CKC). L'âge moyen était de $9,2 \pm 3,1$ ans [3,5 - 15], sans différence entre les groupes T et NT des

populations AR et CKC. Dans la population totale, les chiens traités étaient un peu moins âgés ($8,3 \pm 3,0$ ans) que les non traités ($9,8 \pm 3,1$ ans), mais sans différence significative ($P > 0,05$). Ceci s'expliquait en partie par une proportion de CKC un peu plus importante dans le groupe T (8/14, 57,1%) que dans le groupe NT (10/23, 43,5%), et par le fait que les CKC étaient en moyenne plus jeunes que les chiens AR ($6,7 \pm 2,0$ ans pour les CKC *versus* $11,6 \pm 1,8$ ans pour les autres races).

Tableau 15 : Caractéristiques épidémiologiques à l'examen initial (E1) des animaux de l'étude 2 (n=37).

		Toutes races (n=37)		Cavaliers King Charles Spaniels (n=18)		Autres races (n=19)	
		Traités (n=14)	Non traités (n=23)	Traités (n=8)	Non traités (n=10)	Traités (n=6)	Non traités (n=13)
Sexe (% et n)	Mâles	57,1% (8/14)	69,6% (16/23)	62,5% (5/8)	70,0% (7/10)	50,0% (3/6)	69,2% (9/13)
	Femelles	42,9% (6/14)	30,4% (7/23)	37,5% (3/8)	30,0% (3/10)	50,0% (3/6)	30,8% (4/13)
<i>Moyenne ± écart type (ans)</i>		8,3 ± 3,0	9,8 ± 3,1	6,3 ± 2,3	7,1 ± 1,7	10,9 ± 1,5	11,9 ± 1,9
<i>Minimum - maximum (ans)</i>		3,5 - 12	4 - 15	3,5 - 9	4 - 10	8 - 12	8 - 15
Age (% et n par classe d'âge)	0-5 ans	21,4% (3/14)	8,7% (2/23)	37,5% (3/8)	20,0% (2/10)	0,0% (0/6)	0,0% (0/13)
	6-10 ans	42,9% (6/14)	47,8% (11/23)	62,5% (5/8)	80,0% (8/10)	16,7% (1/6)	23,1% (3/13)
	> 10 ans	35,7% (5/14)	43,5% (10/23)	0,0% (0/8)	0,0% (0/10)	83,3% (5/6)	76,9% (10/13)
<i>Moyenne ± écart type (kg)</i>		8,6 ± 2,1	8,7 ± 3,0	9,5 ± 1,7	10,6 ± 1,6	7,4 ± 2,2	7,3 ± 3,1
<i>Minimum - maximum (kg)</i>		4 - 12	3,7 - 13	7,2 - 12	8,6 - 13	4 - 10	3,7 - 13
Poids (% et n par classe de poids)	≤ 5 kg	7,1% (1/14)	21,7% (5/23)	0,0% (0/8)	0,0% (0/10)	35,3% (1/6)	38,5% (5/13)
	5,1-10 kg	71,4% (10/14)	47,8% (11/23)	62,5% (5/8)	50,0% (5/10)	55,9% (5/6)	46,2% (6/13)
	10,1-13 kg	21,4% (3/14)	30,4% (7/23)	37,5% (3/8)	50,0% (5/10)	0,0% (0/6)	15,4% (2/13)
Race (% et n)	Cavalier King Charles Spaniel	57,1% (8/14)	43,5% (10/23)	100% (8/8)	100% (10/10)		
	Caniche	21,4% (3/14)	21,7% (5/23)			50,0% (3/6)	38,5% (5/13)
	Yorkshire terrier	0,0% (0/14)	13,0% (3/23)			0,0% (0/6)	23,1% (3/13)
	Teckel	7,1% (1/14)	4,3% (1/23)			16,7% (1/6)	7,7% (1/13)
	Shih-tzu	14,3% (2/14)	0,0% (0/23)			33,3% (2/6)	0,0% (0/13)
	Croisés	0,0% (0/14)	8,7% (2/23)			0,0% (0/6)	15,4% (2/13)
	Autres races	0,0% (0/14)	8,7% (2/23)			0,0% (0/6)	15,4% (2/13)

n : nombre de cas

2.2.2 - Caractéristiques cliniques et écho-Doppler des chiens à E1

Les principales caractéristiques cliniques et écho-Doppler sont présentées dans les Tableaux 16 et 17.

En raison des critères d'inclusion, aucun animal ne présentait de symptôme fonctionnel de cardiopathie (stade 1 clinique selon la classification ISACHC). L'intensité du souffle cardiaque était discrètement plus importante dans le groupe T que dans le groupe NT, sans différence significative ($3,6 \pm 0,7$ dans le groupe T *versus* $3,2 \pm 0,7$ dans le groupe NT, $P > 0,05$).

Egalement en raison des critères d'inclusion, tous les chiens étaient au stade 1 échographique. Les paramètres suivants étaient dans les normes et similaires entre les groupes T et NT : fraction de raccourcissement FR, diamètre diastolique et systolique du ventricule gauche (VGd et VGs), épaisseur diastolique et systolique de la paroi postérieure du ventricule gauche (PPVGd et PPVGs), épaisseur diastolique et systolique du septum interventriculaire (SIVd et SIVs), rapport du diamètre de l'atrium gauche sur celui de l'aorte AG/Ao. De même, il n'existait pas de différence significative dans la prévalence des ruptures de cordage primaire (2/14, 14,3% dans le groupe T, 0/23 dans le groupe NT) ou secondaire (0/14 dans le groupe T, 1/23, 4,3% dans le groupe NT).

Les reflux mitraux (SIM/SAG) étaient plus importants chez les animaux du groupe T par rapport au groupe NT dans les trois populations (totale, AR et CKC). Cette différence était significative dans la population AR ($56,2 \pm 16,9\%$ [24 - 70] *versus* $35,7 \pm 13,8\%$ [22 - 66] respectivement pour les groupes T et NT, $P < 0,05$) et dans la population totale ($56,0 \pm 19,2\%$ [24 - 76] *versus* $37,5 \pm 15,2\%$ [22 - 75%], $P < 0,01$). Parallèlement, les reflux importants (SIM/SAG > 70%) semblaient proportionnellement plus nombreux dans les groupes T par rapport aux groupes NT de la population totale (4/14, 28,6% *versus* 1/23, 4,3% dans les groupes T et NT respectivement) et de la population CKC (4/8, 50% *versus* 1/10, 10% dans les groupes T et NT respectivement) mais ces différences n'étaient pas significatives. Il n'y avait aucun reflux important dans la population AR à E1.

De même que dans l'étude 1, les données concernant la présence ou non d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) n'étaient disponibles que pour une minorité de cas (10/37, 27,0%). A E1, seuls deux animaux du groupe T présentaient une HTAP : un Cavalier King Charles et un Caniche.

Tableau 16 : Caractéristiques cliniques et échographiques à l'examen initial (E1) et à l'examen de suivi (E2) des animaux de l'étude 2 (n=37).

	Toutes races (n=37)				Cavaliers King Charles Spaniels (n=18)				Autres races (n=19)			
	Traités (n=14)		Non traités (n=23)		Traités (n=8)		Non traités (n=10)		Traités (n=6)		Non traités (n=13)	
	E1	E2	E1	E2	E1	E2	E1	E2	E1	E2	E1	E2
Temps entre E1 et E2 (mois)	11,0 ± 4,5 [6,1 - 18,0]		11,2 ± 3,6 [6,0 - 18,0]		11,2 ± 4,2 [6,1 - 17,8]		11,9 ± 4,4 [6,0 - 18,0]		10,9 ± 5,3 [6,1 - 18,0]		10,8 ± 2,8 [7,0 - 14,8]	
Caractéristiques cliniques												
<i>Stade clinique</i>	1,0 ± 0,0 [1 - 1]	1,0 ± 0,0 [1 - 1]	1,0 ± 0,0 [1 - 1]	1,1 ± 0,3 [1 - 2]	1,0 ± 0,0 [1 - 1]	1,0 ± 0,0 [1 - 1]	1,0 ± 0,0 [1 - 1]	1,1 ± 0,3 [1 - 2]	1,0 ± 0,0 [1 - 1]	1,0 ± 0,0 [1 - 1]	1,0 ± 0,0 [1 - 1]	1,1 ± 0,3 [1 - 2]
<i>Intensité du souffle</i>	3,6 ± 0,7 [2 - 5]	3,6 ± 0,5 [3 - 4]	3,2 ± 0,7 ^{bb} [2 - 4]	3,6 ± 0,7 ^{bb} [2 - 5]	3,6 ± 0,9 [2 - 5]	3,6 ± 0,5 [3 - 4]	3,3 ± 0,7 [2 - 4]	3,9 ± 0,6 [3 - 5]	3,7 ± 0,5 [3 - 4]	3,7 ± 0,5 [3 - 4]	3,1 ± 0,6 [2 - 4]	3,5 ± 0,7 [2 - 4]
Caractéristiques échocardiographiques												
<i>Stade échographique</i>	1,0 ± 0,0 [1 - 1]	1,1 ± 0,3 [1 - 3]	1,0 ± 0,0 [1 - 1]	1,3 ± 0,6 [1 - 3]	1,0 ± 0,0 [1 - 1]	1,1 ± 0,3 [1 - 3]	1,0 ± 0,0 [1 - 1]	1,4 ± 0,8 [1 - 3]	1,0 ± 0,0 [1 - 1]	1,0 ± 0,0 [1 - 1]	1,0 ± 0,0 [1 - 1]	1,2 ± 0,4 [1 - 2]
<i>FR (%)</i>	43,1 ± 8,4 [34 - 67]	42,0 ± 7,8 [21 - 55]	44,6 ± 5,8 [35 - 55]	45,6 ± 9,1 [32 - 67]	40,3 ± 5,2 ^b [34 - 50]	43,7 ± 4,3 ^b [39 - 53]	42,7 ± 5,1 [35 - 51]	41,2 ± 7,1 [32 - 54]	46,9 ± 10,7 [37 - 67]	39,8 ± 11,1 [21 - 55]	45,9 ± 6,2 [35 - 55]	49,0 ± 9,2 [37 - 67]
<i>VGd (cm)</i>	30,5 ± 6,3 ^{bb} [17,6 - 41,5]	32,5 ± 7,2 ^{bb} [18,1 - 48,0]	31,2 ± 5,9 [16,8 - 38,9]	33,3 ± 7,9 [17,6 - 46,0]	33,7 ± 5,5 ^b [27,3 - 41,5]	36,4 ± 6,3 ^b [28,9 - 48,0]	34,6 ± 2,8 ^b [31,0 - 38,9]	38,5 ± 4,0 ^b [34,4 - 46,0]	26,4 ± 4,8 [17,6 - 31,4]	27,3 ± 4,6 [18,1 - 30,1]	28,9 ± 6,4 [16,8 - 37,0]	29,2 ± 7,9 [17,6 - 43,0]
<i>VGs (cm)</i>	17,6 ± 4,6 [5,8 - 25,7]	18,4 ± 3,8 [8,2 - 24,2]	17,5 ± 3,9 [7,6 - 23,1]	18,2 ± 5,5 [5,8 - 27,9]	19,9 ± 2,9 [16,6 - 25,7]	20,3 ± 2,4 [17,3 - 24,2]	20,1 ± 2,2 ^b [15,9 - 23,1]	22,5 ± 2,7 ^b [19,4 - 27,9]	14,4 ± 4,6 [5,8 - 18,0]	15,8 ± 3,9 [8,2 - 18,8]	15,7 ± 3,7 [7,6 - 21,4]	15,0 ± 4,9 [5,8 - 23,7]
<i>PPVGd (cm)</i>	6,6 ± 0,9 [5,3 - 8,1]	7,0 ± 0,9 [5,0 - 8,7]	7,0 ± 1,7 [4,0 - 10,6]	6,9 ± 0,9 [5,2 - 8,1]	6,7 ± 0,8 [5,4 - 7,8]	7,3 ± 0,8 [6,4 - 8,7]	7,1 ± 0,9 [5,4 - 8,7]	7,4 ± 0,5 [6,7 - 8,1]	6,6 ± 1,1 [5,3 - 8,1]	6,6 ± 1,0 [5,0 - 7,8]	7,0 ± 2,1 [4,0 - 10,6]	6,5 ± 0,9 [5,2 - 7,8]
<i>PPVGs (cm)</i>	11,8 ± 3,2 [6,8 - 20,8]	12,1 ± 1,7 [8,9 - 14,9]	11,6 ± 2,5 [6,1 - 17,3]	11,9 ± 1,8 [8,1 - 15,1]	11,9 ± 4,0 [6,8 - 20,8]	12,2 ± 1,8 [9,7 - 14,9]	12,0 ± 2,9 [6,1 - 15,6]	12,3 ± 1,7 [8,7 - 15,1]	11,6 ± 2,2 [9,3 - 14,8]	11,9 ± 1,6 [8,9 - 13,2]	11,3 ± 2,3 [8,0 - 17,3]	11,6 ± 1,8 [8,1 - 14,8]
<i>SIVd (cm)</i>	7,0 ± 1,6 [5,2 - 10,8]	7,0 ± 1,6 [3,2 - 9,4]	6,8 ± 1,6 [4,0 - 11,0]	7,2 ± 1,8 [3,6 - 11,0]	6,4 ± 0,7 [5,3 - 7,0]	6,4 ± 1,5 [3,2 - 7,6]	7,2 ± 1,1 [5,0 - 8,3]	7,0 ± 1,7 [3,6 - 9,7]	7,7 ± 2,1 [5,2 - 10,8]	8,0 ± 1,2 [6,4 - 9,4]	6,6 ± 1,9 [4,0 - 11,0]	7,3 ± 1,9 [4,7 - 11,0]
<i>SIVs (cm)</i>	11,1 ± 1,7 ^b [7,8 - 14,6]	12,2 ± 1,1 ^b [10,7 - 14,1]	11,7 ± 2,1 [8,0 - 15,6]	12,2 ± 2,2 [8,5 - 17,8]	11,0 ± 2,1 [7,8 - 14,6]	12,4 ± 1,2 [10,8 - 14,1]	12,1 ± 1,2 [10,2 - 13,8]	12,3 ± 2,4 [10,5 - 17,8]	11,2 ± 0,9 [10,0 - 12,7]	11,8 ± 1,0 [10,7 - 13,1]	11,5 ± 2,5 [8,0 - 15,6]	12,1 ± 2,2 [8,5 - 15,9]
<i>AG/Ao</i>	0,86 ± 0,14 [0,66 - 1,16]	0,89 ± 0,14 [0,66 - 1,11]	0,82 ± 0,11 ^{bb} [0,61 - 1,07]	0,96 ± 0,21 ^{bb} [0,65 - 1,48]	0,87 ± 0,10 [0,72 - 1,00]	0,88 ± 0,15 [0,67 - 1,11]	0,79 ± 0,11 ^b [0,61 - 0,91]	0,98 ± 0,23 ^b [0,65 - 1,47]	0,85 ± 0,19 [0,66 - 1,16]	0,89 ± 0,15 [0,66 - 1,07]	0,85 ± 0,10 [0,73 - 1,07]	0,97 ± 0,21 [0,67 - 1,48]

Tableau 17 : Caractéristiques échographiques (suite) et Doppler à l'examen initial (E1) et à l'examen de suivi (E2) des animaux de l'étude 2 (n=37).

	Toutes races (n=37)				Cavaliers King Charles Spaniels (n=18)				Autres races (n=19)			
	Traités (n=14)		Non traités (n=23)		Traités (n=8)		Non traités (n=10)		Traités (n=6)		Non traités (n=13)	
	E1	E2	E1	E2	E1	E2	E1	E2	E1	E2	E1	E2
Feuillets mitraux												
<i>Rupture de cordage (% et n)</i>	14,3% (2/14)	21,4% (3/14)	0,0% (0/23)	0,0% (0/23)	0,0% (0/8)	0,0% (0/8)	0,0% (0/10)	0,0% (0/10)	33,3% (2/6)	50,0% (3/6)	0,0% (0/13)	0,0% (0/13)
<i>Prolapsus des feuillets mitraux (% et n)</i>	0,0% (0/14)	7,1% (1/14)	4,3% (1/23)	17,4% (4/23)	0,0% (0/8)	12,5% (1/8)	0,0% (0/10)	10,0% (1/10)	0,0% (0/6)	0,0% (0/6)	7,7% (1/13)	23,1% (3/13)
SIM/SAG (%)	56,0 ± 19,2 ^{aa} [24 - 76]	55,7 ± 26,5 ^{aa} [22 - 100]	37,5 ± 15,2 ^{aa bb} [20 - 75]	80,3 ± 19,9 ^{aa bb} [30 - 100]	55,9 ± 21,9 [28 - 76]	67,6 ± 24,1 ^a [37 - 100]	39,9 ± 17,4 ^{bb} [20 - 75]	89,7 ± 12,0 ^{a bb} [67 - 100]	56,2 ± 16,9 ^a [24 - 70]	39,8 ± 21,9 ^{aa} [22 - 82]	35,7 ± 13,8 ^{a bb} [22 - 66]	73,0 ± 22,0 ^{aa bb} [30 - 100]
<i>Moyenne (20% ≤ SIM/SAG ≤ 70%) (% et n)</i>	71,4% (10/14)	71,4% (10/14) ^{aa}	95,7% (22/23) ^{bb}	26,1% (6/23) ^{aa bb}	50,0% (4/8)	62,5% (5/8) ^a	90,0% (9/10) ^{bb}	10,0% (1/10) ^{a bb}	100% (6/6)	83,3% (5/6)	100% (13/13) ^{bb}	38,5% (5/13) ^{bb}
<i>Importante (SIM/SAG > 70%) (% et n)</i>	28,6% (4/14)	28,6% (4/14) ^{aa}	4,3% (1/23) ^{bb}	73,9% (17/23) ^{aa bb}	50,0% (4/8)	37,5% (3/8) ^a	10,0% (1/10) ^{bb}	90,0% (9/10) ^{a bb}	0,0% (0/6)	16,7% (1/6)	0,0% (0/13) ^{bb}	61,5% (8/13) ^{bb}
Pression artérielle pulmonaire												
<i>HTAP diagnostiquée en Doppler (% et n)</i>	14,3% (2/14)	14,3% (2/14)	0% (0/23)	13,0% (3/23)	12,5% (1/8)	12,5% (1/8)	0% (0/10)	10% (1/10)	16,7% (1/6)	16,7% (1/6)	0% (0/13)	15,4% (2/13)
<i>Pression artérielle pulmonaire systolique des chiens avec HTAP</i>	48,5 ± 9,5 [53 - 46]	46,5 ± 0,7 [46 - 47]	- -	34,7 ± 8,1 [30 - 44]	46,0 ± 0,0 -	46,0 ± 0,0 -	- -	44,0 ± 0,0 -	53,0 ± 0,0 -	47,0 ± 0,0 -	- -	30,0 ± 0,0 [30 - 30]

Valeurs exprimées en moyenne ± écart type, avec les valeurs extrêmes [minimum - maximum] ; n : nombre de cas

^a et ^{aa} : différence significative entre traités et non traités (respectivement $P < 0,05$ et $0,01$) ; ^b et ^{bb} : différence significative entre J0 et le contrôle entre 6 et 18 mois

(respectivement $P < 0,05$ et $0,01$)

FR : fraction de raccourcissement ; VGd et VGs : diamètre interne de ventricule gauche respectivement en diastole et en systole ; PPVGd et PPVGs : épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche respectivement en diastole et en systole ; SIVd et SIVs : épaisseur du septum interventriculaire respectivement en diastole et en systole ; AG/Ao : diamètre de l'atrium gauche/diamètre de l'aorte ; SIM/SAG : surface d'insuffisance mitrale/surface de l'atrium gauche ; PAP : pression artérielle pulmonaire ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; HTAPs : HTAP systolique

2.2.3 - Effet de la thérapie sur l'évolution des paramètres cliniques et écho-Doppler

Les données cliniques et écho-Doppler des 3 populations (totale, AR, CKC) à E1 et à E2 sont également présentées dans les Tableaux 16 et 17.

Tout d'abord, le délai entre E1 et E2 était comparable dans les groupes T et NT pour les 3 populations (moyenne sur tous les animaux : $11,3 \pm 4,0$ mois [6,1 – 18,0]).

Tous les animaux du groupe T étaient restés au stade 1 clinique à E2 alors que deux chiens du groupe NT (1 Cavalier King Charles et 1 Yorkshire) avaient évolué au stade 2 clinique (apparition de toux et de fatigabilité à l'effort).

L'intensité des souffles cardiaques était restée parfaitement stable dans le groupe T, alors qu'elle avait augmenté de façon significative dans le groupe NT de la population totale ($3,2 \pm 0,7$ [2-4] à J0 *versus* $3,6 \pm 0,7$ [2-5] au contrôle avec $P < 0,01$). Cette même tendance était également présente dans les populations CKC et AR, sans différence significative. Les souffles du groupe NT initialement de moindre intensité que ceux du groupe T à E1 (différence non significative) étaient devenus similaires entre les deux groupes à E2.

Le stade échographique était resté stationnaire (en stade 1) à E2 chez tous les chiens sauf chez 4 animaux NT (4/23, 17,4%) et chez 1 animal T (1/14, 7,1%). Ces derniers avaient effectivement évolué du stade 1 à E1 pour atteindre à E2 :

- le stade 2 (dilatation atriale gauche) pour 2 chiens NT de la population AR,
- le stade 3 (dilatation ventriculaire gauche en diastole) pour 2 CKC NT et pour 1 CKC T.

La dilatation atriale gauche (paramètre AG/Ao) n'avait augmenté de façon significative que dans les groupes NT de la population CKC ($0,79 \pm 0,11$ [0,61-0,91] à J0 *versus* $0,98 \pm 0,23$ [0,65-1,47] au contrôle, $P < 0,05$) et de la population totale ($0,82 \pm 0,11$ [0,61-1,07] à J0 *versus* $0,96 \pm 0,21$ [0,65-1,48] au contrôle, $P < 0,01$).

A E2, étaient apparues une rupture de cordage primaire chez un Caniche T (aucune chez les chiens NT) et 4 ruptures de cordage secondaire : chez 1 CKC T (1/14, 7,1%) et chez 3 chiens NT (3/22, 13,6%, plus précisément un CKC et deux AR).

Parmi les autres paramètres échocardiographiques, il n'y avait pas d'évolution significative sauf :

- une augmentation du VGd chez les CKC NT ($34,6 \pm 2,8$ [31,0-38,9] à E1 *versus* $38,5 \pm 4,0$ [34,4-46,0] à E2, $P < 0,05$) ;
- une augmentation du VGs chez les mêmes CKC NT ($20,1 \pm 2,2$ [15,9-23,1] à E1 *versus* $22,5 \pm 2,7$ [19,4-27,9] à E2, $P < 0,05$) ;
- une augmentation du VGd dans le groupe T, dans la population totale ($30,5 \pm 6,3$ [17,6-41,5] à E1 *versus* $32,5 \pm 7,2$ [18,1-48,0] à E2, $P < 0,01$) et dans la population CKC ($33,7 \pm 5,5$ [27,3-41,5] à E1 *versus* $36,4 \pm 6,3$ [28,9-48,0] à E2, $P < 0,05$) ;
- une augmentation de la FR chez les CKC T ($40,3 \pm 5,2$ [34-50] à E1 *versus* $43,7 \pm 4,3$ [39-53] à E2, $P < 0,05$) ;
- une augmentation du SIVs dans la population totale T ($11,1 \pm 1,7$ [7,8-14,6] à E1 *versus* $12,2 \pm 1,1$ [10,7-14,1] à E2, $P < 0,05$).

Le paramètre principal de cette deuxième étude était le reflux mitral évalué par le rapport SIM/SAG. En effet, quelle que fût la population considérée, le reflux restait quasiment stable (sans différence significative) à E2 par rapport à E1 dans le groupe T alors qu'il augmentait de façon très significative dans le groupe NT ($P = 2.10^{-10}$ dans la population totale, 2.10^{-6} chez les CKC et 2.10^{-5} chez les AR). Par exemple, dans la population totale NT, SIM/SAG passait de $37,5 \pm 15,2\%$ [20-75] à E1, à $80,3 \pm 19,9\%$ [30-100] à E2. Notons qu'il existait même une diminution du reflux chez 6 chiens du groupe T (6/14, 43%) alors que tous les reflux des chiens NT étaient stables ou avaient augmenté.

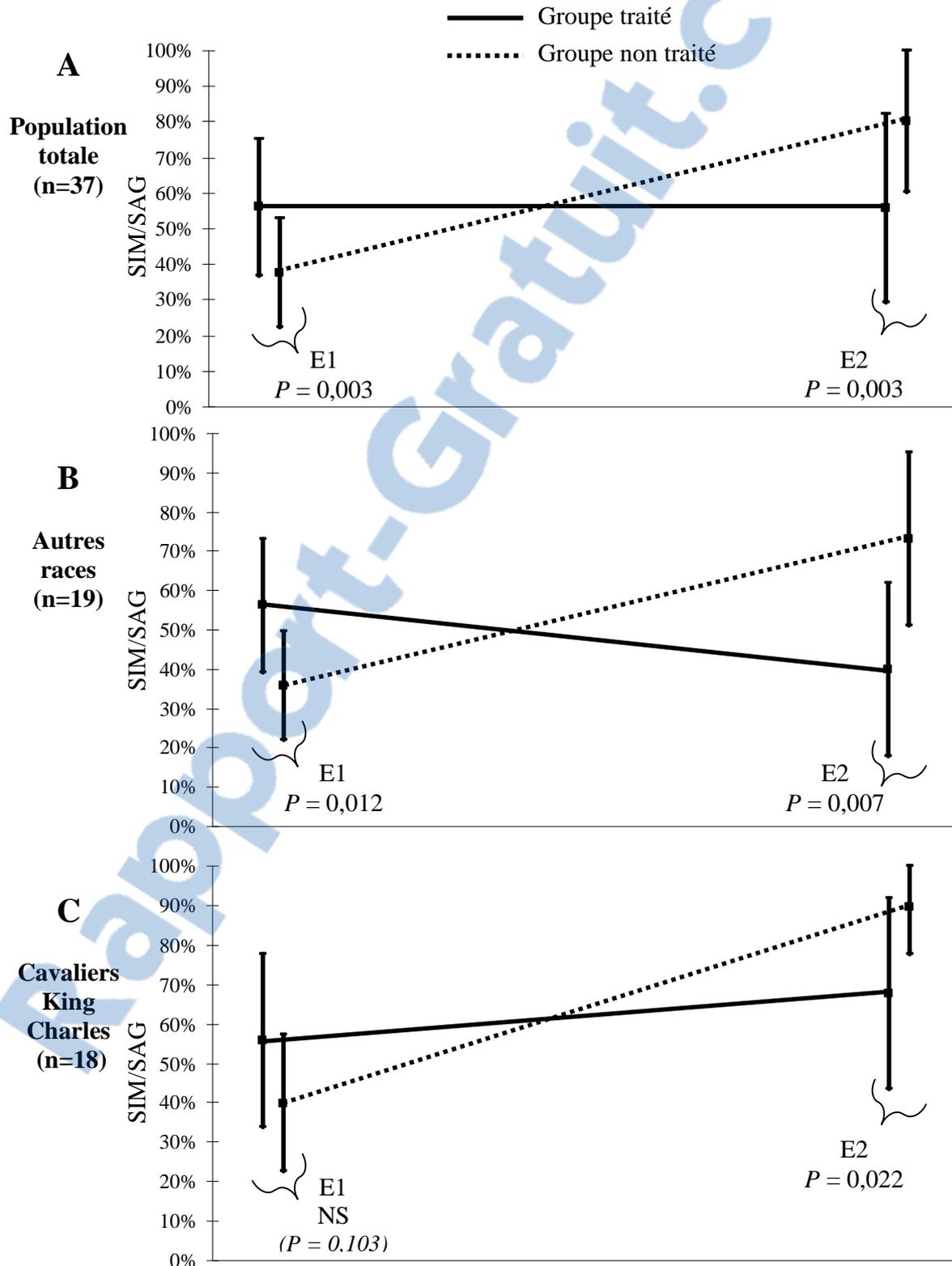
La Figure 18 illustre l'évolution du rapport SIM/SAG dans chacune des 3 populations. Alors que les reflux à E1 étaient plus importants dans le groupe T (avec une différence significative dans les populations totale et AR), la tendance était inversée à E2 avec des reflux significativement plus volumineux dans le groupe NT, et ce dans les 3 populations (avec $P < 0,01$ dans la population totale et AR et $P < 0,05$ dans la population CKC). A titre d'exemple chiffré, dans la population totale à E2, le rapport SIM/SAG du groupe NT était de $80,3 \pm 19,9\%$ [30 à 100] alors qu'il n'était que de $55,7 \pm 26,5\%$ [22 à 100] dans le groupe T, $P < 0,01$.

Enfin, les deux hypertensions artérielles pulmonaires existantes à E1 chez les chiens traités étaient restées constantes à E2. Il n'y avait pas de nouvelle HTAP chez les animaux traités, alors que chez les non traités, 3 HTAP faibles étaient apparues (1 CKC, 2 AR).

Figure 18 : Evolution du rapport surface d'insuffisance mitrale / surface de l'atrium gauche

(SIM/SAG) entre l'examen initial (E1) et le suivi (E2) (6 à 18 mois après E1) dans l'étude 2.

Evolution des SIM/SAG chez les chiens traités au bénazépril (ligne continue) ou non traités (ligne pointillée) après le diagnostic initial à E1 de maladie valvulaire mitrale au stade Ia selon la classification ISACHC avec un SIM/SAG initial entre 20 et 80% dans la population totale (A, n=37), dans la population autres races (B, n=19) et dans la population Cavaliers King Charles (C, n=18). Valeurs P calculées par test de Student entre les valeurs SIM/SAG des groupes traités et non traités. NS : non significatif.



3 - Discussion

3.1 - Etude 1

Cette étude rétrospective a montré que le bédazépril avait un effet bénéfique sur les chiens autres que les CKC et les KC, atteints de MVMD avec reflux mitral moyen à important. Ces effets bénéfiques incluaient une diminution des risques de mort de toutes origines, de mort d'origine cardiaque, et d'événement cardiaque. Dans le groupe T des chiens AR, la médiane du temps avant décompensation ou mort cardiaque était augmentée d'un facteur 1,7 par rapport au groupe NT (6,4 ans *versus* 3,7 ans respectivement). En d'autres termes, ceci suggère que le bédazépril améliore la qualité de vie des chiens atteints de MVMD de stade Ia selon la classification ISACHC car il contribue significativement à prolonger la période de vie asymptomatique.

3.1.1 - Place de cette étude par rapport aux études antérieures dans ce domaine

A notre connaissance, cette étude est la première à s'intéresser à l'efficacité du bédazépril pour retarder l'apparition d'ICC et pour augmenter le temps de survie des chiens atteints de MVMD asymptomatique. Jusqu'à présent, la plupart des données concernant cette molécule avaient été obtenues sur des chiens avec ICC. Dans une grande étude clinique multicentrique sur des chiens en ICC aux stades ISACHC II ou III due soit à une MVMD, soit une myocardiopathie dilatée (étude BENCH [5]), l'efficacité du bédazépril a été démontrée en ce qui concerne à la fois la qualité et l'espérance de vie. Le bédazépril, donné seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple diurétiques, digoxine, anti-arythmiques), multipliait les durées de survie par un facteur 2,7 en comparaison avec le groupe placebo avec des moyennes de survie de 428 et de 158 jours respectivement. Dans l'étude BENCH, la tolérance au long terme du bédazépril a été démontrée sur ces chiens en ICC aux stades ISACHC II et III, sans aucun effet délétère significatif de ce traitement sur la kaliémie sérique ou sur les fonctions hépatique et rénale [5,139]. De plus,

contrairement aux données en médecine humaine, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du bédazépril ne sont pas altérées chez les chiens atteints d'insuffisance rénale [92,175]. La bonne tolérance du bédazépril a également été récemment démontrée chez les chiens asymptomatiques atteints de MVMD au stade ISACHC Ia dans une étude prospective randomisée en double aveugle réalisée par l'Unité de Cardiologie d'Alfort [36]. L'administration de bédazépril à ces chiens pendant plus d'un an n'a conduit à aucune altération de la fonction rénale (contrôlée par les concentrations plasmatiques en créatinine et urée et par le taux de filtration glomérulaire) et n'a conduit à aucun effet cardiaque délétère. De plus, contrairement au pimobendane, le traitement au long terme au bédazépril n'a été associé à aucune aggravation de la MVMD confirmée par examen écho-Doppler [36]. Cependant, dans cette dernière étude [36], l'absence de groupe placebo ne permettait pas une conclusion définitive sur un potentiel effet bénéfique du bédazépril sur la durée de l'évolution naturelle de la maladie. Ainsi, à notre connaissance, il n'avait pas encore été auparavant démontré si les chiens asymptomatiques atteints de MVMD pouvaient ou non tirer bénéfice d'un traitement précoce au bédazépril.

3.1.2 - Discussion des caractéristiques écho-Doppler à J0

Le devenir des chiens atteints de MVMD sans signe clinique apparent est encore peu documenté. Plusieurs études récentes ont démontré que le stade I de la MVMD selon la classification ISACHC est un stade très hétérogène et peut englober des animaux affectés plus sévèrement que leur condition clinique le laisserait supposer ou que l'on se l'imaginait préalablement [55,154,156].

Par exemple, dans une étude réalisée sur des chiens atteints de MVMD avec rupture de cordage [154], même si la plupart des animaux présentaient des signes modérés à graves d'ICC (75% étaient dans les stades II ou III de la classification ISACHC), des ruptures de cordage ont également été identifiées chez de nombreux chiens asymptomatiques. Tous ces chiens présentaient un reflux mitral marqué (SIM/SAG > 50%), et certains d'entre eux (7%) avaient un rapport AG/Ao normal (stade ISACHC Ia). Similairement, dans l'étude présentée ici, 4% des chiens recrutés avaient des signes échographiques de rupture de cordage.

Dans une autre étude de l'Unité de Cardiologie d'Alfort sur des chiens atteints de MVMD [156], sur les 86 chiens présentant des signes Doppler d'hypertension artérielle pulmonaire, 25 provenaient d'un groupe de 450 chiens atteints de MVMD asymptomatique (et représentaient donc 6% des chiens au stade ISACHC I). Ces 25 chiens présentaient également un reflux mitral moyen à important (évalué par le rapport SIM/SAG). Similairement, dans l'étude présentée ici, 10% des chiens recrutés avaient des signes Doppler d'hypertension artérielle pulmonaire.

Enfin, dans une étude dédiée à la quantification par méthode PISA du reflux mitral chez des chiens atteints de MVMD [55], les chiens asymptomatiques présentaient une grande variabilité concernant leur fractions de régurgitation (0,6 à 77,6%) et approximativement un tiers d'entre eux avaient une fraction de régurgitation supérieure à 50%. Cette variabilité dans les valeurs de fraction de régurgitation est bien connue chez les humains avec reflux mitral [49,184]. Ainsi, l'utilisation de la méthode PISA est maintenant couramment recommandée à ce stade pour la gradation quantitative de l'incompétence mitrale, ce qui a été démontré comme un indicateur puissant du devenir clinique d'une insuffisance mitrale asymptomatique, tout comme l'évaluation écho-Doppler de la capacité d'adaptation cardiaque à la surcharge volumique et de la pression pulmonaire [49,58,91,184].

En médecine humaine, l'examen écho-Doppler conventionnel a bien amélioré la caractérisation des patients à haut risque qui devraient bénéficier d'un traitement précoce médical ou chirurgical [23,49,54,58,75,91,184]. Par exemple, il a été démontré que le traitement aux IECA avait des effets bénéfiques sur le reflux mitral des patients asymptomatiques atteints de reflux mitral moyen à important [30,146]. Une récente étude d'Atkins *et al.* [13] a également démontré un bénéfice au traitement précoce à l'énalapril qui augmentait le délai avant ICC ou mort toutes causes confondues. Même si, dans cette étude, le reflux mitral n'était pas évalué par méthode Doppler, nous pouvons supposer que tous les chiens recrutés avaient un reflux important (et compensé) puisque la dilatation de l'atrium gauche (en mode temps-mouvement ou en mode bidimensionnel) était un des critères d'inclusion [13]. Dans l'étude SVEP [89], même si la sévérité du reflux mitral n'était pas évaluée (car les chiens étaient évalués à l'entrée de l'étude uniquement par examen physique, ECG, et radiographies thoraciques), les CKC avec un souffle cardiaque initial d'intensité moyenne bénéficiaient d'un temps avant ICC nettement moins important que ceux dont le souffle était de faible intensité. Ceci peut être lié à l'importance du reflux mitral puisqu'une corrélation significative a été démontrée chez les CKC entre l'intensité du souffle et l'importance du reflux mitral évalué par le rapport SIM/SAG [34]. Toutes ces données sur les chiens et les hommes en stade asymptomatique, nous ont conduit à inclure dans notre étude uniquement les chiens dont le reflux

mitral avait été évalué et était moyen ou important. Les chiens avec un reflux faible (SIM/SAG < 20%) ou avec un reflux protosystolique n'ont pas été retenus dans ce protocole. De même, les chiens avec reflux mitral excentré n'ont pas été inclus car il a été démontré que les reflux excentrés apparaissaient significativement plus petits que les reflux dirigés au centre de l'atrium et de sévérité hémodynamique similaire, ceci étant à l'origine de sous-estimations de l'importance des reflux excentrés [55]. Ainsi, l'intérêt ou non d'un traitement précoce au bédazépril sur ces chiens à reflux faible ou protosystolique demeure inconnu.

3.1.3 - Discussion des résultats par population

Dans l'étude présentée ici, 3 populations canines différentes ont été étudiées (la population totale incluant toutes les races, la population CKC-KC incluant uniquement les races CKC et KC, et la population autres races AR incluant toutes les races exceptés les CKC et les KC). Cette analyse séparée a été mise en place car les CKC semblent présenter une forme accélérée de la maladie comparée à la MVMD des autres petites races canines, avec une prévalence supérieure et un âge d'apparition plus précoce [88,152]. De plus, seuls les CKC avaient été pris en compte dans l'étude SVEP [89]. Comme dans l'étude SVEP, le traitement au bédazépril dans la population CKC-KC de notre étude n'a prolongé ni le délai avant l'apparition d'un événement cardiaque, ni le temps de survie (considérant les morts toutes origines confondues ou les morts d'origine cardiaque), alors que ces prolongations étaient présentes dans la population AR. Cependant dans cette population CKC-KC, SIM/SAG était une fois et demie plus important dans le groupe T que dans le groupe NT ($P < 0,01$), et deux tiers du groupe T (*versus* uniquement un quart du groupe NT) avaient un reflux mitral important (SIM/SAG > 70%). Nous pouvons donc émettre l'hypothèse qu'un temps de survie substantiellement plus long aurait été observé dans le groupe T des CKC-KC si les sévérités des reflux mitraux à J0 des groupes T et NT avaient été comparables.

Les résultats obtenus dans notre étude pour la population AR (dont les âges des groupes T et NT étaient similaires) étaient relativement analogues à ceux publiés récemment par Atkins *et al.* [13], avec cependant un meilleur bénéfice cardiaque (bénéfice par le traitement sur le délai avant événement cardiaque de 2,7 ans dans notre étude *versus* 5,1 mois dans l'étude d'Atkins *et al.*[13]). De plus, dans notre étude, le temps de survie considérant les morts d'origine cardiaque était significativement plus long dans le groupe T par rapport au groupe NT, alors qu'un tel bénéfice

n'avait pas été décrit dans l'étude d'Atkins *et al.* [13]. Cette différence entre les deux études peut s'expliquer au moins partiellement par le fait qu'Atkins *et al.* [13] ont inclus des chiens atteints plus sévèrement que les nôtres. Tous les chiens dans leur étude présentaient un atrium gauche dilaté confirmé par un rapport AG/Ao > 1,6 à l'échocardiographie, alors que tous les chiens de notre étude avaient un atrium gauche non dilaté avec un rapport AG/Ao < 1,2.

L'étude ici présentée montre que, comme l'énalapril [13], le bénazépril avait un effet significatif sur la survie concernant les morts toutes origines confondues dans les populations totales et AR (alors que l'effet concernant les morts d'origine cardiaque n'était présent que dans la population AR). Différents mécanismes possibles pourraient expliquer ces effets bénéfiques non cardiaques. D'une part, des dysfonctionnements rénaux ont récemment été identifiés chez les chiens atteints de MVMD [114], or les IECA possèdent des propriétés protectrices rénales en diminuant la pression artérielle systémique, la pression au niveau des capillaires glomérulaires, et le volume glomérulaire tout en augmentant le taux de filtration glomérulaire [25,93]. D'autre part, les IECA pourraient également avoir un effet bénéfique sur le système nerveux central (comme cela a été démontré en médecine humaine), réalisant une protection vasculaire dans le cas d'ischémie cérébrale et ralentissant les pertes cognitives chez les patients âgés [145,185]. L'amélioration possible de la survie générale par le bénazépril mériterait de plus amples investigations car aucun des effets rénaux ou cérébraux ne pouvaient être confirmés par notre étude rétrospective.

3.1.4 - Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites qui doivent être clairement précisées.

En premier lieu et cette notion est importante, il s'agissait d'une étude rétrospective et non d'une étude prospective « contrôlée », c'est-à-dire randomisée en double aveugle. Les études rétrospectives en règle générale fournissent des conclusions plus limitées que les études prospectives bien menées, mais elles peuvent néanmoins apporter une contribution utile, tout particulièrement quand les études prospectives n'existent pas ou sont difficiles à réaliser, comme dans ce cas. Une étude prospective bien agencée comparant une IECA à un placebo testant les mêmes hypothèses que dans notre étude nécessiterait plusieurs années pour sa réalisation.

Deuxièmement, dans les 3 populations (totale, CKC-KC et AR), la sévérité du reflux mitral dans les groupes T et NT n'étaient pas comparables : les chiens des groupes T avaient un reflux plus important que ceux des groupes NT. Cette différence peut être expliquée par le fait que les vétérinaires et les propriétaires étaient plus enclins à commencer un traitement au bédazépril si le chien était plus atteint à J0. Cette différence peut avoir eu un effet sur les analyses réalisées et peut expliquer au moins partiellement l'absence d'effet observé du bédazépril sur la survie et le délai avant événement cardiaque dans la population CKC-KC. Néanmoins, le fait que les chiens AR recevant du bédazépril ont eu de meilleurs résultats que les non traités malgré leur atteinte initiale plus sévère, renforce la conclusion d'un effet bénéfique du bédazépril.

Troisièmement, dans notre étude, uniquement un tiers des chiens sont décédés que ce soit des conséquences de leur MVMD, ou de cause non cardiaque, et ce faible taux de mortalité représente une nouvelle limite à ce rapport. La période de suivi relativement courte pour l'analyse Kaplan-Meier (médiane d'environ 2 ans dans la population totale) est également une limite. De plus, puisqu'aucun examen nécropsique n'a pu être obtenu sur les animaux décédés subitement, il ne peut être vérifié avec certitude que la MVMD était effectivement la cause du décès. Mais ceci ne change en rien les résultats concernant les morts toutes origines confondues.

Enfin, l'impact d'une azotémie préexistante à J0 n'a pas été pris en compte dans cette étude. Une étude récente sur les chiens avec MVMD a démontré que la fonction rénale (suivie par le taux de filtration glomérulaire) s'altère avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque et que cette fonction rénale peut également être déjà altérée dans les stades précoces de la maladie [114]. En médecine humaine, une baisse du taux de filtration glomérulaire est un facteur de risque indépendant concernant le développement ou l'aggravation de maladies cardiovasculaires [20]. Aussi, il serait intéressant d'étudier dans de nouvelles séries, si la fonction rénale a influencé le temps de survie et le délai avant événement cardiaque dans cette étude.

3.2 - Etude 2

Cette deuxième étude a montré que le bédazépril avait un effet bénéfique sur l'évolution écho-Doppler sur 6 à 18 mois du reflux mitral des chiens atteints de MVMD avec un reflux mitral initial occupant entre 20 et 80% de la surface atriale. Ce reflux était en moyenne stabilisé par l'administration du bédazépril alors qu'il augmentait de façon significative en l'absence de traitement, et ce dans les 3 populations étudiées (totale, CKC et AR). De même, l'atrium gauche (évalué par le rapport AG/Ao) était peu modifié avec traitement alors qu'il était significativement plus dilaté chez les animaux non traités des populations totale et CKC.

3.2.1 - Place de cette étude par rapport aux études antérieures dans ce domaine

Contrairement aux grandes études prospectives existant sur l'efficacité clinique des IECA sur la MVMD au stade asymptomatique (étude SVEP [89], Atkins *et al.* [13]), il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude chez le chien, à moyen ou long terme et à effectif significatif, sur le suivi échographique et Doppler des chiens asymptomatiques de MVMD traités par IECA. Nakayama *et al.* [112] ont observé l'effet d'une injection unique sur un modèle expérimental d'insuffisance mitrale. L'étude de Moesgaard *et al.* [108] portait uniquement sur des CKC en petit nombre (10 chiens) et dont les traitements IECA (énalapril et quinapril) n'ont été administrés qu'une semaine. L'étude qui serait la plus proche de notre sujet est l'étude prospective de Chetboul *et al.* [36] qui a suivi échographiquement des chiens atteints de MVMD en stade Ia et traités au bédazépril pendant 512 jours. Cependant, l'effectif était restreint (6 Beagles) et les résultats étaient comparés à ceux du pimobendane qui induisait des effets néfastes sur l'évolution de la MVMD. Cette comparaison bédazépril – pimobendane permettait d'interpréter les résultats négatifs du pimobendane par rapport à la molécule de référence (le bédazépril) mais permettait difficilement de commenter les résultats du bédazépril.

3.2.2 - Discussion des caractéristiques écho-Doppler à l'examen initial (E1)

Etant donnée la forte similitude des critères d'inclusion et d'exclusion dans les études 1 et 2, il est normal de retrouver ici les mêmes remarques que celles concernant l'étude 1 (cf. 3.1.2 - Discussion des caractéristiques écho-Doppler à J0). Nous ne répèterons pas tout le paragraphe correspondant mais il nous semble intéressant de comparer, ici aussi, les incidences d'HTAP et de rupture de cordage de cette étude à celles de la littérature. A E1, 2 chiens soit 5,4% présentaient une HTAP, ce qui est relativement peu différent des 3% au stade Ia rapportés dans l'étude des HTAP secondaires à la MVMD [156]. Concernant les ruptures de cordage, aucune n'a été observée à E1 (un taux de 1,9% avait été observé au stade Ia [156]).

La principale particularité des critères d'inclusion et d'exclusion de cette étude, par rapport à ceux de l'étude 1, consiste en l'exclusion des chiens dont le rapport SIM/SAG à E1 était supérieur à 80%. Il peut sembler arbitraire de restreindre ainsi l'échantillon, et ce d'autant plus que comme nous l'avons vu dans l'étude 1, une forte proportion de chiens traités avaient un reflux important. Si nous avions inclus les chiens avec un SIM/SAG entre 80 et 100%, nous aurions eu au total 56 cas (soit 151% par rapport aux 37 cas de l'étude) : 31 cas traités (21 CKC, 10 AR) et 25 non traités (12 CKC, 13 AR). Mais l'étude avec SIM/SAG de 20 à 100% n'aurait pas permis de conclure sur l'évolution des reflux mitraux. En effet, comme les animaux traités étaient très atteints à E1 (SIM/SAG à $74 \pm 22\%$), nous n'aurions pas pu interpréter la stabilité de leur reflux dans le temps car ce reflux était déjà tellement grand qu'il ne pouvait pas augmenter de façon significative. Aussi, même si le reflux du groupe NT augmentait (de façon encore plus significative que dans notre étude actuelle avec SIM/SAG < 80%), la comparaison de cette évolution avec celle du groupe T n'aurait pas été permise. De plus, le reflux du groupe NT à E2 n'aurait pas pu être significativement supérieur à celui du groupe T.

Il nous fallait donc effectivement restreindre l'échantillon et éliminer les animaux les plus atteints. Mais pourquoi cette valeur de 80% qui ne correspond à aucune limite connue ? Il aurait été plus didactique de prendre 70% (valeur seuil entre les reflux moyens et importants) et dire ainsi que cette étude portait uniquement sur les animaux à reflux moyen. La raison est cette fois ci d'ordre statistique. Les SIM/SAG entre 70 et 80% représentaient 4 CKC traités (50% des 8 CKC traités de notre étude) et 1 CKC non traité (10% des 10 CKC non traités de notre étude). Il était donc plus

intéressant de garder ces chiens avec un reflux entre 70 et 80% pour garder un peu plus de puissance statistique, en particulier dans la population des CKC.

Si l'on avait pu disposer dans tous les rapports d'écho-Doppler, de mesures du reflux avec la méthode PISA, il aurait certainement été intéressant de les utiliser. En plus d'être plus précise, cette méthode permet d'estimer le volume du reflux mitral qui augmente lors de la dilatation atriale, alors que le SIM/SAG ne peut dépasser la valeur seuil de 100%. Cette méthode aurait permis de combiner en un seul paramètre les évolutions de SIM/SAG et de AG/Ao, et surtout, elle n'aurait pas nécessité d'exclure les reflux les plus importants.

3.2.3 - Discussion des résultats par population

Les résultats de cette étude ont été analysés dans les trois populations : totale, CKC et AR pour les mêmes raisons que dans l'étude 1, à savoir que les CKC semblent présenter une forme différente, accélérée de la MVMD par rapport aux autres races.

Le résultat le plus significatif de cette étude était la stabilité du reflux (évalué par le rapport SIM/SAG), entre les examens E1 et E2, sous traitement au bédazépril, alors que ce reflux avait augmenté de façon significative dans le groupe non traité (quelle que soit la population considérée). Dans les populations totale et AR, le reflux avait même discrètement diminué (sans différence significative). Cette stabilisation du reflux mitral par l'IECA correspond aux résultats de l'étude de Chetboul *et al.* [36] dans laquelle, les 6 Beagles traités au bédazépril ont eu effectivement un reflux stable pendant les 512 jours de suivi.

En dehors du rapport SIM/SAG, l'évolution de la cardiopathie plus marquée dans le groupe NT que dans le groupe T se retrouve dans les résultats (significatifs ou non) de plusieurs paramètres :

- l'évolution de deux chiens NT du stade 1 au stade 2 clinique (*versus* aucun dans le groupe T) ;
- l'augmentation d'intensité du souffle dans le groupe NT (significative dans la population totale) puisqu'il a été démontré que l'intensité du souffle est corrélée à différents critères échographiques de gravité dont le rapport SIM/SAG [34] ;
- le changement de stade échographique chez 4 chiens NT (17,4%) *versus* 1 chien T (7,1%) ;

- l'augmentation du rapport AG/Ao dans le groupe NT, significative dans les populations CKC et totale (alors que ce rapport AG/Ao est stable dans le groupe T) ;
- l'apparition de 3 nouvelles HTAP (13%) chez les chiens NT (aucune nouvelle HTAP et pas d'évolution des 2 HTAP présentes à E1 dans le groupe T).

L'augmentation du diamètre diastolique du ventricule gauche (VGd) est un autre marqueur de l'évolution de la MVMD mais contrairement aux paramètres précédents, cette augmentation a été significative dans les deux groupes NT et T (dans la population CKC du groupe NT, et dans les populations CKC et totale du groupe T). Dans la population CKC, ces résultats sont à corréliser avec le passage en stade 3 échocardiographique de 2 chiens NT et d'1 chien T. Par ailleurs, notons que Nakayama *et al.* [112] ainsi que Moesgaard *et al.* [108] avaient observé, au contraire, une diminution du VGd sous l'action des IECA (sur des études à court terme).

3.2.4 - Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites qui doivent être clairement précisées.

Tout comme l'étude 1, il s'agit d'une étude rétrospective, intrinsèquement moins précise dans ses conclusions qu'une étude prospective « contrôlée ».

Egalement comme dans l'étude 1, le reflux mitral à E1 était plus important dans le groupe T que dans le groupe NT (différence présente dans les trois populations, significative dans les populations totale et AR). Cette différence, dont l'explication est la même que dans l'étude 1, peut être une source de biais dans les analyses statistiques. Cependant, le fait que les chiens recevant du bédazépril ont eu de meilleurs résultats à E2 que les non traités malgré leur atteinte initiale plus sévère, renforce la conclusion d'un effet bénéfique du bédazépril.

Une particularité de cette étude 2 est que les chiens du groupe NT étaient modérément plus âgés en moyenne que ceux du groupe T à E1, sans que cette différence soit statistiquement significative pour autant. Cette différence était en partie due à une proportion un peu plus importante de CKC dans le groupe T, CKC qui étaient en moyenne plus jeunes que les chiens AR. Ceci peut constituer une limite à cette étude car la question se pose de savoir si cet âge plus avancé dans le groupe NT avait contribué à l'évolution plus rapide du reflux mitral observé dans ce groupe. Le fait que cette

différence d'âge initiale n'était pas significative alors que les résultats à E2 étaient au contraire très significatifs, peut laisser supposer que ce facteur âge n'a vraisemblablement eu qu'une incidence mineure sur les résultats. Cependant, de nouvelles séries comparables à notre étude actuelle mais sans différence d'âge initiale, seraient nécessaires pour confirmer cette supposition.

Une autre limite à cette étude est le nombre relativement réduit de cas (37 cas au total), particulièrement dans le groupe T (14 cas). Ces effectifs, encore sous-divisés dans les populations CKC et AR, ont limité la puissance statistique de l'étude.

Enfin et similairement à l'étude 1, une étude parallèle de la fonction rénale aurait été intéressante pour évaluer l'influence de ce paramètre dans l'évolution échographique de la MVMD.

CONCLUSION

Le traitement par les IECA de la MVMD canine au stade asymptomatique a suscité un intérêt croissant depuis environ une dizaine d'années. Cependant, il n'avait pas été étudié, à notre connaissance, au stade Ia de la classification ISACHC dans d'autres races que le Cavalier King Charles Spaniels, chez qui la MVMD semble avoir une épidémiologie et une évolution différente par rapport aux autres races.

Dans les deux études rétrospectives de cette thèse, le bédazépril a montré des effets bénéfiques chez les chiens de moins de 13 kg, atteints de MVMD, asymptomatiques et sans dilatation cavitaire cardiaque. D'une part, il a ralenti le développement d'événements cardiaques ou les morts d'origine cardiaque, et a prolongé la survie chez des chiens autres que CKC et KC, avec un reflux mitral moyen à important (supérieur à 20% de l'atrium gauche). D'autre part, chez les chiens dont le reflux initial occupait 20 à 80% de l'atrium gauche, le bédazépril a permis d'éviter l'augmentation de taille du reflux mitral (dans toutes les populations étudiées) ainsi que la dilatation atriale gauche (de façon significative chez les CKC et dans la population totale) pendant la période de suivi de 6 à 18 mois.

Des études prospectives seraient intéressantes à réaliser pour confirmer ces résultats dans des conditions bien contrôlées, et pour déterminer les facteurs sous-jacents et mécanismes d'action, notamment ceux expliquant le bénéfice général du bédazépril démontré par l'augmentation significative du temps de survie globale.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de l'anatomie du cœur et des flux sanguins en coupe longitudinale d'après Smith [161]	9
Figure 2 : Vue dorsale du cœur en systole après ablation des atria chez le chien (d'après Anderson <i>et al.</i> [9]).	10
Figure 3 : Vue dorsale de la valve mitrale en diastole après ablation des atria chez le chien (d'après Anderson <i>et al.</i> [9]).	10
Figure 4 : Pièces nécropsiques de cœurs ouverts au niveau de la valve mitrale chez deux chiens atteints de MVMD modérée (A) et sévère (B) d'après Olsen <i>et al.</i> [117].	12
Figure 5 : Microphotographies de feuillets mitraux chez un chien normal (A) et chez un chien atteint de MVMD (B) d'après Oyama <i>et al.</i> [124]	13
Figure 6 : Surface de feuillet mitral atteint de MVMD vue en microscopie électronique à balayage d'après Olsen <i>et al.</i> [117]	14
Figure 7 : Relation entre le statut cardiaque moyen des parents Cavaliers King Charles et la prévalence et l'intensité des souffles systoliques apexiens gauches de leurs descendance à l'âge de 5 ans, d'après Swenson <i>et al.</i> [164]	15
Figure 8 : Principaux mécanismes d'action cardiovasculaire de la sérotonine connus ou suspectés, figure modifiée sur une base de Oyama <i>et al.</i> [124]	19
Figure 9 : Signes échographiques du prolapsus valvulaire (d'après Chetboul <i>et al.</i> [33])	37
Figure 10 : Rupture de cordage du feuillet antérieur mitral sur une coupe grand axe, voie parasternale droite (d'après Chetboul <i>et al.</i> [33])	38
Figure 11 : Coupe petit axe transaortique par voie parasternale droite et mesure des diamètres de l'aorte (Ao) et de l'atrium gauche (LA) en télédiastole (d'après Chetboul <i>et al.</i> [32]).	39
Figure 12 : Coupe temps-mouvement transventriculaire, voie parasternale droite (d'après Chetboul <i>et al.</i> [32]).	40
Figure 13 : Semi-quantification de l'insuffisance mitrale par « mapping » ou	41

cartographie (d'après Chetboul *et al.* [33]).

Figure 14 : Techniques de valvuloplastie mitrale chez le chien (d'après Griffiths [56]).	56
Figure 15 : Survie globale (morts toutes causes confondues) dans l'étude 1 (n=141).	95
Figure 16 : Morts cardiaques dans l'étude 1 (n=141).	96
Figure 17 : Temps avant événement cardiaque (mort d'origine cardiaque et insuffisance cardiaque congestive) dans l'étude 1 (n=141).	97
Figure 18 : Evolution du rapport surface d'insuffisance mitrale / surface de l'atrium gauche (SIM/SAG) entre l'examen initial (E1) et le suivi (E2) (6 à 18 mois après E1) dans l'étude 2.	107

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux effets cardio-vasculaires des systèmes neuro-hormonaux (d'après Oyama [121]).	24
Tableau 2 : Classification des souffles cardiaques en fonction de leurs caractéristiques à l'auscultation (d'après Häggström <i>et al.</i> [62]).	34
Tableau 3 : Classification clinique NYHA (d'après Amberger [6]).	49
Tableau 4 : Classification clinique de la MVMD et de la myocardiopathie dilatée d'après Tilley <i>et al.</i> [163]	49
Tableau 5 : Classification échocardiographique d'après Chetboul <i>et al.</i> [33,34].	50
Tableau 6 : Classification NYHA modifiée selon Kwart <i>et al.</i> [89] avec compléments radiographiques, échographiques et électrocardiographiques [28,89,137,151].	51
Tableau 7 : Classification ISACHC [4].	52
Tableau 8 : Classification de la MVMD d'après le Consensus ACVIM 2009 [11].	53
Tableau 9 : Caractéristiques et résultats des études d'efficacité des IECA chez les chiens insuffisants cardiaques par MVMD.	61
Tableau 10 : Caractéristiques épidémiologiques à J0 des animaux de l'étude 1 (n=141).	89
Tableau 11 : Caractéristiques cliniques, échographiques, Doppler et biochimiques à J0 des animaux de l'étude 1 (n=141).	91
Tableau 12 : Nombre de chiens vivants et suivis à différents temps des études Kaplan-Meier dans l'étude 1 (n=141).	92
Tableau 13 : Données concernant la survie et les événements cardiaques des chiens des groupes traités et non traités de l'étude 1 (n=141).	94
Tableau 14 : Analyse selon le modèle Cox des hasards proportionnels de l'effet des covariables sur le temps de survie des chiens traités et non traités de l'étude 1 (n=141).	98
Tableau 15 : Caractéristiques épidémiologiques à l'examen initial (E1) des animaux de l'étude 2 (n=37).	101
Tableau 16 : Caractéristiques cliniques et échographiques à l'examen initial (E1) et	103

à l'examen de suivi (E2) des animaux de l'étude 2 (n=37).

Tableau 17 : Caractéristiques échographiques (suite) et Doppler à l'examen initial (E1) et à l'examen de suivi (E2) des animaux de l'étude 2 (n=37).

104

BIBLIOGRAPHIE

1. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991, **325** (5), 293-302.
2. The COVE Study Group. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. *J Vet Intern Med*, 1995, **9** (4), 243-52.
3. The IMPROVE Study Group. Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril study. *J Vet Intern Med*, 1995, **9** (4), 234-42.
4. International Small Animal Cardiac Health Council. Appendix A. Recommendations for diagnosis of heart disease and treatment of heart failure in small animals. In: FOX PR, SISSON D and MOÏSE NS. Textbook of Canine and Feline Cardiology. 2nd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1999, 883-901.
5. The BENCH (BENazepril in Canine Heart disease) Study Group. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *J Vet Cardiol*, 1999, **1** (1), 7-18.
6. AMBERGER C, GLARDON O, LOMBARD C. Validité des examens complémentaires dans l'évaluation de l'insuffisance cardiaque par endocardiose mitrale : étude à partir de 106 cas. *Prat Med Chir Anom Comp*, 1995, **30** (6), 659-70.
7. AMBERGER C, CHETBOUL V, BOMASSI E, ROUGIER S, WOEHRLE F, THOULON F. The FIRST (First Imidapril Randomized Study) Group. Comparison of the effects of imidapril and enalapril in a prospective, multicentric randomized trial in dogs with naturally acquired heart failure. *J Vet Cardiol*, 2004, **6** (2), 9-16.
8. AMSALLEM E, KASPARIAN C, HADDOUR G, BOISSEL JP, NONY P. Phosphodiesterase III inhibitors for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (1), CD002230.
9. ANDERSON WD, ANDERSON BG. Heart and ascending aorta. In: Atlas of Canine Anatomy. Malvern, Lea & Febiger, 1994, 522-70.
10. ARNDT JW, REYNOLDS CA, SINGLETARY GE, CONNOLLY JM, LEVY RJ, OYAMA MA. Serum serotonin concentrations in dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 2009, **23** (6), 1208-13.

11. ATKINS C, BONAGURA J, ETTINGER S, FOX P, GORDON S, HÄGGSTRÖM J *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J Vet Intern Med*, 2009, **23** (6), 1142-50.
12. ATKINS CE, BROWN WA, COATS JR, CRAWFORD MA, DEFRANCESCO TC, EDWARDS J *et al.* Effects of long-term administration of enalapril on clinical indicators of renal function in dogs with compensated mitral regurgitation. *J Am Vet Med Assoc*, 2002, **221** (5), 654-8.
13. ATKINS CE, KEENE BW, BROWN WA, COATS JR, CRAWFORD MA, DEFRANCESCO TC *et al.* Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *J Am Vet Med Assoc*, 2007, **231** (7), 1061-9.
14. BAHR RJ. Heart and pulmonary vessels. *In*: THRALL DE. Textbook of veterinary diagnostic radiology. 5th ed. St. Louis, Saunders, 2007, 568-90.
15. BARONE R. Coeur. *In*: Anatomie comparée des mammifères domestiques. Paris, Vigot, 1996, 5-97.
16. BEARDOW AW, BUCHANAN JW. Chronic mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels: 95 cases (1987-1991). *J Am Vet Med Assoc*, 1993, **203** (7), 1023-9.
17. BERNAY F, BLAND JM, HÄGGSTRÖM J, BADUEL L, COMBES B, LOPEZ A *et al.* Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 2010, **24** (2), 331-41.
18. BESCHE B, CHETBOUL V, LACHAUD LEFAY MP, GRANDEMANGE E. Clinical evaluation of imidapril in congestive heart failure in dogs: results of the EFFIC study. *J Small Anim Pract*, 2007, **48** (5), 265-70.
19. BILLER B, HORAUF A, KRAFT W. Treatment of mitral valve insufficiency in dogs with the ACE inhibitor enalapril. A clinical progress study. *Tierarztl Prax Ausg K Klientiere Heimtiere*, 1998, **26** (1), 21-30.
20. BONGARTZ LG, CRAMER MJ, DOEVENDANS PA, JOLLES JA, BRAAM B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J*, 2005, **26** (1), 11-7.
21. BORGARELLI M, HÄGGSTRÖM J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2010, **40** (4), 651-63.
22. BORGARELLI M, SAVARINO P, CROSARA S, SANTILLI RA, CHIAVEGATO D, POGGI M *et al.* Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J Vet Intern Med*, 2008, **22** (1), 120-8.
23. BOTKIN NF, SETH PS, AURIGEMMA GP. Asymptomatic valvular disease: who benefits from surgery? *Curr Cardiol Rep*, 2005, **7** (2), 87-93.
24. BRADY CA, HUGUES D, DROBATZ KJ. Association of hyponatremia et hyperglycemia with outcome in dogs with congestive heart failure. *J Vet Emerg Crit Care*, 2004, **14** 177-82.

25. BRANDS MW, ALONSO-GALICIA M, MIZELLE HL, MONTANI JP, HILDEBRANDT DA, HALL JE. Chronic angiotensin-converting-enzyme inhibition improves cardiac output and fluid balance during heart failure. *Am J Physiol*, 1993, **264** (2 Pt 2), 414-22.
26. BREZNOCK EM. Tricuspid and mitral valvular disease: valve replacement. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*, 1994, **9** (4), 234-9.
27. BRILLA CG, MATSUBARA LS, WEBER KT. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol*, 1993, **71** (3), 12A-16A.
28. BUCHANAN JW. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med*, 1977, **21** 75-106.
29. BUCHANAN JW, SAMMARCO CD. Circumferential suture of the mitral annulus for correction of mitral regurgitation in dogs. *Vet Surg*, 1998, **27** (3), 182-93.
30. CALABRO R, PISACANE C, PACILEO G, RUSSO MG. Hemodynamic effects of a single oral dose of enalapril among children with asymptomatic chronic mitral regurgitation. *Am Heart J*, 1999, **138** (5 Pt 1), 955-61.
31. CHAN FL, CHEN WW, WONG PH, CHOW JS. Skeletal abnormalities in mitral-valve prolapse. *Clin Radiol*, 1983, **34** (2), 207-13.
32. CHETBOUL V, POUCHELON JL, TESSIER D, BUREAU-AMAGLIO S. Echocardiographie et écho-Doppler : aspect normal. In: CHETBOUL V, POUCHELON JL, TESSIER D, *et al.* Echographie et Doppler du chien et du chat. Paris, Masson, 2005, 23-68.
33. CHETBOUL V, POUCHELON JL, TESSIER D, BUREAU-AMAGLIO S. Echocardiographie et examen Doppler lors de cardiopathies. In: CHETBOUL V, POUCHELON JL, TESSIER D, *et al.* Echographie et Doppler du chien et du chat. Paris, Masson, 2005, 69-136.
34. CHETBOUL V, TISSIER R, VILLARET F, NICOLLE A, DEAN E, BENALLOUL T *et al.* Epidemiological, clinical, echo-doppler characteristics of mitral valve endocardiosis in Cavalier King Charles in France: a retrospective study of 451 cases (1995 to 2003). *Can Vet J*, 2004, **45** (12), 1012-5.
35. CHETBOUL V, ATHANASSIADIS N, CONCORDET D, NICOLLE A, TESSIER D, CASTAGNET M *et al.* Observer-dependent variability of quantitative clinical endpoints: the example of canine echocardiography. *J Vet Pharmacol Ther*, 2004, **27** (1), 49-56.
36. CHETBOUL V, LEFEBVRE HP, CARLOS SAMPEDRANO C, GOUNI V, SAPONARO V, SERRES F *et al.* Comparative adverse cardiac effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild degenerative mitral valve disease: a prospective, controlled, blinded, and randomized study. *J Vet Intern Med*, 2007, **21** (4), 742-53.
37. CHETBOUL V, SERRES F, TISSIER R, LEFEBVRE HP, CARLOS SAMPEDRANO C, GOUNI V *et al.* Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with

mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 2009, **23** (5), 984-94.

38. CHETBOUL V, CARLOS SAMPEDRANO C, CONCORDET D, TISSIER R, LAMOUR T, GINESTA J *et al.* Use of quantitative two-dimensional color tissue Doppler imaging for assessment of left ventricular radial and longitudinal myocardial velocities in dogs. *Am J Vet Res*, 2005, **66** (6), 953-61.

39. CHOI H, LEE K, LEE H, LEE Y, CHANG D, EOM K *et al.* Quantification of mitral regurgitation using proximal isovelocity surface area method in dogs. *J Vet Sci*, 2004, **5** (2), 167-71.

40. CLAIR MJ, KING MK, GOLDBERG AT, HENDRICK JW, NISATO R, GAY DM *et al.* Selective vasopressin, angiotensin II, or dual receptor blockade with developing congestive heart failure. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, **293** (3), 852-60.

41. COHEN L, BITTERMAN H, GRENADIER E, LAOR A, LAHAT N, PALANT A. Idiopathic magnesium deficiency in mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*, 1986, **57** (6), 486-7.

42. CORCORAN B, BLACK A, ANDERSON H, DUKES MAC EVAN J, FRENCH A. Investigation of mitral valve morphology in dogs with mitral valve endocardiosis using scanning electron microscopy. *In: Proceedings of the 12th European College of Veterinary Internal Medicine/European Society of Veterinary Internal Medicine Congress. Munich, Germany, 19-21 September, 2002*, 178.

43. CORCORAN BM, BLACK A, ANDERSON H, MCEWAN JD, FRENCH A, SMITH P *et al.* Identification of surface morphologic changes in the mitral valve leaflets and chordae tendineae of dogs with myxomatous degeneration. *Am J Vet Res*, 2004, **65** (2), 198-206.

44. DARKE PG. Valvular incompetence in Cavalier King Charles Spaniels. *Vet Rec*, 1987, **120** (15), 365-6.

45. DEMANY JM. Les affections mitrales chez le chien et leur traitement chirurgical : bilan et perspectives ; application au traitement de la sténose mitrale sous circulation extra-corporelle. Thèse Med. Vet., Alfort, 2005, 148p.

46. DETWEILER DK. Wesen und Häufigkeit von Herzkrankheiten beim Hund. *Zblf Vet Med*, 1962, **9** 317-56.

47. DOIGUCHI O, TAKAHASHI T. Examination of quantitative analysis and measurement of the regurgitation rate in mitral valve regurgitation by the "proximal isovelocity surface area" method. *J Vet Med Sci*, 2000, **62** (1), 109-12.

48. DROOGMANS S, FRANKEN PR, GARBAR C, WEYTIJENS C, COSYNS B, LAHOUTTE T *et al.* In vivo model of drug-induced valvular heart disease in rats: pergolide-induced valvular heart disease demonstrated with echocardiography and correlation with pathology. *Eur Heart J*, 2007, **28** (17), 2156-62.

49. ENRIQUEZ-SARANO M, AVIERINOS JF, MESSIKA-ZEITOUN D, DETAINT D, CAPPS M, NKOMO V *et al.* Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2005, **352** (9), 875-83.

50. ETTINGER SJ, BENITZ AM, ERICSSON GF, CIFELLI S, JERNIGAN AD, LONGHOFER SL *et al.* The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. *J Am Vet Med Assoc*, 1998, **213** (11), 1573-7.
51. FALK T, JONSSON L, OLSEN LH, PEDERSEN HD. Arteriosclerotic changes in the myocardium, lung, and kidney in dogs with chronic congestive heart failure and myxomatous mitral valve disease. *Cardiovasc Pathol*, 2006, **15** (4), 185-93.
52. FUENTES VL. Use of pimobendan in the management of heart failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2004, **34** (5), 1145-55.
53. FUJII Y, ORITO K, MUTO M, WAKAO Y. Modulation of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in dogs with chronic mild regurgitation through the mitral valve. *Am J Vet Res*, 2007, **68** (10), 1045-50.
54. GAASCH WH, JOHN RM, AURIGEMMA GP. Managing asymptomatic patients with chronic mitral regurgitation. *Chest*, 1995, **108** (3), 842-7.
55. GOUNI V, SERRES F, POUCHELON JL, TISSIER R, LEFEBVRE HP, NICOLLE AP *et al.* Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Vet Med Assoc*, 2007, **231** (3), 399-406.
56. GRIFFITHS LG. Surgery for cardiac disease in small animals: current techniques. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2010, **40** (4), 605-22.
57. GRIFFITHS LG, ORTON EC, BOON JA. Evaluation of techniques and outcomes of mitral valve repair in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 2004, **224** (12), 1941-5.
58. GRIGIONI F, ENRIQUEZ-SARANO M, ZEHR KJ, BAILEY KR, TAJIK AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*, 2001, **103** (13), 1759-64.
59. GUSTAFSSON BI, HAUSO O, DROZDOV I, KIDD M, MODLIN IM. Carcinoid heart disease. *Int J Cardiol*, 2008, **129** (3), 318-24.
60. GUSTAFSSON BI, TOMMERAS K, NORDRUM I, LOENNECHEN JP, BRUNSVIK A, SOLLIGARD E *et al.* Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation*, 2005, **111** (12), 1517-22.
61. HADIAN M, CORCORAN BM, BRADSHAW JP. Molecular changes in fibrillar collagen in myxomatous mitral valve disease. *Cardiovasc Pathol*, 2010, **19** (5), 141-8.
62. HÄGGSTRÖM J, KVART C, HANSSON K. Heart sounds and murmurs: changes related to severity of chronic valvular disease in the Cavalier King Charles Spaniel. *J Vet Intern Med*, 1995, **9** (2), 75-85.
63. HÄGGSTRÖM J, DUELUND PEDERSEN H, KVART C. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2004, **34** (5), 1209-26, vii-viii.



64. HÄGGSTRÖM J, HOGLUND K, BORGARELLI M. An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract*, 2009, **50 Suppl 1** 25-33.
65. HÄGGSTRÖM J, HANSSON K, KVART C, SWENSON L. Chronic valvular disease in the Cavalier King Charles Spaniel in Sweden. *Vet Rec*, 1992, **131** (24), 549-53.
66. HÄGGSTRÖM J, HAMLIN RL, HANSSON K, KVART C. Heart rate variability in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles spaniels. *J Small Anim Pract*, 1996, **37** (2), 69-75.
67. HÄGGSTRÖM J, HANSSON K, KARLBERG BE, KVART C, OLSSON K. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. *Am J Vet Res*, 1994, **55** (5), 698-703.
68. HÄGGSTRÖM J, HANSSON K, KVART C, KARLBERG BE, VUOLTEENAHO O, OLSSON K. Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the renin-angiotensin-aldosterone system and atrial natriuretic peptide concentration in dogs. *Am J Vet Res*, 1997, **58** (1), 77-82.
69. HÄGGSTRÖM J, HANSSON K, KVART C, PEDERSEN HD, VUOLTEENAHO O, OLSSON K. Relationship between different natriuretic peptides and severity of naturally acquired mitral regurgitation in dogs with chronic myxomatous valve disease. *J Vet Cardiol*, 2000, **2** (1), 7-16.
70. HÄGGSTRÖM J, BOSWOOD A, O'GRADY M, JONS O, SMITH S, SWIFT S *et al*. Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *J Vet Intern Med*, 2008, **22** (5), 1124-35.
71. HAMLIN RL, NAKAYAMA T. Comparison of some pharmacokinetic parameters of 5 angiotensin-converting enzyme inhibitors in normal beagles. *J Vet Intern Med*, 1998, **12** (2), 93-5.
72. HAMLIN RL, BENITZ AM, ERICSSON GF, CIFELLI S, DAURIO CP. Effects of enalapril on exercise tolerance and longevity in dogs with heart failure produced by iatrogenic mitral regurgitation. *J Vet Intern Med*, 1996, **10** (2), 85-7.
73. HELMCKE F, NANDA NC, HSIUNG MC, SOTO B, ADEY CK, GOYAL RG *et al*. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation*, 1987, **75** (1), 175-83.
74. ISHIKAWA T, TANAKA R, SUZUKI S, MIYAISHI Y, AKAGI H, IINO Y *et al*. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors of left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. *J Vet Intern Med*, 2010, **24** (2), 342-7.
75. IUNG B, GOHLKE-BARWOLF C, TORNOS P, TRIBOUILLOY C, HALL R, BUTCHART E *et al*. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2002, **23** (16), 1253-66.

76. JEUNESSE E, WOEHRLE F, SCHNEIDER M, LEFEBVRE HP. Effect of spironolactone on diuresis and urine sodium and potassium excretion in healthy dogs. *J Vet Cardiol*, 2007, **9** (2), 63-8.
77. JOHNSON L, BOON J, ORTON EC. Clinical characteristics of 53 dogs with Doppler-derived evidence of pulmonary hypertension: 1992-1996. *J Vet Intern Med*, 1999, **13** (5), 440-7.
78. JONSSON L. Coronary arterial lesions and myocardial infarcts in the dog. A pathologic and microangiographic study. *Acta Vet Scand Suppl*, 1972, **38** 1-80.
79. KAMOHARA K, BANBURY M, CALABRO A, POPOVIC ZB, DARR A, OOTAKI Y *et al.* A novel technique for functional mitral regurgitation therapy: mitral annular remodeling. *Heart Surg Forum*, 2006, **9** (6), E888-92.
80. KARLSTAM E, HÄGGSTRÖM J, KVARAT C, JONSSON L, MICHAELSSON M. Pulmonary artery lesions in Cavalier King Charles Spaniels. *Vet Rec*, 2000, **147** (6), 166-7.
81. KITAGAWA H, WAKAMIYA H, KITO H, KUWAHARA Y, OHBA Y, ISAJI M *et al.* Efficacy of monotherapy with benazepril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in dogs with naturally acquired chronic mitral insufficiency. *J Vet Med Sci*, 1997, **59** (7), 513-20.
82. KITTLESON MD. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In: KITTLESON MD and KIENLE RD. *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Saint-Louis, MO, Mosby, 1998, 297-318.
83. KITTLESON MD, KIENLE RD. Pulmonary arterial and systemic arterial hypertension. In: KITTLESON MD and KIENLE RD. *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Saint Louis, MO, Mosby, 1998, 433-49.
84. KITTLESON MD, BROWN WA. Regurgitant fraction measured by using the proximal isovelocity surface area method in dogs with chronic myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 2003, **17** (1), 84-8.
85. KNOWLEN GG, KITTLESON MD, NACHREINER RF, EYSTER GE. Comparison of plasma aldosterone concentration among clinical status groups of dogs with chronic heart failure. *J Am Vet Med Assoc*, 1983, **183** (9), 991-6.
86. KOGURE K. Pathology of chronic mitral valvular disease in the dog. *Nippon Juigaku Zasshi*, 1980, **42** (3), 323-35.
87. KOIE H, KANAYAMA K, SAKAI T, TAKEUCHI A. Evaluation of diagnostic availability of continuous ANP assay and LA/AO ratio in left heart insufficient dogs. *J Vet Med Sci*, 2001, **63** (11), 1237-40.
88. KVART C, HÄGGSTRÖM J, PEDERSEN HD. Acquired valvular heart disease. In: ETTINGER SJ and FELDMAN EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA, WB Saunders, 2005, 1023-39.

89. KVART C, HÄGGSTRÖM J, PEDERSEN HD, HANSSON K, ERIKSSON A, JARVINEN AK *et al.* Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *J Vet Intern Med*, 2002, **16** (1), 80-8.
90. LAPIETRA A, GROSSI EA, DERIVAUX CC, APPLEBAUM RM, HANJIS CD, RIBAKOVE GH *et al.* Robotic-assisted instruments enhance minimally invasive mitral valve surgery. *Ann Thorac Surg*, 2000, **70** (3), 835-8.
91. LEE R, HALUSKA B, LEUNG DY, CASE C, MUNDY J, MARWICK TH. Functional and prognostic implications of left ventricular contractile reserve in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation. *Heart*, 2005, **91** (11), 1407-12.
92. LEFEBVRE HP, LAROUTE V, CONCORDET D, TOUTAIN PL. Effects of renal impairment on the disposition of orally administered enalapril, benazepril, and their active metabolites. *J Vet Intern Med*, 1999, **13** (1), 21-7.
93. LEFEBVRE HP, BROWN SA, CHETBOUL V, KING JN, POUCHELON JL, TOUTAIN PL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in veterinary medicine. *Curr Pharm Des*, 2007, **13** (13), 1347-61.
94. LICHODZIEJEWSKA B, KLOS J, REZLER J, GRUDZKA K, DLUZNIEWSKA M, BUDAJ A *et al.* Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation. *Am J Cardiol*, 1997, **79** (6), 768-72.
95. LINKLATER AKJ, LICHTENBERGER MK, H. TD, TILLEY LP, KIRBY R. Serum concentrations of cardiac troponin I and cardiac troponin T in dogs with class IV congestive heart failure due to mitral valve disease. *J Vet Emerg Crit Care*, 2007, **17** (3), 243-49.
96. LJUNGVALL I, HOGLUND K, TIDHOLM A, OLSEN LH, BORGARELLI M, VENGE P *et al.* Cardiac troponin I is associated with severity of myxomatous mitral valve disease, age, and C-reactive protein in dogs. *J Vet Intern Med*, 2010, **24** (1), 153-9.
97. LOEÏ S. Etude échocardiographique de la maladie mitrale chez le Cavalier King Charles. Thèse Med. Vet., Lyon, 1995, n°64, 87p.
98. LOHMEIER TE, MIZELLE HL, REINHART GA, MONTANI JP. Influence of angiotensin on the early progression of heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, **278** (1), 74-86.
99. LOMBARD C, JONS O, BUSSADORI CM. Clinical efficacy of pimobendan *versus* benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. VetSCOPE (Veterinary Study for the Confirmation of Pimobendan in Canine Endocardiosis). *J Am Anim Hosp Assoc*, 2006, **42** (4), 249-61.
100. LOMBARD CW, SPENCER CP. Correlation of radiographic, echocardiographic and electrocardiographic signs of left heart enlargement in dogs with mitral regurgitation. *Vet Radiol*, 1985, **26** (3), 89-97.

101. LUCHNER A, STEVENS TL, BORGESON DD, REDFIELD MM, BAILEY JE, SANDBERG SM *et al.* Angiotensin II in the evolution of experimental heart failure. *Hypertension*, 1996, **28** (3), 472-7.
102. MACDONALD KA, KITTLESON MD, MUNRO C, KASS P. Brain natriuretic peptide concentration in dogs with heart disease and congestive heart failure. *J Vet Intern Med*, 2003, **17** (2), 172-7.
103. MALIK R, HUNT GB, ALLAN GS. Prevalence of mitral valve insufficiency in Cavalier King Charles Spaniels. *Vet Rec*, 1992, **130** (14), 302-3.
104. MARCONDES-SANTOS M, TARASOUTCHI F, MANSUR AP, STRUNZ CM. Effects of carvedilol treatment in dogs with chronic mitral valvular disease. *J Vet Intern Med*, 2007, **21** (5), 996-1001.
105. MARCONDES SANTOS M, STRUNZ CM, LARSSON MH. Correlation between activation of the sympathetic nervous system estimated by plasma concentrations of norepinephrine and Doppler echocardiographic variables in dogs with acquired heart disease. *Am J Vet Res*, 2006, **67** (7), 1163-8.
106. MEKONTSO-DESSAP A, BROURI F, PASCAL O, LECHAT P, HANOUN N, LANFUMEY L *et al.* Deficiency of the 5-hydroxytryptamine transporter gene leads to cardiac fibrosis and valvulopathy in mice. *Circulation*, 2006, **113** (1), 81-9.
107. MIRIC G, DALLEMAGNE C, ENDRE Z, MARGOLIN S, TAYLOR SM, BROWN L. Reversal of cardiac and renal fibrosis by pirfenidone and spironolactone in streptozotocin-diabetic rats. *Br J Pharmacol*, 2001, **133** (5), 687-94.
108. MOESGAARD SG, PEDERSEN LG, TEERLINK T, HÄGGSTRÖM J, PEDERSEN HD. Neurohormonal and circulatory effects of short-term treatment with enalapril and quinapril in dogs with asymptomatic mitral regurgitation. *J Vet Intern Med*, 2005, **19** (5), 712-9.
109. MOONARMART W, BOSWOOD A, LUIS FUENTES V, BRODBELT D, SOUTTAR K, ELLIOTT J. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *J Small Anim Pract*, 2010, **51** (2), 84-96.
110. MOW T, PEDERSEN HD. Increased endothelin-receptor density in myxomatous canine mitral valve leaflets. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, **34** (2), 254-60.
111. MUZZI RA, DE ARAUJO RB, MUZZI LA, PENA JL, SILVA EF. Regurgitant jet area by Doppler color flow mapping: quantitative assessment of mitral regurgitation severity in dogs. *J Vet Cardiol*, 2003, **5** (2), 33-8.
112. NAKAYAMA T, NISHIJIMA Y, MIYAMOTO M, HAMLIN RL. Effects of 4 classes of cardiovascular drugs on ventricular function in dogs with mitral regurgitation. *J Vet Intern Med*, 2007, **21** (3), 445-50.
113. NEMOTO S, HAMAWAKI M, DE FREITAS G, CARABELLO BA. Differential effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril *versus* the beta-adrenergic receptor blocker

atenolol on hemodynamics and left ventricular contractile function in experimental mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40** (1), 149-54.

114. NICOLLE AP, CHETBOUL V, ALLERHEILIGEN T, POUCHELON JL, GOUNI V, TESSIER-VETZEL D *et al.* Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease. *J Vet Intern Med*, 2007, **21** (5), 943-9.

115. OLSEN LH, FREDHOLM M, PEDERSEN HD. Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. *J Vet Intern Med*, 1999, **13** (5), 448-56.

116. OLSEN LH, MARTINUSSEN T, PEDERSEN HD. Early echocardiographic predictors of myxomatous mitral valve disease in Dachshunds. *Vet Rec*, 2003, **152** (10), 293-7.

117. OLSEN LH, HÄGGSTRÖM J, PEDERSEN HD. Acquired valvular heart disease. *In: ETTINGER SJ and FELDMAN EC. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 7th ed. Philadelphia, PA, WB Saunders, 2010,*

118. OLSEN LH, MORTENSEN K, MARTINUSSEN T, LARSSON LI, BAANDRUP U, PEDERSEN HD. Increased NADPH-diaphorase activity in canine myxomatous mitral valve leaflets. *J Comp Pathol*, 2003, **129** (2-3), 120-30.

119. ORTON EC, HACKETT TB, MAMA K, BOON JA. Technique and outcome of mitral valve replacement in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 2005, **226** (9), 1508-11, 1500.

120. OUELLET M, BELANGER MC, DIFRUSCIA R, BEAUCHAMP G. Effect of pimobendan on echocardiographic values in dogs with asymptomatic mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 2009, **23** (2), 258-63.

121. OYAMA MA. Neurohormonal activation in canine degenerative mitral valve disease: implications on pathophysiology and treatment. *J Small Anim Pract*, 2009, **50** (Suppl 1), 3-11.

122. OYAMA MA, SISSON DD. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *J Vet Intern Med*, 2004, **18** (6), 831-9.

123. OYAMA MA, CHITTUR SV. Genomic expression patterns of mitral valve tissues from dogs with degenerative mitral valve disease. *Am J Vet Res*, 2006, **67** (8), 1307-18.

124. OYAMA MA, LEVY RJ. Insights into serotonin signaling mechanisms associated with canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 2010, **24** (1), 27-36.

125. PEDERSEN HD. Effects of mild mitral valve insufficiency, sodium intake, and place of blood sampling on the renin-angiotensin system in dogs. *Acta Vet Scand*, 1996, **37** (1), 109-18.

126. PEDERSEN HD. Mitral valve prolapse in the dog: pathogenesis, pathophysiology, diagnosis and comparative aspects of early myxomatous mitral valve disease. Thèse Med. Vet., Copenhagen, 2000, 100p.

127. PEDERSEN HD, MOW T. Hypomagnesemia and mitral valve prolapse in Cavalier King Charles Spaniels. *Zentralbl Veterinarmed A*, 1998, **45** (10), 607-14.

128. PEDERSEN HD, LORENTZEN KA, KRISTENSEN BO. Echocardiographic mitral valve prolapse in Cavalier King Charles Spaniels: epidemiology and prognostic significance for regurgitation. *Vet Rec*, 1999, **144** (12), 315-20.
129. PEDERSEN HD, KRISTENSEN B, NORBY B, LORENTZEN KA. Echocardiographic study of mitral valve prolapse in Dachshunds. *Zentralbl Veterinarmed A*, 1996, **43** (2), 103-10.
130. PEDERSEN HD, OLSEN LH, MOW T, CHRISTENSEN NJ. Neuroendocrine changes in Dachshunds with mitral valve prolapse examined under different study conditions. *Res Vet Sci*, 1999, **66** (1), 11-7.
131. PEDERSEN HD, KOCH J, POULSEN K, JENSEN AL, FLAGSTAD A. Activation of the renin-angiotensin system in dogs with asymptomatic and mildly symptomatic mitral valvular insufficiency. *J Vet Intern Med*, 1995, **9** (5), 328-31.
132. PEDERSEN HD, KRISTENSEN BO, LORENTZEN KA, KOCH J, JENSEN AL, FLAGSTAD A. Mitral valve prolapse in 3-year-old healthy Cavalier King Charles Spaniels. An echocardiographic study. *Can J Vet Res*, 1995, **59** (4), 294-8.
133. PEDERSEN HD, SCHUTT T, SONDERGAARD R, QVORTRUP K, OLSEN LH, KRISTENSEN AT. Decreased plasma concentration of nitric oxide metabolites in dogs with untreated mitral regurgitation. *J Vet Intern Med*, 2003, **17** (2), 178-84.
134. PEDERSEN HD, HÄGGSTRÖM J, FALK T, MOW T, OLSEN LH, IVERSEN L *et al.* Auscultation in mild mitral regurgitation in dogs: observer variation, effects of physical maneuvers, and agreement with color Doppler echocardiography and phonocardiography. *J Vet Intern Med*, 1999, **13** (1), 56-64.
135. PETERS WS, SMITH JA, PREVOLOS A, RABINOV M, BUCKLAND MR, ROSENFELDT FL. Mitral valve replacement via a right mini-thoracotomy in the dog: use of carbon dioxide to reduce intracardiac air. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997, **11** (6), 1067-73.
136. POMPILI MF, STEVENS JH, BURDON TA, SIEGEL LC, PETERS WS, RIBAKOVE GH *et al.* Port-access mitral valve replacement in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, **112** (5), 1268-74.
137. POUCHELON JL, CHETBOUL V. Etude de la fraction de raccourcissement chez 110 chiens insuffisants mitraux par endocardiose. *Rec Med Vet*, 1989, **165** (10), 801-6.
138. POUCHELON JL, JAMET N, GOUNI V, TISSIER R, SERRES F, CARLOS SAMPEDRANO C *et al.* Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases. *J Vet Intern Med*, 2008, **22** (4), 905-14.
139. POUCHELON JL, KING J, MARTIGNONI L, CHETBOUL V, LUGARDON B, ROUSSELOT JF *et al.* The BENCH (BENazepril in Canine Heart disease) Study Group. Long-term tolerability of benazepril in dogs with congestive heart failure. *J Vet Cardiol*, 2004, **6** (1), 7-13.

140. PROSEK R, SISSON DD, OYAMA MA, BIONDO AW, SOLTER PF. Plasma endothelin-1 immunoreactivity in normal dogs and dogs with acquired heart disease. *J Vet Intern Med*, 2004, **18** (6), 840-4.
141. RAGGI P, CALLISTER TQ, LIPPOLIS NJ, RUSSO DJ. Is mitral valve prolapse due to cardiac entrapment in the chest cavity? A CT view. *Chest*, 2000, **117** (3), 636-42.
142. RAJAMANNAN NM, CAPLICE N, ANTHIKAD F, SEBO TJ, ORSZULAK TA, EDWARDS WD *et al.* Cell proliferation in carcinoid valve disease: a mechanism for serotonin effects. *J Heart Valve Dis*, 2001, **10** (6), 827-31.
143. RAY L, MATHIEU M, JESPERS P, HADAD I, MAHMOUDABADY M, PENSIS A *et al.* Early increase in pulmonary vascular reactivity with overexpression of endothelin-1 and vascular endothelial growth factor in canine experimental heart failure. *Exp Physiol*, 2008, **93** (3), 434-42.
144. RAYNAUD S. Epidémiologie de l'endocardiose de la valve mitrale chez le Cavalier King Charles. Etude échocardiographique d'une population française. Thèse Med. Vet., Lyon, 2000, n°3, 52p.
145. RODRIGUEZ-YANEZ M, CASTELLANOS M, BLANCO M, MOSQUERA E, CASTILLO J. Vascular protection in brain ischemia. *Cerebrovasc Dis*, 2006, **21** (Suppl 2), 21-9.
146. SAMPAIO RO, GRINBERG M, LEITE JJ, TARASOUTCHI F, CHALELA WA, IZAKI M *et al.* Effect of enalapril on left ventricular diameters and exercise capacity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with regurgitation secondary to mitral valve prolapse or rheumatic heart disease. *Am J Cardiol*, 2005, **96** (1), 117-21.
147. SCHNEIDER P. Hemodynamically induced heart lesions in the dog after the administration of cardio-active substances. *Exp Pathol*, 1990, **40** (3), 155-68.
148. SCHNEIDER P, GUTTNER J, ECKENFELS A, HEINZEL G, VON NICOLAI H, TRIEB G *et al.* Comparative cardiac toxicity of the i.v. administered benzimidazole pyridazinon derivative Pimobendan and its enantiomers in female Beagle dogs. *Exp Toxicol Pathol*, 1997, **49** (3-4), 217-24.
149. SCHNEIDER P, BAUER M, ECKENFELS A, HOHBACH C, LÜTZEN L, PÜSCHNER HS, R. *et al.* Acute, subacute and chronic toxicity studies of pimobendan in laboratory animals. *Pharmacometrics*, 1992, **43** (6), 561-78.
150. SCRUGGS SM, DISATIAN S, ORTON EC. Serotonin transmembrane transporter is down-regulated in late-stage canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 2010, **12** (3), 163-9.
151. SERFASS P. Etude rétrospective épidémiologique et clinique de la maladie valvulaire myxoïde mitrale chez les races canines de petit format en France (1088 cas ; 1991-2004). Thèse Med. Vet., Alfort, 2005, n°37, 167p.
152. SERFASS P, CHETBOUL V, CARLOS SAMPEDRANO C, NICOLLE A, BENALLOUL T, LAFORGE H *et al.* Retrospective study of 942 small-sized dogs: Prevalence of left apical systolic heart murmur and left-sided heart failure, critical effects of breed and sex. *J Vet Cardiol*, 2006, **8** (1), 11-8.

153. SERRES F, CHETBOUL V, GOUNI V, TISSIER R, SAMPEDRANO CC, POUCHELON JL. Diagnostic value of echo-Doppler and tissue Doppler imaging in dogs with pulmonary arterial hypertension. *J Vet Intern Med*, 2007, **21** (6), 1280-9.
154. SERRES F, CHETBOUL V, TISSIER R, CARLOS SAMPEDRANO C, GOUNI V, NICOLLE AP *et al.* Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: prevalence, survival, and prognostic factors (114 cases, 2001-2006). *J Vet Intern Med*, 2007, **21** (2), 258-64.
155. SERRES F, POUCHELON JL, POUJOL L, LEFEBVRE HP, TRUMEL C, DASTE T *et al.* Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. *J Vet Cardiol*, 2009, **11** (2), 103-21.
156. SERRES FJ, CHETBOUL V, TISSIER R, CARLOS SAMPEDRANO C, GOUNI V, NICOLLE AP *et al.* Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001-2005). *J Am Vet Med Assoc*, 2006, **229** (11), 1772-8.
157. SISSON D. Pathophysiology of heart failure. *In*: ETTINGER SJ and FELDMAN EC. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 7th ed. Philadelphia, PA, WB Saunders, 2010,
158. SISSON D, KITTLESON M. Management of heart failure: principles of treatment, therapeutic strategies, and pharmacology. *In*: FOX PR, SISSON D and MOISE NS. Textbook of canine and feline cardiology. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999, 216-50.
159. SISSON D, KVART C, DARKE P. Acquired valvular heart disease in dogs and cats. *In*: FOX PR, SISSON D and MOISE NS. Textbook of canine and feline cardiology. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999, 536-65.
160. SISSON DD. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2004, **34** (5), 1105-26.
161. SMITH BJ. Canine anatomy. Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkins, 1999, 616p.
162. SMITH PJ, FRENCH AT, VAN ISRAEL N, SMITH SG, SWIFT ST, LEE AJ *et al.* Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract*, 2005, **46** (3), 121-30.
163. STRICKLAND KN. Pathophysiology and therapy of heart failure. *In*: TILLEY LP, SMITH JR FWK, OYAMA MA, *et al.* Manual of canine and feline cardiology. 4th ed. St Louis, MI, Saunders Elsevier, 2008, 288-314.
164. SWENSON L, HÄGGSTRÖM J, KVART C, JUNEJA RK. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles Spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. *J Am Vet Med Assoc*, 1996, **208** (12), 2009-12.

165. TAKASHIMA K, SODA A, TANAKA R, YAMANE Y. Short-term performance of mitral valve replacement with porcine bioprosthetic valves in dogs. *J Vet Med Sci*, 2007, **69** (8), 793-8.
166. TAKASHIMA K, SODA A, TANAKA R, YAMANE Y. Long-term clinical evaluation of mitral valve replacement with porcine bioprosthetic valves in dogs. *J Vet Med Sci*, 2008, **70** (3), 279-83.
167. TAKEMURA N, TODA N, MIYAGAWA Y, ASANO K, TEJIMA K, KANNO N *et al.* Evaluation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations in dogs with mitral valve insufficiency. *J Vet Med Sci*, 2009, **71** (7), 925-9.
168. TARNOW I, OLSEN LH, KVART C, HOGLUND K, MOESGAARD SG, KAMSTRUP TS *et al.* Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *Vet J*, 2009, **180** (2), 195-201.
169. TESSIER-VETZEL D, TISSIER R, CHETBOUL V, CARLOS SAMPEDRANO C, NICOLLE A, BENBARON D *et al.* Diagnostic and prognostic value of endothelin-1 plasma concentrations in dogs with heart and respiratory disorders. *Vet Rec*, 2006, **158** (23), 783-8.
170. THOMAS WP, GABER CE, JACOBS GJ, KAPLAN PM, LOMBARD CW, MOISE NS *et al.* Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *J Vet Intern Med*, 1993, **7** (4), 247-52.
171. THOMASON JD, ROCKWELL JE, FALLAW TK, CALVERT CA. Influence of combined angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone on serum K⁺, Mg²⁺, and Na⁺ concentrations in small dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 2007, **9** (2), 103-8.
172. THRUSFIELD MV, AITKEN CGG, DARKE PGG. Observations on breed and sex in relation to canine heart valve incompetence. *J Small Anim Pract*, 1985, **26** (12), 709-17.
173. TISSIER R, CHETBOUL V, MORAILLON R, NICOLLE A, CARLOS SAMPEDRANO C, ENRIQUEZ B *et al.* Increased mitral valve regurgitation and myocardial hypertrophy in two dogs with long-term pimobendan therapy. *Cardiovasc Toxicol*, 2005, **5** (1), 43-51.
174. TOUTAIN PL, LEFEBVRE HP. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships for angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Vet Pharmacol Ther*, 2004, **27** (6), 515-25.
175. TOUTAIN PL, LEFEBVRE HP, LAROUTE V. New insights on effect of kidney insufficiency on disposition of angiotensin-converting enzyme inhibitors: case of enalapril and benazepril in dogs. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, **292** (3), 1094-103.
176. UEHARA Y, TAKAHASHI M. Quantitative evaluation of the severity of mitral insufficiency in dogs by the color Doppler method. *J Vet Med Sci*, 1996, **58** (3), 249-53.
177. UNGER T, GANTEN D, LANG RE. Effect of converting enzyme inhibitors on tissue converting enzyme and angiotensin II: therapeutic implications. *Am J Cardiol*, 1987, **59** (10), 18D-22D.

178. VILLARET F. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, échocardiographiques et Doppler de l'endocardiose mitrale chez le Cavalier King Charles en Ile-de-France : étude rétrospective de 451 cas. Thèse Med. Vet., Alfort, 2004, n°46, 141p.
179. WAITE P, MCCALLUM CA. Mitral valve prolapse in craniofacial skeletal deformities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1986, **61** (1), 15-8.
180. WARE WA, LUND DD, SUBIETA AR, SCHMID PG. Sympathetic activation in dogs with congestive heart failure caused by chronic mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc*, 1990, **197** (11), 1475-81.
181. WHITE RN, STEPIEN RL, HAMMOND RA, HOLDEN DJ, TORRINGTON AM, MILNER HR *et al.* Mitral valve replacement for the treatment of congenital mitral dysplasia in a Bull Terrier. *J Small Anim Pract*, 1995, **36** (9), 407-10.
182. YANG SS, HAN W, ZHOU HY, DONG G, WANG BC, HUO H *et al.* Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. *Chin Med J (Engl)*, 2008, **121** (1), 38-42.
183. YNARAJA E, CARO A, MONTOYA JA. Effect of treatment with enalapril, furosemide and a low-sodium diet on dogs with mitral regurgitation. *J Appl Anim Res*, 2002, **22** 219-24.
184. ZOGHBI WA, ENRIQUEZ-SARANO M, FOSTER E, GRAYBURN PA, KRAFT CD, LEVINE RA *et al.* Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003, **16** (7), 777-802.
185. ZUCCALA G, ONDER G, MARZETTI E, MONACO MR, CESARI M, COCCHI A *et al.* Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *Eur Heart J*, 2005, **26** (3), 226-33.

ANNEXE :

Article publié

dans le *Journal of Veterinary Internal Medicine*

correspondant à l'étude 1

Effect of Benazepril on Survival and Cardiac Events in Dogs with Asymptomatic Mitral Valve Disease: A Retrospective Study of 141 Cases

J.-L. Pouchelon, N. Jamet, V. Gouni, R. Tissier, F. Serres, C. Carlos Sampedrano, M. Castaignet, H. P. Lefebvre, and V. Chetboul

Background: Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) improve quality of life and extend the life span of dogs with naturally acquired ISACHC class II-III congestive heart failure (CHF). However, their effects on asymptomatic heart disease remain controversial.

Hypothesis: Benazepril (BNZ), an ACEI, could have beneficial effects at the asymptomatic stage of degenerative mitral valve disease (MVD).

Animals: Dogs with ISACHC class Ia MVD and moderate-to-severe mitral regurgitation (MR) assessed by the color Doppler mapping technique at entry (Day 0) were retrospectively included.

Methods: Dogs were assigned to the treated group (BNZ group) if they received BNZ (and no other cardiac medication) from Day 0 or to the untreated group (UT group) if they did not receive any cardioactive treatment until occurrence of CHF.

Results: A total of 141 dogs were included in the study, 66 in the BNZ group (dosage: 0.30 ± 0.13 mg/kg) and 75 in the UT group. In the population ($n = 93$) including all breeds except Cavalier (CKC) and King Charles Spaniels (KC), median survival time to all causes of death in the BNZ group ($n = 34$, 3.3 years) was significantly longer than in the UT group ($n = 59$, 1.9 years) as was time to cardiac event ($P < .05$). Conversely, no effect of the BNZ treatment was observed in the CKC and KC population.

Conclusions and Clinical Relevance: BNZ had beneficial effects in asymptomatic dogs other than CKC and KC affected by MVD with moderate-to-severe MR. Breed distribution should be taken into account for interpretation of clinical trials performed in dogs with cardiac disease.

Key words: Angiotensin-converting enzyme inhibitor; Canine; Doppler; Echocardiography; Regurgitation.

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) represent one of the most commonly used categories of drugs in humans and dogs with cardiac disease. Over the last 10 years, the efficacy and long-term tolerability of ACEIs have been demonstrated in dogs through clinical trials involving large numbers of animals.

Several prospective, double-blinded, multicenter, and randomized studies have shown that ACEIs improve quality of life, increase exercise tolerance, and extend life expectancy in dogs with naturally acquired congestive heart failure (CHF) because of degenerative mitral valve disease (MVD) and dilated cardiomyopathy, which are the 2 most common causes of canine CHF^{1–6} (see Lefebvre et al⁷ for review). However, very few studies have focused on the effects of ACEIs on patients with asymptomatic heart disease.^{8–12} One of the most documented and agreed upon aspects of ACEIs obtained from these studies is their short- and long-term tolerability in

asymptomatic canine MVD. For example, Atkins et al⁸ demonstrated that long-term (up to 26 months) administration of enalapril to dogs with severe compensated mitral regurgitation (MR) did not have any adverse effects on renal function. In this multicenter, prospective, randomized, controlled study, no differences were observed between the enalapril and placebo groups with regard to serum creatinine and urea nitrogen concentrations at any time, and also with regard to change from baseline concentration or the proportion of dogs that had a $\geq 35\%$ increase in serum creatinine or urea nitrogen concentrations.⁸

Similarly, another prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial (Scandinavian Veterinary Enalapril Prevention, or SVEP, trial),¹⁰ which was conducted over a 4.5-year period, demonstrated that long-term treatment with enalapril in asymptomatic Cavalier (CKC) and King Charles Spaniels (KC) with MVD was well tolerated.

However, unlike tolerability, conflicting results have been obtained regarding ACEIs efficacy on asymptomatic canine MVD. In the SVEP trial,¹⁰ the number of CKC developing CHF was similar in the treatment and placebo group, and treatment with enalapril did not delay the onset of CHF regardless of whether or not cardiomegaly was present at initiation of the study. Conversely, the follow-up of dogs recruited from the VETPROOF study (Veterinary Enalapril Trial to Prove Reduction in Onset of heart Failure) demonstrated that chronic enalapril therapy was effective in delaying the onset of CHF and had a benefit on the combined endpoint of CHF–all-cause death.⁹

Benazepril (BNZ) is an ACEI whose effective metabolite benazeprilat is cleared by both renal (45%) and

From the Unité de Cardiologie d'Alfort (Pouchelon, Jamet, Gouni, Serres, Carlos Sampedrano, Castaignet, Chetboul), UMR INSERM U841 (Pouchelon, Gouni, Tissier, Carlos Sampedrano, Chetboul), Unité de Pharmacie-Toxicologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort, cedex, France (Tissier); and the UMR181 Physiopathologie et Toxicologie Expérimentales, INRA, ENVT, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Toulouse, cedex, France (Lefebvre).

Corresponding author: Valérie Chetboul, DVM, PhD, Dipl. EC-VIM-CA (Cardiology), Unité de Cardiologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 7 avenue du Général de Gaulle, 94 704 Maisons-Alfort, cedex, France; e-mail: vchetboul@vet-alfort.fr.

Submitted October 10, 2007; Revised January 14, 2008; Accepted February 22, 2008.

Copyright © 2008 by the American College of Veterinary Internal Medicine

10.1111/j.1939-1676.2008.0105.x

hepatic (55%) routes.^{7,13} Benazeprilat has been shown to potentially inhibit canine ACE activity with an IC50 value, ie, the free plasma concentration required to produce 50% of the total inhibition, 1.4- and 4-fold lower than that of ramiprilat and enalaprilat, respectively.^{7,13} BNZ has been demonstrated to improve quality of life and extend the life span of dogs with naturally acquired ISACHC II-III HF class with good tolerability.^{3,4} However, its efficacy to delay the onset of CHF and to increase survival time of dogs with asymptomatic MVD remains unknown.

The aims of the present study were therefore (1) to retrospectively determine the effect of BNZ as a monotherapy on survival of asymptomatic dogs from various breeds affected by MVD with moderate-to-severe MR, and (2) to analyze the ability of BNZ to postpone cardiac events, including CHF and cardiac death, in the same canine population.

Materials and Methods

Animals

The case records of asymptomatic small-breed dogs (body weight ≤ 13 kg) subjected to echocardiographic and Doppler examinations leading to the diagnosis of MVD between 1995 and 2006 at the Cardiology Unit of Alfort were reviewed retrospectively.

The diagnosis of MVD was established by experienced cardiologists (Dipl. ECVIM, resident, or practitioner with at least 3 years of experience with echocardiography at our unit: V.C., V.G., F.S., C.C.S., M.C.) and was based on the following signs: (1) left systolic apical heart murmur of late appearance (age > 1 year old), (2) no history of known infectious disease, and (3) echocardiographic and Doppler signs of MVD, including irregular and thickened mitral valve leaflets observed on the right parasternal 4-chamber view and a color-flow jet of systolic mitral insufficiency in the left atrium on the left parasternal 4-chamber view.

The inclusion criteria were as follows: (1) left atrial diameter within the reference range by a 2-dimensional (2D) method (ie, left atrium/aorta ratio [LA/Ao] ≤ 1.2 ¹⁴), which corresponds to ISACHC stage Ia (ISACHC)¹⁵; (2) moderate or severe MR assessed by the color mapping method^{16,17} (ie, maximal area of the regurgitant jet signal/left atrial area ratio [ARJ/LAA] between 20 and 70% or $> 70\%$, respectively); (3) dogs either treated from the time of the initial echo-Doppler examination (Day 0) with BNZ (BNZ group) or left untreated (untreated group, UT group); (4) dogs with a follow-up available from Day 0 for morbidity-mortality Kaplan-Meier analysis.

Information obtained from the medical records included signalment (breed, sex, and age), heart murmur grade, and main echo-Doppler findings at Day 0.

Exclusion Criteria. The exclusion criteria were dogs with eccentric MR or with mitral regurgitant jets that did not last throughout systole, dogs with other heart diseases, dogs with known extracardiac diseases (eg, cancer, diabetes mellitus, hyperadrenocorticism, hypoadrenocorticism, epilepsy), dogs already receiving cardioactive treatment at Day 0 and within the month before, and dogs treated from Day 0 with the combination of BNZ and any other cardiac medication.

Follow-Up. Entry time into the study was considered as the time of the first echocardiographic examination confirming the MVD diagnosis with the above inclusion criteria (Day 0). The follow-up evaluation, including the status at the time of the last available information (survivor or nonsurvivor; occurrence or not of cardiac events), was retrospectively assessed. One investigator (N.J.) was responsible for calling each owner at the time of the retrospective

recording to obtain maximum details about the outcome of their animals. The cause of death was recorded as either related (ie, CHF, sudden death) or unrelated to the heart disease. Cardiac events included cardiac death and signs of CHF such as cough and dyspnea because of pulmonary edema with associated cardiomegaly confirmed by thoracic radiographs. The diagnosis of CHF was accepted only when the data from the case history, physical examination, and thoracic radiographs were available. The whole canine population, including dogs from all breeds, was first studied, and then 2 distinct subpopulations were analyzed: (1) a population (CKC-KC population) including only CKC and KC and (2) a population including dogs from all breeds except CKC and KC (other breed or OB population). The subgroup analysis of CKC and KC dogs was justified from the known faster progression of CHF in these breeds compared with other breeds in addition to the fact that only CKC dogs were studied in the SVEP trial.¹⁰ For each of these 3 populations, the effects of therapy on death from all causes, cardiac death, and cardiac events were studied.

Echocardiographic and Doppler Examinations

Echocardiographic and Doppler examinations were carried out in standing awake animals with continuous ECG monitoring with ultrasound units^{a,b} equipped with 7.5–10 MHz, 5–7.5 MHz, and 2–5 MHz transducers, as previously described and validated at our unit.¹⁸

Echocardiography. Ventricular measurements were taken from the right parasternal location with the 2D-guided M-mode¹⁹ and the fractional shortening (FS%) was then calculated. The aortic and left atrial diameters were measured by a 2D method as previously described and LA/Ao was calculated.¹⁴

Doppler Examination. The left apical 4-chamber view was used to assess MR semiquantitatively by measuring the size of the systolic color-flow jet originating from the mitral valve and spreading into the LA. At the time of examination, the images were carefully analyzed frame by frame to compute the ARJ as previously described.^{17,20} The LAA was measured by computerized planimetry in the same frame in which the maximal ARJ had been determined. The ARJ/LAA ratio then was calculated. Doppler-derived evidence of systolic and diastolic pulmonary arterial hypertension (PAH) was obtained as previously described.²¹ A color flow Doppler examination was used to identify diastolic pulmonic and tricuspid regurgitant flows, which then were quantitatively assessed by continuous-wave Doppler examination. A telediastolic peak pulmonic insufficiency velocity ≥ 2 m/s and peak tricuspid insufficiency velocity ≥ 2.5 m/s were considered indicative of diastolic and systolic PAH. The modified Bernoulli equation ($\Delta P = 4 \times \text{velocity}^2$) was applied to the maximal velocity of telediastolic pulmonic and tricuspid insufficiency to calculate the diastolic and systolic gradients across the pulmonic and tricuspid valves, respectively. Systolic pulmonary arterial pressure then was calculated by adding the estimated right atrial pressure to the systolic RV-to-RA pressure gradient. The estimated right atrial pressure was 5 mmHg in patients with a nondilated right atrium, 10 mmHg in those with an enlarged right atrium but no right-sided HF, and 15 mmHg in those with right-sided HF.²²

Statistical Analysis

Data are expressed as mean \pm standard deviation. Basic statistical analyses were performed by the statistical software StatView,^c and for survival analyses (log rank test and Cox proportional hazards) SAS^d was used. Age, body weight, and echo-Doppler variables (LA/Ao, ARJ/LAA, FS%, pulmonary arterial pressure) in the BNZ and UT groups at Day 0 were compared by means of an unpaired Student *t*-test. The same test was used to compare the dosage of BNZ used in BNZ groups from the OB and CKC-KC populations.

Table 1. Epidemiological characteristics of the study population at Day 0.

	All Breeds (n = 141)		Cavalier King Charles and King Charles Spaniels (n = 48)		Other Canine Breeds (n = 93)	
	Treated (n = 66)	Untreated (n = 75)	Treated (n = 32)	Untreated (n = 16)	Treated (n = 34)	Untreated (n = 59)
Sex (% and n/group)						
Male	63.6% (42/66)	62.7% (47/75)	65.6% (21/32)	50.0% (8/16)	61.8% (21/34)	66.1% (39/59)
Female	36.4% (24/66)	37.3% (28/75)	34.4% (11/32)	50.0% (8/16)	38.2% (13/34)	33.9% (20/59)
Age						
Mean \pm SD (years)	8.6 \pm 3.4*	10.0 \pm 3.2	6.2 \pm 2.3	5.7 \pm 2.6	10.8 \pm 2.6	11.2 \pm 2.2
Minimum–maximum (years)	1.5–16	2–14	1.5–10	2–11	6–16	3.5–14
Body weight						
Mean \pm SD (kg)	8.0 \pm 2.5	8.4 \pm 2.8	9.6 \pm 1.7	9.0 \pm 2.0	6.8 \pm 2.5*	8.2 \pm 3.0
Minimum–maximum (kg)	2.8–13	2.6–13	6.5–13	6.0–12.5	2.8–12	2.6–13

* $P < .05$ versus the untreated group.

n, number of dogs; treated, dogs received benazepril but no other cardioactive drug; untreated, no cardioactive drug used.

Heart murmur grades in the BNZ and UT groups at Day 0 were compared using a Mann-Whitney test. The prevalence of males and females between BNZ and the UT groups from each population was compared using a χ^2 test. The same test was used to compare the prevalence of dogs with moderate or severe MR between the BNZ and UT groups of each population. Survival analyses were performed considering as events either all death causes, cardiac deaths, or cardiac events as previously defined. Median survival times or median time to cardiac events was calculated for each group (BNZ and UT groups) and compared using the Kaplan-Meier method and log rank test followed by the Cox proportional hazards model.^d Dogs without further follow-up after a known time were censored from that time. Dogs that died as a result of noncardiac diseases were censored at the date of death from the Kaplan-Meier analysis of both cardiac death and cardiac events. The selected level of significance was $P < .05$.

Results

A total of 141 dogs were enrolled in the study (66 in the BNZ group and 75 in the UT group). The daily oral dosage of BNZ was 0.30 ± 0.13 mg/kg (range, 0.10–0.59 mg/kg) and was comparable between BNZ groups from the OB (0.32 ± 0.12 mg/kg; range, 0.10–0.59 mg/kg) and CKC-KC populations (0.27 ± 0.14 mg/kg; range, 0.10–0.58 mg/kg). The median follow-up duration was 1.8 years for the overall study (ie, 2.2 and 1.4 years in the BNZ and UT groups, respectively). In the OB population, the median follow-up duration was 1.4 years (ie, 2.2 and 1.3 years in the BNZ and UT groups, respectively). Lastly, in the CKC-KC population, the median follow-up duration was 2.2 years (ie, 2.2 and 1.9 years in the BNZ and UT groups, respectively).

Epidemiologic Characteristics of the Canine Populations at Day 0

The main epidemiologic characteristics of the 3 canine populations (whole study population, OB, and CKC-KC populations) are presented in Table 1. As expected, the recruited dogs mainly consisted of male (n = 89, 63%), aged adult dogs (9.4 ± 3.4 years; range, 1.5–16.0 years). The proportion of males and females was similar in the

BNZ and UT groups for all 3 populations (whole, OB, and CKC-KC populations).

The whole population was composed of 48 CKC and KC (32 treated with BNZ and 16 untreated) and 93 dogs from other canine breeds (34 treated with BNZ and 59 untreated), including 24 Poodles, 12 Yorkshire Terriers, 8 Dachshunds, 4 Bichons, 4 Shih-tzus, 3 Pekingese, 3 Cocker Spaniels, 3 Tibetan Terriers, 2 Cairn Terriers, 20 cross breeds, and 10 other small-breed dogs, ie, Pinscher, West Highland White Terrier, Fox Terrier, Whippet, Shiba Inu, Vastgotaspel, Brittany Spaniel, Belgian Griffon, Butterfly Spaniel, Chinese crested dog (n = 1 for each). The CKC-KC population included mostly CKC (42/48, 87.5%), which was also the most commonly represented breed in the whole population (29.8%). Most of the CKC (30/42, 71.4%) were treated with BNZ after Day 0, representing 45.5% of all treated dogs in the study (versus only 16% of the untreated). This unequal proportion of CKC between the 2 groups explains why treated dogs from the whole study population were significantly younger ($P < .05$) than untreated dogs, whereas treated and untreated dogs from the OB population were age-matched.

Clinical and Echo-Doppler Characteristics at Day 0

The main clinical and echo-Doppler characteristics are shown in Table 2. Heart murmur grade was significantly higher in the BNZ than in the UT group ($P < .05$) in both the whole and CKC-KC populations. In these 2 populations, the proportion of dogs with severe MR (ARJ/LAA > 70%) was significantly higher in the BNZ than in the UT group ($P < .05$) and the ARJ/LAA value was also significantly higher ($P < .01$). The latter difference was also observed in the OB population ($P < .05$), although the proportion of dogs with severe MR was comparable in both groups. No statistical difference between treated and untreated dogs was observed with regard to LA/Ao and FS% for the 3 populations. Lastly, *chordae tendinae* rupture, mitral valve prolapse, and PAH were detected with an overall prevalence

Table 2. Main clinical and echo-Doppler characteristics of the study population at Day 0 (n = 141).

	All Breeds (n = 141)		Cavalier King Charles and King Charles Spaniels (n = 48)		Other Breeds (n = 93)	
	Treated (n = 66)	Untreated (n = 75)	Treated (n = 32)	Untreated (n = 16)	Treated (n = 34)	Untreated (n = 59)
Heart murmur grade	3.5 ± 0.8* [2–5]	3.1 ± 0.9 [2–5]	3.4 ± 0.8* [2–5]	2.8 ± 0.8 [2–4]	3.5 ± 0.7 [2–5]	3.2 ± 0.9 [2–5]
Echocardiography						
Left atrium/aorta ratio	0.90 ± 0.14 [0.62–1.16]	0.90 ± 0.11 [0.68–1.19]	0.87 ± 0.13 [0.63–1.10]	0.82 ± 0.07 [0.71–0.91]	0.93 ± 0.17 [0.62–1.16]	0.92 ± 0.11 [0.68–1.19]
Fractional shortening (%)	43 ± 7 [30–67]	42 ± 7 [28–57]	41 ± 5 [32–50]	40 ± 5 [29–49]	44 ± 9 [30–67]	43 ± 8 [28–57]
Chordae tendinae rupture (n)	6.1% (4/66)	2.7% (2/75)	3.1% (1/32)	0.0% (0/16)	8.8% (3/34)	3.4% (2/59)
Mitral valve prolapse (n)	4.6% (3/66)	5.3% (4/75)	6.2% (2/32)	0.0% (0/16)	3.0% (1/34)	6.8% (4/59)
Doppler examination						
ARJ/LAA (%)	72.8 ± 25.2** [21–100]	54.4 ± 27.2 [20–100]	74.5 ± 22.0** [28–100]	48.3 ± 22.6 [20–100]	71.3 ± 27.9* [21–100]	56.1 ± 28.2 [20–100]
Moderate MR (20% ≤ ARJ/ LAA ≤ 70%) (n)	42.4% (28/66)**	70.7% (53/75)	34.4% (11/32)*	75.0% (12/16)	50.0% (17/34)	69.5% (41/59)
Severe MR (ARJ/ LAA > 70%) (n)	57.6% (38/66)**	29.3% (22/75)	65.6% (21/32)*	25.0% (4/16)	50.0% (17/34)	30.5% (18/59)
Pulmonary arterial hypertension (PAH)						
Dogs with Doppler evidence of systolic PAH (n)	10.6% (7/66)	9.3% (7/75)	9.4% (3/32)	6.3% (1/16)	11.8% (4/34)	10.2% (6/59)
Systolic pulmonary arterial pressure of hypertensive dogs (mmHg)	54.0 ± 26.3 [30–95]	43.9 ± 19.4 [30–86]	75.7 ± 26.1 [46–95]	44.0 —	37.7 ± 10.6 [30–53]	43.8 ± 21.2 [30–86]

Variables values are presented as mean ± SD and minimum-maximum.

*P < .05 versus the untreated group.

**P < .01 versus the untreated group

ARJ/LAA ratio, maximal mitral regurgitant jet area/left atrial area ratio; MR, mitral regurgitation; n, number of dogs.

of 4.3% (6/141), 5% (7/141), and 10% (14/141), respectively.

Effect of Therapy on Survival and Cardiac Events

Table 3 shows the number of dogs that were still alive and followed up at several time intervals. Out of the 141 dogs enrolled in the study, 91 (64.5%) were still alive at the end of their follow-up, whereas 50 (35.5%) died either from noncardiac-related causes (35/50, 70%) or for reasons related to the heart disease (ie, sudden death

or CHF [15/50, 30%]). Only 5 sudden deaths (10% of all-cause deaths) were recorded, and all of them were observed in dogs belonging to the UT group. The 5 owners confirmed an absence of clinical signs before death, and four of these animals were examined by a veterinarian within the previous months (mean time between veterinary examination and death, 4.5 months); no abnormality other than the systolic heart murmur related to MVD was detected. Noncardiac-related causes of death included cancer (n = 14), renal insufficiency (n = 7), neurological diseases (n = 4), surgery (for intestinal ob-

Table 3. Number of dogs still alive and followed up in the Kaplan-Meier studies at different time points.

Time of Follow-Up (Years)	All Breeds (n = 141)		Cavalier King Charles and King Charles Spaniels (n = 48)		Other Canine Breeds (n = 93)	
	Treated (n = 66)	Untreated (n = 75)	Treated (n = 32)	Untreated (n = 16)	Treated (n = 34)	Untreated (n = 59)
0	66	75	32	16	34	59
0.5	62	66	31	16	31	50
1	52	53	27	14	25	39
1.5	43	37	23	12	20	25
2	37	22	19	7	18	15
2.5	28	14	15	7	13	7
>3	16	11	9	6	7	5

n, number of dogs; treated, dogs received benazepril but no other cardioactive drug; untreated, no cardioactive drug used.

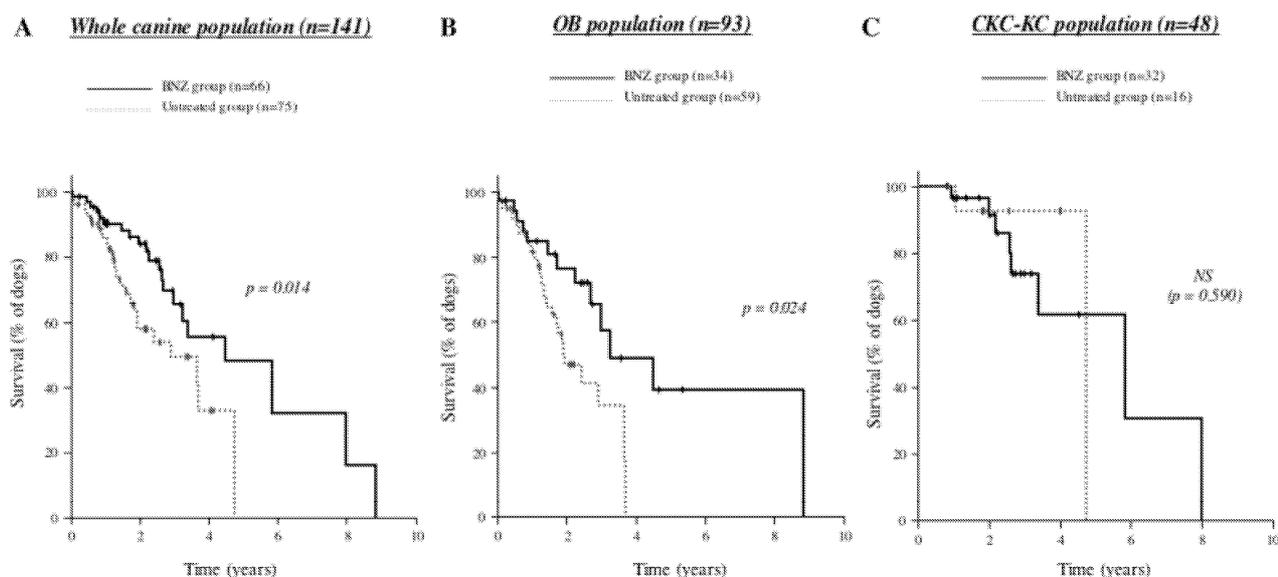


Fig. 1. Death from all causes. Kaplan-Meier survival curves of dogs treated with benazepril (solid line) or untreated (dotted line) after the initial diagnosis of ISACHC class Ia mitral valve disease and moderate-to-severe mitral regurgitation in the whole study population (A, $n = 141$), in the OB population (B, $n = 93$), and in the CKC-KC population (C, $n = 48$). CKC-KC population, population including Cavalier King Charles and King Charles Spaniels only; OB population, population including dogs from breeds other than Cavalier King Charles and King Charles Spaniels. P values calculated by log rank test. NS, not significant.

struction, perineal hernia, pyometra; $n = 3$), diabetes mellitus ($n = 1$), trauma ($n = 1$), and euthanasia because of age-related problems (severe arthrosis, blindness, or urinary incontinence; $n = 5$) in animals of advanced age (≥ 13 years).

With regard to death from all causes in the whole study population (Fig 1A, Table 4), the survival time in the BNZ group was significantly longer ($P = .014$) than in the UT group, with a relative risk of 0.48. Similar results were obtained in the OB population (Fig 1B, Table 4), with a relative risk of 0.44 and $P = .024$. Conversely (Fig 1C, Table 4), in the CKC-KC population, there was no difference in survival between the BNZ and UT groups ($P = .59$).

Similar results regarding cardiac death were obtained in the OB population, with a significantly higher survival rate ($P = .041$) in the BNZ group than in the UT group with a relative risk of 0.13 (Fig 2, Table 4). Median survival could not be calculated for that analysis because only 1 dog died from heart disease in the BNZ group. Unlike the OB population, no statistical difference regarding cardiac death was observed between the BNZ and UT groups for the whole population ($P = .1$), with a relative risk of 0.41. For cardiac death in the CKC-KC population, there was no difference between the BNZ and UT groups ($P = .93$).

Of the 141 dogs, all of which were asymptomatic at Day 0, 24 (17%) developed CHF during the study period and 11 of these (45.8%) were still alive at the end of the study period.

No differences in the time to onset of CHF were found between the BNZ and UT groups in the whole study population or in the OB and CKC populations. Because the number of cases developing CHF was relatively low

($n = 24$), we considered the end-point “cardiac event,” which takes into account the time to onset of CHF or cardiac death if the latter was not preceded by CHF (ie, sudden death). Cardiac events were therefore 24 CHF and 5 sudden deaths. No significant difference in the time to cardiac events was found between BNZ and UT groups in the whole population ($P = .19$), with a relative risk of 0.61 (Fig 3A, Table 4). Conversely, in the OB population, the time to cardiac event was significantly longer ($P = .047$) in the BNZ group than in the UT group, with a relative risk of 0.28 (Fig 3B, Table 4). At Day 0 + 1.5 years (Fig 3), 100% of dogs from the BNZ group were still alive and asymptomatic (ISACHC I), whereas 25% of the untreated dogs had undergone at least 1 cardiac event by this time. There were no differences ($P = .86$) in time to cardiac event between the BNZ and UT groups in the CKC-KC population (Fig 3C, Table 4).

The effect of baseline covariates was studied by the Cox proportional hazards model using the whole population and all-cause death as the endpoint (Table 5). For all variables, the risk ratio was < 1 , suggesting a beneficial effect of BNZ in delaying the time to death regardless of baseline variables. However, differences were significant ($P < .05$) only for certain subgroups, namely heart murmurs of grade > 3 and ARJ/LAA $> 50\%$.

Discussion

The results of this retrospective study show that BNZ had beneficial effects in asymptomatic dogs other than CKC and KC affected by MVD with moderate-to-severe MR. These beneficial effects included decreased risk of both death from all causes and cardiac death and

Table 4. Survival data for dogs with an initial diagnosis of ISACHC class 1a mitral valve disease and moderate-to-severe mitral regurgitation treated with benazepril (treated group) or no cardiac medication (untreated group).

Endpoint and Subgroup of Dogs	Median (Interquartile Range) Time to Event (Years) and Number of Dogs			Cox Proportional Hazards Model			
	Treated	Untreated		Risk Ratio Treated/Untreated	95% Confidence Interval	P Value (Log Rank Test)	
Death from all causes							
Whole population	4.5 (2.6–8.0)	66	2.9 (1.3–4.8)	75	0.48	0.26–0.87	.014
Other breeds (not CKC or KC)	3.3 (2.3–8.9)	34	1.9 (1.2–3.7)	59	0.44	0.22–0.92	.024
CKC and KC	5.8 (2.8–8.0)	32	4.8 (4.8–4.8)	16	1.55	0.31–7.8	.590
Cardiac death							
Whole population	NA (5.8–NA)	66	4.8 (3.7–4.8)	75	0.41	0.13–1.2	.100
Other breeds (not CKC or KC)	NA	34	3.7 (3.7–3.7)	59	0.13	0.014–1.2	.041
CKC and KC	5.8 (5.8–NA)	32	4.8 (4.8–4.8)	16	0.93	0.17–5.1	.930
Cardiac event							
Whole population	6.4 (3.0–NA)	66	4.8 (2.0–4.8)	75	0.61	0.29–1.3	.190
Other breeds (not CKC or KC)	6.4 (3.3–6.4)	34	3.7 (3.7–3.7)	59	0.28	0.075–1.1	.047
CKC and KC	3.6 (2.2–NA)	32	4.8 (2.0–4.8)	16	1.1	0.34–3.6	.860

CKC, Cavalier King Charles; KC, King Charles; NA, not available; CHF, congestive heart failure. Bold numerals correspond to statistically significant variables.

also decreased risk of cardiac events. In OB dogs treated with BNZ, the median time to reach decompensation or cardiac death was delayed by a factor of 1.7 as compared with the UT group (6.4 versus 3.7 years, respectively). In other words, this suggests that BNZ increases quality of life in dogs with ISACHC class I MVD because it contributes to significantly prolong the asymptomatic period.

To the best of our knowledge, this study is the first to focus on the efficacy of BNZ to delay the onset of CHF and increase survival time of dogs with asymptomatic MVD. So far, most data regarding this drug have been

obtained from dogs with CHF. In a large, multicentric, well-controlled clinical trial involving dogs with ISACHC class II and III CHF caused by either MVD or dilated cardiomyopathy (BENCH study),³ the efficacy of BNZ on both quality of life and life expectancy was demonstrated. BNZ, given alone or in combination with other drugs (eg, diuretics, digoxin, anti-arrhythmic drugs), increased survival times by a factor of 2.7 in comparison with the placebo group with mean survival times of 428 and 158 days, respectively. In the BENCH study, the long-term tolerability of BNZ in dogs with ISACHC class II and III CHF was also demonstrated, without any

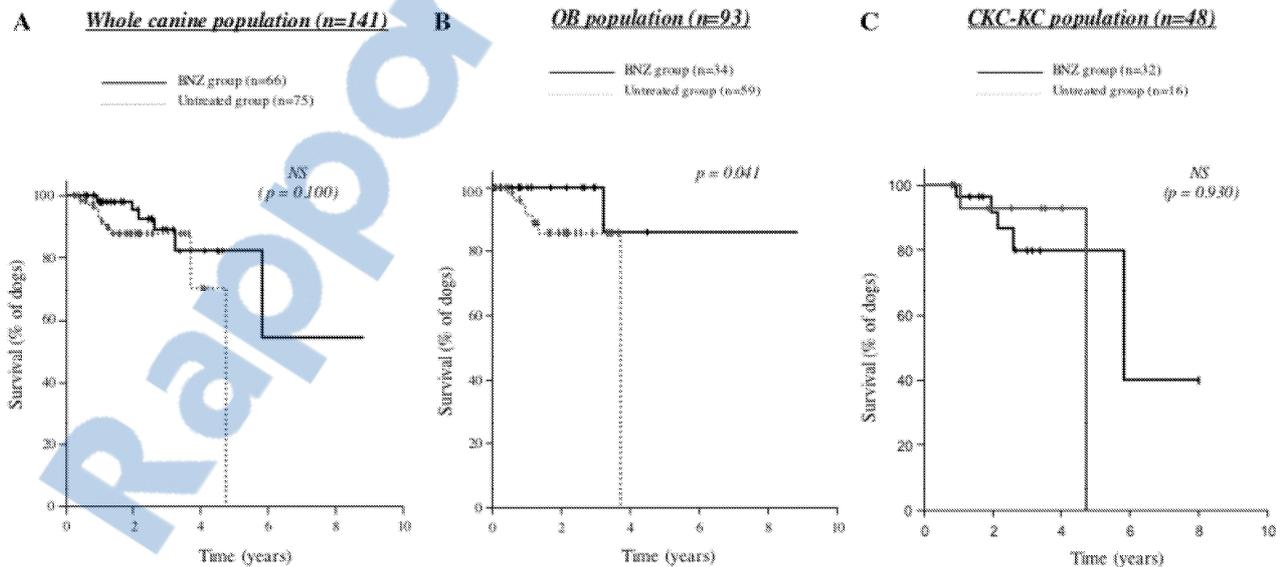


Fig. 2. Cardiac death. Kaplan-Meier survival curves of dogs treated with benazepril (solid line) or untreated (dotted line) after the initial diagnosis of ISACHC class 1a mitral valve disease and moderate-to-severe mitral regurgitation in the whole study population (A, n = 141), in the OB population (B, n = 93), and in the CKC-KC population (C, n = 48). CKC-KC population, population including Cavalier King Charles and King Charles Spaniels only; OB population, population including dogs from breeds other than Cavalier King Charles and King Charles Spaniels. P values calculated by log rank test. NS, not significant.

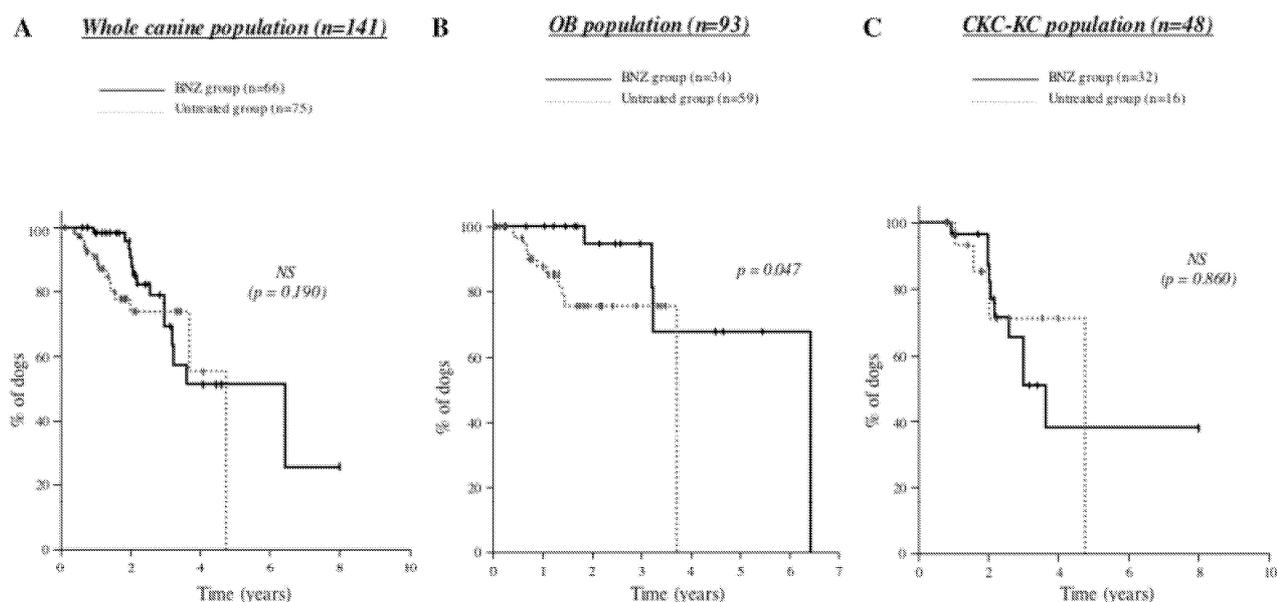


Fig. 3. Time to cardiac events (cardiac death and congestive heart failure). Kaplan-Meier curves of dogs treated with benazepril (solid line) or untreated (dotted line) after the initial diagnosis of ISACHC class Ia mitral valve disease and moderate-to-severe mitral regurgitation, in the whole study population (**A**, $n = 141$), in the OB population (**B**, $n = 93$), and in the CKC-KC population (**C**, $n = 48$). CKC-KC population, population including Cavalier King Charles and King Charles Spaniels only; OB population, population including dogs from breeds other than Cavalier King Charles and King Charles Spaniels. P values calculated by log rank test. NS, not significant.

significant deleterious effects of BNZ on serum potassium concentration or renal or hepatic function.^{3,4} Moreover, in contrast to humans, BNZ pharmacokinetics and pharmacodynamics are not altered in dogs with renal impairment.^{23,24} The good tolerance of BNZ was also recently demonstrated in asymptomatic dogs affected by mild MVD (ISACHC class Ia) in a prospective, randomized, and blinded study performed by our group.¹² Administration of BNZ to those dogs for more than 1 year did not lead to any alteration of renal function as assessed by plasma creatinine and urea concentrations and glomerular filtration rate, and did not lead to any adverse cardiac effects. Additionally, in contrast to pimobendan, long-term treatment with BNZ was not associated with any worsening of the valvular disease confirmed by echo-Doppler examination.¹² However, in this last study,¹² the absence of a placebo group precluded a definitive conclusion regarding the potential beneficial effect of BNZ in delaying natural disease progression. Thus, to our knowledge, whether or not asymptomatic dogs affected by MVD would benefit from early BNZ treatment has not been demonstrated before the present report.

The clinical outcome of MVD-affected dogs without overt clinical signs is still poorly defined, and criteria for identification of dogs in HF class I that are at a higher risk of early decompensation still have not been determined. However, several recent studies have demonstrated that ISACHC class I MVD is a very heterogeneous stage and may include more severely affected animals than clinically suspected and previously supposed.^{20,25,26} For example, in 1 study performed on dogs with MVD and *chordae tendinae* rupture,²⁵ although

most animals presented with moderate to severe signs of HF (75% were in ISACHC class II or III), *chordae tendinae* rupture was also identified in numerous asymptomatic dogs. All of these dogs were characterized by marked MR (ARJ/LAA > 50%), and several of them (7%) had normal LA/Ao ratio (ISACHC class Ia). Similarly, in the present study, 4% of the recruited dogs had echocardiographic signs of *chordae tendinae* rupture. In another study performed by our group in dogs with

Table 5. Cox proportional hazards model analysis of the effect of baseline covariates on survival time for dogs with an initial diagnosis of ISACHC class Ia mitral valve disease and moderate-to-severe mitral regurgitation treated with benazepril (treated) or no cardiac medication (untreated).

Endpoint and Subgroup of Dogs	Risk Ratio Treated/Untreated	95% Confidence Interval	P Value
Heart murmur			
Grade ≤ 3	0.68	0.28–1.6	.38
Grade > 3	0.38	0.15–0.96	.041
Fractional shortening (%)			
≤ 50	0.57	0.30–1.1	.094
> 50	0.21	0.026–1.7	.14
Maximal area of the regurgitant jet signal/left atrial area ratio (%)			
≤ 50	0.22	0.049–1.00	.051
> 50	0.44	0.21–0.91	.027

The population tested was the whole dog population and the endpoint was all cause death. Bold numerals correspond to statistically significant variables.

MVD, out of the 86 animals diagnosed with Doppler-derived evidence of PAH, 25 were recruited from a population of 450 dogs with asymptomatic MVD (thus representing 6% of all the dogs in ISACHC class I), and again, all of them showed moderate to severe MR as confirmed by ARJ/LAA.²⁶ Similarly, in the present study, 10% of the recruited dogs had Doppler-derived evidence of PAH. Lastly, in 1 study dedicated to the quantification of MR in dogs with MVD by the PISA method,²⁰ dogs without clinical signs had a wide range of regurgitation fractions (0.6–77.6%) and approximately one third of them had a regurgitation fraction > 50%. This dispersion of regurgitation fraction values at the asymptomatic stage is well known in humans with MR.^{27,28} Thus, use of the PISA method is now routinely recommended at this stage for the quantitative grading of mitral valve incompetence, which has been shown to be a powerful predictor of the clinical outcome of asymptomatic MR together with the echo-Doppler evaluation of cardiac adaptation to the volume overload and of pulmonary pressure.^{27–30} In humans, conventional echo-Doppler examination therefore has much improved the definition of high-risk patients that might benefit from early medical or surgical treatment.^{27–33} For example, ACEI therapy has been shown to have some beneficial effects on MR in asymptomatic human patients with moderate to severe MR.^{34,35} Similarly, the recent prospective study by Atkins et al⁹ demonstrated a benefit (ie, increased time to CHF–all-cause death and delayed onset of CHF) of early treatment with enalapril. Although in the latter study MR was not assessed using a Doppler method, we can hypothesize that all the recruited dogs had severe (although compensated) MR, because left atrial enlargement on M-mode or 2D echocardiography was one of the inclusion criteria.⁹ Interestingly, in the SVEP trial, although MR severity was not assessed (because dogs were evaluated at entry only by physical examination, ECG, and thoracic radiographs), CKC with an initial heart murmur of moderate intensity showed a markedly shorter time to CHF than in dogs with low-intensity murmurs.¹⁰ This may also be related to MR severity because a significant correlation has been demonstrated in the CKC breed between heart murmur grade and MR severity as assessed by ARJ/LAA.³⁶ All of these data obtained from both dogs and humans in the asymptomatic stage led us to include only dogs in the present study for which MR severity had been assessed and in which MR was moderate to severe. Dogs with mild MR characterized by an ARJ/LAA < 20% as well as dogs with mitral regurgitant jets that did not last throughout systole were not enrolled in the protocol. Similarly, dogs with eccentric mitral regurgitant jets were not included in the study because eccentric wall-impinging jets have been demonstrated to appear significantly smaller than centrally directed jets of similar hemodynamic severity, thus leading to an underestimation of MR severity.²⁰ Whether or not all the latter animals also would benefit from early BNZ treatment remains unknown.

In the present study, 3 separate canine populations were studied (ie, the whole study population including

dogs from all breeds, the CKC-KC population including only CKC and KC, and the OB population including dogs from all breeds except CKC and KC). This separate analysis was conducted because the CKC breed is considered to have an accelerated form of the disease compared with MVD in other small breed dogs, with a higher prevalence and earlier onset of disease.^{37,38} In addition, only CKC dogs were studied in the SVEP study.¹⁰ As in the SVEP trial, BNZ treatment in the present study did not delay the onset of cardiac events and did not prolong survival in the CKC-KC population with regards to death from all causes and cardiac death, whereas such an effect was observed in the OB population. However, in this CKC-KC population, ARJ/LAA was 1.5-fold higher in the BNZ group than in the UT group ($P < .01$), and two thirds of the BNZ treated dogs (versus only a quarter of the UT group) showed severe MR characterized by ARJ/LAA > 70%. It may therefore be hypothesized that a substantially longer survival time would have been observed in the BNZ group from the CKC-KC population if the BNZ and UT groups had been comparable for MR severity at baseline.

The results obtained in the present study for the OB population, characterized by age-matched BNZ and UT groups, were relatively similar to those recently published by Atkins et al,⁹ with however a better cardiac benefit (2.7 years of cardiac event-free benefit versus 5.1 months of CHF-free benefit, respectively, in our study and in the Atkins et al⁹ trial). Moreover, in our study, survival time with regard to cardiac death was significantly longer in the BNZ group than in the UT group, whereas such a benefit was not described in the Atkins et al⁹ study. This difference between the 2 studies may at least partially be explained by the fact that Atkins et al⁹ included more severely affected dogs than ours. All dogs in the former study were characterized by an LA enlargement confirmed by echocardiography with LA/Ao > 1.6, whereas all the dogs in our study had normal LA diameter with LA/Ao < 1.2.

Interestingly, the present study shows that, similar to enalapril,⁹ BNZ had a significant effect on all-cause death in both the whole and OB populations (whereas the effect on cardiac death was observed only in the OB population). Several possible mechanisms may explain these noncardiac beneficial effects. First, renal dysfunction was recently identified in dogs with MVD,³⁹ and ACEIs have been shown to exert a renoprotective action owing to decreases in systemic arterial pressure, glomerular capillary pressure, and glomerular volume together with an increase in glomerular filtration rate.^{7,40} Moreover, ACEIs may also have some benefit on the central nervous system as demonstrated in humans, exerting vascular protection in the case of brain ischemia and slowing cognitive dysfunction in elderly patients.^{41,42} The possible action of BNZ in improving overall survival time merits further investigation because none of these beneficial renal and cerebral effects could be confirmed in this retrospective study.

This study had several limitations that must be clearly defined. First and importantly, this was a retrospective study, not a prospective, randomized, or double-blinded

one. Retrospective studies in principle provide weaker evidence than well-designed prospective studies, but can nevertheless provide a useful contribution to knowledge, especially when prospective studies are missing or difficult to organize, as in this case. A well-designed prospective study comparing ACEI with placebo to test the hypotheses in this study would take many years to conduct.

Second, for the 3 populations (whole, OB, and CKC-KC populations), MR severity in the BNZ and UT groups was not comparable, with more severely affected dogs in the BNZ than in the UT group. This difference may be explained by the fact that veterinarians and owners were more likely to start medical treatment with BNZ when their dogs were more severely affected at Day 0. This finding may have had an effect on the subsequent analyses and may explain at least in part the lack of observed effect of BNZ to delay the onset of cardiac events and prolong survival in the CKC-KC population. Nevertheless, the fact that OB dogs receiving BNZ had significantly better outcomes than nontreated dogs despite worse severity of disease at baseline provides strong evidence for a benefit of ACEI.

Third, in the present study, only one third of the dogs died either for reasons related to the heart disease or from noncardiac-related causes, and this low mortality rate represents another limitation of the present report. The relatively short follow-up period for the Kaplan-Meier analysis (median of about 2 years in the overall study population) is again a limitation. Moreover, because no postmortem examination was obtained in dogs that underwent sudden death, it cannot be ascertained with certainty that MVD was the actual cause of death. However, this does not change the results for all-cause death.

Lastly, the impact of pre-existing azotemia at Day 0 was not assessed in the present report. One recent study performed on dogs with MVD has shown that renal function assessed by glomerular filtration rate decreases with HF severity and that it may also already be altered at early stages of the disease.³⁹ In humans, a decline in glomerular filtration rate has been shown to be an independent risk factor for the development or worsening of cardiovascular diseases.⁴³ Whether or not renal function influenced survival time and time to cardiac events in the present report should be investigated in further future studies.

In conclusion, in this retrospective study BNZ had beneficial effects (ie, prevented the development of cardiac event or cardiac death and had a life-prolonging effect in asymptomatic dogs other than CKC and KC affected by MVD with moderate-to-severe MR). Prospective studies should be carried out to confirm these results in well-controlled conditions and to determine the underlying factors and mechanisms explaining the global beneficial effect of BNZ illustrated by the significant decrease in death from all causes. Lastly, this study also clearly demonstrates that data obtained in one breed cannot be extrapolated without reservation to other breeds. Breed distribution is a factor that should be taken into account for interpretation of canine heart failure clinical trials.

Footnotes

^a Vingmed System 5, Vivid 5, Vivid 3, and Vivid 7, General Electric Medical System, Waukesha, WI and Horten, Norway

^b AU3 Partner and Challenge Sim 7000 CFM, Esaote, Italy

^c Statview, SAS Institute, Cary, NC

^d Procedure Lifetest, SAS Version 9, 2002–2004, SAS Institute Inc

Acknowledgment

One of the Vivid 7 ultrasound systems was sponsored by Novartis Animal Health (Rueil Malmaison, France).

References

1. The COVE Study Group. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: Results of the cooperative veterinary enalapril study group. *J Vet Intern Med* 1995;9:243–252.
2. Ettinger SJ, Benitz AM, Ericsson GF, et al. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. *J Am Vet Med Assoc* 1998;213:1573–1577.
3. Pouchelon JL, Martignoni L, King JN, et al. The BENCH Study Group. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *J Vet Cardiol* 1999;1:7–18.
4. Pouchelon JL, King JN, Martignoni L, et al. Long-term tolerability of benazepril in dogs with congestive heart failure. *J Vet Cardiol* 2004;6:7–13.
5. Amberger C, Chetboul V, Bomassi E, et al. Comparison of the effects of imidapril and enalapril in a prospective multicentric randomized trial in dogs with naturally acquired heart failure. *J Vet Cardiol* 2004;6:9–16.
6. Besche B, Chetboul V, Lachaud Lefay MP, et al. Clinical evaluation of imidapril in congestive heart failure in dogs: Results of the EFFIC study. *J Small Anim Pract* 2007;48:265–270.
7. Lefebvre HP, Brown SA, Chetboul V, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in veterinary medicine. *Curr Pharm Des* 2007;13:1347–1361.
8. Atkins CE, Brown WA, Coats JR, et al. Effects of long-term administration of enalapril on clinical indicators of renal function in dogs with compensated mitral regurgitation. *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:654–658.
9. Atkins CE, Keene BW, Brown WA, et al. Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *J Am Vet Med Assoc* 2007;231:1061–1069.
10. Kvarn C, Häggström J, Pedersen HD, et al. Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *J Vet Intern Med* 2002;16:80–88.
11. Lord P, Eriksson A, Häggström J, et al. Increased pulmonary transit times in asymptomatic dogs with mitral regurgitation. *J Vet Intern Med* 2003;17:824–829.
12. Chetboul V, Lefebvre HP, Carlos Sampedrano C, et al. Comparative adverse cardiac effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild degenerative mitral valve disease: A prospective, controlled, blinded, and randomized study. *J Vet Intern Med* 2007;21:742–753.
13. Toutain PL, Lefebvre HP. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships for angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Vet Pharmacol Ther* 2004;27:515–525.

14. Chetboul V, Carlos Sampedrano C, Concordet D, et al. Use of quantitative two-dimensional color tissue Doppler imaging for assessment of left ventricular radial and longitudinal myocardial velocities in dogs. *Am J Vet Res* 2005;66:953–961.
15. International Small Animal Cardiac Health Council. Appendix A. Recommendations for diagnosis of heart disease and treatment of heart failure in small animals. In: Fox PR, Sisson D, Moïse NS, eds. *Textbook of Canine and Feline Cardiology*, 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999:883–901.
16. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987;75:175–183.
17. Muzzi RAL, De Araújo RB, Muzzi LAL, et al. Regurgitant jet area by Doppler color flow mapping: Quantitative assessment of mitral regurgitation severity in dogs. *J Vet Cardiol* 2003;5:33–38.
18. Chetboul V, Athanassiadis N, Concordet D, et al. Observer-dependent variability of quantitative clinical endpoint: Example of canine echocardiography. *J Vet Pharmacol Therap* 2004;27:49–56.
19. Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, et al. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *J Vet Intern Med* 1993;7:247–252.
20. Gouni V, Serres FJ, Pouchelon JL, et al. Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Vet Med Assoc* 2007;231:399–406.
21. Johnson L, Boon J, Orton EC. Clinical characteristics of 53 dogs with Doppler-derived evidence of pulmonary hypertension: 1992–1996. *J Vet Intern Med* 1999;13:440–447.
22. Kittleson MD, Kienle RD. Pulmonary arterial and systemic arterial hypertension. In: Kittleson MD, Kienle RD, eds. *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Saint Louis, MO: Mosby; 1998:433–449.
23. Lefebvre HP, Laroute V, Concordet D, et al. Effects of renal impairment on the disposition of orally administered enalapril, benazepril, and their active metabolites. *J Vet Intern Med* 1999;13:21–27.
24. Toutain PL, Lefebvre HP, Laroute V. New insights on effect of kidney insufficiency on disposition of angiotensin-converting enzyme inhibitors: Case of enalapril and benazepril in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:1094–1103.
25. Serres F, Chetboul V, Tissier R, et al. Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: Prevalence, survival, and prognostic factors (114 cases, 2001–2006). *J Vet Intern Med* 2007;21:258–264.
26. Serres FJ, Chetboul V, Tissier R, et al. Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001–2005). *J Am Vet Med Assoc* 2006;229:1772–1778.
27. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005;352:875–883.
28. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777–802.
29. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, et al. Ischemic mitral regurgitation: Long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759–1764.
30. Lee R, Haluska B, Leung DY, et al. Functional and prognostic implications of left ventricular contractile reserve in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation. *Heart* 2005;91:1407–1412.
31. Gaasch WH, John RM, Aurigemma GP. Managing asymptomatic patients with chronic mitral regurgitation. *Chest* 1995;108:842–847.
32. Iung B, Gohlke-Barwolf C, Tornos P, et al. (Working Group on Valvular Heart Disease). Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2002;23:1252–1266.
33. Botkin NF, Seth PS, Aurigemma GP. Asymptomatic valvular disease: Who benefits from surgery? *Curr Cardiol Rep* 2005;7:87–93.
34. Sampaio RO, Grinberg M, Leite JJ, et al. Effect of enalapril on left ventricular diameters and exercise capacity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with regurgitation secondary to mitral valve prolapse or rheumatic heart disease. *Am J Cardiol* 2005;96:117–121.
35. Calabro R, Pisacane C, Pacileo G, et al. Hemodynamic effects of a single oral dose of enalapril among children with asymptomatic chronic mitral regurgitation. *Am Heart J* 1999;138(Part 1):955–961.
36. Chetboul V, Tissier R, Villaret F, et al. Epidemiological, clinical, echo-Doppler characteristics of mitral valve endocardiosis in Cavalier King Charles in France: A retrospective study of 451 cases (1995 to 2003). *Can Vet J* 2004;45:1012–1015.
37. Kwart C, Häggström J. Acquired valvular heart disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC., eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2000:787–800.
38. Serfass P, Chetboul V, Carlos Sampedrano C, et al. Retrospective study of 942 small sized-dogs: Prevalence of left apical systolic heart murmur and left-sided heart failure, critical effects of breed, and sex. *J Vet Cardiol* 2006;8:11–18.
39. Nicolle AP, Chetboul V, Allerheiligen T, et al. Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease. *J Vet Intern Med* 2007;21:943–949.
40. Brands MW, Magdalena AG, Mizelle HL, et al. Chronic angiotensin-converting-enzyme inhibition improves cardiac output and fluid balance during heart failure. *Am J Physiol* 1993;264:414–422.
41. Zuccala G, Onder G, Marzetti E, et al. GIFA Study Group. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:226–233.
42. Rodriguez-Yanez M, Castellanos M, Blanco M, et al. Vascular protection in brain ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(Suppl 2):21–29.
43. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: ‘Guyton revisited.’ *Eur Heart J* 2005;26:11–17.

ÉTUDE D'EFFICACITÉ D'UN INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE CHEZ LE CHIEN ATTEINT D'UNE MALADIE VALVULAIRE MITRALE DÉGÉNÉRATIVE EN STADE Ia SELON LA CLASSIFICATION ISACHC (141 CAS, 1995 – 2007).

Auteur : JAMET Nathalie

Résumé : Après une revue bibliographique de la maladie valvulaire mitrale dégénérative (MVMD) et de ses traitements, l'auteur présente deux études rétrospectives sur l'efficacité du bédazépril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, chez le chien atteint de MVMD au stade asymptomatique sans dilatation cavitaire objectivable par échographie ou radiographie (stade Ia de la classification ISACHC). Dans les deux études, trois populations ont été séparément analysées : la population totale, la population CKC-KC (Cavaliers King Charles Spaniels - King Charles Spaniels) et la population autres races que les CKC-KC (population AR). Au sein de chacune de ces trois populations, les résultats des animaux traités au bédazépril (T) ont été comparés à ceux des animaux non traités (NT).

L'étude 1 était basée sur un suivi clinique au long terme de 141 chiens avec un reflux mitral moyen à important évalué par la technique Doppler du « color mapping » (rapport surface colorimétrique d'insuffisance mitrale/surface atriale gauche, SIM/SAG \geq 20%). Dans la population AR, l'espérance de vie moyenne (temps moyen avant décès toutes causes confondues) était significativement ($P = 0,014$) plus longue dans le groupe T ($n = 34$, 3,3 ans [espace interquartile : 2,3-8,9]) que dans le groupe NT ($n = 59$, 1,9 ans [1,2-3,7]), tout comme le temps avant événement cardiaque (insuffisance cardiaque ou décès d'origine cardiaque). Aucun effet du traitement n'a été observé dans la population des CKC-KC, mais les CKC-KC du groupe T avaient, à l'inclusion, un reflux mitral significativement plus important ($P < 0,01$) que ceux du groupe NT (SIM/SAG : $74,5 \pm 22\%$ dans le groupe T *versus* $48,3 \pm 22,6\%$ dans le groupe NT).

L'étude 2 portait sur l'évolution échocardiographique et Doppler entre un examen initial de référence (E1) et un examen de suivi 6 à 18 mois après (E2), chez 37 chiens avec un reflux mitral initial caractérisé par un rapport SIM/SAG compris entre 20 et 80%. Le reflux mitral, dans les 3 populations, a significativement augmenté chez les chiens NT et est resté stable chez les chiens T. Le reflux mitral, moins important à E1 dans le groupe NT que dans le groupe T, est devenu significativement plus important à E2.

En conclusion, chez les chiens atteints de MVMD, asymptomatiques avec reflux mitral moyen à important, le bédazépril a donc un effet bénéfique clinique et retarde l'aggravation du reflux mitral.

Mots clés : MALADIE VALVULAIRE MITRALE DÉGÉNÉRATIVE - VALVE MITRALE - ENDOCARDIOSE MITRALE - INSUFFISANCE MITRALE - INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE - IECA - TRAITEMENT - BÉDAZÉPRIL - ÉCHOCARDIOGRAPHIE - DOPPLER - CARNIVORE - CHIEN - CAVALIER KING CHARLES - KING CHARLES

Jury : Président : Pr.
Directeur : Pr. Valérie CHETBOUL
Assesseur : Dr. Renaud TISSIER

Adresse de l'auteur : Nathalie JAMET
12 allée de la Croix Connue - 35510 Cesson Sévigné

EFFICIENCY STUDY OF AN ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR ON DOGS WITH ISACHC CLASS Ia DEGENERATIVE MITRAL VALVE DISEASE (141 CASES, 1995 – 2007)

Author: JAMET Nathalie

Summary:

The author first presents a bibliographic review of the degenerative mitral valve disease (MVD) and its treatments. Then the author discloses two retrospective studies on the efficiency of benazepril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, on asymptomatic dogs affected by MVD without any radiographic or echographic evidence of cardiac remodeling (ISACHC class Ia). In both studies, three populations were independently analysed: whole population, CKC-KC population (Cavalier King Charles Spaniels and King Charles Spaniels), and OB population (other breeds population including all breeds except CKC-KC). In each population, results of animals treated with benazepril (T) were compared to those of untreated dogs (UT).

Study 1 was based on a long-term clinical follow-up of 141 dogs with moderate-to-severe mitral regurgitation assessed by the color Doppler mapping technique (ie, maximal area of the regurgitant jet signal/left atrial area ratio [ARJ/LAA] $\geq 20\%$). In the OB population, median survival time to all causes of death in the T group (n = 34, 3,3 years [interquartile range: 2,3-8,9]) was significantly ($P = 0,014$) longer than in the UT group (n = 59, 1,9 years [1,2-3,7]), as was time to cardiac event (cardiac death or congestive heart failure). No effect of the benazepril treatment was observed in the CKC-KC population, but the CKC-KC from the T group had a more severe mitral regurgitation at inclusion than those of the UT group (ARJ/LAA: $74,5 \pm 22\%$ in the T group *versus* $48,3 \pm 22,6\%$ in the UT group).

Study 2 dealt with echocardiographic and Doppler evolution from the initial examination to a 6-to-18 months later control, on 37 dogs with initial ARJ/LAA comprised between 20% and 80%. Mitral regurgitation, in the three populations, increased significantly in the UT group, whereas it remained stable in the T group. Mitral regurgitation, initially lower in the UT group than in the T group, became significantly higher at the control examination.

In conclusion, in asymptomatic dogs affected by MVD with moderate-to-severe mitral regurgitation, benazepril demonstrated beneficial clinical effects and delayed the increase of the mitral regurgitation.

Key-words:

DEGENERATIVE MITRAL VALVE DISEASE - MITRAL VALVE - MITRAL ENDOCARDIOSIS - MITRAL REGURGITATION - ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR - ACE INHIBITOR - TREATMENT - BENAZEPRIL - ECHOCARDIOGRAPHY - DOPPLER - CARNIVORE - DOG - CAVALIER KING CHARLES SPANIELS - KING CHARLES SPANIELS

Jury: President: Pr.

Director: Pr. Valérie CHETBOUL

Assessor: Dr. Renaud TISSIER

Author's address:

Nathalie Jamet

12 allée de la Croix Connue - F-35510 Cesson Sévigné