RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 035

APPROCHE FACTUELLE DE L'UTILISATION DES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE DANS LES PRISES EN CHARGE THERAPEUTIQUES DES STADES COMPENSES DE MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE ET DE CARDIOMYOPATHIE DILATEE CHEZ LE CHIEN

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 24 septembre 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

PORTE BAPTISTE

UNIVERSITÉ DE LYON

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 035

APPROCHE FACTUELLE DE L'UTILISATION DES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE DANS LES PRISES EN CHARGE THERAPEUTIQUES DES STADES COMPENSES DE MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE ET DE CARDIOMYOPATHIE DILATEE CHEZ LE CHIEN

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 24 septembre 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

PORTE BAPTISTE

UNIVERSITÉ DE LYON

Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon *(20-05-2021)*

ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur émérite
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDOUX	Dorothée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOSCA	Marion	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGENTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

Remerciements du jury

A Monsieur le Professeur Pierre Cochat,

De l'université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon
Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc Cadoré,

De VetagroSup – Campus vétérinaire de Lyon,
Pour m'avoir guidé avec bienveillance tout en m'accordant de la liberté tout au long de ce travail. Pour votre disponibilité et vos conseils avisés en toute circonstance.

A Monsieur le Professeur Philippe Berny,

De VetagroSup – Campus vétérinaire de Lyon,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail en tant que second assesseur.
Votre bienveillance n'est plus à démontrer.

Table des matières

TABLE DES FIGURES 11
TABLE DES TABLEAUX 13
LISTE DES ABREVIATIONS 14
INTRODUCTION 17
PARTIE 1 : ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES ACTUELLES CONCERNANT LA MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE ET LA CARDIOMYPATHIE DILATEE DU CHIEN 19
I. Rappels anatomiques et physiologiques sur la contraction cardiaque 19
A. Le système circulatoire 19
B. Anatomie cardiaque 20
1) Localisation 20
2) Structure générale 21
3) Les cavités cardiaques 22
a) Les atria 22
b) Les ventricules 22
4) Les valves/ostium cardiaques 24
a) Les valves atrioventriculaires 24
b) Les valves sigmoïdes : la valve aortique et la valve pulmonaire 25
5) Le système d'irrigation du cœur 26
6) Le système de conduction du cœur 27
C. Rappels de physiologie cardiaque 29
1) L'automatisme cardiaque et sa régulation 29
2) Fonctionnement d'un cardiomyocyte 31
3) Systole/diastole et cycle cardiaque 32
4) Débit cardiaque et régulations 34
5) Pression artérielle et régulation 35
a) Régulations à court terme de la PA (< 1mn) 35
b) Régulations à long terme de la PA (quelques minutes à une heure) 36
D. Cardiopathie et insuffisance cardiaque 42
1) Compensation et décompensation 42
2) Classifications de l'insuffisance cardiaque 43
a) Classification NYHA (New York Heart Association) 43
b) Classification ISACHC (International Small Animal Cardiac Health Council) 44
c) Classification ACC/AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association) 44
3) Mécanismes compensateurs 45
a) Mécanismes neuro hormonaux 45

b) Remodelage cardiaque 51
II. La Maladie Valvulaire Dégénérative (MVD) 55
A. Définition/Description 55
B. Epidémiologie 55
C. Etiologie/physiopathologie 56
1) Structure histologique d'une valve saine 56
2) Modifications histologiques en cas de MVD 57
D. Evolution 59
1) Conséquences extra cardiaques 59
2) Conséquences cardiaques 60
3) Décompensation 61
4) Classification ACVIM 62
E. Diagnostic 63
1) Examen clinique 63
2) Radiographie thoracique 64
3) Examen ECG 64
4) Echocardiographie 65
a) Mise en évidence des lésions valvulaires 65
b) Mise en évidence de l'insuffisance valvulaire 66
c) Mise en évidence des conséquences de l'insuffisance valvulaire 67
5) Biomarqueurs cardiaques sanguins 69
a) La troponine cardiaque 69
b) L'ANP 69
c) NT pro ANP 70
d) NT-pro-BNP 70
F. Complications possibles de MVD 71
G. Pronostic 72
III. La Cardiomyopathie dilatée (CMD) 75
A. Définition/Description 75
B. Epidémiologie 76
C. Etiologie 77
1) Les myocardites, la principale cause infectieuse 77
2) Hypothyroïdie, la principale cause endocrinienne 77
3) Tachyarythmies 78
4) Carences alimentaires 78
D. Physiopathologie/histologie 76
E. Phases/évolutions de la maladie 80
1) Phase subclinique ou occulte 80

a) Conséquences extracardiaques 80
b) Conséquences cardiaques 81
c) Décompensation 81
2) Phase clinique 81
F. Diagnostic 83
1) Examen clinique 83
a) Phase occulte ou subclinique 83
b) Phase clinique ou déclarée 83
2) Radiographie thoracique 83
a) Phase occulte ou subclinique 83
b) Phase clinique 84
3) Électrocardiogramme 84
4) Echocardiographie 85
a) Signes directs de CMD 85
b) Signes indirects et complications de CMD 87
5) Biomarqueurs sanguins 87
a) Nt pro BNP 87
b) Troponine 1 87
6) Tests génétiques 88
G. Pronostic 88
1) Phase occulte 88
2) Phase clinique 89
IV. Thérapeutiques médicales cardiovasculaire 91
A. Les différentes classes de molécules en cardiologie vétérinaire 91
1) Les inotropes positifs 91
a) Les inodilatateurs calcium sensibilisateur : le pimobendane 91
b) Hétérosides cardiotoniques 92
2) Les IECA 93
3) Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARA) 94
4) Les anti aldostérone : ex de la spironolactone 95
5) Les beta bloquants 95
6) Les anti arythmiques 96
7) Les anti hypertenseurs pulmonaire chroniques : inhibiteurs des phosphodiéstérase de type 5 96
8) Les diurétiques 97
a) Les diurétiques de l'anse 97
b) Les thiazidiques 98
B. Traitement pour la MVD 99

1) Stade A et B1 99
2) Stade B2 99
3) Stade C chronique 99
4) Stade D 100
C. Traitement et recommandations pour la CMD 101
1) Phase occulte 101
2) Phase clinique 101
PARTIE 2 : APPROCHE FACTUELLE DE LA THERAPEUTHIQUE AUX IECA POUR LES STADES COMPENSES DE CMD ET DE MVD. 105
I. La médecine factuelle : concepts et principes 105
A. Définition 105
B. Principes 105
C. Le déroulement de la méthode EBM (Evidence Based Medecine) 106
1) Poser la bonne question clinique 106
2) Trouver les meilleures preuves disponibles 107
3) Evaluer les résultats par rapport à la question clinique 108
4) Combiner les meilleures preuves au jugement clinique 109
5) Evaluer sa performance 109
D. Les différents types d'étude et leur niveau de preuve 109
1) Les différents types d'étude 109
a) Les études expérimentales 109
b) Les études observationnelles 110
2) La pyramide de l'évidence 112
E. Biais, validité interne et externe 114
1) Les biais de sélection 114
2) Les biais de mesure 114
3) Les biais de confusion 115
4) Validité interne et externe 115
F. Les limites de l'EBM 115
II. Sélection et analyse des articles 117
A. Identification et sélection des articles 117
1) MVD 117
2) CMD 119
B. Elaboration d'une grille de notation adaptée 121
1) Le type d'étude 121
2) Modalités d'administration du traitement et effet étudié 122
a) Effet du traitement étudié 122
b) Autres traitements ou molécules concomitantes 123

c) Posologie et durée d'administration du traitement 123
3) Critères d'inclusion dans l'étude 124
a) Critères diagnostiques de la maladie d'intérêt 124
b) Critères de détermination du stade de la maladie 127
c) Différence de sévérité de la maladie entre les groupes et prise en compte dans l'analyse des résultats 127
4) Taille de la population étudiée 128
5) Représentativité de l'échantillon 130
a) Critères pour la MVD 130
b) Critères pour la CMD 130
c) Grille de notation pour la représentativité de l'échantillon 131
6) Utilisation des statistiques pour analyser les résultats 132
C. Attribution d'une note et détermination de la qualité globale de chaque article 132
1) Qualité des études concernant la MVD 133
2) Qualité des études concernant la CMD 137
III. Conclusions et réponses à la question initiale 139
A. L'utilisation des IECA en stade compensé de MVD est-elle intéressante ? 139
B. L'utilisation des IECA en stade compensé de CMD est-elle intéressante ? 141
IV. Mise en perspective du travail effectué dans le contexte de revue systématique et de recommandations 143
A. Concept de revue systématique et comparaisons avec le travail effectué 143
1) Définition 143
2) Les étapes 143
a) Définir le cadre d'analyse 143
b) Elaboration des questions de recherche 143
c) Critères d'éligibilité des études 143
d) Recherche des études 144
e) Sélection des études 145
f) Evaluation critique de la qualité des études 147
g) Extraction des données 163
h) Synthèse et analyse des données 164
B. ELABORATION DE RECOMMANDATIONS 165
BIBLIOGRAPHIE 167

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme schématique du système cardiovasculaire. Des exemples de pression usuelle (en mmHg) sont notées entre parenthèses 20
Figure 2 : Conformation externe d'un coeur de chien 21
Figure 3 : Schéma de la conformation interne du coeur d'un chien 23
Figure 4 : Les ostiums du coeur et leurs valves. Coupe transversale théorique passant par le sillon coronaire 24
Figure 5 : Conformation des valves atrio ventriculaires : schéma de la valve tricuspide 25
Figure 6 : Schéma d'une valve sigmoïde 26
Figure 7 : Le système d'irrigation du coeur : type coronaire gauche 27
Figure 8 : Naissance et propagation de l'excitation sur un cœur de mammifère 28
Figure 9 : Particularités électrophysiologiques des cellules nodales. Le courant entrant ie correspond à l'ouverture de canaux HCN 30
Figure 10 : Représentation schématique du potentiel d'action d'une cellule myocardique ventriculaire contractile 31
Figure 11 : Evolution de la pression et du volume de chaque ventricule au cours du cycle cardiaque 33
Figure 12 : Loi de Franck Starling 34
Figure 13 : Schéma de fonctionnement du SRAA 39
Figure 14 : Effets néfastes du système arginine vasopressine sur le système cardiovasculaire 48
Figure 15 : Schéma bilan sur les mécanismes compensateurs et la décompensation 54
Figure 16: Feuillet valvulaire d'un chien sain de type beagle 56
Figure 17 : Feuillet valvulaire d'un CKC atteint de MVD à un stade sévère, coupé au niveau d'une nodosité 57
Figure 18: Zoom correspondant au carré noir de la figure 16 58
Figure 19: Coaptation valvulaire 66
Figure 20 : Evaluation de l'insuffisance mitrale à partir d'une coupe apicale 4 cavités réalisée par abord gauche. 67
Figure 21 : Concentration en cTnI selon le stade de MVD. 69
Figure 22 : Concentration en ANP selon le stade de MVD. 70
Figure 23 : Pièce histologique d'un myocarde de chien atteint de CMD de type infiltration fibro adipeuse. 79
Figure 24 : Pièce histologique d'un myocarde de chien atteint de CMD de type amincissement et ondulation des fibres myocardiques. 79
Figure 25 : Evolution classique d'une CMD chez un chien. Les 3 stades décrivent la progression de la maladie jusqu'à l'apparition des signes cliniques d'ICC. 82
Figure 26 : Schéma de fonctionnement de la pompe NaK 92
Figure 27 : Les différents mécanismes d'action des inotropes positifs 93
Figure 28 : Site d'action des IECA et des ARA (108) 94
Figure 29 : Mécanisme d'action des diurétiques au niveau de l'anse de Henlé 97
Figure 30 : Mécanisme d'action des thiazidiques 98
Figure 31 : Principe de la médecine factuelle 106
Figure 32 :Schéma illustrant les opérateurs booléens "et" (A) et "ou" (B). 108
Figure 33 : Algorithme de classification des différents types d'étude 112
Figure 34 : La pyramide de la médecine factuelle 113
Figure 35 : Processus de sélection des aticles pour la MVD 118
Figure 36 : Processus de sélection des articles pour la CMD 120
Figure 37 : Attribution d'une note selon le type d'étude 121
Figure 38 : Attribution d'une note selon l'effet du traitement étudié 122

Figure 39 : Attribution d'une note selon les autres traitements administers 123
Figure 40 : Attribution d'une note selon la posologie 124
Figure 41 : Attribution d'une note selon la méthode diagnostique utilisée pour la MV. 125
Figure 42 : Attribution d'une note selon la méthode diagnostique utilisée pour la CMD. 126
Figure 43 : Attribution d'une note selon le stade de la maladie 127
Figure 44 : Attribution d'une note en fonction de la comparaison ou non de la sévérité de la maladie entre les groupes.....128
Figure 45 : Attribution d'une note en fonction de l'évaluation statistique de la taille de la population 129
Figure 46 : Attribution d'une note selon la représenttivité de la population 131
Figure 47 : Attribution d'une note en fonction de l'utilisation ou non de statistiques pour analyser les résultats. 132
Figure 48 : Modèle de diagramme de flux PRISMA 146
Figure 49 : Exemple d'algorithme pour l'évaluation du risque de biais concernant la méthode de randomisation.....*161*
Figure 50 : Exemple de Forest Plot fictif ne montrant pas d'effet significatif de l'intervention étudiée ici 164

TABLE DES TABLEAUX

Tableau i : Les récepteurs à la vasopressine (12) 36
Tableau ii : Effets néfastes de l'angiotensine 2 et de l'aldostérone sur les systèmes cardiovasculaire et rénal (16).....47
Tableau iii : Récapitulatif des anomalies cellulaires en fonction des couches constitutives de la valve mitrale d'un CKC, comparé à un chien sain 59
Tableau iv : Races prédisposées à la CMD (95).....76
Tableau v : Signes cliniques observables lors de CMD décompensée. (96) 83
Tableau vi : Critères du score ESVC (96) 86
Tableau vii : Qualité globale de l'étude en fonction de la note attribuée.....132
Tableau viii : Utilisation des critères de notation pour les études concernant la MVD 133
Tableau ix : Utilisation des critères de notation pour les études concernant la CMD 137
Tableau x : Conclusions des études concernant la MVD 139
Tableau xi : Evaluation des essais cliniques contrôlés randomisés portant sur la MVD à partir de la grille de contrôle CASP 149
Tableau xii : Attribution d'une note aux études observationnelles portant sur la MVD à partir de la liste de contrôle CASP 154
Tableau xiii : Attribution d'une note selon le score de JADAD aux essais cliniques portant sur la MVD 158

LISTE DES ABREVIATIONS

ACVIM :American College of Veterinary Internal Medecine

AG : Atrium Gauche

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANP : Atrial Natriuretic Peptid

Ao : Aorte

ARA : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine

BNP : Brain Natriuretic Peptid

CKC : Cavalier King Charles

CMD : CardioMyopathie Dilatée

CNP : C-type Natriuretic Peptid

DC : Débit Cardiaque

DVGD : Diamètre Ventriculaire Gauche Diastolique

DVGS : Diamètre Ventriculaire Gauche Systolique

EBM : Evidence Based Medecine

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

ESV : Extra Systole Ventriculaire

ESSV : Extra Systole Supra Ventriculaire

FC : Fréquence cardiaque

Fe : Fraction d'éjection

Fr : Fraction de raccourcissement

GRADE : Grades of Recommendation Assessment Development and Evaluation

HTAP : HyperTension Artérielle Pulmonaire

IC : Insuffisance Cardiaque

ICC : Insuffisance Cardiaque Congestive

IECA : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

IS : Indice de Sphéricité

MVD : Maladie Valvulaire Dégénérative

PA : Pression Artérielle

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

RVP : Résistances Vasculaires Périphériques

Se : Sensibilité d'un test diagnostique

Sp : Spécificité d'un test diagnostique

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

TM : Temps Mouvement

VES : Volume d'Ejection Systolique

VHS : Vertebral Heart Score

VLAS : Vertebral Left Atrial Size

VVGD : Volume Ventriculaire Gauche Diastolique

VVGS : Volume Ventriculaire Gauche Systolique

INTRODUCTION

La maladie valvulaire dégénérative et la cardiomyopathie dilatée sont les 2 cardiopathies les plus fréquentes du chien en médecine vétérinaire.

Contrairement à la médecine humaine, l'approche thérapeutique est quasi systématiquement médicale. Cette approche ne permet pas une prise en charge curative mais permet de ralentir la progression de la maladie. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) sont une classe de molécule très utilisée en médecine vétérinaire et particulièrement en cardiologie. Ils ont démontré leur efficacité lors des stades décompensés et sont très souvent utilisés lors des stades compensés. Les progrès de l'échocardiographie permettant un dépistage de plus en plus précoce et une compréhension de plus en plus approfondie de ces cardiopathies, la question de leur efficacité lors d'administration dès les stades compensés se pose. Afin de répondre à cette question nous allons tenter, par une approche de médecine factuelle, de déterminer si l'administration d'IECA à partir des stades compensés présente un intérêt pour les chiens atteints de ces cardiopathies.

Pour cela, nous vous proposons dans un premier temps un rappel de l'anatomie et de la physiologie cardiaque ainsi qu'une étude de ces deux cardiopathies, en particulier leurs causes et conséquences sur le cœur et l'organisme. Le rôle du système rénine angiotensine aldostérone dans la progression de ces cardiopathies sera détaillé afin de comprendre l'effet bénéfique potentiel de l'utilisation d'IECA lors des stades compensés.

Dans un deuxième temps nous tenterons de tirer des éléments de réponse des principales études réalisées sur le sujet et ce par une approche de médecine factuelle. Les principes de la méthode seront revus avant d'être appliqués selon un système que nous aurons construit.

PARTIE 1 : ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES ACTUELLES CONCERNANT LA MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE ET LA CARDIOMYPATHIE DILATEE DU CHIEN

I. Rappels anatomiques et physiologiques sur la contraction cardiaque

A. Le système circulatoire

Le système cardiovasculaire permet d'apporter les nutriments essentiels (O_2, glucose etc.) au fonctionnement de tous les tissus. Il permet également d'assurer l'épuration des déchets produits par ces mêmes tissus en les amenant aux organes filtres (CO_2 aux poumons et urée au rein par exemple). On distingue 2 circulations qui fonctionnent en série et dont le cœur est l'élément central. Il constitue également le moteur de ces circulations.

La circulation systémique permet d'apporter le sang riche en oxygène à tous les organes du corps. Le sang part du ventricule gauche, passe par l'aorte, les artères puis les artérioles avant d'atteindre les capillaires où les échanges s'opèrent avec les différents tissus qui captent les nutriments et éliminent les déchets de leur métabolisme. Ensuite, le sang, pauvre en O_2 et riche en CO_2 et autres déchets, passe par les veinules puis les veines avant de se jeter dans l'oreillette droite du cœur. Il va ensuite dans le ventricule droit.

La circulation pulmonaire permet d'apporter le sang pauvre en oxygène et riche en CO_2 au niveau des alvéoles pulmonaires afin que les échanges se fassent. Le sang part du ventricule droit, passe par les artères pulmonaires avant d'atteindre les capillaires pulmonaires où les échanges gazeux s'opèrent. Le sang riche en oxygène, retourne ensuite à l'oreillette gauche du cœur par les veines pulmonaires. Il va ensuite dans le ventricule gauche.

La circulation systémique contient 75% du volume sanguin total et les pressions qui y règnent sont environ 7 fois plus fortes que celles de la circulation pulmonaire, ce qui est à mettre en lien avec la superficie et la distance des tissus desservis par la circulation systémique. (1)

La figure 1 représente ces 2 circulations ainsi que les pressions qui y règnent

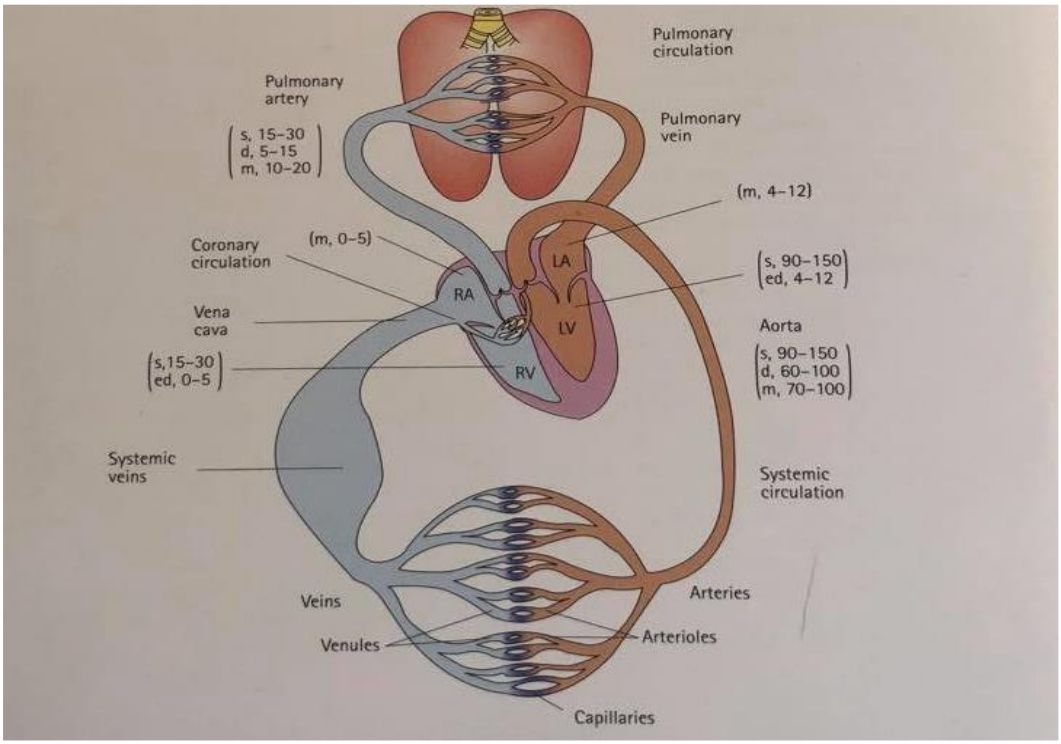


Figure 1 : Diagramme schématique du système cardiovasculaire. Des exemples de pression usuelle (en mmHg) sont notées entre parenthèses (1)

B. Anatomie cardiaque

1) Localisation

Le cœur est localisé dans le médiastin. Il s'étend de la 3ème à la 7ème côte chez le chien et est largement recouvert par les poumons. A droite, l'incisure cardiaque pulmonaire permet au cœur de rentrer en contact avec la paroi thoracique latérale, par l'intermédiaire de son péricarde. Cela se produit entre les 4ème et 5ème espaces intercostaux. Caudalement, le cœur s'étend jusqu'au diaphragme.

Le cœur est en forme de cône avec sa base qui est dorsale et son apex qui est ventral, près du sternum. L'axe longitudinal du cœur forme chez le chien un angle d'environ 45 degrés avec le sternum. Ainsi, Sa base est orientée dorso crânialement tandis que l'apex se dirige ventro caudalement. La conformation de la cage thoracique du chien entraine un aplatissement latéro latéral du cœur, surtout au niveau de l'apex.

La base correspond au départ et à l'arrivée des gros vaisseaux cardiaques (veines caves crâniales et caudales, tronc pulmonaire pour le cœur droit et aorte et veines pulmonaires pour le cœur gauche) tandis que l'apex correspond à l'extrémité du ventricule gauche (figure 2). (2–4)

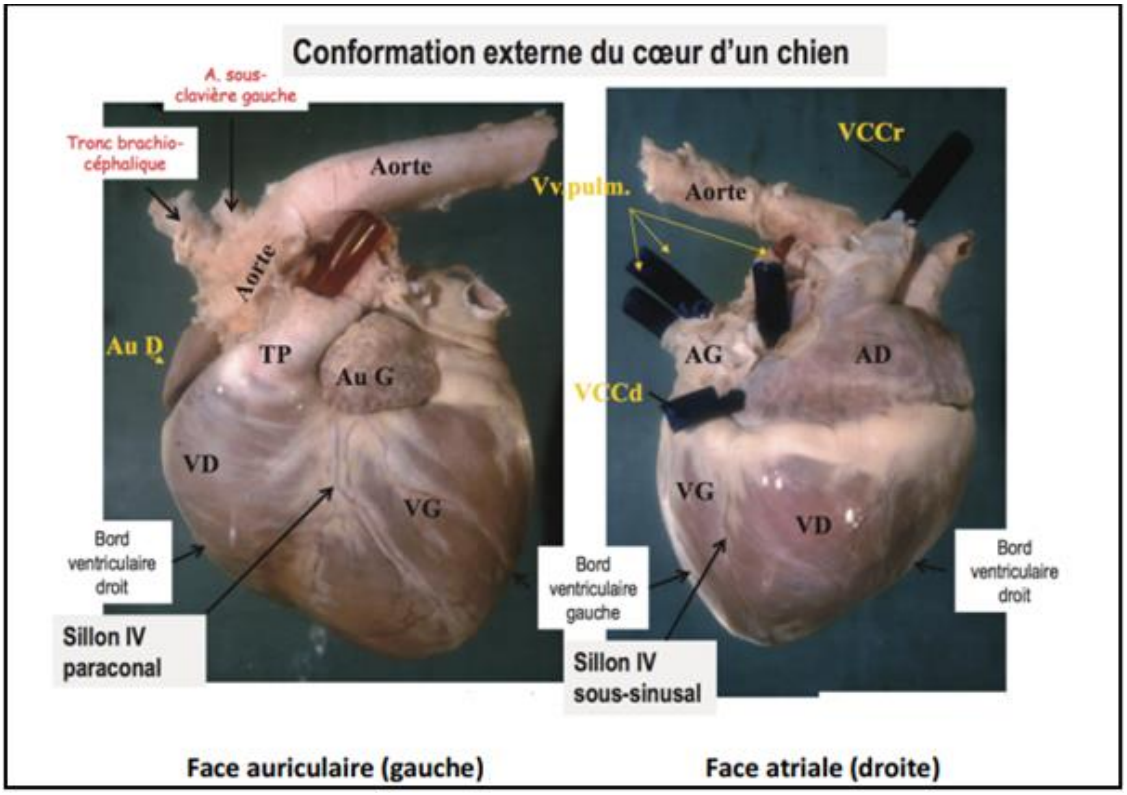


Figure 2 : Conformation externe d'un coeur de chien (2)

2) Structure générale

Le cœur des mammifères adultes est un organe essentiellement musculaire qui est divisé en 4 chambres cardiaques par le septum interventriculaires et les valves cardiaques. Il est composé de 3 couches (1-4) :

- La couche centrale constitue la partie musculaire du cœur et est appelé myocarde. Elle est composée de cardiomyocytes assurant la contraction cardiaque et de cellules cardionectrices, cardiomyocytes modifiés et assurant la conduction électrique au sein de la masse cardiaque.
- La couche la plus interne, au contact du sang, est composée de cellules endothéliales reposant sur une lame basale et reliées entre elles par des complexes de jonctions gap et serrées le tout assurant l'étanchéité de la structure. Il s'agit de l'endocarde. Les cellules endothéliales sécrètent de plus des molécules (prostacycline, NO, thrombomoduline) empêchant la coagulation du sang, ce qui serait incompatible avec la circulation sanguine.
- Sur sa face externe, le myocarde est recouvert par l'épicarde qui correspond au feuillet viscéral du péricarde. Ce dernier fait partie des séreuses de l'organisme (avec le péritoine et les plèvres) et forme un sac fibro séreux enveloppant le cœur. Physiologiquement, une petite quantité de liquide séreux, encore appelé fluide péricardique est contenu dans ce sac et permet de faciliter les mouvements cardiaques.

Les fibres musculaires composant le myocarde s'insèrent sur un tissu fibreux- ou squelette cardiaque- composé de collagène et de cartilage qui sépare le myocarde atrial et ventriculaire. Ce squelette forme 4 anneaux fibreux qui délimitent les ostiums cardiaques ouverts ou fermés grâce aux valves cardiaques. Ces anneaux sont reliés par 3 amas fibreux qui correspondent au trigone fibreux.

3) Les cavités cardiaques

Le cœur est divisé longitudinalement par le septum interventriculaire en un cœur gauche et un cœur droit. Ces 2 côtés sont eux même divisés en un atrium, qui est chargé de recevoir le sang amené par les veines et un ventricule, qui est chargé d'éjecter le sang dans la circulation (figure 3).

a) Les atria

Les atria sont des structures dont la paroi est peu épaisse. Ils jouent le rôle de réservoir qui reçoivent le sang en provenance des circulations systémiques ou pulmonaires pour ensuite l'éjecter dans leur ventricule respectif.

i. Atrium droit

L'atrium droit constitue la partie dorso crâniale droite de la base du cœur. Il reçoit le sang des veines caves caudales et crâniales et du sinus coronaire qui draine le cœur lui-même.

Il se divise en 2 parties : le corps de l'atrium ou le sinus des veines caves où s'abouchent les veines et l'auricule droit, tapissé de bandes musculaires entrelacées, les muscles pectinés. Le tubercule interveineux situé au niveau du sinus, correspond à une projection de la paroi de l'atrium qui fait protrusion à l'intérieur de celui-ci, entre l'arrivée des 2 veines caves, et qui permet de guider le sang vers l'ostium atrioventriculaire droit qui fait la liaison entre l'atrium et le ventricule droit.

L'atrium droit est séparé du gauche par le septum inter atrial. (2–4)

ii. Atrium gauche

L'atrium gauche forme la partie dorso caudale gauche de la base du cœur. Il reçoit le sang en provenance des veines pulmonaires. Généralement, 2 ou 3 veines pulmonaires du poumon gauche s'abouchent dans la partie caudodorsale de l'atrium et 3 veines pulmonaires du poumon droit s'abouchent dans la partie craniodorsale de celui-ci. Il est similaire à l'atrium droit en termes de structure et de forme. Il s'ouvre sur le ventricule gauche par l'ostium atrioventriculaire gauche. (2–4)

b) Les ventricules

Les ventricules constituent la majorité de la masse cardiaque. Ils donnent au cœur une forme conique. Le ventricule droit est cranioventral au ventricule gauche et il reçoit le sang en provenance de la circulation systémique et est chargé de l'éjecter dans la petite circulation. Le ventricule gauche est beaucoup plus gros que le ventricule droit. Il reçoit le sang de la petite circulation et est chargé de l'éjecter dans la circulation systémique (d'où une plus grande épaisseur, le travail du cœur gauche étant plus important).

i. Ventricule droit

Le ventricule droit a une forme conique mais ne s'étend pas jusqu'à l'apex cardiaque qui est formé uniquement par le ventricule gauche. Sa paroi marginale est peu épaisse et sa paroi septale est convexe.

Le ventricule droit reçoit le sang en provenance de l'oreillette droite par l'intermédiaire de l'orifice atrioventriculaire droit délimité par les feuillets de la valve tricuspide ou atrioventriculaire droite. Il l'éjecte ensuite au travers de l'orifice pulmonaire délimité par les feuillets de la valve sigmoïde pulmonaire dans le tronc pulmonaire. La cavité du ventricule présente 2 zones différentes : (2-4)

- L'une est située sous l'ostium atrio-ventriculaire et présente de nombreux reliefs charnus, il s'agit de la chambre d'entrée du sang. Parmi ces reliefs, on distingue notamment la crête supra

ventriculaire qui est une crête musculaire orientée obliquement entre l'ostium atrioventriculaire et l'origine du tronc pulmonaire. Il y a également des muscles pectiniforme qui occupent le fond de la cavité et qui ressemblent aux muscles pectinés des auricules. On distingue enfin les muscles papillaires qui forment des cônes saillant dans la lumière du ventricule et qui s'attachent aux cordages tendineux qui sont des bandes fibreuses reliant les feuillets de la valve atrioventriculaire droite aux muscles papillaires. On distingue généralement 3 muscles papillaires dans le ventricule droit : Le muscle papillaire sous artériel, le grand papillaire et le petit papillaire. Chez le chien, ils sont tous situés sur la paroi septale du ventricule.

- L'autre est située sous l'ostium pulmonaire et est à paroi lisse, il s'agit de la chambre de sortie du sang.

ii. Ventricule gauche

Le ventricule gauche est également de forme conique et forme l'apex du cœur. Sa paroi marginale est très épaisse (2 à 3 fois plus que celle du ventricule droit). Sa paroi septale est concave et épouse parfaitement celle du ventricule droit.

Il reçoit le sang en provenance de l'oreillette gauche par l'intermédiaire de l'ostium atrioventriculaire gauche délimité par les feuillets de la valve mitrale ou atrioventriculaire gauche. Il l'éjecte ensuite au travers de l'ostium aortique délimité par les feuillets de la valve sigmoïde aortique dans l'aorte.

La cavité du ventricule gauche présente une organisation similaire à celle du VD avec les chambres d'entrée et de sortie du sang. La chambre d'entrée du sang possède les mêmes types de reliefs charnus avec cependant que 2 muscles papillaires : Les muscles papillaires sous auriculaire et sous atrial, tous les 2 situés sur la paroi marginale et permettant l'attache des cordages tendineux des feuillets de la valve mitrale (voir figure 3). (2–4)

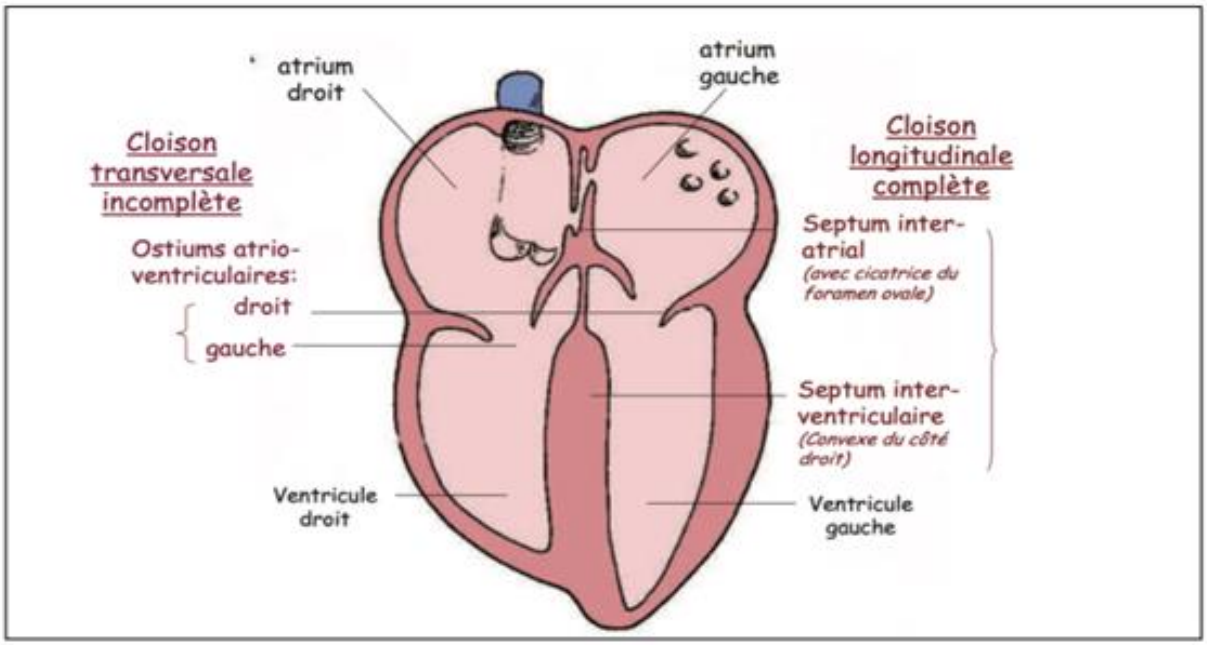


Figure 3 : Schéma de la conformation interne du coeur d'un chien (2)

4) Les valves/ostium cardiaques

Les 4 valves cardiaques s'attachent chacune à l'anneau fibreux correspondant. Chaque valve est formée de plusieurs valvules, ou cuspides, qui permettent d'ouvrir ou de fermer l'ostium et ainsi d'autoriser ou non le passage du sang.

Les valvules fonctionnent de manière passive, leur ouverture et fermeture est uniquement mécanique et déterminée par la différence de pression des compartiments qu'elles séparent. Leur ouverture ne peut se faire que dans une seule direction, qui correspond au sens de l'écoulement du sang.

On distingue les valves atrioventriculaires gauches (ou valve tricuspide) et droite (ou valve mitrale) des valves artérielles ou sigmoïdes que sont la valve aortique et la valve pulmonaire. (figure 4)

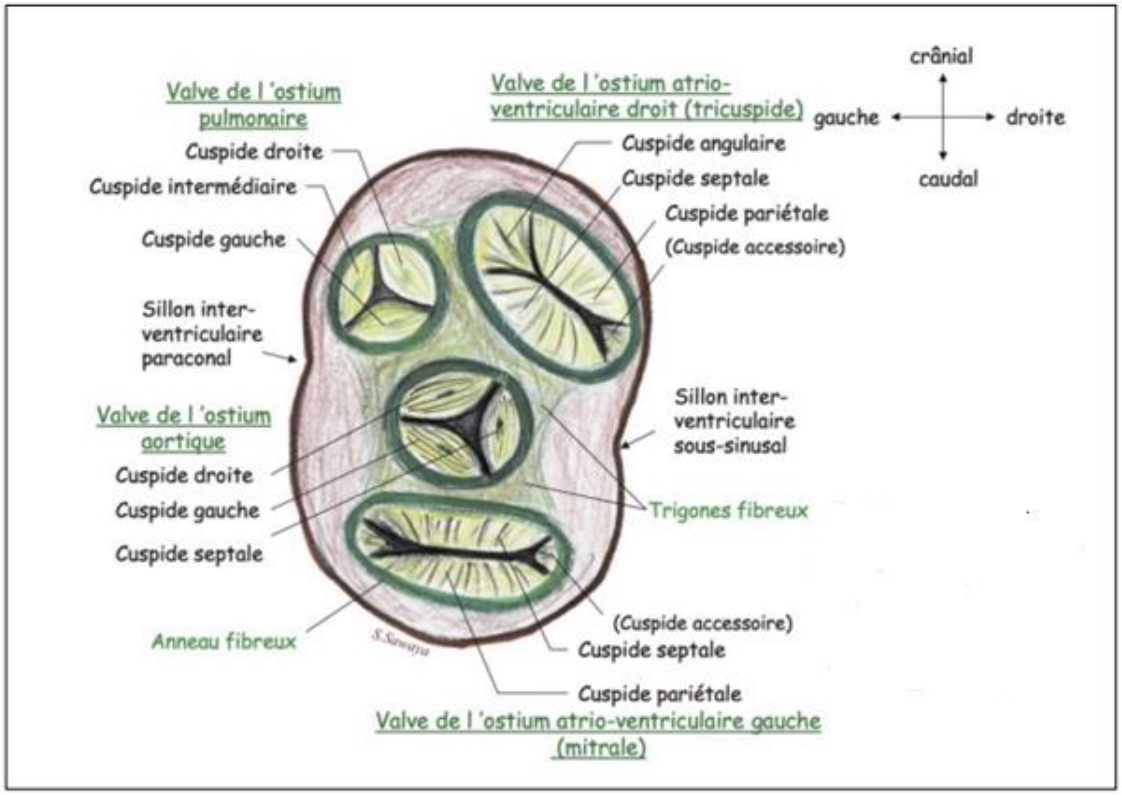


Figure 4 : Les ostiums du coeur et leurs valves. Coupe transversale théorique passant par le sillon coronaire (2)

a) Les valves atrioventriculaires

Elles sont composées de valvules ou cuspides qui sont des membranes très minces recouvertes par de l'endocarde. Chaque cuspide possède un bord adhérent à l'anneau fibreux et un bord libre faisant saillie dans la lumière du ventricule. Elles sont composées d'une face atriale et d'une face ventriculaire. Les cordages tendineux s'attachent sur le bord libre au niveau de la face ventriculaire et permettent de les ancrer sur les muscles papillaires. Chaque valvule est attachée à 2 muscles papillaires. Les 2 valves atrio ventriculaires ne sont pas identiques. (voir figure 5)

- La valve atrio ventriculaire droite ou valve tricuspide est composée de 3 cuspides principales : une cuspide septale (située du côté du septum), une cuspide pariétale (du côté de la paroi marginale) et une cuspide angulaire (entre les deux autres). Les petits espaces qui restent sont complétés par une ou deux toutes petites cuspides accessoires.

- La valve atrio-ventriculaire gauche ou valve mitrale est composée de 2 cuspides principales sont l'une septale, l'autre pariétale. Elles sont complétées par une ou deux petites cuspides accessoires. Les cordages tendineux qui s'attachent à ces valvules sont beaucoup plus gros que ceux de la valve tricuspide. Cela est lié au différentiel de pression entre le ventricule droit et le ventricule gauche, qui est beaucoup plus importante dans ce dernier.

Les valvules s'ouvrent pour permettre le passage du sang de l'oreillette au ventricule et se ferment pour empêcher un reflux dans le sens inverse lors de la contraction du ventricule. Lorsque la pression dans l'oreillette devient supérieure à celle du ventricule, les valves atrio ventriculaires sont poussées et plaquées sur le côté, permettant le passage du sang. A l'inverse, lorsque la pression dans le ventricule devient supérieure à celle de l'oreillette, les valvules reviennent en place et se ferment, ce qui empêche le passage du sang. L'ouverture des valvules dans l'autre sens est empêchée par les cordages tendineux qui retiennent les valvules. Lors d'une rupture d'un cordage, le mouvement des valvules dans l'autre sens est permis et on peut alors assister à un reflux de sang lors de la contraction du ventricule. (2–4)

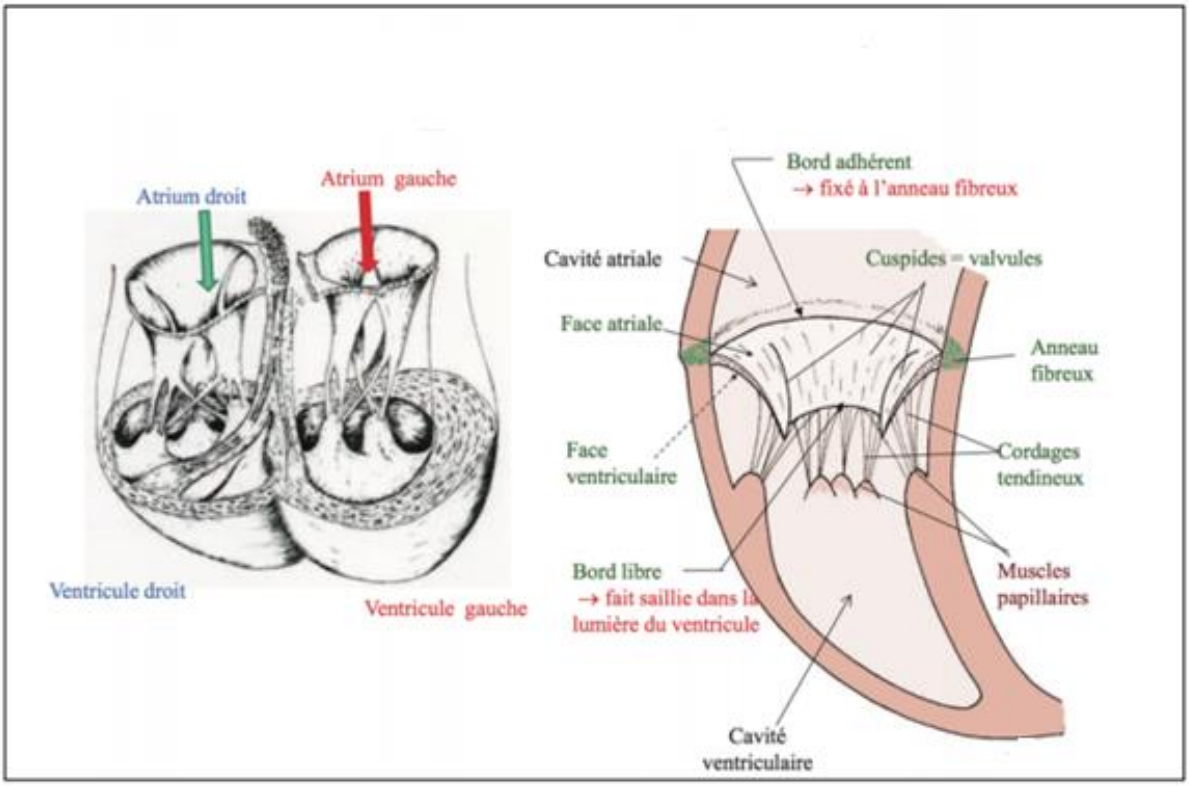


Figure 5 : Conformation des valves atrio ventriculaires : schéma de la valve tricuspide (2)

b) Les valves sigmoïdes : la valve aortique et la valve pulmonaire

Elles sont composées de 3 valvules semi lunaires chacune recouverte par l'endocarde. On distingue les valvules droite, gauche et septales. Chaque cuspide possède un bord adhérent à l'anneau fibreux et un bord libre faisant saillie dans la lumière de l'artère. On distingue une face artérielle et une face ventriculaire. L'aspect semi lunaire est dû à un nodule fibreux situé dans l'épaisseur de la valvule et constituant une sorte de squelette pour la cuspide. Cela permet de maintenir la face artérielle concave et de déterminer avec la paroi artérielle une cuvette à la base de l'artère que l'on appelle le sinus artériel. Il y a ainsi autant de sinus que de cuspides et on parle alors de sinus artériel droit, gauche et septal (voir figure 6). Les artères coronaires partent notamment des sinus droit et gauche de la valve

aortique. Les cuspides et structures de maintien sont plus développés pour la valve aortique que pour la valve pulmonaire, ce qui s'explique là encore par les pressions plus importantes existantes dans le ventricule gauche.

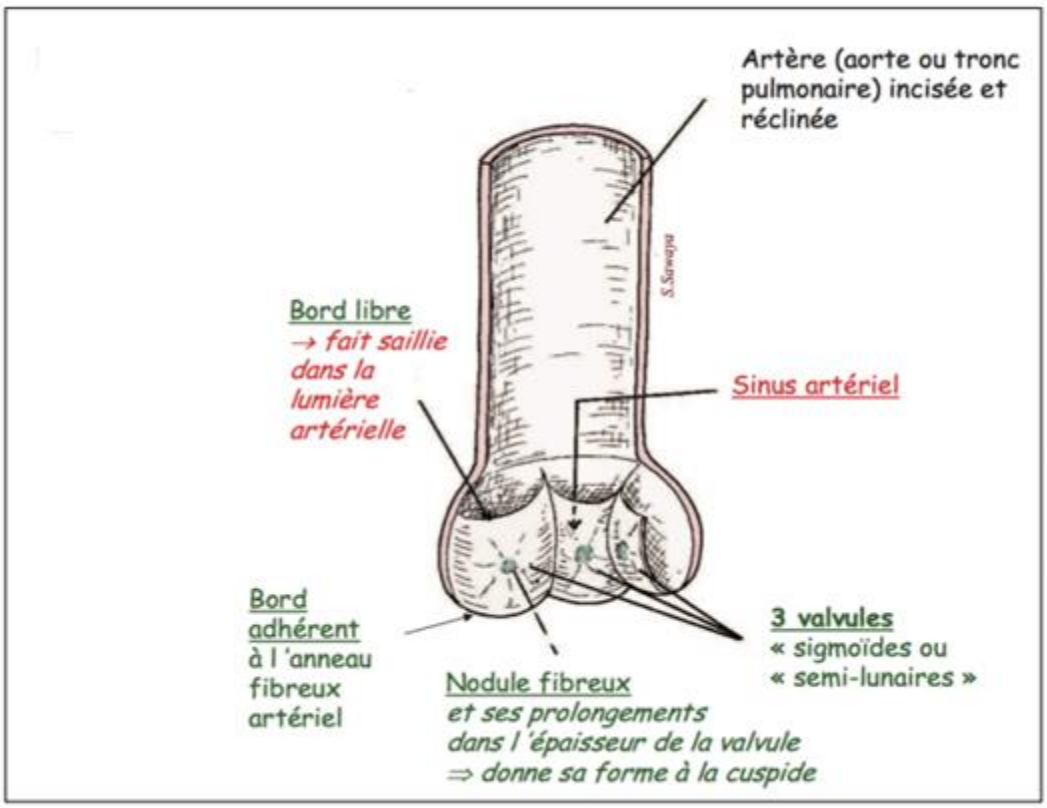


Figure 6 : Schéma d'une valve sigmoïde (2)

Les valvules s'ouvrent pour permettre le passage du sang du ventricule à l'artère correspondante et se ferment pour empêcher un reflux dans le sens inverse lors de la relaxation du ventricule. Lorsque la pression dans le ventricule devient supérieure à celle dans l'artère, les valves sigmoïdes sont poussées et plaquées sur le côté, permettant le passage du sang. A l'inverse, lorsque la pression dans le ventricule devient inférieure à celle de l'artère, les valvules reviennent en place et se ferment, ce qui empêche le passage du sang. Les systèmes de maintien sont différents de ceux des valvules atrioventriculaires. Il n'y a en effet pas de cordages tendineux. Les nodules fibreux contribuent à empêcher le mouvement des valvules dans le mauvais sens.

Les valves des ostiums artériels sont constituées chacune de 3 valvules semilunaires ou « sigmoïdes ». Chaque cuspide présente un bord adhérent à l'anneau fibreux périphérique, et un bord libre faisant saillie dans la lumière de l'artère. L'aspect semi-lunaire est donné par un nodule fibreux situé dans l'épaisseur de la valvule. (2–4)

5) Le système d'irrigation du cœur

Le cœur reçoit entre 5% et 10% du débit cardiaque, alors qu'il représente moins de 1% de la masse corporelle. La vascularisation se fait par les artères coronaires qui sont au nombre de 2. On distingue l'artère coronaire gauche et l'artère coronaire droite. Elles prennent naissance à partir des sinus artériels droit et gauche situés au-dessus des valves semi lunaires, à la base de l'aorte.

L'artère coronaire gauche est beaucoup plus volumineuse et son territoire d'irrigation beaucoup plus grand que l'artère coronaire droite chez le chien. Elle nait du sinus artériel gauche, perpendiculairement à l'aorte et passe entre le tronc pulmonaire et l'auricule gauche. Elle se divise en 2 branches au niveau du sillon interventriculaire paraconal :

- La branche inter ventriculaire paraconal emprunte le sillon du même nom et irrigue le myocarde gauche ainsi qu'une grande partie su septum
- La branche circonflexe emprunte le sillon coronaire, contourne le bord caudal du cœur et se termine au niveau de l'apex cardiaque

L'artère coronaire droite, beaucoup plus petite nait du sinus artériel droit, et passe entre l'auricule droit et le tronc pulmonaire. Elle continue crânialement à la base du cœur et s'épuise dans le sillon interventriculaire droit chez le chien. (voir figure 7)

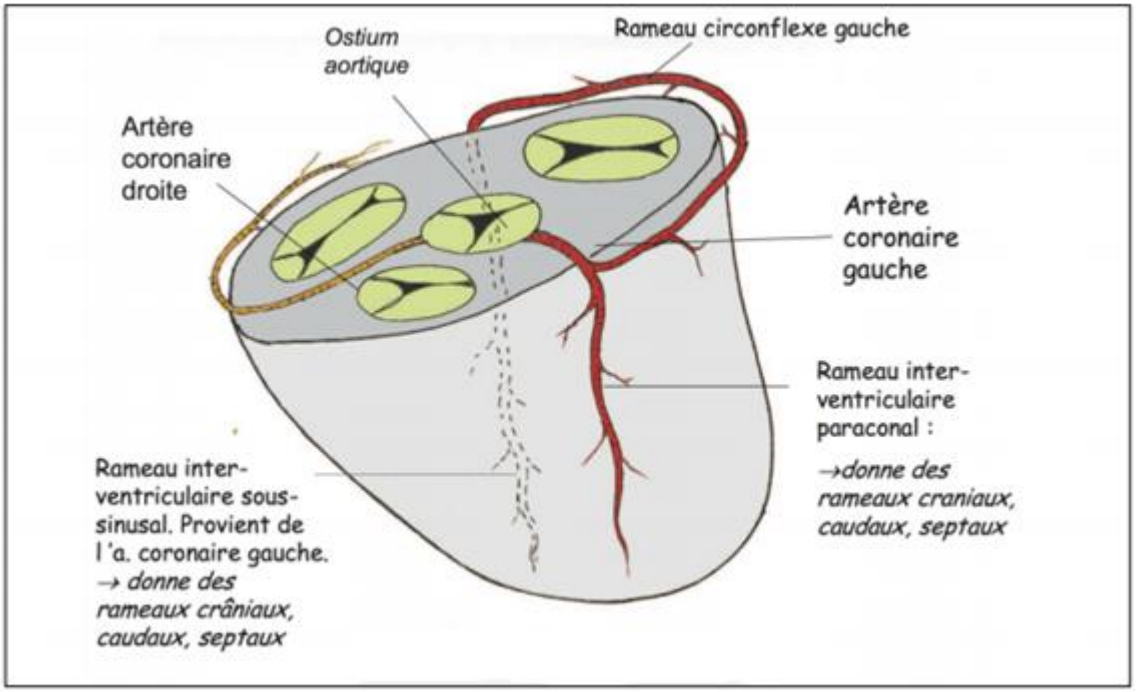


Figure 7 : Le système d'irrigation du coeur : type coronaire gauche (2)

Le système de drainage veineux du cœur est complexe. On distingue les veines minimes, les petites veines, la veine moyenne et la grande veine du cœur. Elles se terminent toutes dans l'atrium droit de manière directe ou indirecte via le sinus coronaire. (2–4)

6) Le système de conduction du cœur

Le système de conduction du cœur est composé de myocytes modifiés qui sont dotés d'une activité électrique spontanée et qui permettent de transmettre l'activité électrique à l'ensemble du cœur, permettant ainsi sa contraction. On parle de tissu nodal. Ce système de conduction est constitué de plusieurs éléments (voir figure 8) : (2-4)

- Le nœud sinusal ou sino atrial : Le nœud sinusal est situé sous l'endocarde de l'atrium droit, ventralement à l'abouchement de la veine cave crâniale. L'onde de dépolarisation qui part du nœud sinusal se répand de proche en proche jusqu'à atteindre le nœud atrioventriculaire.

- Le nœud atrioventriculaire (NAV) est situé au niveau du septum interatrial, près du sinus coronaire. C'est lui qui transmet l'onde de dépolarisation en provenance du nœud sinusal au faisceau de His situé en aval.
- Le faisceau de His situé après le NAV pénètre le squelette cardiaque avant de se diviser en 2 branches gauche et droite, innervant respectivement le cœur gauche et droit. Ces branches se divisent pour donner le réseau de Purkinje.
- Le réseau de purkinje constitue la partie terminale du tissu nodal. Situé dans les parois marginales des ventricules il forme de nombreuses ramifications permettant de transmettre l'onde de dépolarisation à l'ensemble du myocarde.

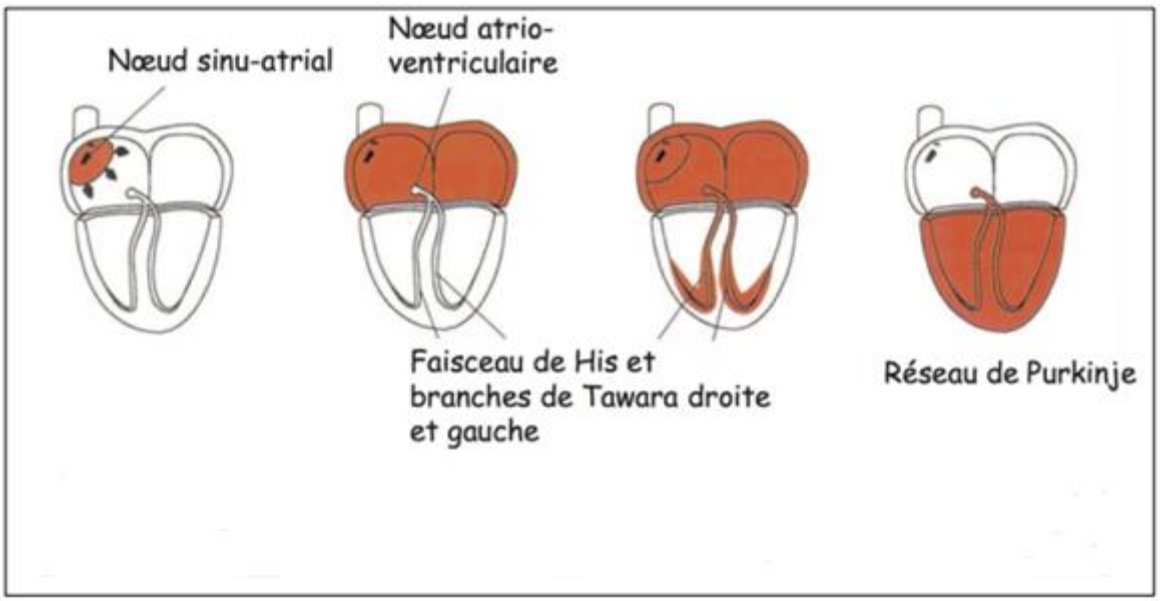


Figure 8 : Naissance et propagation de l'excitation sur un cœur de mammifère (2)

Le Cœur est l'organe chargé de faire circuler le sang dans tout l'organisme. Occupant une grande partie du médiastin dans la cavité thoracique, il est composé de cavités au sein desquelles le sang circule, d'un tissu musculaire spécifique (le myocarde) lui permettant d'éjecter et de mettre en mouvement le sang et d'un tissu conducteur permettant à l'ensemble de cette masse musculaire de se contracter de manière autonome et coordonnée.

On distingue 2 circulations : la circulation systémique et la circulation pulmonaire. Le sang provenant de l'ensemble des organes et donc pauvre en oxygène retourne au cœur droit par l'intermédiaire d'un système veineux. Il se jette dans l'atrium droit puis dans le ventricule droit avant d'être envoyé aux poumons par l'intermédiaire du tronc puis des artères pulmonaires. Dans les poumons, les échanges gazeux s'opèrent et le sang s'enrichit en oxygène et s'appauvrit en CO_2. Il retourne alors au cœur gauche par l'intermédiaire des veines pulmonaires. Il se jette dans l'atrium gauche puis dans le ventricule gauche avant d'être éjecté dans l'aorte et d'être envoyé à tous les organes. Le cœur est donc divisé en un cœur droit et un cœur gauche qui ne communiquent pas. Chaque demi cœur est composée de 2 cavités : un atrium et un ventricule.

Les cavités cardiaques sont séparées par des ostiums ouverts ou fermées par des valvules qui jouent le rôle de portes. Ces dernières forment des structures complexes qui permettent au flux sanguin d'être unilatéral au sein du cœur et d'empêcher tout retour en arrière qui altèrerait l'hémodynamique.

C. Rappels de physiologie cardiaque

1) L'automatisme cardiaque et sa régulation

Les cellules cardionectrices sont responsables de l'automatisme cardiaque. Rappelons qu'un cœur complétement dénervé et mis à part de l'organisme – avec les éléments métaboliques nécessaires à un fonctionnement cellulaire- continue de battre, et ce grâce aux cellules cardionectrices.

Toute cellule au repos est polarisée : il existe en effet une différence de potentiel électrique entre l'intérieur de la cellule (chargée positivement=E (int)) et l'extérieur de celle-ci (chargée négativement=E (ext)). Cette différence se nomme potentiel de membrane (exprimé en mV). Il est lié aux concentrations inégales des ions sodium (Na+), calcium (Ca2+) (principalement extracellulaires) et potassium (K+) (majoritairement intracellulaire) de part et d'autre de la membrane cellulaire. Le Potentiel de repos varie entre -90 et -60 mV selon les cellules. (5,6)

Concernant les cellules cardionectrices, on constate qu'après un battement, le potentiel électrique de repos, qui est revenu autour de - 60 mV, n'est pas constant et s'accroit (pente de dépolarisation diastolique lente DDL) jusqu'à atteindre le seuil d'activation du potentiel d'action, seuil à partir duquel se déclenche un nouveau potentiel d'action qui pourra se propager par la suite. La DDL est due à une diminution de la sortie des ions K+ associée à la l'augmentation de l'entrée des ions Na. Plus la pente de la DDL est importante et plus la fréquence de décharge de la cellule cardiaque est importante. La fréquence des battements cardiaques augmente. (5,6)

Les cellules du nœud sinusal ont la fréquence de dépolarisation la plus élevée et commandent donc le rythme cardiaque, on parle de pacemaker physiologique ou principal. Après leur dépolarisation, les cellules du nœud sinusal vont stimuler les cellules atriales et les dépolariser à leur tour. Ensuite, l'onde de dépolarisation se propage au sein du myocarde jusqu'à atteindre le nœud atrioventriculaire puis le faisceau de his et enfin le réseau de purkinje et ce avant que la pente de dépolarisation diastolique spontanée de ces cellules cardionectrices n'ait atteint le seuil de potentiel (SP). Les autres éléments du tissu nodal constituent donc des pacemakers secondaires ou centres de réserve. Leur fréquence de décharge est plus lente à mesure qu'on s'éloigne du nœud sinusal. Ainsi, en temps normal, ils sont inhibés par les dépolarisations du nœud sinusal. Ils peuvent cependant se réveiller lors de certaines situations pathologiques, par exemple lorsque la conduction électrique depuis le nœud sinusal ne peut pas se faire (bloc atrio ventriculaire), les pacemakers secondaires prennent alors le relais. (5,6)

La dépolarisation des cellules cardionectrices met en jeu des mouvements ioniques et comprend plusieurs phases (voir figure 9) : (7)

- Phase 1 : Phase de dépolarisation diastolique lente. Elle est corrélée à un courant entrant (ie sur la figure 9) de Na+ dû à l'ouverture de canaux sodiques peu séléctifs et propres aux cellules nodales : Les canaux HCN (Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotid-gated channels). Ces canaux sont voltage dépendants et activés quand le potentiel de membrane devient inférieur à -50 mv. Dans le même temps, on note une baisse du flux sortant d'ions K+ due à une fermeture de canaux potassiques, et qui renforce la dépolarisation

- Phase 2 : Phase de dépolarisation rapide. Elle est corrélée à un courant calcique entrant dû à l'ouverture de canaux calciques voltage dépendants lorsque la dépolarisation a atteint le seuil de -50mv

- Phase 3 : Phase de repolarisation : Elle est associée à un courant potassique sortant, dû à l'ouverture de plusieurs types de canaux potassiques.

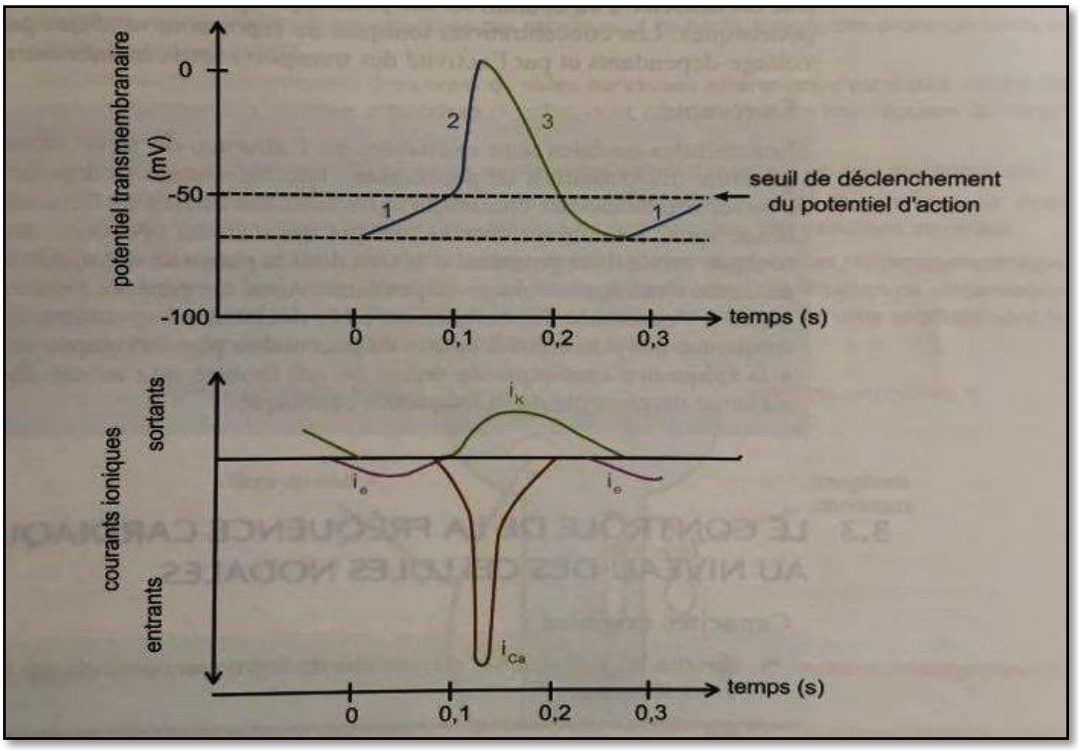


Figure 9 : Particularités électrophysiologiques des cellules nodales. Le courant entrant ie correspond à l'ouverture de canaux HCN (7)

Le cœur est innervé à la fois par le système orthosympathique et parasympathique. Ces systèmes permettent de réguler le débit cardiaque en fonction des besoins de l'organisme et ce par l'intermédiaire de neurotransmetteurs. L'acétylcholine est le neurotransmetteur du système parasympathique tandis que la noradrénaline est le neurotransmetteur du système orthosympathique au niveau du cœur. Ils agissent en se fixant à leurs récepteurs spécifiques. (5-7)

L'acétylcholine agit en induisant une ouverture de canal potassique et une fermeture de canaux HCN, aboutissant à une augmentation du courant potassique sortant et une diminution du courant sodique entrant. Cela aboutit à un potentiel de repos plus électronégatif et à une pente de dépolarisation diastolique lente plus faible. La décharge s'en trouve ralentie, et donc la fréquence cardiaque aussi. Au final le système parasympathique a des effets chronotrope négatif (diminution de FC) et dromotrope (augmentation de la vitesse de conduction) négatif. (5-7)

L'action de la noradrénaline se traduit par une ouverture des canaux HCN, aboutissant à une augmentation du courant sodique entrant. Cela aboutit à un potentiel de repos moins électronégatif et à une pente de dépolarisation diastolique lente plus grande. La décharge s'en trouve accélérée, et donc la fréquence cardiaque aussi. Au final, la stimulation orthosympathique engendre principalement un effet chronotrope positif, dromotrope positif, inotrope positif (augmentation de la contractilité myocardique) et bathmotrope positif (augmentation de l'excitabilité cellulaire). (5–7)

2) Fonctionnement d'un cardiomyocyte

Les cardiomyocytes sont des cellules excitables et contractiles

Suite à un stimulus, le potentiel membranaire va varier et donner un potentiel d'action, qui permettra non seulement la contraction de la cellule, mais également la conduction de l'information électrique aux autres cardiomyocytes. Un potentiel d'action comprend 5 phases (voir figure 10) : (5-7)

- Phase 0 : Dépolarisation : le stimulus entraine une légère variation du potentiel de membrane qui permet l'ouverture de canaux ioniques à Na+ voltage dépendant. Ces canaux permettent alors aux ions Na+ de rentrer de manière passive (selon leur gradient électrochimique) dans la cellule. Cette entrée d'ions Na+ fait augmenter le potentiel électrique intra membranaire et diminuer le potentiel électrique extra membranaire et donc, au total, le potentiel membranaire augmente jusqu'à devenir légèrement positif.
- Phase 1 : Début de repolarisation. Les canaux Na+ voltage dépendant sont fermés et entrée d'ions chlorure. Le potentiel membranaire diminue donc.
- Phase 2 : entrée dans la cellule d'ions Ca2+ par des canaux calcique voltage dépendant ce qui contribue à augmenter le potentiel membranaire. Dans le même temps, début d'activation des canaux K+ qui font sortir des K+ à l'extérieur de la cellule et contribuent à diminuer le potentiel membranaire. Finalement, le potentiel membranaire reste stable, aux alentours de 0 mv. C'est ce qu'on appelle le plateau calcique et qui est propre aux cellules musculaires cardiaques.
- Phase 3 : Fermeture des canaux calcique, les ions K+ continuent de sortir de la cellule par les canaux potassiques. Le potentiel de membrane chute.
- Phase 4 : Retour au potentiel de repos initial grâce à la pompe NaK qui, par consommation d'1 mole d'ATP, fait sortir 3 moles de Na+ et fait rentrer 2 moles de K+.

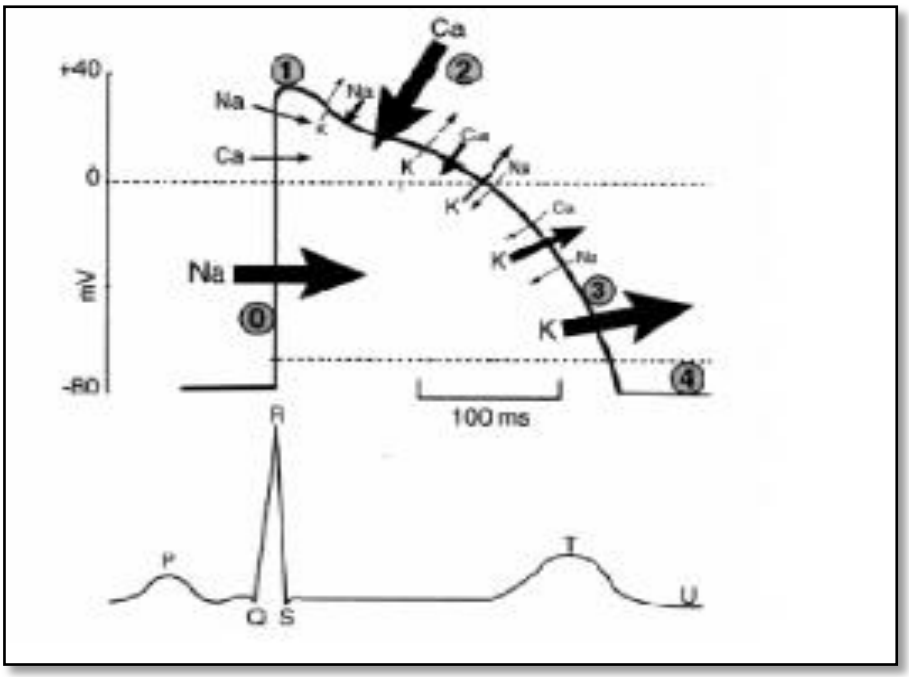


Figure 10 : Représentation schématique du potentiel d'action d'une cellule myocardique ventriculaire contractile (7)

3) Systole/diastole et cycle cardiaque

Le cœur se relâche et se contracte de façon rythmique. Sa contraction permet d'éjecter le sang en dehors des ventricules, cette phase est appelée systole cardiaque. Son relâchement correspond à la phase appelée diastole et il permet de remplir les ventricules de sang en provenance des veines. Un cycle cardiaque correspond à une phase de diastole et une phase de systole.

La fréquence du cycle cardiaque (qui sera notée FC) est au repos voisine de 60-120 battements par minute chez le chien. Cette fréquence est variable d'un individu à un autre et est fonction de nombreux éléments

On peut décomposer le cycle cardiaque en 2 grandes phases, elles-mêmes décomposables en plusieurs étapes, selon les variations de pression et de volume dans les ventricules (voir figure 11) :

- La systole ventriculaire : Elle débute en même temps que s'entend le premier bruit du cœur qui correspond à la fermeture des valvules atrio ventriculaires, phénomène passif dû à la pression ventriculaire devenue plus grande que la pression dans les atrias.
    - Contraction isovolumique (étape 2 sur la figure 11) : Les ventricules se contractent. Les valvules atrio ventriculaires et sigmoïdes étant fermées, le sang ne s'écoule pas. Le volume reste donc inchangé, ce qui n'est pas le cas de la pression qui augmente fortement.
    - Ejection ventriculaire : Les pressions intraventriculaires deviennent supérieures aux pressions des artères correspondantes (aorte pour le cœur gauche et tronc pulmonaire pour le cœur droit) ce qui entraine l'ouverture des valvules sigmoïdes et donc l'éjection du sang dans les artères mentionnées. L'écoulement du sang est d'abord rapide (étape 3 : éjection rapide due au grand différentiel de pression) puis plus lent (étape 4 : éjection lente).
- La diastole ventriculaire : Elle débute par le second bruit du cœur, qui correspond à la fermeture des valvules sigmoïdes.
    - Relaxation isovolumique (étape 5) : La pression dans le ventricule devient inférieure à celle dans l'aorte et les valvules sigmoïdes se ferment. Les valvules atrio ventriculaires sont toujours fermées. Ainsi, le volume de sang contenu dans chaque ventricule reste constant et égal au volume télésystolique, on note seulement une diminution de pression dans les ventricules due au relâchement de la paroi de ces derniers.
    - Remplissage ventriculaire : Lorsque la pression dans le ventricule devient inférieure à la pression de l'oreillette correspondante, les valvules atrio ventriculaires s'ouvrent. Le sang entre alors dans le ventricule en provenance de l'oreillette. On note une augmentation du volume et une légère augmentation de la pression ventriculaire. On peut diviser cette phase en 3 parties :
        - Protodiastole (étape 6) : la pression ventriculaire est alors nettement inférieure à la pression atriale. Le remplissage du ventricule est donc rapide
        - Mésodiastole (étape 7) : les pressions entre oreillette et ventricule tendent à s'équilibrer. Le remplissage est alors lent
        - Télédiastole ou systole auriculaire (étape 1) : Contrairement aux 2 autres, cette phase est active et correspond à la contraction des oreillettes qui permettent d'expulser le sang encore présent dans les ventricules. Le remplissage est également lent. La majeure partie du remplissage du

ventricule est effectuée par les 2 phases précédentes, la systole auriculaire ne contribuant qu'à 20 % environ du remplissage ventriculaire total. A la fin de cette phase et donc de la diastole, le volume dans les ventricules est égal au volume télédiastolique

Notons que la perfusion cardiaque a lieu pendant la diastole : moins elle est longue, moins le cœur est perfusé ce qui aura son importance lors de maladies cardiaques affectant essentiellement la phase diastolique. (8)

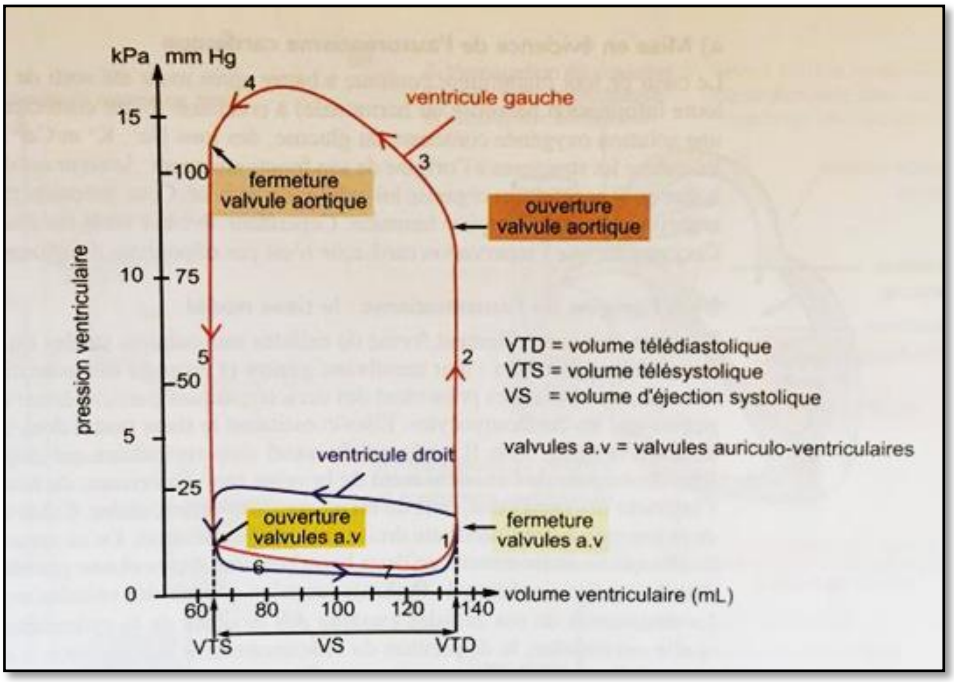


Figure 11 : Evolution de la pression et du volume de chaque ventricule au cours du cycle cardiaque (7)

Le tissue nodal, constitué de cellules auto excitables, permet de donner le rythme des battements cardiaques ou fréquence cardiaque. Cette dernière est dépendante des mouvements ioniques, principalement des courants entrant de Na + et Ca 2+ et des courants sortants de K+ qui ont lieu à travers la membrane cellulaire. Ces courants font varier le potentiel de membrane des cellules du myocarde. Bien qu'autonome, la dépolarisation des cellules est régulée par le système nerveux autonome qui permet, en influant sur les courants ioniques transmembranaires, de modifier entre autres la fréquence, l'excitabilité ou encore la vitesse de conduction des dépolarisations.

Le tissu nodal, en plus de donner le rythme des battements cardiaques, contribue à transmettre l'onde de dépolarisation à l'ensemble des cardiomyocytes. Ces derniers, alors excités, se contractent puis se relâchent de manière rythmique et coordonnée. C'est ce qui permet aux cavités cardiaques d'alternativement se remplir (phase de diastole) puis d'expulser le sang (phase de systole).

La progression du sang se fait sous la dépendance des pressions qui règnent dans les cavités cardiaques et les vaisseaux sanguins. Le sang progresse en effet toujours des zones de forte pression pour aller vers les zones de pression plus faible. C'est le myocarde qui, en se contractant et se relâchant alternativement, permet de faire varier les pressions intra cavitaires. La nature unilatérale de la progression du sang est quant à elle permise par l'ouverture et la fermeture des valves cardiaques, elle-même commandée par le différentiel de pression.

4) Débit cardiaque et régulations

Il est égal à la quantité de sang éjectée par unité de temps, c'est-à-dire le volume de sang éjecté du ventricule gauche dans l'aorte à chaque minute. On le note DC = FC * VES (avec FC = Fréquence cardiaque et VES = Volume d'éjection Systolique) (VS sur la figure 11). Le débit s'adapte aux besoins de l'organisme grâce à une boucle de régulation nerveuse et hormonale. La régulation est aussi indirecte via le système nerveux autonome.

Les facteurs contrôlant le débit cardiaque sont :

- La précharge : Elle correspond à la pression de remplissage du ventricule déterminant le degré d'étirement pariétal avant la systole. C'est la pression correspondant au volume télédiastolique. Le cœur peut être assimilé à un élastique : plus il se remplit lors de la diastole, plus ses parois s'étirent, plus il emmagasine de l'énergie et plus il pourra se contracter lors de la systole. C'est la loi de Frank Starling (figure 12). La précharge varie en fonction du retour veineux, de la compliance veineuse et de l'activité atriale. (9)

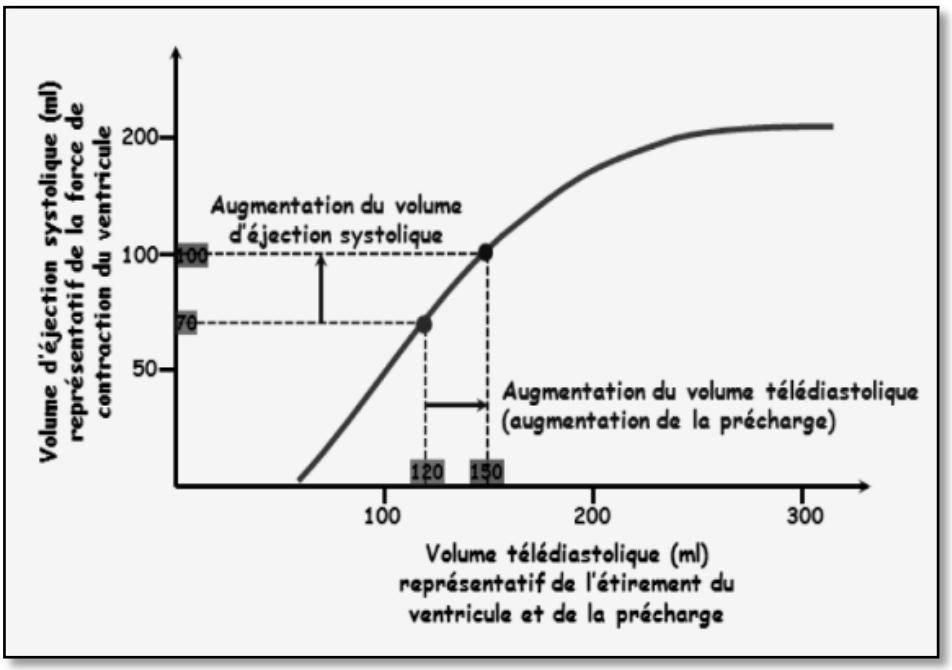


Figure 12 : Loi de Franck Starling (9)

- La post charge : Elle correspond à la pression à atteindre dans le ventricule pour que l'éjection ait lieu lors de la systole. Ainsi, pour le cœur gauche, la postcharge correspond à la pression aortique et est égale à la pression du ventricule lors de l'ouverture des valvules sigmoïdes. Ainsi, le VES diminue avec l'augmentation de la postcharge. Cette dernière dépend des résistances périphériques et de la compliance vasculaire. (8,10)

- La contractilité est la capacité intrinsèque du cœur à la contraction. Lorsqu'elle augmente, le VES augmente. (8,10)

Le débit cardiaque est sous la dépendance de la précharge qui correspond à la pression de remplissage du ventricule en fin de diastole, de la post charge qui correspond à la pression régnant dans l'aorte en début de systole et de la contractilité cardiaque qui est l'aptitude intrinsèque du cœur à se contracter. Plus la précharge et la contractilité sont élevées et plus le DC est important. Plus la post charge est élevée et moins le DC est important.

5) Pression artérielle et régulation

La pression artérielle correspond à « la force latérale qu'exerce le sang sur chaque unité de surface de la paroi vasculaire artérielle ». (8)

On parle souvent de pression artérielle moyenne (PAM). En effet la pression artérielle (PA) n'est pas constante, elle oscille entre la pression artérielle diastolique (PAD) qui est minimale et la pression artérielle systolique PAS qui est maximale. La PAS correspond à la pression dans l'aorte au moment de l'éjection du sang. La PAD est la pression dans l'aorte au moment de la relaxation du ventricule gauche.

La PAM se définit alors comme suit : PAM= 1/3 PAS + 2/3 PAD. La pression artérielle moyenne du chien varie entre 85 et 120 mmHg. (8)

La pression artérielle dépend du débit cardiaque et des résistances vasculaires périphériques totales selon la relation : « PA = DC * RVP avec DC = Débit cardiaque et RVP = résistances vasculaires périphériques totales. » (8)

a) Régulations à court terme de la PA (< 1mn)

Le seul système pouvant être mis en jeu très rapidement suite à une modification de la PA est un système nerveux appelé baroréflexe :

- Les récepteurs : Il s'agit de barorécepteurs, des neurones récepteurs sensoriels situés dans la paroi des vaisseaux sanguins. Ils sont sensibles à la tension qui règne sur les vaisseaux et donc indirectement à la pression qui règne dans les vaisseaux. Ils sont placés juste à la sortie du cœur, au niveau de la crosse aortique où ils donnent naissance aux voies afférentes des nerfs de Cyon et de Ludwig qui débouchent dans le nerf X, et au niveau du sinus carotidien, où ils sont reliés au nerf de Hering qui débouche dans le nerf IX. Les barorécepteurs ne sont jamais vraiment au repos car ils émettent en permanence des influx de potentiel d'action à une fréquence précise. En cas d'hypertension, donc de distension des artères, la fréquence des potentiels d'action émis par les barorécepteurs augmente. Inversement en cas d'hypotension, la fréquence des potentiels d'action émis diminue.
- Les centres régulateurs : Les nerfs IX et X acheminent l'information jusque dans le bulbe rachidien où se situe le centre de contrôle parasympathique. L'information est également relayée jusqu'au centre de contrôle orthosympathique situé dans la moelle épinière. Selon la fréquence des potentiels d'actions reçue, ces centres vont agir de concert pour rétablir la valeur normale de la fréquence des potentiels d'action, et donc la pression artérielle.
- Les effecteurs : Pour ce faire, les centres régulateurs vont agir sur les systèmes parasympathique et orthosympathique. En cas d'augmentation de la fréquence des potentiels d'action reçue depuis les barorécepteurs, il va y a voir une stimulation du système parasympathique et une inhibition du système orthosympathique et inversement en cas de diminution de la fréquence des potentiels d'action. Le système parasympathique va agir sur le cœur comme nous l'avons déjà vu plus haut (diminution du DC) tandis que le système orthosympathique, en plus d'agir sur le cœur (augmentation du DC), va agir sur les vaisseaux via ses neuromédiateurs (catécholamines, 90% de noradrénaline et 10 % d'adrénaline) en se fixant sur les récepteurs alpha 1 et béta 2 et en entrainant globalement une vasoconstriction donc une augmentation des RVP et ainsi une augmentation de la PA. (8,10)

b) Régulations à long terme de la PA (quelques minutes à une heure)

i. Le système arginine vasopressine

L'ADH (anti diurétique hormone) ou vasopressine ou arginine vasopressine : il s'agit d'un nonapeptide synthétisée par les neurones de l'hypothalamus au niveau des noyaux supra optiques et paraventriculaires et libérée au niveau de la neurohypophyse. Elle est libérée en réponse à des facteurs osmotiques et non osmotiques. Le facteur dominant contrôlant sa libération est l'osmolarité du sérum. Lorsque celle-ci augmente, des osmorécepteurs le détectent et commandent la libération d'ADH. Les facteurs non osmotiques sont la pression de remplissage cardiaque, la pression artérielle (si les barorécepteurs sont stimulés, la synthèse d'ADH diminue), le système adrénergique ou encore l'angiotensine 2 qui stimule sa production. Elle exerce ses effets via ses récepteurs V1a et V2. Sa liaison aux récepteurs V1a, situés majoritairement au niveau vasculaire et myocardique entraine une augmentation de la quantité intracellulaire de calcium et ainsi permet une vasoconstriction ainsi qu'un un effet inotrope positif sur le myocarde. Sa liaison aux récepteurs V2, situés majoritairement au niveau des cellules rénales du tube collecteur entraine la synthèse d'aquaporine dans la paroi du tube collecteur, augmentant la perméabilité hydrique et permettant ainsi une réabsorption d'eau. Les récepteurs V2 sont aussi présents dans l'endothélium vasculaire où ils permettent une vasodilatation mais cet effet n'est observé que pour des doses supra physiologiques d'ADH, l'effet vasoconstricteur prédomine donc aux doses physiologiques ((11) et (12)). Finalement, l'ADH entraine une augmentation de la précharge (rétention hydrosodée), de la postcharge (vasoconstriction) et du débit cardiaque (inotropisme positif) et donc un maintien de la PA (voir tableau 1).

Tableau i : Les récepteurs à la vasopressine (12)

Récepteur	Voie de signalisation	Localisation	Effets
V1a	Protéine G, IP3	Vaisseaux sanguins	Vasoconstriction
		Cardiomyocytes	Inotrope positif Mitogène
V2	Adényl cyclase	Tubule rénal	Rétention hydrique
		Endothélium	Vasodilatation (à forte concentration)

ii. Le système rénine angiotensine aldostérone

La rénine est synthétisée par les cellules épithéliales de l'appareil juxtaglomérulaire du rein (constitué d'un ensemble de cellules du tube contourné distal, du glomérule, de l'artère afférente et d'un réseau de capillaires résultant de la fusion des artérioles et du tube contourné distal). Plus précisément, les cellules synthétisent d'abord la préprorénine qui est rapidement clivée en prorénine puis en rénine par une enzyme (la trypine). On peut d'ores et déjà noter que la rénine et le facteur limitant du SRAA. Plusieurs paramètres contrôlent sa production :

- La pression artérielle dans l'artériole afférente : cela entraine une augmentation de la production de rénine. (13)
- La baisse de concentration en Na + dans l'urine primaire du tube contourné distal (reflet de la concentration sanguine en Na +) entraine une augmentation de rénine ((13) grâce au feedback glomérulo tubulaire. Les cellules de la macula densa (situées dans les parois du tube contourné distal) détectent une baisse de la concentration en Na+ et transmettent l'information aux cellules mésangiales (situées entre les tubules et les vaisseaux sanguins) qui elles-mêmes

transmettent l'information aux cellules à rénine (situées dans les parois des artérioles afférentes) pour en produire.

- La libération d'adrénaline ou de noradrénaline par les fibres adrénergiques du système orthosympathique et leur fixation sur des récepteurs béta 1 de l'appareil juxta glomérulaire entraine l'augmentation de la production de rénine. (13)
- L'angiotensine 2 exerce un rétrocontrôle négatif sur les cellules épithéliales de l'appareil juxta glomérulaire. (14)

L'angiotensinogène, est une protéine sécrétée par le foie et dont la production peut être augmentée par les corticostéroïdes, les œstrogènes, les hormones thyroïdiennes et l'angiotensine 2. Elle est en général en excès. Cette protéine est clivée par la rénine qui permet alors de donner de l'angiotensine 1

L'angiotensine 1 est clivée dans les capillaires pulmonaires, les cellules endothéliales et les cellules rénales épithéliales par l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui enlève 2 acides aminés C terminal.

L'angiotensine 2 exerce ses actions par de nombreux récepteurs (AT1-R à AT4-R) dont le plus important et responsable des principaux effets est le récepteur AT1-R. Le récepteur AT-2 entraine des effets contraires mais il est peu présent chez l'adulte en temps normal. (14)

Le récepteur AT1 est ubiquitaire, avec des localisations préférentielles au niveau des vaisseaux, du cœur, du cerveau et des reins. La fixation de l'angiotensine 2 à ce récepteur a de nombreux effets (voir figure 13) :

- Effets vasculaires : En agissant sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, elle favorise la libération de Ca 2+ du réticulum endoplasmique. Ceci entraine la contraction des cellules musculaires lisses et donc permet la vasoconstriction.
- Effets sur la croissance cellulaire : En condition physiologique, le SRAA permet de maintenir l'équilibre cellulaire entre inhibition et induction de la croissance et de la prolifération cellulaire et module, au niveau cardiaque, la réponse adaptative des myocytes à l'étirement. Au niveau des vaisseaux, il module le remodelage de ces derniers. Ces actions sont notamment permises par une augmentation de la synthèse protéique, notamment des facteurs de croissance FGF (fibroblast growth factor) et TGFβ (transforming growth factor-β). (14,15)
- Effets rénaux : Les effets principaux directs de l'angiotensine 2 sur les reins sont :
    - Une vasoconstriction de l'artère interlobulaire et des artérioles afférentes et efférentes, avec un effet plus marqué sur ces dernières. (16)
    - Une amélioration de la réponse de l'artériole afférente au feedback glomérulotubulaire. (16)
    - Une contraction des cellules mésangiales glomérulaires ce qui entraine une contraction de la membrane basale de l'endothélium des capillaires glomérulaires et donc une diminution du débit sanguin rénal et donc du débit de filtration glomérulaire. (16)
    - Une réabsorption de Na + et d'eau par son action sur le tube contourné proximal et l'anse de Henlé. (16)

  L'effet global de l'angiotensine 2 sur le rein est une augmentation du débit de filtration glomérulaire. (16)

- Au niveau central, l'angiotensine 2, introduite dans des zones cérébrales particulières lors d'expérimentations animales, provoque une hypertension artérielle par stimulation du système sympathique et libération de noradrénaline et une augmentation de la sécrétion de vasopressine et d'ACTH. Elle a aussi un effet dipsogène. (17)
- Effets cardiaques : L'angiotensine 2 exerce son action inotrope positive en augmentant la concentration intracellulaire en calcium (12). De plus, elle agit sur le nœud sinusal en facilitant la dépolarisation spontanée ce qui est à l'origine d'un effet chronotrope positif. (18)
- Effets sur la glande surrénale : Des récepteurs AT1 dont situés sur les cellules de la zone glomérulée de la corticosurrénale, là où est synthétisée l'aldostérone. Sa fixation permet la libération d'aldostérone.

La production d'aldostérone, en plus d'être permise par l'angiotensine 2, est stimulée par une augmentation de la kaliémie, une baisse de la natrémie et par l'action de l'ACTH. L'aldostérone en se fixant à son récepteur aux minéralocorticoïdes (MR) agit comme un facteur de transcription permettant de moduler l'expression des canaux ioniques dans les tissus épithéliaux dont le plus important est le rein (mais également colon, glandes salivaires et sudoripares). Plus précisément, elle induit la synthèse de protéines spécifiques qui stimulent des pompes Na+/K+ ATPases situées dans la membrane basale des cellules. Ceci favorise l'ouverture des canaux Na+ et K+ de la membrane apicale : on alors une sécrétion urinaire de K+ et une réabsorption sanguine de Na+ et donc d'eau dans un second temps. Elle permet aussi l'ouverture de canaux H+ entrainant une sécrétion urinaire de protons et favorise la perte de Mg 2+. Elle permet donc une augmentation de la volémie et ainsi, une augmentation de la PA. Le récepteur aux minéralocorticoïdes est également présent dans de nombreux tissus non épithéliaux tel que le myocarde, les fibroblastes, les cellules musculaires lisses des vaisseaux ou encore la rétine et le cerveau. Ainsi, son action ne se limite pas à une action rénale, l'aldostérone jouant également un rôle important de médiateur de l'inflammation et de régulateur des proliférations cellulaires et du métabolisme énergétique des tissus. (16) On verra par la suite l'importance de cette action au niveau cardiaque concernant le remodelage de celui-ci lors de cardiopathie.

Le SRAA tel qu'il a été présenté se comprend comme une cascade hormonale se produisant dans la circulation générale, exerçant son action de manière endocrine et dont le médiateur principal (angiotensine 2) est produit par une unique voie, celle de la conversion de l'angiotensine 1 par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. En réalité, les choses sont plus compliquées que cela. En effet, le concept qui prédomine est celui d'un SRAA fonctionnant à la fois comme un système circulant, exerçant son action de manière endocrine et à la fois comme un système tissulaire, exerçant son action de manière autocrine et paracrine. Certains tissus (dont le cœur) peuvent produire tous les composants du SRAA (rénine, angiotensine 1, enzyme de conversion, aldostérone) et ce indépendamment du SRAA circulant. De plus, cette production tissulaire d'angiotensine 2 ne se fait pas seulement par l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bien au contraire. Une enzyme, présente dans le cœur et produite par les mastocytes, la chymase, permet la production locale d'angiotensine 2 à partir de l'angiotensinogène et de l'angiotensine 1 et serait la voie majeure de production d'angiotensine 2 au niveau tissulaire. (13,14,16,(19))

La production des éléments locaux du SRAA sont régulés notamment par l'étirement mécanique du myocarde, l'inflammation et la présence d'espèces réactives de l'oxygène. L'aldostérone joue également un rôle d'auto amplification puisqu'elle augmenterait localement l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. (16)

Au final, le SRAA est un système hormonal permettant d'augmenter la pression artérielle en augmentant la pré charge (rétention hydro sodée), la post charge (vasoconstriction) et en augmentant le débit cardiaque (inotropisme et chronotropisme positif).

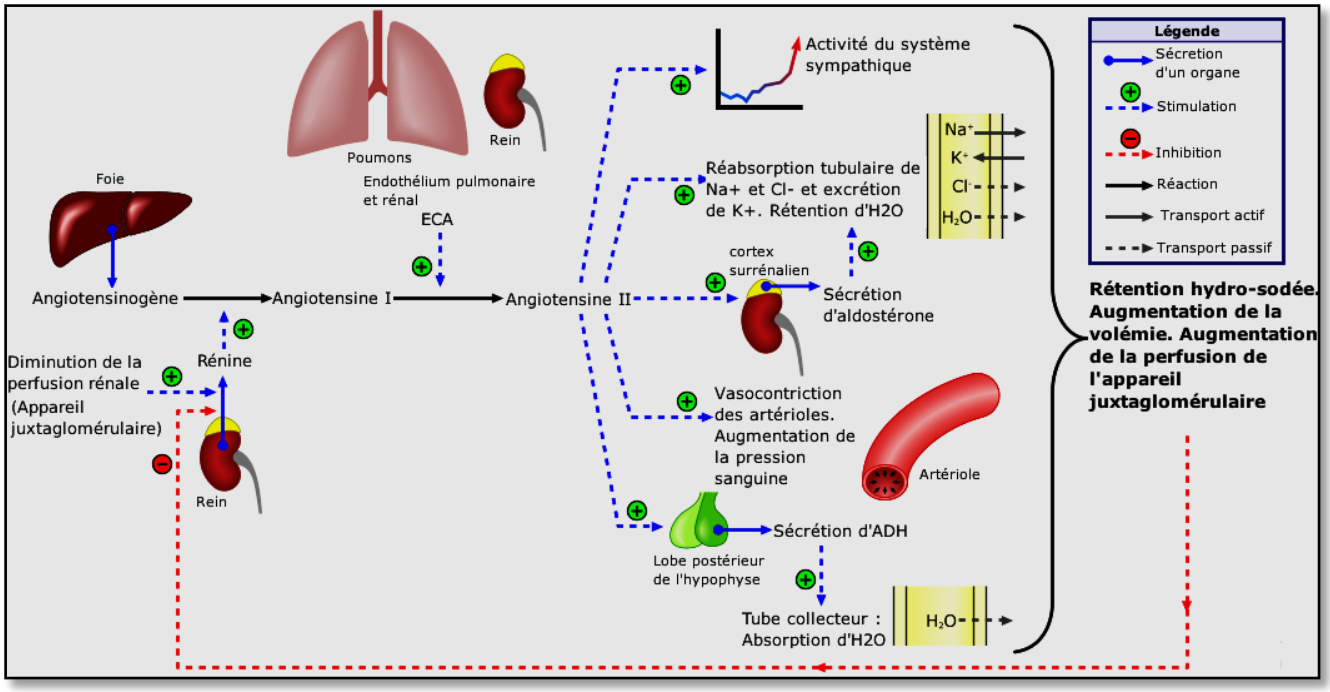


Figure 13 : Schéma de fonctionnement du SRAA (13)

iii. Le système des Endothélines

Il s'agit d'un peptide dont il existe plusieurs isoformes (ET-1, ET-2 et ET-3). L'endothéline est produite par les cellules endothéliales, les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, les cellules épithéliales des tubules rénaux, les cellules mésangiales glomérulaires et les macrophages ((20,21)). Les endothélines exercent leurs actions à la fois sur le tissu cardiaque et sur le tissu non cardiaque. La production de ces peptides est régulée par de nombreux facteurs tels que l'angiotensine 2, la vasopressine, la noradrénaline et l'étirement des cellules endothéliales (20)

L'action biologique des endothélines se fait en se fixant à des récepteurs spécifiques qui sont de 2 types : ET-A et ET-B : (15)

- La fixation aux récepteurs ET-A entraine une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium à l'origine, au niveau des cellules musculaires lisses, d'une vasoconstriction importante et, au niveau du myocarde, d'une augmentation de la contractilité (inotropisme) et de la fréquence cardiaque. (20,(22))

- La fixation aux récepteurs ET-B au niveau des cellules musculaires lisses entraine une production accrue de NO à l'origine d'une vasodilatation locale. On note également une inhibition de l'agrégation. Elle permet la production de collagène par les fibroblastes. Si on considère ce qui a été observé chez la souris, ce récepteur jouerait également un rôle au niveau du rein puisqu'il favoriserait l'excrétion de sel dans l'urine en bloquant des canaux à sodium. (20)

Les effets des récepteurs ET-A sont prédominants ce qui entraine globalement une vasoconstriction et ainsi une augmentation de la pression artérielle.

iv. Les facteurs natriurétiques (ANP, BNP, CNP)

Il s'agit d'une famille de peptides similaire structurellement mais d'origine génétique différente. L'ANP (atrial natriuretic peptid) et le BNP (Brain natriuretic peptid) ont une origine cardiaque tandis que le CNP (C-type natriuretic peptid) a pour origine l'endothélium vasculaire. Ces peptides sont impliqués dans la régulation de l'homéostasie liquidienne et de la pression artérielle. (23)

L'ANP est un polypeptide de 28 acides aminés sécrété principalement par les cardiomyocytes atriaux dans un cœur sain, les cardiomyocytes ventriculaires ne participant qu'à 3% de la production (20). Il est d'abord synthétisé sous la forme d'une pro hormone (pro ANP) de 126 acides aminés qui est ensuite clivé par une protéase (serine protease corin) en ANP, qui est la forme active de l'hormone et en Nt pro ANP, peptide de 98 acides aminés et forme inactive de l'hormone, les 2 formes étant ainsi produites en quantité équimolaire. Le Nt pro ANP a une demi vie 2 à 5 fois plus grande que l'ANP ce qui fait que sa concentration dans le plasma est 10 à 50 fois plus grande que celle en ANP. De plus le NT-pro ANP est plus stable en condition expérimentale. Le Nt pro ANP est potentiellement plus intéressant que l'ANP pour les dosages lors de cardiopathie chronique, sa durée de vie révélant mieux la chronicité du phénomène. (23)

Le BNP est un polypeptide de 32 acides aminés sécrétés principalement par les cardiomyocytes atriaux et ventriculaires. Il est d'abord synthétisé sous la forme d'une pro hormone (pro BNP) de 108 acides aminés qui est ensuite clivé par une protéase (la furine) en BNP, qui est la forme active de l'hormone et en Nt pro BNP, peptide de 76 acides aminés et forme inactive de l'hormone, les 2 formes étant ainsi produites en quantité équimolaire. Le BNP est plus stable dans le plasma et a une demi vie plus longue que l'ANP, son affinité pour les récepteurs étant moins grande. Le Nt pro BNP est également plus stable et a une durée de vie plus grande que le BNP, ce qui est intéressant pour les dosages. (23)

Le stimulus principal de la production d'ANP et de BNP est l'étirement des parois myocardiques atriales et ventriculaires. (23)

Le CNP est un polypeptide de 22 acides aminés sécrété par l'endothélium vasculaire et ayant une action vasodilatatrice et anti proliférative sur les cellules musculaires lisses vasculaires. (23)

Les facteurs natriurétiques permettent de diminuer la PA de façon directe en entrainant une vasodilatation (23,(24)) et de façon indirecte pas plusieurs mécanismes :

- Inhibition du SRAA et plus particulièrement de l'angiotensine 2. On a ainsi une diminution de la vasoconstriction et de la rétention hydro sodée d'où un effet de diminution de la PA (23,24)
- Effet natriurétique et donc diurétique : les peptides natriurétiques inhibent la réabsorption de sodium le long des tubules rénaux et favorisent donc son excrétion. Comme la quantité de fluide extra cellulaire dépend directement de la concentration en sodium, les facteurs natriurétiques entrainent une diminution de la volémie. On a ici un effet opposé à celui de la rétention hydro sodée induite par le SRAA. (23,24)
- Diminution de l'activité du système nerveux. (23,24)

v. Le système kinine Kallicréine

Le kininogène est une macromolécule de plusieurs centaines d'acides aminés synthétisée par le foie. Dans le sang, il est présent sous une forme de haut et de bas poids moléculaire. En plus de son rôle de précurseur des kinines, le kininogène a des nombreuses actions qui lui sont propres et dont nous ne détaillerons pas les effets ici (par exemple propriétés anti thrombotique. Les kininogénases sont les

enzymes permettant de produire les kinines à partir du clivage des 2 formes de kininogène. Parmi elles, on retrouve la kallicréine tissulaire (synthétisée localement par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses des vaisseaux et par le rein) et la kallicréine plasmatique différente de la forme tissulaire. Ainsi, comme pour le SRAA, on retrouve un système circulant et un système local. Les formes actives des kinines produites sont la bradykinine, la kallidine et les hydroxykinines. Les kinines sont ensuite dégradées par des enzymes appelées kininases. Il en existe plusieurs dont l'endopeptidase neutre, les carboxypeptidases les aminopeptidases et l'enzyme de conversion de l'angiotensine. C'est cette dernière qui nous intéressera le plus car elle permet de relier le SRAA au système des kinines, et on peut d'ores et déjà noter que les IECA auront un effet sur ce système en limitant la dégradation des kinines. (25)

Les kinines exercent leur action par l'intermédiaire de deux types de récepteurs : les récepteurs B1 et B2. Ils se situent au niveau de l'endothélium des vaisseaux sanguins. Les récepteurs B2 sont présents à l'état basal, ce qui n'est pas le cas des récepteurs B1, exprimés seulement lors de certaines circonstances (inflammation, dommages vasculaires). (25) et (26)

Une étude a notamment montré que des souris dont l'expression du gène codant pour les récepteurs B2 a été supprimée, expriment de manière basale des récepteurs B1, ce qui n'est pas le cas de souris normales. (26)

La fixation des kinines aux récepteurs B2 permet la libération de monoxyde d'azote (NO) et de prostaglandine induisant ainsi une vasodilatation et par conséquent une diminution de la pression artérielle. (25,26). L'action des kinines par fixation aux récepteurs B1 semble différente, d'une part ce ne sont pas les kinines qui ont une action directe sur ces récepteurs mais les produits de leur dégradation, et d'autre part la fixation entraine une diminution de produits vasoconstricteurs que sont la PGH2 et le thromboxane 2. (26)

Le système des kinines aurait également un rôle de protecteur du myocarde en agissant comme un facteur anti trophique et fibrinolytique, en améliorant le métabolisme cardiaque et la consommation d'O2. (27)

Le système des kinines tissulaire au niveau rénal aurait également une action concernant la rétention hydrosodée. En agissant sur les cellules tubulaires rénales, elles permettraient d'excréter du Nacl et de l'eau dans les urines et donc de diminuer la volémie favorisant indirectement une baisse de la pression artérielle. (28)

vi. Les prostaglandines

Les prostaglandines exercent une action locale en entrainant une vasodilatation et donc une diminution de la pression artérielle. L'un des principaux tissus producteurs de prostaglandine (PGI2, PGE2) est le rein, ce qui lui permet de réguler le débit de perfusion glomérulaire. La synthèse des prostaglandines est stimulée par la bradykinine, l'angiotensine II, l'ADH ou les catécholamines ce qui permet un équilibre avec ces systèmes vasoconstricteurs. (29)

vii. Le NO

Le monoxyde d'azote est un gaz radical libre endogène produit par les cellules endothéliales vasculaires en réponse aux forces de cisaillement et à divers stimuli neuro hormonaux (adrénaline, acétylcholine, vasopressine). Il est produit à partir de la L arginine et de l'O2, réaction permise par la NO synthase (NOS) (29). Il existe 2 formes de NOS, l'une constitutive de l'endothélium et dont l'activité est régulée par la concentration intracellulaire en calcium, l'autre inductible par des cytokines et endotoxines et dont l'activité est indépendante de la concentration en calcium. Cette forme entraine

la synthèse massive de NO et induit une apoptose cellulaire et une cytotoxicité. Cette forme est intéressante pour la réaction immunitaire (destruction des parasites par exemple).

Comme il s'agit d'un radical libre, il est très instable et rapidement oxydé en 2 métabolites stables que sont le nitrite et le nitrate (Nox), espèces utilisées pour les dosages. (30)

Il joue un rôle essentiel dans la régulation du tonus vasomoteur (le NO permet la vasodilatation) en assurant la régulation de la fonction endothéliale. Il joue aussi un rôle sur la contractilité myocardique (inotrope négatif) et le remodelage et l'angiogenèse cardiaque. (29) et (31)

Ses effets entrainent donc une diminution de la pression artérielle.

La pression artérielle est régulée à court terme par le baroréflexe qui fait intervenir le système nerveux autonome et qui permet de modifier en quelques secondes la PA en agissant sur le DC et les RVP via ses neurotransmetteurs spécifiques (catécholamines pour l'orthosympathique, acétylcholine pour le parasympathique)

La pression artérielle est régulée à long terme par différents systèmes hormonaux. On distingue les systèmes vasoconstricteurs qui permettent d'augmenter la PA en augmentant les RVP et/ou le DC (via une augmentation du volume circulant qui entraine une augmentation de la précharge). Parmi eux, le système arginine vasopressine, le SRAA et le système des endothélines sont les plus importants.

On distingue également les systèmes vasodilatateurs qui permettent à l'inverse de diminuer la PA en diminuant les RVP et/ou le DC. Parmi eux, les facteurs natriurétiques, le système des kinines et les prostaglandines sont les plus importants.

D. Cardiopathie et insuffisance cardiaque

1) Compensation et décompensation

Une cardiopathie est une anomalie anatomique et/ou fonctionnelle d'une partie de l'appareil cardiocirculatoire. Les capacités du cœur à drainer et à éjecter du sang vont diminuer. La défaillance de la pompe cardiaque est alors perçue comme une hypoperfusion de territoires artériels privilégiés Des mécanismes compensateurs vont alors se mettre en place pour palier à cela en permettant notamment une vasoconstriction et une rétention hydro sodée. Ces mécanismes compensateurs vont permettre de normaliser la pression artérielle et le débit cardiaque, et vont donc permettre à l'individu atteint par la cardiopathie de ne pas exprimer de symptômes cliniques de la maladie. Mais dans le même temps ces mécanismes comportent des effets délétères sur le fonctionnement cardiocirculatoire. En effet même s'ils tendent à préserver la perfusion périphérique, ils augmentent la précharge du cœur qui est déjà défaillant. A un moment donné, les effets délétères prennent le pas sur les effets bénéfiques et les mécanismes compensateurs ne suffisent plus à compenser la cardiopathie, c'est la décompensation. On passe alors au stade de l'insuffisance cardiaque de la maladie qui va avoir des répercussions cliniques (32,33). Elle peut être de 2 types :

- Soit le cœur ne parvient pas à drainer les veines situées en amont de manière adéquate, ce qui entraine une augmentation des pressions dans ces dernières et entraine à terme une accumulation de liquide dans les poumons (si cœur gauche touché) ou dans les autres organes du corps (si cœur droit touché). On parle alors d'insuffisance cardiaque congestive. (32)
- Soit le cœur ne remplit pas son rôle de pompe de manière adéquate et ne parvient pas à envoyer assez de sang pour couvrir les besoins de l'organisme, on parle d'insuffisance cardiaque circulatoire. (32)

Pour la suite, lorsqu'on parlera d'insuffisance cardiaque, il s'agira du stade décompensé d'une cardiopathie c'est à dire lorsque les mécanismes compensateurs sont dépassés.

2) Classifications de l'insuffisance cardiaque

Il existe de nombreux systèmes pour classer l'insuffisance cardiaque. Ils reposent à la fois sur des critères cliniques mais aussi parfois sur des critères échocardiographiques et/ou radiographiques.

Les systèmes de classification sont très importants pour juger de l'état de gravité de la maladie, pour établir des consensus thérapeutiques mais également pour stratifier les sujets dans les essais cliniques. Ce dernier point sera abordé plus en détail dans la 2ème partie.

a) Classification NYHA (New York Heart Association)

Cette classification, inspiré de la médecine humaine, permet de classer les chiens en fonction des signes cliniques observés. Elle peut s'utiliser quelle que soit la cardiopathie. En revanche, elle repose uniquement sur l'évaluation de signes cliniques peu spécifiques ce qui implique une grande part de subjectivité. De plus, ces signes cliniques peuvent être variables dans le temps et un individu peut ainsi passer d'un stade avancé à un stade moins avancé, ce qui ne reflète par le caractère progressif des cardiopathies.

Cette classification distingue différentes classes :

- Classe I : Concerne les chiens avec une absence de symptômes. La cardiopathie est présente mais aucun signe clinique n'est observable, même à l'effort.
- Classe II : Concerne les chiens présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque (tachycardie, fatigue, difficultés respiratoires) lors d'efforts sévères
- Classe III : Concerne les chiens présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque lors d'efforts minimes à modérées
- Classe IV : Concerne les chiens présentant des symptômes d'insuffisance même au repos.

Cette classification est parfois adaptée à des cardiopathies spécifiques afin d'inclure des critères objectifs et non seulement cliniques. Certaines études utilisent alors cette classification afin de stratifier du mieux possible les sujets enrôlés dans l'étude. On peut prendre l'exemple de la classification utilisée par cette étude (34) et qui permet de mieux distinguer les sujets en termes de gravité de MVD (35) :

- Classe I : Chiens asymptomatiques avec un souffle cardiaque mais sans dilatation cardiaque.
- Classe II : Chiens asymptomatiques avec un souffle et une dilatation cardiaque mais sans œdème pulmonaire ou signes congestifs.
- Classe III : Chiens modérément symptomatiques (dyspnée, augmentation de la FC, disparition de l'arythmie sinusale respiratoire) avec un souffle et une dilatation cardiaque associée à des signes d'œdème pulmonaire.
- Classe IV : Chiens présentant des symptômes sévères avec un souffle et une dilatation cardiaque ainsi qu'un œdème pulmonaire.

b) Classification ISACHC (International Small Animal Cardiac Health Council)

Cette classification est spécifique à la médecine vétérinaire. Comme la classification NYHA, elle repose principalement sur les signes cliniques -sauf pour la distinction des stades 1a et 1b- et elle présente donc les mêmes avantages et inconvénients.

On distingue plusieurs stades : (36)

- Classe I : Animal asymptomatique avec comme sous stades :
    - Classe 1a : Chiens présentant une maladie cardiaque sans signes de compensation ou de remaniements cardiaques.
    - Classe 1b : Chiens présentant une maladie cardiaque avec des signes radiographiques ou échocardiographiques de compensation et de remaniements cardiaques (exemple : dilatation cavitaire).
- Classe 2 : Animal présentant des signes d'insuffisance cardiaque évidents lors d'un effort faible à modéré (intolérance à l'effort, toux, tachypnée, dyspnée modérée).
- Classe 3 : Animal présentant des signes d'insuffisance cardiaque au repos
    - Classe 3 a : Signes majeurs d'insuffisance cardiaque mais traitement possible sans hospitalisation.
    - Classe 3 b : Signes majeurs d'insuffisance cardiaque avec hospitalisation indispensable.

c) Classification ACC/AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association)

Cet autre système de classification a été développé afin de classer les chiens selon des critères plus objectifs. Ce système vient de la médecine humaine et a été élaboré en 2001 avant d'être adapté à la médecine vétérinaire. Il repose sur des critères à la fois cliniques, échographiques et thérapeutiques. Avec ce système, un chien ne peut que progresser vers le stade suivant, aucun retour en arrière n'est possible comme avec les autres systèmes. Il identifie également une nouvelle classe de sujets, c'est-à-dire ceux à risque de développer une insuffisance cardiaque mais sans anomalies structurelles cardiaques visibles ni symptômes. Il permet aussi d'identifier précocement les chiens asymptomatiques et ainsi de les prendre en charge avant que les signes cliniques n'apparaissent.

Elle distingue plusieurs stades :

- Stade A : Individus présentant un risque élevé de développer une cardiopathie mais n'ayant aucun signe clinique ou structurel de la présence d'une telle maladie
- Stade B : Individus présentant une cardiopathie avec des répercussions structurelles cardiaques (présence d'un souffle, dilatation des cavités cardiaques etc.) mais n'ayant jamais eu de signes cliniques d'IC.
- Stade C : Individus présentant une cardiopathie avec des répercussions structurelles cardiaques et ayant déjà présenté des signes cliniques d'IC.
- Stade D : Individus au stade terminal de leur cardiopathie qui sont réfractaires au traitement standard utilisé pour le stade C.

Cette classification a été reprise par le consensus de l'ACVIM 2009 sur la MVD. Elle a depuis été adaptée à cette maladie si bien que l'on parle désormais de classification ACVIM, qui est le système le plus utilisé aujourd'hui lorsqu'on parle de MVD. Cette classification sera reprise en détail dans la partie sur la MVD.

Cependant, il est important de noter que le système ACC/AHA peut être utilisé pour toute cardiopathie, la classification ACVIM étant en fait une classification ACC/AHA particulière spécifiquement adaptée à la MVD. (35) et (37)

3) Mécanismes compensateurs

a) Mécanismes neuro hormonaux

i. Le système orthosympathique

La diminution de la PA est détectée par les barorécepteurs et est à l'origine d'une inhibition moins importante du système orthosympathique. En cas de cardiopathie le système nerveux sympathique est donc activé et ce dès les premiers temps de la maladie et cette activation augmente en même temps que progresse la cardiopathie (38–41). Ceci aboutit notamment à un relargage accru de noradrénaline et d'adrénaline (39–41) qui ne concerne cependant pas tous les organes de la même manière. En effet, le relargage de noradrénaline est bien plus important dans le cœur et les reins que dans les autres organes. (39,41)

Parallèlement, on constate une diminution du baroréflexe. Lorsqu'on stimule les barorécepteurs (simulant une augmentation de la PA) chez des individus atteints de cardiopathie, on constate une absence de diminution de la FC et de l'activité orthosympathique. On constate même que le degré d'altération du baroréflexe est proportionnel au degré d'activation du système orthosympathique, permettant de lier ces deux phénomènes par une relation de cause à effet. L'augmentation de l'activité du système orthosympathique est probablement liée à une perte de sensibilité du baroréflexe et ce précocement (38–41). Cette augmentation de relargage de catécholamines permet d'augmenter la fréquence cardiaque et l'inotropisme cardiaque, ce qui permet de maintenir le débit cardiaque et donc la pression artérielle. De plus, cela permet d'aboutir à une vasoconstriction périphérique et de maintenir le tonus veineux, ce qui permet à la fois d'augmenter les résistances vasculaires périphériques et d'augmenter la précharge et donc de maintenir la pression artérielle. (40)

La noradrénaline, en association avec l'angiotensine 2, stimule la réabsorption de sodium dans le tube contourné proximal du rein ce qui contribue à une rétention hydro sodée et donc à maintenir un volume plasmatique suffisant pour maintenir le débit cardiaque. En effet, on a alors une augmentation de la précharge et donc d'après la loi de Frank Starling, une augmentation du volume d'éjection systolique. (40)

La stimulation chronique du système sympathique entraine une hypertrophie des myocytes, une croissance interstitielle et un remodelage du cœur qui voit sa masse myocardique augmentée. Tout ceci peut mener à une hypertrophie du ventricule concerné. (40)

La stimulation chronique du système orthosympathique augmente avec le stade de l'insuffisance cardiaque. Chez l'insuffisant cardiaque, les nerfs orthosympathiques ont ainsi une fréquence de potentiels d'action très élevé et ce tout au long de la journée. Il n'y a aucune réduction physiologique ou oscillation comme c'est le cas chez un individu en bonne santé. Ainsi, le système cardiovasculaire est exposé en permanence aux effets délétères du système orthosympathique. (39)

La première preuve de ces effets délétères est le lien existant entre taux de survie et activation du système sympathique. En effet, on constate que plus ce système est activé, plus la durée de vie de l'individu cardiopathe est courte. (38)

On constate une rétention excessive de sodium et donc d'eau, à mettre en lien avec l'action de la noradrénaline sur le tube contourné proximal. La rétention d'eau devient trop importante.

La vasoconstriction périphérique, notamment des muscles squelettiques, entraine une augmentation de la post charge et donc une augmentation du travail cardiaque, lui-même accentué par l'inotropisme et le chronotropisme positif. Tout ceci concourt à l'hypertrophie du myocarde et à terme à une fatigue de celui-ci. (38)

ii. Le système rénine angiotensine aldostérone

La cardiopathie entraine l'activation du SRAA (42). Comme mécanisme explicatif, on peut notamment citer la baisse de pression artérielle qui est détectée au niveau rénal ce qui déclenche la production de rénine. Le SRAA a de nombreux effets qui permettent dans un premier temps de compenser la cardiopathie :

- Vasoconstriction : Ce système va permettre d'augmenter les résistances vasculaires via l'angiotensine 2 et donc de maintenir la pression artérielle. (43,44)
- Augmentation de l'inotropisme par action sur les cardiomyocytes ce qui permet de maintenir le débit cardiaque.
- Rétention hydro sodée : Elle est liée à la fois à l'angiotensine 2 directement mais aussi et surtout à l'action de l'aldostérone. (43)
- Prise de boisson : Le système rénine-angiotensine-aldostérone, et en particulier l'angiotensine 2, stimule la prise de boisson chez les individus atteints de cardiopathies. Ceci contribue à la rétention hydrosodée (43)

Le SRAA est un mécanisme compensatoire bénéfique à court terme lors de cardiopathie puisque par ses différentes actions, il permet de maintenir la PAS dans des valeurs proches de la normale et ce malgré une pompe cardiaque défaillante. Cependant, ces actions sont délétères à long terme et présentent à terme de nombreux effets qui accélèrent la survenue de la décompensation et sont à l'origine des signes cliniques lors d'ICC. Il suffit de partir du constat que des taux élevés d'angiotensine 2 et d'aldostérone chez des chiens insuffisants cardiaques sont liés à une augmentation du taux de mortalité. (45)

L'angiotensine 2 et l'aldostérone participent au remodelage cardiaque, notamment en favorisant la fibrose et ce par de nombreux mécanismes parmi lesquels une stimulation des fibroblastes menant à une augmentation de la production de collagène, la promotion d'un état inflammatoire, une nécrose et une hypertrophie des myocytes. (14,16,19,46,47). Tout ceci est à l'origine d'une hypertrophie de la paroi cardiaque, d'une diminution de sa contractilité et d'une perte d'élasticité.

Le SRAA entraine également un remodelage au niveau de la paroi des vaisseaux en favorisant la prolifération des fibroblastes et des cellules musculaires lisses des vaisseaux. Toutes ces actions mènent à une dysfonction vasculaire endothéliale avec un déséquilibre entre les effets vasoconstricteurs (qui deviennent prédominants) et vasodilatateurs, conduisant à une postcharge augmentée et un travail accru du cœur. (14,16)

Comme nous l'avons vu précédemment, le SRAA induit une rétention hydro-sodée et ce notamment au niveau du rein. Cette augmentation du volume circulant permet dans un premier temps de maintenir une précharge et donc un débit cardiaque correct. Cependant, cette augmentation de volume entraîne une augmentation du stress pariétal sur le myocarde et induit une hypertrophie excentrique des fibres myocardiques. (12,14,16)

L'aldostérone entraine également une baisse de sensibilité des barorécepteurs et participe donc à l'augmentation de la fréquence cardiaque constatée chez l'individu cardiopathe. Les mécanismes par

lesquels l'aldostérone diminue la sensibilité des barorécepteurs ne sont pas encore élucidés mais jouerait un rôle clef dans le passage à la phase décompensée. (16)

L'ensemble des effets négatifs est résumé dans le tableau 2 :

Tableau ii : Effets néfastes de l'angiotensine 2 et de l'aldostérone sur les systèmes cardiovasculaire et rénal (16)

Effets néfastes	Effets directs de l'angiotensine II	Effets directs de l'aldostérone
Remodelage myocardique : fibrose, hypertrophie, nécrose, apoptose	Oui	Oui
Remodelage vasculaire : hypertrophie, fibrose	Oui	Oui
Augmentation des ERO	Oui	Oui
Pro inflammatoires (cytokines, ERO)	Oui	Oui
Arythmogène	Oui	Oui
Dysfonction de l'endothélium vasculaire	Oui	Oui
Hypertension systémique	Oui	Oui
Lésions glomérulaires	Oui	Oui
Protéinurie glomérulaire	Oui	Oui
Augmentation de la pression intra glomérulaire	+++ (vasoconstriction)	+ (rétention de liquide et stimulation de l'orthosympathique)
Lésions tubulo interstitielles	Oui	Oui
Dysfonction des barorécepteurs → Augmentation de FC	Peut-être	Oui
Augmentation du tonus orthosympathique	Oui	Oui
Inotropisme positif	Oui	Non
Augmentation directe de la FC	Oui	Non
Appétit pour le sel	Oui	Oui
Augmentation de la soif	Oui	Non
Rétention de Na + et d'eau, congestion	Oui	Oui
Perte de K +	Non	Oui

iii. Le système arginine-vasopressine

Comme nous l'avons vu précédemment ce système permet dans un premier temps d'augmenter la pression artérielle en entrainant une vasoconstriction et une réabsorption d'eau. Cependant, sur le long terme, son action est délétère et favorise la décompensation et la progression de l'insuffisance cardiaque. Les mécanismes sont multiples. Sa fixation sur le récepteur V1a entraine un remodelage et une hypertrophie du ventricule gauche de manière indirecte via une augmentation de la postcharge (vasoconstriction) et de manière directe par son action sur le myocarde. Sa fixation sur le récepteur V2 entraine une rétention hydro sodée à l'origine d'une augmentation de la précharge qui augmente le stress pariétal sur le myocarde et donc concourt à son remodelage et son hypertrophie de manière excentrique. (11) Les effets sont résumés dans la figure 14.

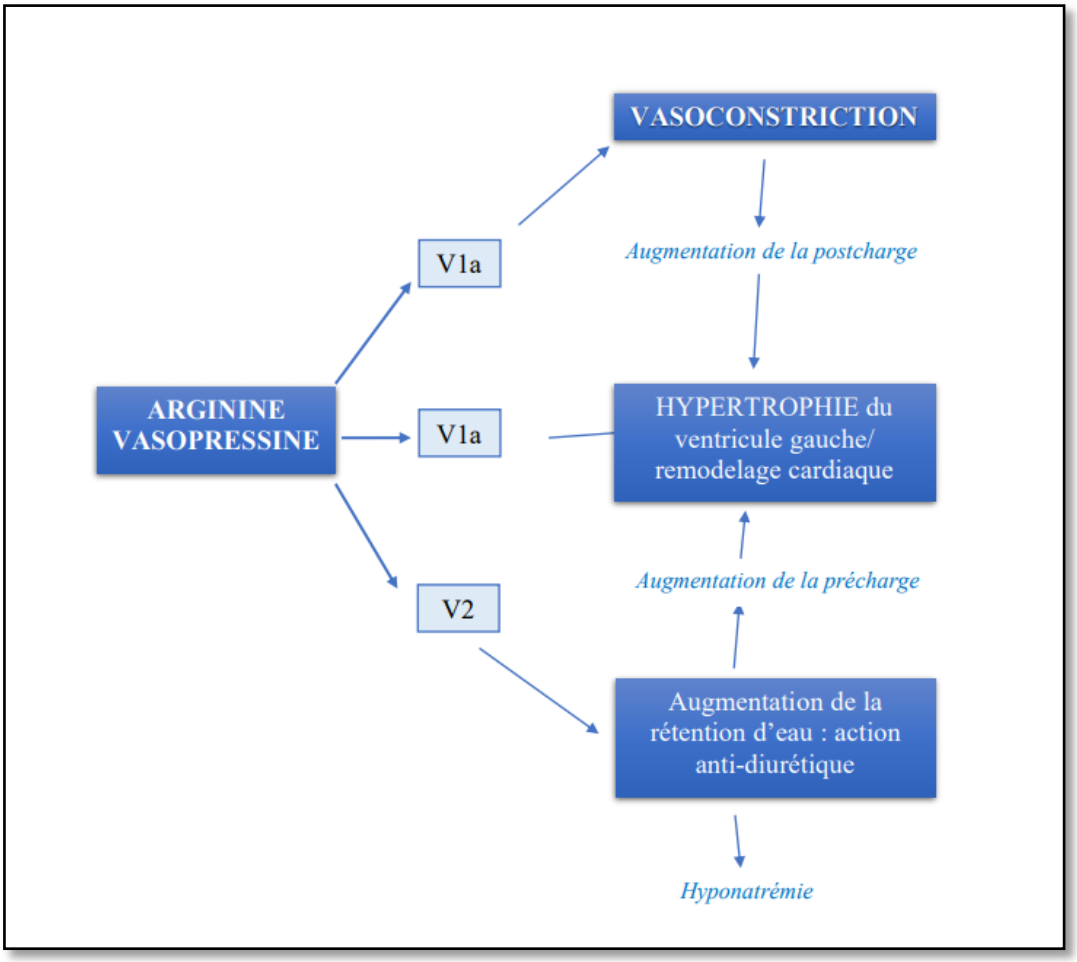


Figure 14 : Effets néfastes du système arginine vasopressine sur le système cardiovasculaire (11)

Son augmentation est en général beaucoup plus marquée lorsque l'insuffisance cardiaque est présente ce qui en fait un facteur pronostic péjoratif. (48–51)

iv. Le système des endothélines

Ce système fait partie des adaptations neuro hormonales qui surviennent lors de cardiopathie et d'insuffisance cardiaque. Il permet en effet dans les premiers temps de maintenir la pression artérielle et la perfusion rénale par son action vasoconstrictrice et son inotropisme positif (20). Cependant ce système, à long terme, va être délétère et va favoriser la progression de la maladie cardiaque et la décompensation. En effet on relève que le taux d'ET-1 circulante est augmenté en cas d'insuffisance cardiaque et inversement proportionnel à l'état fonctionnel du cœur et au taux de survie. (20,22)

Les mécanismes expliquant les effets délétères de l'endothéline sont multiples et médiés par le récepteur ETA : (20)

- L'endothéline a un effet toxique direct sur les myocytes cardiaques à l'origine d'une apoptose de ces derniers
- L'endothéline favorise l'hypertrophie des myocytes ce qui contribue au remodelage et à l'hypertrophie du myocarde.

- L'inotropisme positif et l'augmentation de la postcharge entraine une augmentation de la demande énergétique du myocarde.
- L'endothéline favorise l'arythmie ventriculaire.

Les études semblent montrer que le système endothéline est activé avant le SRAA lors de cardiopathies, et que son augmentation signe la décompensation. (20)

v. Les facteurs natriurétiques

Comme nous l'avons vu précédemment, les facteurs natriurétiques s'opposent aux systèmes vasoconstricteurs et concourent donc à limiter leurs effets délétères. Mais, chez les individus cardiopathes, se met en place un phénomène de résistance aux effets des facteurs natriurétiques (52–54). Une même quantité d'ANP a un effet natriurétique bien moins important chez le sujet sain comparé à un sujet atteint de cardiopathie (52). Cette situation contribue à la perte d'équilibre qui existe initialement entre les systèmes vasoconstricteurs et vasodilatateurs. Ces derniers sont dépassés, les effets délétères des systèmes vasoconstricteurs ne sont plus contre balancés, ce qui aboutit à terme à une décompensation.

Ceci explique que l'augmentation de leur concentration est corrélée à la sévérité de la cardiopathie. Cette augmentation est proportionnellement plus marquée pour le BNP comparativement à l'ANP Cette concentration devient alors maximale lors d'insuffisance cardiaque congestive, lorsque l'étirement myocardique est maximal du fait de la surcharge en volume et en pression. (23,55–57). Chez les sujets atteint d'ICC, on observe que les ventricules deviennent une source majeure de la production d'ANP contrairement au sujet sain. Concernant le BNP, selon l'origine et la sévérité de la cardiopathie, la production est majoritaire tantôt dans les atria ou les ventricules. En plus de l'étirement myocardique, on remarque que la production de ces peptides est augmentée par une variété de facteurs autocrine paracrine et endocrine qui sont activés chez l'insuffisant cardiaque. Pour l'ANP, il a été montré que sa production est augmentée par la noradrénaline, l'angiotensine 2, l'endothéline 1 ou encore les cytokines. Concernant le BNP, l'endothéline 1 semble être impliquée avec d'autres mécanismes qui ne sont pas encore tous élucidés (23). Une différence importante est à noter quant à la vitesse de production d'ANP et de BNP. En effet, l'ANP, avant d'être libérée, est stocké dans des granules, ce qui n'est que très peu le cas du BNP. Ainsi, suite à l'étirement, l'ANP est immédiatement libérée, tandis que la libération de BNP nécessite la transcription du gène qui en est à l'origine puis la traduction de l'ARN messager correspondant, processus plus long. Ainsi, mesurer les BNP est plus intéressant lors de dysfonction ventriculaire chronique. (23)

Le dosage des peptides natriurétiques pour diagnostiquer des affections cardiaques a été largement étudié que ce soit en médecine vétérinaire ou humaine. Le plus utilisé en médecine vétérinaire est le Nt pro BNP. Des études ont permis de montrer qu'il permettait de différencier les causes cardiaques et non cardiaques lors de détresse respiratoire. D'après l'étude (58) , une valeur seuil de 1.158 pmol/L permet de différencier les chiens avec une insuffisance cardiaque congestive des chiens ayant une affection primitivement respiratoire avec une sensibilité de 85.5% et une spécificité de 81.3%. Les limites de l'utilisation de ces peptides natriurétiques concernent les chiens âgés ou insuffisants rénaux chez qui une augmentation des concentrations est notée. (23,59). Chez l'homme comme chez le chien, une variation sexuelle a été démontrée puisque les femmes auraient des taux de peptides natriurétiques plus élevés, cette différence étant due aux œstrogènes. (23, 60) . Chez le chien, de fortes différences interraciales ont été mises en évidence par l'étude (61) avec une différence plus importante pour le Nt-pro BNP par rapport au Nt pro ANP.

L'intérêt principal des peptides natriurétiques réside dans l'apport de données pronostiques quand la maladie cardiaque a été établie. En effet, comme leur augmentation est corrélée à la sévérité de

l'affection, une élévation de ces marqueurs est associée à un mauvais pronostic et ce quelle que soit la cause de la dysfonction hémodynamique (23). De nombreuses études ont permis d'établir des valeurs seuils pour relier les valeurs de peptides natriurétiques aux stades des cardiopathies et pour établir des médianes de survie.

vi. Les prostaglandines

On note une activation des prostaglandines vasodilatatrices E2 et I2 qui sont synthétisées par les tissus hypo perfusés et dont la sécrétion est due à l'activation du SRAA et du système sympathique. Plus l'activation des mécanismes hormonaux est importante et plus les concentrations en prostaglandines le sont aussi lors d'insuffisance cardiaque. (54,62)

Dans les premiers temps de la cardiopathie, ces prostaglandines permettent de maintenir une perfusion rénale correcte malgré l'activation massive des systèmes vasoconstricteurs. Mais, au fur et à mesure de la progression de la cardiopathie et de l'activation toujours plus importante des systèmes vasoconstricteurs, ce système ne parvient plus à équilibrer la balance, ce qui contribue à la décompensation.

vii. Les kinines

L'action des kinines, vasodilatatrices et diurétiques, s'opposent aux systèmes vasoconstricteurs et exercent de plus un rôle cardioprotecteur. Les études montrent que les effets de ce système sont préservés lors de cardiopathie, avec néanmoins une légère diminution de l'efficacité (production de NO moins importante pour la même quantité de bradykinine administrée que chez les sujets sains). (25)

L'effet de ce système est néanmoins bien moins important que les systèmes vasoconstricteurs. (36)

viii. Le NO et la fonction endothéliale

Il a été montré que l'homme insuffisant cardiaque et le chien chez qui l'insuffisance cardiaque a été induite expérimentalement, ont une vasodilatation dépendante de l'endothélium altérée. (30,31)

Une étude a également permis de vérifier que la fonction vasculaire endothéliale était altérée chez des chiens avec une insuffisance cardiaque congestive acquise naturellement (31). Cette dysfonction endothéliale est multifactorielle, résultant d'une combinaison d'une diminution des forces de cisaillement, de la biodisponibilité du NO, une augmentation du stress oxydant médié par le SRAA et une augmentation des médiateurs de l'inflammation. Tout ceci entraine un déséquilibre entre les systèmes vasoconstricteurs et vasodilatateurs, les premiers prenant les pas sur les autres ce qui conduit à une diminution de la perfusion tissulaire, de la tolérance à l'exercice et à la progression de la maladie cardiaque.

Les résultats des études concernant la variation des concentrations en Nox en cas d'insuffisance cardiaque varient. Dans certaines, les concentrations sont diminuées, suggérant que la dysfonction endothéliale est due à une baisse de la concentration en NO. (30)

Mais, dans d'autres études comme cette étude (31) et d'autres menées précédemment, les chiens insuffisants cardiaques présentaient des concentrations en Nox plus élevées que les chiens sains, ce

qui peut paraitre paradoxal compte tenu du rôle vasodilatateur du NO évoqué précédemment. Cela serait due à l'augmentation de la forme inductible de la NO synthase qui augmenterait donc la quantité de NO mais, par son action cytotoxique serait responsable de la dysfonction endothéliale.

Le système orthosympathique, le SRAA, le système arginine vasopressine et celui des endothélines sont tous des mécanismes neuro hormonaux s'activant dans les premiers temps d'une cardiopathie. En induisant une vasoconstriction, une rétention hydro sodée et un inotropisme positif pour certains d'entre eux, ils permettent de maintenir une PA et un DC correct. Sur le long terme, ils sont cependant délétères. Ils augmentent en effet le travail cardiaque et induisent des modifications histologiques contribuant au remodelage cardiaque.

En parallèle de ces systèmes vasoconstricteurs, des systèmes vasodilatateurs sont également activés. Les facteurs natriurétiques, les prostaglandines et les kinines induisent une vasodilatation et un effet diurétique. Leurs actions permettent de compenser l'effet délétère des systèmes vasoconstricteurs, du moins en début d'évolution de la cardiopathie. Ils finissent par être dépassés par les systèmes vasoconstricteurs, ce qui mène à la décompensation.

b) Remodelage cardiaque

i. Définition du remodelage cardiaque

Le remodelage cardiaque est un processus adaptatif du cœur en réponse à la cardiopathie. Mais, dans le même temps, il s'agit d'un processus mal adapté, spécialement sur le long terme.

Dans les premiers temps de la cardiopathie, le remodelage cardiaque permet au cœur de maintenir sa fonction de pompe cardiaque malgré la surcharge en pression ou en volume qu'il connait du fait de la cardiopathie. Par exemple, lors de surcharge en volume comme lors d'une MVD, le remodelage de l'oreillette et du ventricule permet de s'adapter à cette surcharge afin de normaliser la tension s'exerçant sur les parois myocardiques et de maintenir un débit cardiaque correct. Cependant, un remodelage cardiaque continu et trop important peut devenir néfaste pour maintenir une circulation normale et peut mener à la décompensation et à l'insuffisance cardiaque. (46)

Le remodelage cardiaque est dû à des changements d'expression génétique, notamment la réexpression de gènes fœtaux qui entrainent des changements moléculaires interstitiels et cellulaires. Ce changement survient en réponse à une blessure ou des contraintes anormales s'exerçant sur le myocarde. (46,63)

Microscopiquement, on assiste à une hypertrophie et une multiplication des cardiomyocytes, une prolifération des fibroblastes, des phénomènes d'apoptose et de nécrose cellulaire, une augmentation ou une diminution de la quantité de collagène par les métalloprotéinases et de la fibrose.

Macroscopiquement, on observe une hypertrophie du tissu cardiaque (46,47). La géométrie cardiaque change avec son remodelage. Il devient moins elliptique et plus sphérique. Il y a aussi des changements dans l'épaisseur des parois, des diamètres et des volumes cavitaires (46). Cette hypertrophie peut être homogène ou hétérogène selon que les cellules (notamment celles qui ne sont pas des cardiomyocytes) ont une croissance proportionnelle ou non. Lorsque la croissance des différentes cellules est proportionnelle, les tissus musculaires, vasculaires et interstitiels le sont aussi et donc l'homogénéité du tissu cardiaque est préservée. L'hypertrophie est alors adaptative, c'est notamment ce qu'il se passe chez le sportif. (47)

Au contraire, lorsque la croissance des différentes cellules n'est pas proportionnelle notamment avec une prolifération plus importante des cellules non musculaires par rapport aux cardiomyocytes, l'homogénéité n'est plus conservée, on est dans le cas d'une hypertrophie pathologique. Dans ce cas de figure, on constate notamment une quantité excessive de collagène, de fibroblastes et de matrice intercellulaire le tout responsable d'une fibrose cardiaque. (46,47)

L'hypertrophie pathologique peut être excentrique ou concentrique selon les contraintes qui s'appliquent sur le cœur : (64,65)

- Hypertrophie excentrique : lors de surcharge volumique : le volume des chambres cardiaques augmente. Il y a une multiplication en série des cardiomyocytes ce qui aboutit à une hypertrophie excentrique du myocarde, notamment ventriculaire. Ainsi, le diamètre des ventricules augmente, ce qui normalise la tension sur les parois ventriculaires (et donc la pression). Il y a dilatation et augmentation de la taille de la cavité. Les cardiomyocytes s'allongent en longueur la paroi du cœur est amincie.
- Hypertrophie concentrique : Lors d'une surcharge barométrique (en pression), il y a une hypertrophie en parallèle des cardiomyocytes ce qui aboutit à une hypertrophie concentrique du myocarde. Ainsi, l'épaisseur de la paroi ventriculaire augmente au détriment de la lumière de la cavité, ce qui augmente la force de contraction du cœur et normalise le volume d'éjection systolique. Si l'hypertrophie est trop marquée, le VES diminue puisque le ventricule ne peut plus se remplir.

ii. Les causes du remodelage cardiaque

Les causes du remodelage cardiaque sont nombreuses et la plupart ont déjà été évoquées précédemment :

- La cardiopathie entraine des changements hémodynamiques, notamment en termes de pression et de volume, qui se répercutent sur les parois myocardiques. Ces changements sont à l'origine d'un étirement des cellules myocardiques ayant pour conséquence les changements d'expression génétique, moléculaire et cellulaire précédemment évoqués.
- L'activation des systèmes neuro hormonaux évoqués précédemment est une des principales causes du remodelage cardiaque. Le système nerveux sympathique, le SRAA, l'endothéline et le système arginine vasopressine sont les systèmes les plus importants. Leurs effets sur le remodelage cardiaque ont été détaillé dans la partie précédente. (47,63)
- Cytokines pro inflammatoires : Les taux circulants de cytokines pro inflammatoires, notamment ceux de TNF-alpha, sont augmentés chez les chiens avec une insuffisance cardiaque chronique et ces taux augmentent en même temps que progresse la maladie. De plus, des concentrations élevées en TNF-alpha entrainent directement une augmentation du remodelage ventriculaire gauche en fonction du temps. En effet ces cytokines induisent l'apoptose et la nécrose cellulaire, l'activation de métalloprotéinase et la prolifération de fibroblastes éléments majeur du remodelage. (63)
- Stress oxydant : Un déséquilibre entre la production de radicaux libre et les défenses anti oxydantes serait lié au remodelage ventriculaire, en entrainant des lésions à l'ADN, l'activation de métalloprotéinases ou encore la prolifération de fibroblastes. La production accrue de NO est un exemple du stress oxydant rencontré lors de cardiopathie (63). Là encore, les systèmes neuro hormonaux jouent un rôle important dans l'augmentation de ce stress oxydant.

iii. Conséquences du remodelage cardiaque

On peut d'ores et déjà noter que le remodelage cardiaque, quel que soit le critère de mesure cardiaque utilisé, est toujours associé à un pronostic plus sombre. (63)

Alors qu'il permet dans les premiers temps de maintenir la fonction cardiaque, le remodelage cardiaque a sur le long terme pour conséquence une perte progressive de la fonction ventriculaire en diastole et/ou en systole, aboutissant à une pompe cardiaque de moins en moins efficace et menant à une insuffisance cardiaque congestive. (63). Les mécanismes à l'origine de cette défaillance de la pompe cardiaque sont :

- La mort des cardiomyocytes par apoptose, autophagie ou nécrose due au stress oxydant et aux protéines inflammatoires.
- Dérégulation du métabolisme énergétique avec une diminution de la béta oxydation des acides gras et une augmentation de l'oxydation du glucose (glycolyse) le tout menant à une accumulation de triglycérides et une lipotoxicité ayant pour conséquence une altération des mitochondries. La production d'énergie s'en trouve diminuée, les pompes ATPases fonctionnent moins bien, les cardiomyocytes aussi.
- La modification du réseau de collagène par les métalloprotéinases, qui joue un rôle dans la régulation de la distension myocardique et dans la transmission des forces lors de la contraction des cardiomyocytes.
- Une altération de la myosine, protéine clef de la contraction cardiaque, qui entraine une diminution de la contractilité cardiaque.
- Une altération du système de transport calcique se produit, conduisant à une diminution de la libération de calcium depuis le réticulum endoplasmique en systole, et une augmentation de sa libération en diastole et ayant pour conséquence une altération des fonctions systoliques et diastoliques.
- Les changements dans la géométrie cardiaque (épaisseur des parois, diamètre des cavités, forme sphérique) affectent la fonction ventriculaire.
- Arythmies : Le remodelage ventriculaire est associé à des arythmies, notamment de la tachycardie et de la fibrillation ventriculaire. Plusieurs mécanismes sont impliqués : (63)
    - Tout d'abord, on observe des changements des canaux ioniques avec une inactivation de certains canaux sodiques et une altération de l'échangeur sodium/calcium.
    - Des changements dans les jonctions gap sont également observés. Les connexines, protéines constitutives de ces jonctions sont moins exprimées et redistribuées le long des cardiomyocytes au lieu de l'extrémité de celles-ci. Il en résulte une perturbation du couplage électro mécanique, une prolongation de l'intervalle QT et donc des arythmies.
    - L'augmentation du collagène myocardique entraine un blocage de la conduction électrique et favorise les arythmies par des phénomènes de réentrée.

Une cardiopathie entraine de manière directe ou indirecte des modifications hémodynamiques qui influent sur les pressions et volumes de remplissage du cœur. Ceci a un impact sur les parois de celui-ci qui subissent des modifications et notamment une hypertrophie, afin de pouvoir continuer à éjecter le sang. Cette hypertrophie est pathologique lorsqu'elle est hétérogène, et elle devient alors délétère pour la fonction cardiaque.

iv. Schéma bilan

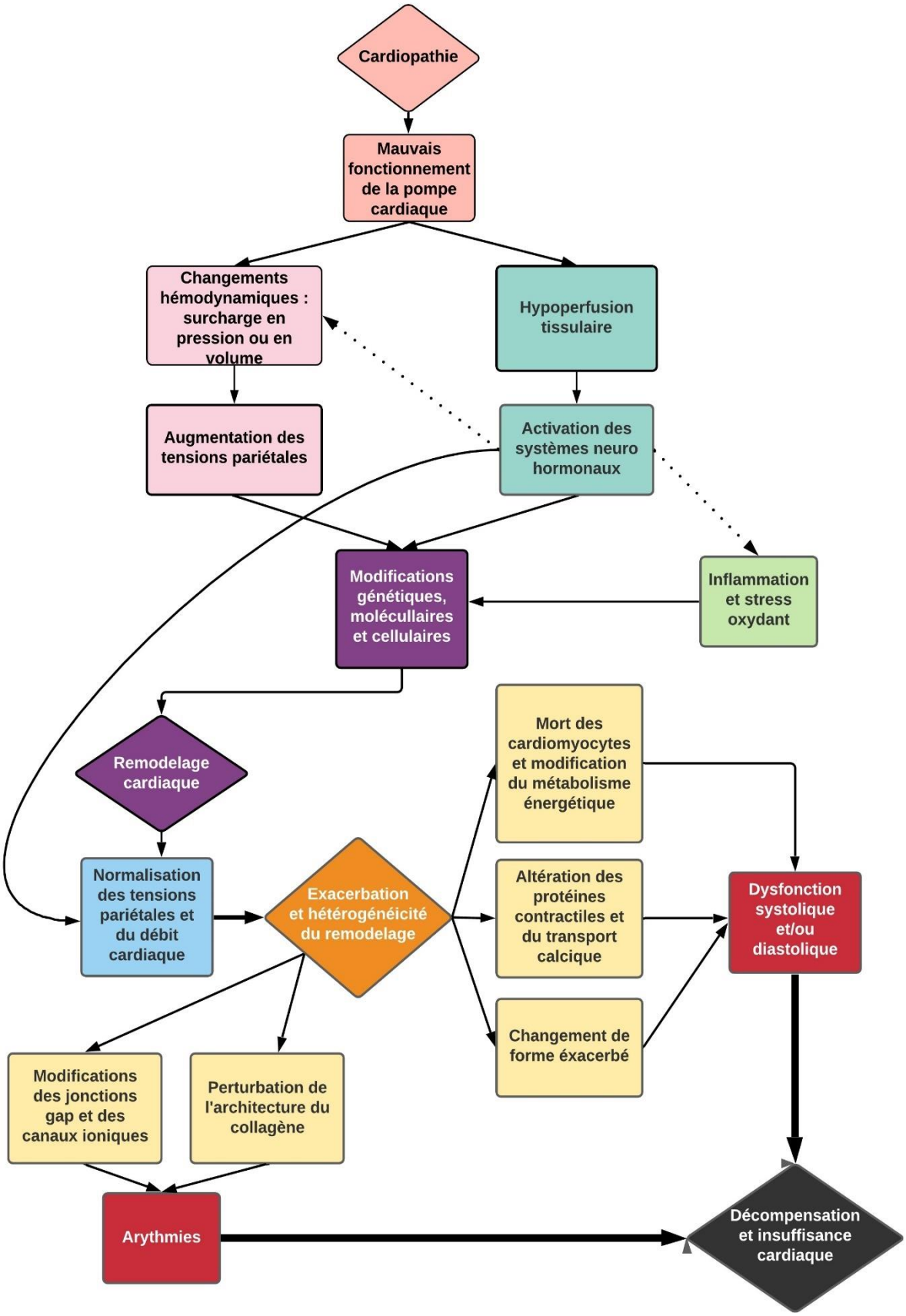


Figure 15 : Schéma bilan sur les mécanismes compensateurs et la décompensation

II. La Maladie Valvulaire Dégénérative (MVD)

A. Définition/Description

La maladie valvulaire atrioventriculaire est une maladie chronique et acquise qui est la première cause de morbidité et de mortalité cardiaque chez le chien, représentant 75 % des cardiopathies (32,66). D'autres termes sont souvent préférés pour designer cette maladie, notamment car ils mettent en avant son caractère dégénératif. On parlera souvent de maladie valvulaire dégénérative, d'endocardiose valvulaire ou de dégénérescence valvulaire myxoïde.

La valve mitrale est la plus fréquemment touchée, mais la MVD peut concerner toutes les valves cardiaques. Dans 62 % des cas, La dégénérescence myxoïde affecte la valve mitrale seule. Dans plus de 30 % des cas (32,67) elle touche à la fois les valves mitrale et tricuspide tandis qu'elle touche la valve tricuspide seule dans environ 1 % des cas.

Cette atteinte de la valve entraine un défaut de fermeture de celle-ci et donc permet au sang de « faire marche arrière » lors de la systole, on parle de régurgitation.

Classiquement, la progression de la MVD se fait sur de nombreuses années et l'ampleur de la maladie est directement reliée à l'importance de l'insuffisance valvulaire et au volume régurgité dans l'atrium. La maladie peut être relativement bégnine chez certains individus et au contraire, chez les chiens les plus sévèrement touchés, peut aboutir à une insuffisance cardiaque congestive qui a un très mauvais pronostic à long terme et mène inexorablement à la mort de l'individu. (67)

B. Epidémiologie

L'incidence et la progression de la MVD est fortement associée à l'âge, la race, et au genre. Elle touche des chiens d'âge moyen à avancé avec un souffle cardiaque apparaissant en moyenne vers 6-7 ans. (daprès (66)). Toutes les races peuvent être touchées mais la prévalence de la maladie varie selon les races. On note qu'elle est présente dans plus de 90 % des individus de petite race âgés de plus de 8 ans, avec des prévalences maximales pour les cavaliers king charles et les teckels (66 et 67). Cette différence raciale ne concerne pas que la fréquence de la maladie. On note en effet une différence dans l'évolution de la maladie, qui est souvent plus rapide avec une atteinte myocardique plus précoce chez les chiens de grande race. (32,66,67)

Une autre différence épidémiologique d'importance est la prévalence plus forte de la maladie chez les mâles par rapport aux femelles qui sont 1.5 fois plus touchés (66) et (32). Là encore cette différence de genre ne se limite pas à la prévalence de la maladie puisque les mâles semblent également touchés plus tôt. (66 et 67)

La forte prédisposition de certaines races à la maladie valvulaire dégénérative suggère une origine génétique. Une transmission sur un mode polygénique est rapportée, notamment chez le teckel et le cavalier king charles. (66 et 67)

Concernant cette dernière race, des études ont établi une relation entre la précocité du souffle cardiaque chez les reproducteurs et la prévalence de la MVD au sein de la descendance (68). Deux loci ont même été identifié comme étant associé à la maladie dans cette race. Ils se situent sur les chromosomes 13 et 14 dans des zones codant notamment pour le collagène et la matrice extracellulaire. (69)

La maladie valvulaire dégénérative est due à une dégénérescence myxoïde des valvules atrioventriculaires qui est la conséquence de changements dans les populations cellulaires et la matrice intercellulaire. Cette dégénérescence peut concerner seulement la valve mitrale, la valve tricuspide ou les deux. Elle touche surtout les chiens de petite race d'âge moyen à avancé avec une nette prédisposition pour les CKC, ce qui suggère une origine génétique dans cette race.

C. Causes de la maladie

Les causes exactes de la MVD restent aujourd'hui encore inconnues. Il apparait que la dégénérescence myxoïde soit le résultat de changements dans les populations cellulaires et dans la matrice intercellulaire de l'appareil valvulaire couplée à un terrain génétique prédisposant (anomalie des composants de la matrice extracellulaire). (66,67,70,71)

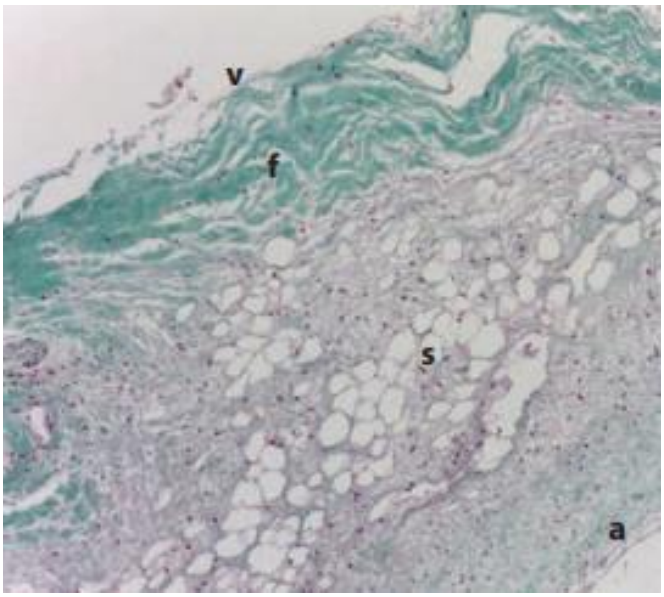
1) Structure histologique d'une valve saine

Une valve saine est fine et transparente. Comme nous l'avons vu précédemment, les cuspides sont soutenues par des cordages tendineux qui empêchent le prolapsus de la valve.

Histologiquement, les valvules sont constituées de quatre couches chez le chien sain : (66,67,70,71)

- La couche atriale est composée de cellules endothéliales qui reposent sur du tissu conjonctif (constitué de collagènes et de fibres élastiques) et des cellules musculaires lisses. (70)
- La couche spongieuse renferme des fibres de collagènes, des fibres élastiques et des cellules (notamment des fibroblastes et des adipocytes) contenues dans une matrice riche en glycosaminoglycanes (GAG) et en liquide. (70)
- La couche fibreuse est formée de fibres de collagènes en contact avec celles de l'anneau valvulaire et le tissu du cordage tendineux. (70)
- La couche ventriculaire ressemble à la couche atriale. Elle est riche en fibres élastiques, collagène et recouvertes d'un endothélium, mais ne possède pas de cellules musculaires lisses. (70)

La figure 16 montre la structure histologique d'un feuillet valvulaire sain.



a = couche atriale; s = couche spongieuse ; f = couche fibreuse ; v = couche ventriculaire

Figure 16: Feuillet valvulaire d'un chien sain de type beagle (70)

2) Modifications histologiques en cas de MVD

L'étude des modifications histologiques des feuillets de chiens (CKC ici) atteints de MVD permet de comprendre les causes de la maladie. On observe les lésions suivantes : (66,67,70,71)

- Une hypertrophie de la couche spongieuse avec une accumulation de GAG et un œdème qui se traduit par un espace blanc.
- Des fibres de collagène désorganisées, clairsemées, en spirale menant à un amincissement de la couche fibreuse.
- Un polymorphisme des cellules de l'endothélium et une destruction de la membrane basale
- Une diminution de la différenciation des cellules stromales en fibroblastes, des fibroblastes en cellules musculaires lisses et en myofibroblastes.
- Les cordages tendineux sont eux aussi lésés au niveau microscopique (fibres de collagène moins parallèles) et cela peut aller jusqu'à leur rupture (macroscopique).

Sur la figure 17, on peut noter l'hypertrophie de la spongieuse, et les fibres de collagène qui sont désorganisées, clairsemées, en spirale.

Sur la figure 18, on peut voir l'infiltration de GAG (entouré par un rond noir) dans la couche fibreuse. L'intégralité de la valve d'un chien sain est visible au zoom × 10, alors que, pour un chien atteint de MVD, le zoom × 4 suffit pour voir entièrement la valve.

Figure 17 : Feuillet valvulaire d'un CKC atteint de MVD à un stade sévère, coupé au niveau d'une nodosité (70)

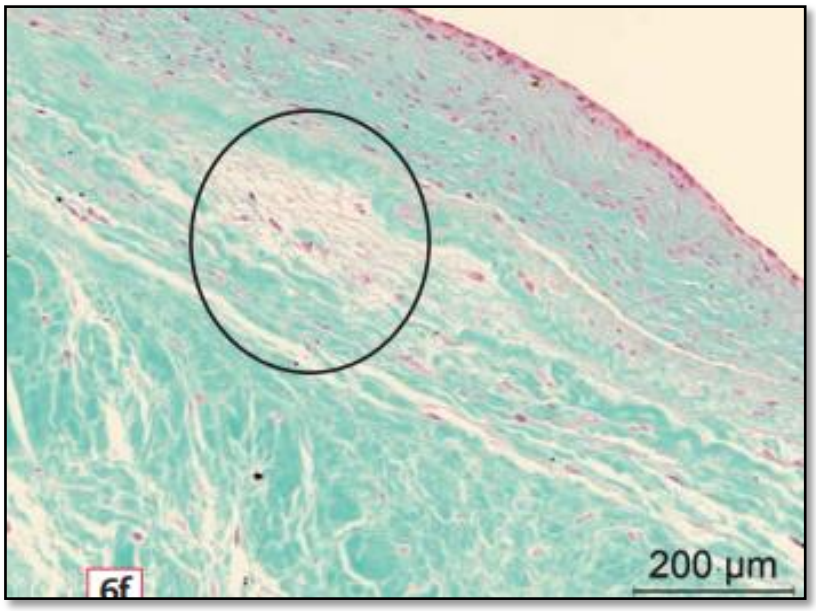


Figure 18: Zoom correspondant au carré noir de la figure 16

On a donc un épaississement de la couche spongieuse et une perte de fibres de collagène et d'élastine notamment au niveau de la couche fibreuse. Les conséquences structurales ne sont pas immédiates et pour qu'il y ait des modifications macroscopiques visibles, il faut qu'une proportion importante de l'appareil valvulaire soit touchée. (70)

Les lésions prédominent en regard du tiers distal des feuillets et c'est là qu'elles apparaissent en premier avec également les zones d'insertion des cordages tendineux. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les lésions s'étendent à tout l'appareil valvulaire. Les feuillets s'épaississent et des nodules apparaissent sur leur extrémité libre. Les cordages tendineux ne sont atteints que dans les stades les plus sévères et leur rupture peut survenir. (70)

La cause de cette dégénérescence myxoïde serait le nombre et le type de récepteurs mitogènes sur les fibroblastes de la membrane des valvules. Des médiateurs métaboliques locaux ou systémiques, neurohormonaux et de l'inflammation pourraient également influencer la progression de la maladie, bien que les mécanismes ne soient pas encore tous élucidés. (32)

La perte de souplesse et l'épaississement des feuillets aboutit à un défaut de coaptation lors de la systole, ce qui entraine une régurgitation dans l'atrium.

L'ensemble des anomalies observables est résumé dans le tableau 3.

Tableau iii : Récapitulatif des anomalies cellulaires en fonction des couches constitutives de la valve mitrale d'un CKC, comparé à un chien sain

	Couche atriale	Couche spongieuse	Couche fibreuse	Couche ventriculaire
Chien sain	- Cellules endothéliales - Collagènes I, III, IV, VI et fibres élastiques (= tissu conjonctif) - Fibroblastes - Cellules musculaires lisses	- Collagènes IV et VI - Fibres élastiques - Fibroblastes et adipocytes (tiers proximal) dans une matrice riche en GAG et en liquides	- Collagènes I, III, IV, VI (+++) - Quelques fibres élastiques - Quelques cellules stromales fusiformes	- Cellules endothéliales - Collagènes I, III, IV, VI et fibres élastiques
Chien atteint de MVD	**Stade Bénin** - Lame basale dédoublée à certains endroits - Nodules de cellules « activées » - Fibres de collagène interrompues, dispersées, désorganisées **Stade avancé** - Protéoglycanes +++ - Laminine - Collagène VI infiltré - Nodules (zone centrale constituée de collagènes I, III, IV et VI ; zone marginale constituée de collagènes I, II, de laminine et d'élastine) - Cellules endothéliales déformées, jusqu'à disparition de l'endothélium - Lame basale détruite	**Stade avancé** - Nodules - GAG +++ - Hypertrophie	**Stade avancé** - Nodules - Disparition progressive de la partie distale → amincissement	**Stade avancé** - Cellules endothéliales déformées - Fibres de collagènes interrompues, dispersées, désorganisées - Collagène V

La dégénérescence myxoïde se traduit au niveau histologique par un épaississement de la couche spongieuse et une perte et désorganisation des fibres de collagène et d'élastine. Dans les stades avancés, des nodules apparaissent, la coaptation des valves en systole se détériore de plus en plus, ce qui est à l'origine d'un passage de sang depuis le ventricule jusque dans l'atrium. Les lésions peuvent même finir par toucher les cordages tendineux et leur rupture peut survenir.

D. Evolution

1) Conséquences extra cardiaques

Les remaniements valvulaires évoqués précédemment sont à l'origine d'une mauvaise coaptation (fermeture) des valvules lors de la systole. Ainsi, une partie du sang ventriculaire reflue vers l'atrium au lieu d'aller dans l'aorte (si valvule mitrale touchée) et ce à chaque systole, on parle de régurgitation.

Il y a donc une surcharge volumique au niveau de l'atrium concerné et une baisse de l'éjection ventriculaire dans la circulation générale, se traduisant par une baisse du débit. Ceci va avoir pour conséquence la mise en place d'adaptations intracardiaques et extracardiaques, afin de compenser ces changements. (72)

L'organisme perçoit, de par la baisse du volume d'éjection systolique, l'insuffisance mitrale comme une perte volumique qu'il tente alors de compenser par les mécanismes neurohormonaux que nous avons vu précédemment. Ainsi, le système nerveux orthosympathique est activé dès les premiers temps de la maladie avec une exacerbation de son activation lors de la décompensation.

Il est plus difficile de déterminer quand le SRAA circulant est activé avec exactitude. On sait que c'est le cas lors de la décompensation, mais les études diffèrent quant à son activation dans les stades compensés. En revanche le SRAA tissulaire semble activé dès les premiers stades. (73)

Concernant le système arginine vasopressine aucune étude chez le chien n'a permis de montrer avec certitude son activation dans le cas de MVD. En revanche, il a été montré chez l'homme que ce système est activé en même temps que progresse la maladie. (73)

Quant au système des endothélines, il semble s'activer tardivement dans le cas de la MVD puisque les études montrent des taux d'endothéline 1 similaires chez les chiens sains par rapport aux chiens souffrant d'une MVD encore compensée. (73)

La dysfonction endothéliale progresse avec la MVD, mais les études révèlent tantôt une augmentation (29) ou une diminution des concentrations en NO. ((30))

L'activation des facteurs natriurétiques augmente en même temps que progresse la maladie, mais leur concentration augmente beaucoup plus au moment de la décompensation. (73)

2) Conséquences cardiaques

Une des premières compensations va concerner l'atrium gauche qui va se dilater (augmentation du diamètre) sous l'effet de la surcharge volumique. Cette dilatation dépend de l'importance de la fuite (volume régurgitant), de la durée d'évolution (aiguë si rupture de cordage) et de l'augmentation de la pression atriale engendrée (qui dépend majoritairement de la compliance de l'atrium, c'est à dire de sa capacité à se distendre). Par exemple, lors d'une régurgitation discrète et évoluant sur un mode chronique, la compliance de l'atrium sera importante (car il aura eu le temps de s'adapter à cette régurgitation). Ainsi, la dilatation sera importante mais l'augmentation de la pression atriale sera faible et progressive. En revanche, dans le cas d'une rupture de cordage, l'afflux brutal de sang vers l'atrium peu compliant entrainera une grande augmentation de pression avec une faible dilatation. (72)

Le débit cardiaque étant diminué, l'autre compensation qui va se mettre en place est une augmentation de la compliance ventriculaire permettant une augmentation du volume ventriculaire télédiastolique (précharge) entrainant, par la loi de Frank Starling, une augmentation de l'éjection systolique et donc un maintien du débit cardiaque, au moins dans un premier temps. En effet, cette augmentation de la compliance ventriculaire, bénéfique initialement, entraine une hypertrophie excentrique du myocarde altérant à terme sa compliance et sa contractilité. (72)

Une étude s'est intéressée au détail des changements de l'atrium et du ventricule. On constate dans les premiers temps (7-14 jours), que la pression en fin de diastole dans le ventricule et la pression moyenne de l'atrium augmentent rapidement, passant respectivement de 6 à 16 mmHg et de 4 à 12 mmHg. La taille du ventricule en fin de diastole et le diamètre de l'atrium avant la systole auriculaire augmentent tous 2 de 7%. Mais ensuite, après quelques temps (20-35 jours), la pression dans le ventricule et l'oreillette décroit respectivement à 11 mmHg et 8 mmHg tandis que la taille du ventricule

et de l'oreillette continue d'augmenter (10%). Ces données suggèrent que lors de régurgitation mitrale chronique, l'atrium s'agrandit en taille et en poids ce qui lui permet d'être plus puissant, et devient également plus compliant. Tout ceci permet d'amortir l'élévation de pression dans l'atrium et de continuer à donner au ventricule une quantité suffisante de sang. (74)

Une autre étude s'est intéressée au temps que mettent ces changements pour survenir, on constate qu'il y a un lien entre l'ampleur des remaniements cardiaques et l'avancement de la maladie. En prenant en compte pour mesurer la taille du cœur gauche la dimension de l'atrium gauche (LAD), du diamètre ventriculaire gauche en fin de diastole (LVEDD) et en fin de systole (LVESD) et l'indice de Buchanan (VHS), on constate que l'augmentation de toutes ces mesures est très faible jusqu'à la dernière année précédant l'apparition de l'insuffisance cardiaque congestive, année où ces mesures augmentent plus qu'à n'importe quel moment. C'est surtout le cas pour LAD, VHS, LVDD, les résultats pour le LVESD étant un peu plus variables. (75)

Notons que les conséquences des dilatations atriales et ventriculaires peuvent être un déplacement des feuillets (feuillet postérieur plus dorsal), une dilatation de l'anneau mitral, un remaniement des muscles papillaires ou encore une diminution de la mobilité des feuillets. (72) La dilatation atriale peut aussi être à l'origine de troubles du rythme avec des extrasystoles supraventriculaires ou de la fibrillation atriale.

En plus de l'augmentation de taille du ventricule et de l'atrium gauche et de la modification de la compliance de cette dernière, l'insuffisance mitrale, à un stade sévère, peut également avoir comme conséquence de générer des jets de régurgitation mitrale à grande vitesse qui percute et lèsent l'endocarde de l'atrium gauche. Ces jets sont généralement dirigés obliquement, et orientés à l'opposé du feuillet antérieur de la valve mitrale. Ces jets traumatisent l'endocarde de l'atrium gauche et peuvent aller de l'apparition de fines lésions fibreuses réparties de manière multifocale sur l'endocarde jusqu'à la rupture de l'atrium gauche. On les appelle des « jets de lésions ». (32,67)

3) Décompensation

30 % des chiens présentant une MVD finissent par décompenser et à présenter une insuffisance cardiaque ((76)) qui est la plupart du temps congestive. En effet, lors de la phase compensée, la dilatation de l'atrium permet de maintenir une pression atriale et des veines en amont (pulmonaires si valve mitrale touchée) normale. Avec la progression de la maladie, la capacité de distension de l'atrium finit par être dépassée, la pression dans l'atrium augmente alors. Ceci entraine une élévation de la pression veineuse pulmonaire qui se répercute jusqu'aux capillaires pulmonaires. Lorsque la pression dans ces derniers devient supérieure à 40 mmHg, une extravasation de fluide depuis les capillaires vers le tissu pulmonaire survient. Celle-ci se fait dans un premier temps dans le tissu interstitiel puis lorsque la capacité de ce dernier est dépassée, dans les alvéoles pulmonaires. L'accumulation de fluide dans les alvéoles est responsable d'une atélectasie de certains lobes, d'une perte de la compliance et d'une compression des petites voies respiratoires. Les échanges gazeux sont perturbés ce qui est à l'origine d'une hypoxie voire d'une cyanose à l'origine des symptômes observés lors de décompensation (tachypnée, détresse respiratoire, agitation, toux). (32,77)

La présence de toux et d'un souffle cardiaque n'est cependant pas suffisant pour diagnostiquer un œdème pulmonaire dû à une MVD. En effet, la toux est un signe clinique également présent lors de maladies respiratoires, également très fréquentes chez les chiens âgés de petite race. De plus, la toux peut être due à la MVD, en l'absence d'affection respiratoire, sans pour autant qu'il y ait œdème pulmonaire et donc décompensation. En effet, il est rapporté que la dilatation atriale gauche peut entrainer une compression des bronches souches, à l'origine de la toux. (32,77)

Ainsi, il est important de confirmer la décompensation par la mise en œuvre d'examens complémentaires que sont la radiographie thoracique et si possible l'échographie thoracique. Un des premiers signes radiographiques de congestion veineuse pulmonaire est la dilatation des veines pulmonaires. L'œdème pulmonaire est mis en évidence par la visualisation d'une opacité alvéolo/interstitielle généralement localisée en région péri hilaire puis dans les lobes caudaux dorsaux avec l'aggravation de celui-ci. (29)

A l'échocardiographie, un épanchement péricardique et/ou pleural peut être visualisé mais ils sont le plus souvent associés à une ICD chez le chien. D'autres signes échographiques peuvent être le signe d'une décompensation imminente ou en cours.

4) Classification ACVIM

C'est en 2009 que la classification ACVIM vit le jour. Elle permet de classer les cardiopathies en différents stades et est particulièrement adapté à la MVD, maladie pour laquelle elle a été conçue à l'origine. Des critères très précis permettent de classer les individus parmi les différents stades et ces derniers, au cours du temps, progressent dans la classification (bien que certains individus puissent rester au stade B1 toute leur vie) à moins qu'un traitement chirurgical n'ait été mis en place pour corriger l'insuffisance mitrale. Les stades A et B correspondent à une cardiopathie encore compensée et asymptomatique. Le stade C marque le passage à la décompensation ou insuffisance cardiaque congestive. (32)

- Stade A : Chiens présentant un risque élevé de développer une maladie cardiaque mais qui n'ont cependant aucun signe aussi bien cliniquement qu'à l'examen cardiaque d'une telle maladie. Par exemple, tous les CKC sont en stade A dès leur naissance.
- Stade B : Ce stade concerne les chiens présentant des signes de maladie cardiaque à l'examen du cœur (exemple :la présence d'un souffle à l'auscultation ou la visualisation d'une régurgitation à l'échocardiographie), avec ou sans changements morphologiques associés et qui ne présentent pas de signe clinique d'insuffisance cardiaque. On distingue 2 sous stades B :
    - Stade B1 : concerne des chiens asymptomatiques qui n'ont pas de signes radiographiques ou échocardiographiques d'un remodelage cardiaque en réponse à leur maladie cardiaque ou qui n'ont pas des signes de remodelage cardiaque assez sévères pour remplir les critères cliniques permettant de passer en stade B2
    - Stade B2 : Concerne des chiens asymptomatiques qui ont une maladie cardiaque assez sévère et avancée pour entrainer un remodelage cardiaque important visible à la radiographie et à l'échocardiographie. C'est également à ce stade que l'initiation du traitement (avec du pimobendane) est recommandée et c'est tout l'objet de cette thèse concernant ou non l'utilisation des IECA à ce stade. Pour la MVD, les critères utilisés pour classer les sujets dans ce stade sont :
        - L'intensité du souffle qui doit être > 3/6
        - Le ratio Atrium gauche/ aorte mesuré à l'échocardiographie par une coupe parasternale droite petit axe en début de diastole doit être ≥1.6 (AG/Ao >=1.6)
        - Le diamètre interne ventriculaire gauche en mode temps mouvement mesuré à partir d'une coupe transventriculaire petit axe réalisée par voie parasternale droite puis normalisée par rapport au poids en fin de diastole doit être >1.7

- La mesure radiographique de l'index vertébral de Buchanan ajusté à la race doit être > 10.5

Dans l'idéal, tous ces critères doivent être réunis simultanément pour pouvoir initier le traitement. Si jamais l'échocardiographie n'est pas disponible, il faut se baser sur une cardiomégalie nette à la radiographie (VHS >11.5) pour pouvoir parler de stade B2. (72)

- Stade C : Concerne les chiens présentant ou ayant présenté des signes d'insuffisance cardiaque au moins une fois dans leur vie et qui ne sont pas réfractaires au traitement standard de l'insuffisance cardiaque. Même si les signes d'insuffisance cardiaque régressent avec le traitement, les individus appartiennent au stade C.

- Stade D : Concerne les chiens dont l'insuffisance cardiaque est réfractaire au traitement classique. C'est le cas lorsque des doses de furosémide> 8 mg/kg q24h (où une dose équivalente avec le torasémide) associées aux autres médicaments ne suffisent plus à maintenir le confort du chien vis-à-vis de son insuffisance cardiaque. Cette progression vers le stade D est notamment due à une résistance de l'organisme aux diurétiques qui peut se mettre en place au fil du temps.

Bien que la séquence et l'importance des mécanismes ne soient pas établis de manière très précise pour la MVD, les études montrent que les différents systèmes vasoconstricteurs déjà évoqués sont mis en place et finissent par prendre le pas sur les systèmes vasodilatateurs. Ils aboutissent à une rétention hydrosodée, des remaniements myocardiques, une augmentation de la postcharge et à terme mènent à une décompensation. Les conséquences de la régurgitation de sang dans l'atrium lors de la systole sont une augmentation de pression dans celui-ci. Sa dilatation permet de compenser cette augmentation de pression et de délivrer la même quantité de sang au ventricule lors de la diastole. Le ventricule est également impacté puisque la surcharge volumique qu'il subit entraine également sa dilatation. Ceci permet d'augmenter la précharge et donc de rétablir, au moins pendant un temps, un volume d'éjection systolique normal

Lorsque les capacités de distension de l'atrium sont dépassées, la pression dans celui-ci augmente. Le sang a alors plus de mal à rejoindre l'atrium depuis les veines situées en amont. La pression dans ces dernières augmente à son tour et finit par atteindre les capillaires pulmonaires. Lorsque la pression dépasse un certain seuil, une extravasation de liquide a lieu dans les alvéoles pulmonaires, ce qui est à l'origine d'un œdème pulmonaire. On parle d'insuffisance cardiaque congestive et cela signe la décompensation de la maladie. La radiographie et/ou l'échographie thoracique sont les examens de choix pour confirmer ou non la décompensation. La classification ACVIM permet de déterminer l'état compensé ou décompensée de la maladie. Pour les stades compensés, elle permet également de déterminer la sévérité de la maladie en se basant notamment sur la dilatation des cavités cardiaques

E. Diagnostic

1) Examen clinique

Dans la plupart des cas et chez les animaux suivis régulièrement par un vétérinaire, le premier élément qui permet de suspecter une MVD est l'apparition d'un souffle systolique d'intensité variable (grade 1/6 à 6/6) apexien gauche à l'auscultation. Cela est particulièrement le cas si le chien fait partie d'une race prédisposée. (32,78,79). Cependant, une absence de souffle n'exclut pas une MVD discrète (79). A l'auscultation, un 3ème bruit B3 ou des arythmies peuvent également être mis en évidence.

La plupart des chiens ne présentent aucun signe clinique avant la détection du souffle. Une toux peut être retrouvée, elle est alors dû soit à la dilatation atriale gauche qui fait compression sur les bronches souches soit à la présence d'un œdème pulmonaire. Des syncopes sont rapportées dans certains cas et sont secondaires à des troubles du rythme, ou une toux paroxystique. D'autres signes cliniques non spécifiques peuvent être rapportés tel qu'une intolérance à l'effort, une dysorexie ou une perte de poids. (72)

2) Radiographie thoracique

La radiographie thoracique est utile pour déterminer le stade de la maladie car elle permet d'objectiver ou non la présence d'une cardiomégalie et la présence d'ICC (dilatation veineuse, œdème interstitiel ou alvéolaire, épanchements). (32)

Elle permet de calculer le VHS qui renseigne sur la présence d'une cardiomégalie ou non. Pour déterminer le VHS on mesure le grand axe cardiaque du hile à l'apex et le petit axe (mesure perpendiculaire à la précédente sous la veine cave caudale) et on reporte ensuite ces mesures sur la colonne à partir du bord crânial de T4. On compte le nombre de vertèbres correspondant à cette longueur, ce nombre nous donne le VHS.

Chez le chien, on considère qu'il y a cardiomégalie si le VHS est supérieur à 10.5. Cependant cet index ne permet pas de déterminer l'origine de cette cardiomégalie ni de quantifier avec précision l'ampleur de la cardiopathie. De plus, il existe de nombreuses variations raciales ainsi que des variations dépendantes de la technique de prise du cliché radiographique. Par exemple, le VHS dépend du côté (plus large sur un décubitus droit), de la phase respiratoire et de la phase cardiaque.

Ainsi un nouvel index de mesure est de plus en plus utilisé pour le dépistage de la MVD. Il s'agit du vertebral left atrial size (VLAS) qui permet d'estimer, la taille de l'atrium gauche. Pour le déterminer, on dessine un segment qui part du centre de la partie la plus ventrale de la carène bronchique jusqu'à la partie la plus caudale de l'atrium gauche là où il croise le bord dorsal de la veine cave caudale. On reporte ensuite ces mesures sur la colonne à partir du bord crânial de T4 et on calcule le nombre de vertèbres correspondant. Si le VLAS est supérieur à 2.3, une dilatation atriale gauche est suspectée. Cet indice permettrait également de classer les sujets dans le stade B2 (si VLAS > 3) (32,72). D'autres études sont néanmoins nécessaires pour confirmer la fiabilité de cet index.

3) Examen ECG

L'électrocardiogramme, notamment le Holter, même s'il est le plus souvent normal, peut permettre de donner des informations quant à la présence d'une MVD et sur sa sévérité. On peut observer :

- Une onde p mitrale (p>0.04s CN, p>0.03s CT). Cette modification n'est détectée que dans moins de 40% des dilatations atriales modérées à marquées (72)
- Une augmentation de la durée et de l'amplitude du qRs (>0.06 s et > 3mV chez le chien, >0.04s et >0.9mV chez le chat) témoignant d'une dilatation ventriculaire gauche. Ces modifications sont détectées dans moins de la moitié des dilatations ventriculaires ; (72)
- Des modifications non spécifiques du segment sT ; (72)
- Des troubles du rythme : extrasystoles supraventriculaires (souvent atriales), fibrillation atriale, extrasystoles ventriculaires ; (72)

- Des troubles de la conduction : blocs atrio-ventriculaires. (72)

On peut également noter que l'arythmie sinusale respiratoire (ASR) ne peut être présente lors de décompensation (ASR = absence de décompensation, absence d'ASR = décompensation possible). (72)

Des études semblent montrer qu'une diminution importante de la variabilité du rythme cardiaque ainsi qu'une augmentation marquée de la fréquence cardiaque est présente chez les chiens atteints de MVD et présentant une insuffisance cardiaque congestive (80,81)

4) Echocardiographie

La confirmation diagnostic nécessite une échocardiographie, réalisée par un opérateur expérimenté. (32)

a) Mise en évidence des lésions valvulaires

Le premier but de l'échocardiographie est de mettre en évidence les lésions au niveau des valvules. Ces lésions peuvent être :

- Un épaississement plus ou moins marqué des feuillets et des cordages associés. On l'observe particulièrement bien via la coupe 4 ou 5 cavités obtenue par abord parasternal droit. On peut avoir la présence de lésions nodulaires, généralement localisées à l'extrémité du feuillet mitral et qui correspondent à des boursouflures myxoïdes ou un simple épaississement des feuillets. On peut noter que l'ampleur du remaniement n'est pas corrélée avec la gravité de la maladie.(72,79)

- La cinétique des valvules est également modifiée par l'atteinte fibreuse des feuillets, pouvant entrainer une nette diminution de leur amplitude d'ouverture et une coaptation imparfaite en systole ventriculaire. Cette coaptation qui se fait normalement en avant de l'anneau mitral peut alors se faire au niveau de l'anneau mitral ou bien en arrière de celui-ci, on parle alors de prolapsus d'un ou de plusieurs feuillets de la valve mitrale. Cela survient lorsque le degré de déplacement des feuillets vers l'atrium gauche est très important en systole. (72,82). Dans le cas d'une rupture de cordage, on observe l'association d'un prolapsus d'un feuillet (en général le feuillet antérieur mitral) avec un défaut de coaptation systolique. (Voir figure 19)

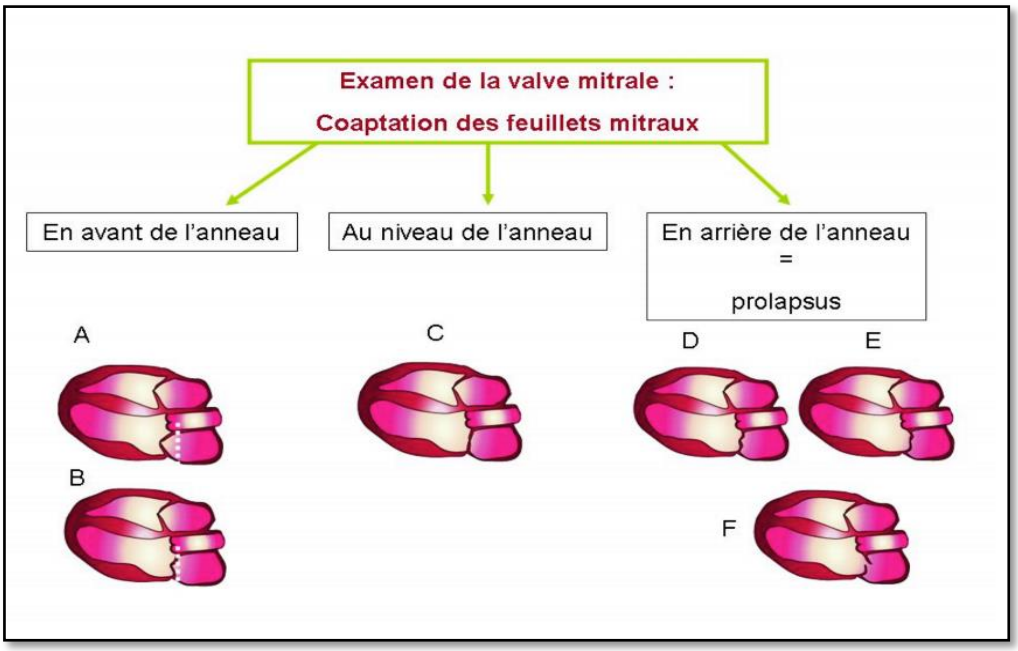


Figure 19: Coaptation valvulaire : (A) la coaptation s'effectue en avant de l'anneau mitral. (B) On note un aplatissement débutant, mais la coaptation s'effectue encore en avant de l'anneau mitral. (C) La coaptation s'effectue au niveau de l'anneau mitral. (D) Prolapsus dit mineur : les feuillets sont bombés en direction de l'atrium, le point de coaptation reste en avant de l'anneau. € Prolapsus des deux feuillets : l point de coaptation s'effectue en arrière de l'anneau mitral. (F) Rupture de cordages : association d'un prolapsus d'un feuillet et d'un défaut de coaptation. (72)

b) Mise en évidence de l'insuffisance valvulaire

Le 2ème but est de mettre en évidence l'insuffisance valvulaire et de la quantifier et ce en utilisant le doppler couleur. Plusieurs méthodes sont possibles. On distingue parmi elles les méthodes semi quantitatives et quantitatives :

Les méthodes quantitatives sont :

- La première est la méthode PISA (Proximal Isovelocity Surface Area) qui, bien qu'étant plus complexe que les autres méthodes est plus précise. Elle consiste à calculer la surface de l'orifice régurgitant (SOR) à partir de la mesure du débit au niveau d'un hémisphère d'isovitesse, celui le plus proche de l'orifice régurgitant. Le volume régurgitant mitral (VREGIM) peut en être déduit, en multipliant SOR par l'intégrale temps-vitesse du reflux mitral en mode doppler continu. La fraction de régurgitation mitrale (FREGIM) peut ensuite être calculée à partir du VREGIM et du volume d'éjection systolique aortique. On peut noter que les stades asymptomatiques de MVD sont caractérisés par des valeurs très hétérogènes de FREGIM. Un seuil de FREGIM de 30 % permet de distinguer les insuffisances mitrales très modérées des autres (importante à partir de FREGIM>50 %) (83)

Les méthodes semi quantitatives sont :

- La méthode planimétrique qui permet de mesurer la surface colorimétrique maximale du reflux d'insuffisance mitrale (SIM) et de la comparer à la surface atriale gauche (SAG) en calculant le rapport SIM/SAG. L'avantage de cette méthode est sa simplicité et sa rapidité. Le principe général est le suivant : plus l'extension du reflux dans l'atrium gauche est importante, plus le reflux l'est aussi. Un rapport SIM/SAG < 20-30% correspond à un reflux modéré, un rapport 20-30 % <= SIM/SAG< 70% à un reflux moyennement important et un rapport SIM/SAG

>= 70% à un reflux important. (voir figure 20). Là encore, le rapport est très hétérogène pour les stades asymptomatiques (83)

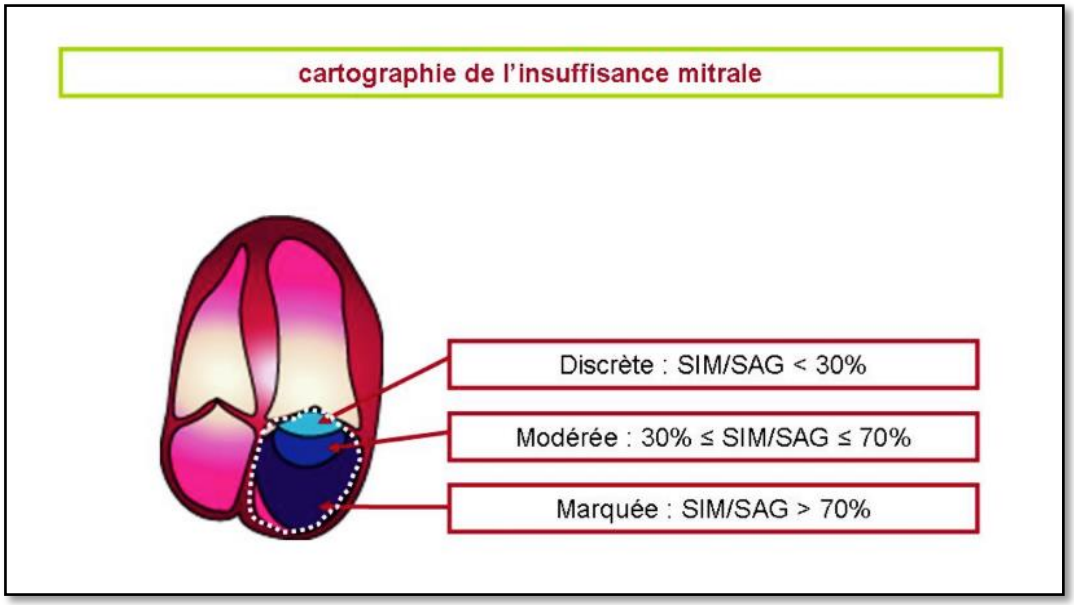


Figure 20 : Evaluation de l'insuffisance mitrale à partir d'une coupe apicale 4 cavités réalisée par abord gauche. SIM : Surface d'Insuffisance Mitrale, SAG : Surface Atriale Gauche (72)

- Une autre méthode pouvant être utilisée est celle de la vena contracta qui correspond à la zone la plus étroite du jet régurgitant à son origine. La mesure de son diamètre est le reflet direct de la taille de l'orifice régurgitant en supposant celui-ci circulaire. Les reflux mitraux très modérés sont généralement caractérisés par une largeur de la vena contracta < 3mm et ceux plus importants par une valeur > 5mm.

c) Mise en évidence des conséquences de l'insuffisance valvulaire

Enfin, le dernier but de l'échocardiographie est d'évaluer les conséquences de la régurgitation sur le cœur, notamment sur l'atrium et le ventricule gauche dans le cadre d'une insuffisance mitrale. On peut observer :

- Une dilatation atriale gauche, qui peut être mise en évidence par le calcul du rapport atrium gauche/ aorte (AG/Ao) mesurée via une coupe petit axe transaortique en protodiastole ou en télédiastole.

  La dilatation est considérée comme discrète si 1.5<= AG/AO (protodiastole)<1.7, modérée si 1.7<= AG/Ao (protodiastole)<2 et marquée si 2<= AG/Ao.

  D'autres méthodes telles que la méthode de Simpson biplan ou la méthode aire longueur monoplan peuvent être utilisées pour estimer la dilatation atriale.

- Une dilatation diastolique et une augmentation de la sphéricité du ventricule gauche.

  L'augmentation de taille du ventricule gauche peut être appréciée en mesurant le diamètre interne ventriculaire gauche en fin de diastole (VGd) en mode temps mouvement à partir d'une coupe transventriculaire petit axe réalisée par voie parasternale droite puis normalisée par rapport au poids (VGdN) : VGdN = VGd/poids^0.294 (norme < 1.7). (72,83)

Un autre moyen d'évaluer la dilatation ventriculaire gauche est de calculer le rapport entre le diamètre télédiastolique du ventricule gauche (DVGd) et celui télédiastolique de l'aorte (DAod) (DVGd/DAod). Ce rapport aura notamment une importance pronostique. (83)

Il est également possible de calculer le volume ventriculaire indexé à la surface corporelle en utilisant la méthode Simpson (généralement < 70ml/m² chez le chien sain) (83)

La sphéricité du ventricule gauche quant à elle peut être appréciée par l'index de sphéricité qui se définit comme étant le rapport entre la longueur télédiastolique du ventricule gauche sur sa largeur mesurée en télédiastole en mode Temps mouvement TM. Cet index augmente en même temps que le stade de la maladie cardiaque progresse

- Une augmentation du flux diastolique transmitral qui peut être exploré en mode Doppler pulsé à l'échocardiographie. Elle est due à la surcharge volumique entrainée par l'insuffisance mitrale dans l'atrium gauche. Cela se traduit par une augmentation de l'onde E mitrale et une diminution du rapport E/A. Une onde E mitrale > 1.5 m/s suggère une élévation de la pression atriale gauche. Une onde E pseudo normale peut néanmoins être observée lorsque la fonction diastolique du ventricule est également altérée. Pour s'en affranchir, il est possible de l'associer avec le temps de relaxation isovolumique (TRIV) qui correspond au temps entre la fermeture de la valve aortique et l'ouverture de la valve mitrale mesurable directement à partir du doppler pulsé. Le rapport E/TRIV est alors corrélé à la pression atriale gauche et la pression télédiastolique ventriculaire gauche. Un rapport E/TRIV >2.5 et un TRIV < 45 ms est compatible avec la présence d'une insuffisance cardiaque congestive. (83)
- Une dilatation des veines pulmonaires permettant d'apprécier ou non la décompensation. Un ratio VP/AP (veine pulmonaire/ artère pulmonaire principale droite) en télésystole est compatible avec une décompensation si > 1.7. (72)
- La mesure de la fraction de raccourcissement (FR = diamètre ventricule gauche en diastole – diamètre ventricule gauche en systole) / Diamètre ventricule gauche en diastole) habituellement utilisée pour évaluer l'altération de la fonction systolique, est dans le cas de la MVD un mauvais critère car tardif et souvent normale malgré une altération de la fonction myocardique contractile. Ceci est moins vrai chez les grands chiens où elle est diminuée plus précocement. (72,79,82,83)

Finalement, un stade échographique peut être déterminé : (72)

• Stade 1 : remaniements valvulaires sans répercussion cavitaire

• Stade 2 : stade 1 + dilatation atriale gauche

• Stade 3 : stade 2 + dilatation diastolique du ventricule gauche

• Stade 4 : stade 3 + dilatation systolique du ventricule gauche

• Stade 5 : cardiomégalie globale, la fraction de raccourcissement peut être normale ou diminuée.

5) Biomarqueurs cardiaques sanguins

a) La troponine cardiaque

Il s'agit d'une protéine cardiaque spécifique qui contient 3 sous unités (T, C et I) libérées dans le sang lorsque les cardiomyocytes sont lésés. Il s'agit donc d'un marqueur de souffrance myocardique.

La sous unité I (troponine cardiaque I ou cTnI) est la plus utilisée dans les dosages en médecine vétérinaire. Elle ne permet pas de diagnostiquer une MVD en tant que telle mais peut permettre d'orienter vers une maladie cardiaque et informer sur la sévérité de celle-ci.

Plusieurs études montrent que ce marqueur sanguin est augmenté chez les chiens souffrant de MVD et que sa concentration est corrélée à l'avancement de la maladie. D'après l'étude (50), les concentrations sanguines médianes de cTnI étaient de 0.249 ng/ml ; 0.098 ng/ml ; 0.068 ng/ml et 0.058 ng/ml respectivement pour les chiens en stade C, B2, B1 et le groupe contrôle avec des différences significatives pour les groupes B2 et C. (voir figure 21)

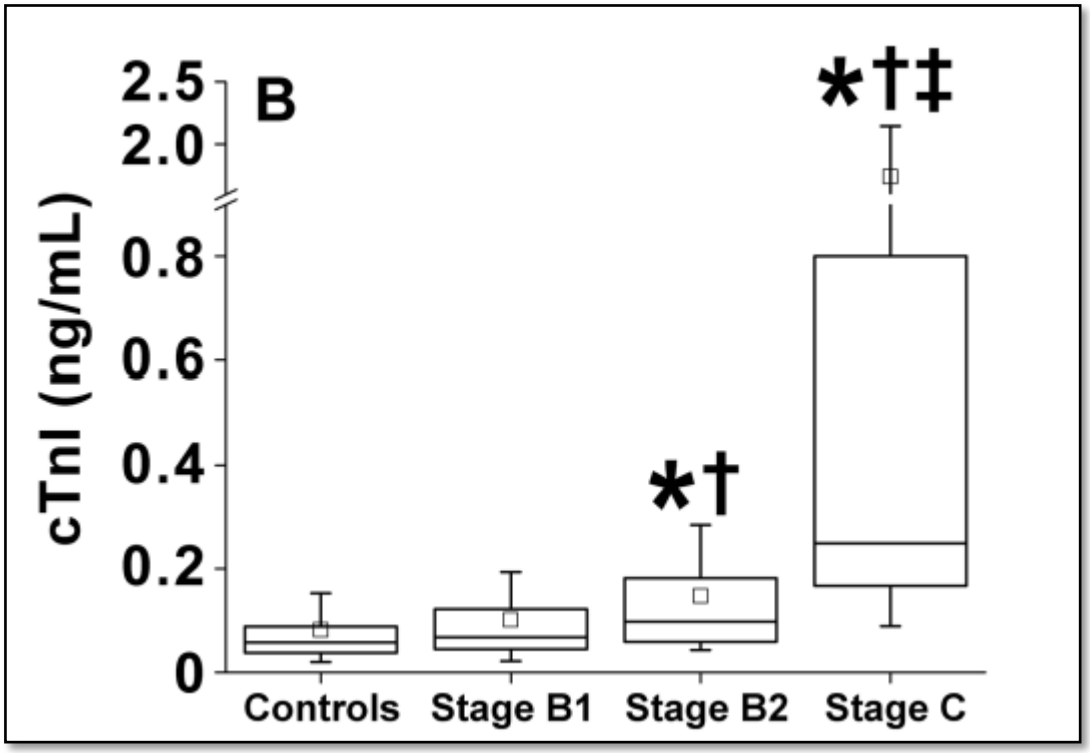


Figure 21 : Concentration en cTnI selon le stade de MVD. (56)

** Les valeurs médianes sont significativement (P<0.05) différentes de celles du groupe contrôle. † Les valeurs médianes diffèrent significativement (P<0.01) de celles du groupe de stade B1. ‡ Les valeurs médianes diffèrent significativement (P < 0.001) de celles du groupe de stade B2.*

b) L'ANP

Une étude a également montré que les taux sanguins d'ANP étaient plus élevés chez les chiens atteints de MVD et ce quel que soit le stade de la cardiopathie, même lors des stades asymptomatiques, avec cependant une progression des taux d'ANP en même temps que progresse la cardiopathie notamment vers les stades décompensés. Ainsi l'ANP peut être un élément intéressant pour le diagnostic précoce de la MVD et pour statuer de la sévérité de la maladie et en assurer le suivi. (84)

D'après l'étude (56), les concentrations sanguines médianes d'ANP étaient de 436.7 pg/ml, 274,2 pg/ml, 105.3 pg/ml et 61.9 pg/ml respectivement pour les chiens en stade C, B2, B1 et le groupe

contrôle, avec des différences significatives entre chaque groupe mais pas de différences significatives entre les groupes B2 et C. (voir figure 22)

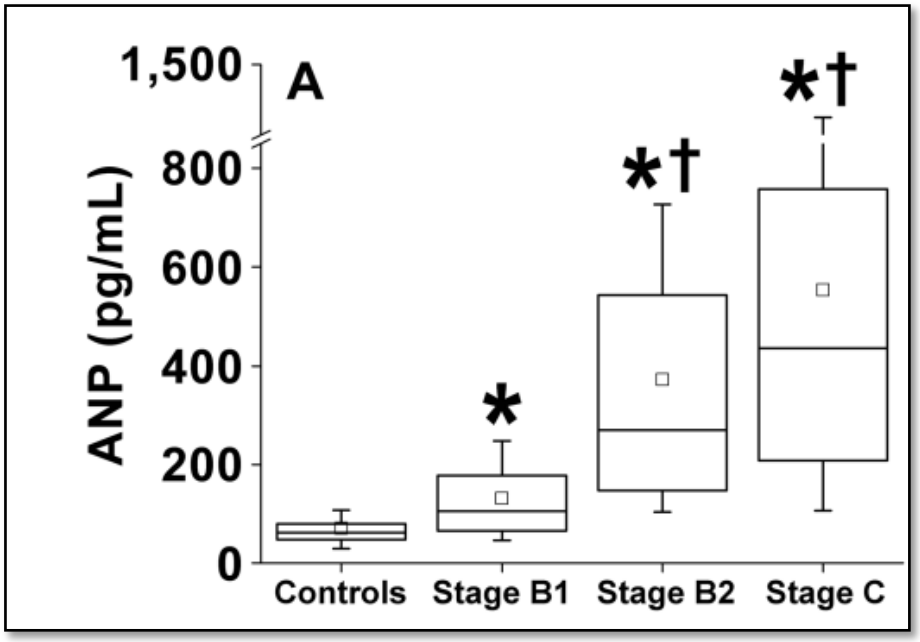


Figure 22 : Concentration en ANP selon le stade de MVD. (56)

** Les valeurs médianes sont significativement (P<0.05) différentes de celles du groupe contrôle. † Les valeurs médianes diffèrent significativement (P<0.01) de celles du groupe de stade B1. ‡ Les valeurs médianes diffèrent significativement (P < 0.001) de celles du groupe de stade B2.*

c) NT pro ANP

Une autre étude a montré que les taux d'NT-pro ANP étaient également augmentés lors de MVD et que ces taux augmentaient de manière concomitante à l'augmentation de taille du cœur et à la progression de la maladie. (59,85)

d) NT-pro-BNP

Comme nous l'avons vu dans la partie 1, Le dosage du NT-pro-BNP est très utilisé en médecine vétérinaire et est notamment utile pour distinguer une détresse respiratoire aigüe d'origine cardiaque ou non cardiaque. Il n'est pas suffisant pour diagnostiquer une MVD mais sa valeur est corrélée au stade de la maladie. D'après l'étude (86) la concentration en NT-pro BNP était significativement plus grande chez les chiens en stade 1a et 1b (classification ISACH) par rapport au groupe contrôle et plus grande pour le stade 1b par rapport au stade 1a.

Le diagnostic de MVD ne peut se baser uniquement sur les éléments cliniques et épidémiologiques. Des examens complémentaires doivent être mis en place. Parmi eux, l'échocardiographie est l'outil le plus intéressant car il permet non seulement de mettre en évidence les modifications morphologiques des valvules mais aussi les conséquences de celles-ci sur l'hémodynamique cardiaque, en révélant ou non la présence d'une régurgitation. Enfin, elle permet de déterminer les conséquences de la régurgitation sur le cœur et donc la sévérité de la maladie.

D'autres examens complémentaires sont également utiles pour orienter le clinicien. Parmi eux, la radiographie thoracique, l'ECG et les biomarqueurs cardiaques sanguins présentent un intérêt certain, notamment pour connaitre l'état compensé ou non de la cardiopathie

F. Complications possibles de MVD

Là encore, l'échocardiographie sera l'examen de choix pour diagnostiquer ces complications qui peuvent être :

- Une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : elle se définit comme une augmentation de la pression artérielle pulmonaire systolique et/ ou diastolique. Dans le cas de la MVD, elle est due à l'augmentation de la pression veineuse pulmonaire qui se répercute alors en amont des capillaires pulmonaires, sur les artères. On parle d'HTAP « post capillaires ». La mise en évidence d'une HTAP passe par la mesure de la vitesse du reflux tricuspidien, conséquence directe de l'HTAP. D'après une étude réalisée sur 617 chiens atteints de MVD, 14% d'entre eux présentaient une HTAP. (83)

- Une dilatation des cavités droites conséquence de l'HTAP ou d'une MVD tricuspidienne. La mise en évidence d'une dilation de ces cavités doit amener à rechercher une HTAP. (83)

- Rupture de cordage : Il s'agit d'une complication lésionnelle fréquente de MVD (prévalence de 16% d'après (83) et dont la prévalence augmente avec le stade de l'insuffisance cardiaque. Le feuillet antérieur mitral est le plus touché (97% des cas) et est associé à un reflux important dans 93% des cas et associé à une hypertension artérielle pulmonaire dans plus d'1/3 des cas. La rupture de cordage constitue de surcroit un facteur de risque de décompensation à 1 an lorsqu'elle se produit aux stades compensés. (83)

  A l'échocardiographie en mode 2D, on observera une absence de coaptation systolique des feuillets mitraux, un prolapsus de l'extrémité libre du feuillet concerné dans l'atrium gauche avec un mouvement particulier de « valve flottante » et la visualisation d'un cordage rompu, prenant la forme d'un signal échographique linéaire mobile. (83)

- Rupture atriale gauche : Bien que rarissime, elle est possible lors de dilatation très importante de la cavité atriale gauche associée à des lésions endocardiques murales ayant pour origine le reflux mitral. Les conséquences seront un hémopéricarde d'installation brutale. Elle est suspectée à l'échocardiographie lorsqu'une dilatation atriale gauche importante est associée à un épanchement péricardique hétérogène. (83)

- Rupture du septum interatrial : Elle survient également lors de dilatation atriale importante associée à des lésions endocardiques. La déchirure survient généralement dans la région fine du septum interatrial. Elle a pour conséquence la mise en place d'un shunt gauche droit acquis. Elle peut représenter un avantage hémodynamique en faisant office de « soupape » de décompression en permettant au sang d'aller dans l'atrium droit. Néanmoins, si le débit inter atrial est trop important, cette communication peut entrainer une élévation de la pression veineuse systémique à l'origine d'une insuffisance cardiaque droite (83)

- Thrombus intra atrial et infarctus du myocarde : Là encore lors d'une dilatation atriale gauche associée à des lésions endocardiques, un thrombus peut se former dans l'atrium gauche. Un cas chez un CKC a été associé secondairement à un embole coronarien et un infarctus. (83)

Les complications lors de MVD sont pour la plupart d'entre elles la conséquence de la dilatation des cavités et de l'augmentation de pression dans ces dernières. Elles entrainent des perturbations hémodynamiques majeures et peuvent mettre en jeu, à plus ou moins long terme selon les cas, la vie de l'animal. Là encore, l'échocardiographie est l'examen de choix pour les mettre en évidence.

G. Pronostic

L'élément le plus intéressant pour le pronostic est d'essayer de prévoir quand la maladie va passer en stade décompensé. En effet, la durée de survie lorsque l'individu est en stade décompensé (stade c ACVIM) est à peu près fixe (entre 6 et 14 mois d'après l'étude (87))

Les raisons qui font que la maladie progresse ou non ne sont pas toujours très claires d'un chien à l'autre. Les conséquences cardiaques de la surcharge volumique (principalement sur l'atrium et le ventricule), observables à l'échocardiographie, sont très importantes pour prévoir le moment de la décompensation et donc la durée de survie. L'augmentation du diamètre de l'atrium et du ventricule en fin de diastole sont associés à une durée de survie moins longue. (32,88)

Ainsi, l'ampleur de la dilatation atriale mesurée par le rapport AG/Ao constitue un facteur pronostique négatif (88–90). Si celui-ci est > 2.52, il est associé à un risque de décompensation imminente voire déjà en cours. (88)

Pour le ventricule gauche, un rapport Dd/Ao> 2.87 a été démontré comme étant un facteur prédictif de mortalité chez le chien atteint de MVD. (83)

Cependant, ces changements ne se produisent généralement que tardivement, avec les plus importants d'entre eux observables dans les 6 mois à 1 an qui précèdent la survenue de la décompensation et de l'insuffisance cardiaque congestive. (83,88)

Ainsi, d'autres éléments peuvent être étudiés et nous renseigner plus précocement :

- Des valeurs élevées de vitesse de l'onde E sont un facteur de risque de décompensation notamment si celui-ci est > 1.4 m/s (83). C'est en effet une mesure indirecte de la sévérité de la régurgitation mitrale et le reflet d'une grande différence de pression entre l'atrium gauche et le ventricule gauche. (88, 32, 90)

- L'ampleur du prolapsus valvulaire mesuré par diverses méthodes (index de prolapsus ou distance maximale de protrusion/ diamètre aortique télédiastolique) est un facteur prédictif indépendant de mortalité chez le chien atteint de MVD. (83,88)

- La rupture d'un cordage tendineux et entrainant « une valve flottante » est un facteur de mauvais pronostique avec une médiane de survie de 425 jours dans l'étude concernée. (88)

- On rappelle que la mesure de la vena contracta est corrélée à l'importance de la régurgitation mitrale. Elle a également un intérêt pronostic puisqu'un rapport largeur de la vena contracta/diamètre aortique> 0.24 est un facteur prédictif de mortalité. (83,88)

- Une concentration élevée de NT pro BNP est associé à un mauvais pronostic pour les chiens atteints de MVD. Plusieurs études le montrent (32, 87, 91) et une corrélation positive a été mise en évidence entre les taux de NT-pro-BNP et le rapport AG/Ao chez les chiens asymptomatiques, des valeurs plus élevées étant associées à de plus grande chance de décompensation dans l'année qui suit (83). Des valeurs seuils ont même été définies. Selon une étude, une valeur seuil fixée à 1500 pmol/L permettrait de différencier les animaux ayant une espérance de vie < 6 mois de ceux ayant une espérance de vie > 6 mois (médianes), avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 73%. (72)

  D'après l'étude (92) les concentrations en Nt pro BNP à l'entrée dans l'étude étaient significativement plus élevées chez les chiens ayant décompensé 12 mois après par rapport aux chiens stables 12 mois après, révélant là encore l'intérêt pronostic de ce marqueur que ce soit pour les stades compensés ou décompensés.

L'association d'un taux de NT-pro BNP élevé et du stade clinique (ISACHC) permettrait d'affiner le pronostic. (32)

- L'augmentation de la concentration de troponine cardiaque I est associée à un mauvais pronostique. (91, 87). Une étude met le curseur pour une concentration de cTnI > 0.1ng/ml. (72)
- Une étude a également montré l'intérêt pronostique du Nt pro ANP. En effet, d'après l'étude (53), le temps médian avant la survenue d'une ICC est significativement plus faible (11 mois) pour les chiens ayant une concentration plasmatique de Nt pro ANP > 1000 pmol/L par rapport à ceux ayant une concentration < 1000 pmol/L (54 mois).
- Une augmentation de la fréquence cardiaque au repos est associée à des durées de survie inférieures. (90, 32,91)
- L'âge, la perte de l'arythmie sinusale respiratoire ou encore la présence d'une fibrillation atriale sont autant de facteurs pronostiques négatifs (32,91)

De nombreux paramètres sont évaluables pour tenter d'émettre un pronostic, que ce soit à l'échocardiographie ou en dosant certains biomarqueurs sanguins. La principale distinction en termes de pronostic se fait selon que l'individu est à un stade encore compensé ou non, la durée de survie étant beaucoup plus faible une fois que la décompensation a eu lieu. Au sein des stades compensés, certains paramètres permettent même d'anticiper quand aura lieu la décompensation et donc de différencier les individus de manière plus fine.

III. La Cardiomyopathie dilatée (CMD)

A. Définition/Description

Le terme cardiomyopathie est utilisé pour désigner une affection myocardique qui n'est pas liée aux artères coronaires, à de l'hypertension, à un dysfonctionnement valvulaire ou à une maladie infectieuse. Cette atteinte du myocarde entraine une perte des compétences nécessaires à un bon fonctionnement ce qui peut se traduire par un déficit systolique et/ou diastolique et/ou une atteinte du rythme empêchant des contractions coordonnées et efficaces.

On peut diviser les cardiomyopathies en 5 grands phénotypes qui ont été établis par l'OMS en 1995 :

- Cardiomyopathie dilatée : La cardiomyopathie dilatée se caractérise par une dilatation des chambres cardiaques incluant le ventricule gauche ou les 2 ventricules, et une dysfonction myocardique en systole et en diastole. (92–94)
- Cardiomyopathie hypertrophique avec ou sans obstruction : On observe une augmentation de la masse cardiaque avec un épaississement des parois ventriculaires gauches entrainant une réduction de la lumière cardiaque. (93, 94)
- Cardiomyopathie restrictive : On observe une augmentation de la rigidité myocardique ce qui entraine une altération de la fonction diastolique. (94)
- Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit : On observe des arythmies ventriculaires pouvant ou non être associées à des modifications structurelles du myocarde. (93)
- Cardiomyopathie non classée : Cette catégorie ne correspond à aucune des précédentes. Elle inclut notamment les dysfonctions systoliques associées à des dilations cavitaires minimales, la fibroélastose ou encore le myocarde non compacté. (83)

La cardiomyopathie dilatée peut être primitive, elle a alors une cause idiopathique ou familiale avec une composante génétique importante. Elle peut aussi être secondaire à diverses causes.

Par définition, si le terme de cardiomyopathie dilatée ne s'accompagne de rien d'autre, il désigne alors les cardiomyopathies dilatées idiopathiques. Si elle est secondaire, on ajoute la cause spécifique de la CMD, si elle est identifiée. Par exemple, pour une CMD liée à un déficit en taurine on parlera de CMD liée à un déficit en taurine. ((95)

Historiquement, on distinguait 2 formes de CMD primitives sur la base de critères anamnesto cliniques : les formes « raciales » particulières touchant les races Doberman, Boxer, cocker ou lévrier irlandais et la forme « classique » atteignant les grandes races et races géantes (Dogue allemand, Saint Bernard par exemple). La distinction entre ces 2 formes s'appuie également sur des différences histologiques (voir partie anatomopathologie). Cependant, cette notion est en train d'évoluer, les études plus récentes semblant indiquer que chaque race a ses particularités. (65) et (72, 92, 96)

La CMD est l'affection myocardique la plus fréquente du chien. Elle peut être secondaire à certaines causes ou être primitive, sans causes identifiées. On parle alors de CMD idiopathique.

B. Epidémiologie

La cardiomyopathie dilatée est la 2ème maladie, après la MVD, la plus fréquente chez le chien, représentant 10 % des diagnostics cardiaques. (92,93)

La prévalence de la maladie est difficile à établir. Une étude italienne de 1988 réalisée sur 7148 chiens a révélé une prévalence de 1.1 %. Une étude réalisée par l'université de Purdue entre 1986 et 1991 sur 342 152 chiens a révélé une prévalence de 0.5 % sur l'ensemble de la population canine. (94,95)

Cependant, cette maladie ayant un fort caractère racial, cette prévalence est bien plus élevée dans d'autres races avec une prévalence avoisinant les 6% pour le lévrier écossais, le lévrier irlandais et le doberman (94,95)

On retrouve en effet la CMD essentiellement chez les chiens de grandes races (voir tableau 4), ce qui suggère une origine génétique à l'apparition de la forme primitive de cette maladie. (94) et (93)

Tableau iv : Races prédisposées à la CMD (95)

Race	Nombre de chiens atteints de CMD	Nombre total de chiens	% de CMD	% de CMD représentée par chaque race
Lévrier écossais	7	117	6.0	0.5
Doberman	603	10 435	5.8	45.9
Lévrier irlandais	38	696	5.5	2.9
Dogue allemand	122	3157	3.9	9.3
Boxer	131	3800	3.4	10.0
Saint Bernard	29	1124	2.6	2.2
Lévrier afghan	15	897	1.7	1.1
Terre-neuve	22	1751	1.3	1.7
Bobtail	18	1894	1.0	1.4
Cocker anglais	5	729	0.7	0.4
Springer anglais	25	4865	0.5	1.9
Cocker américain	53	15 373	0.3	4.0
Labrador retriever	73	21 501	0.3	5.6
Golden retriever	42	16 405	0.3	3.2
Races croisées	131	83 417	0.2	10.0

Les mutations considérées comme étant associés à la CMD concernent les gènes codant pour la dystrophine (DMD) chez les braques allemands, la striatine chez les Boxers (STRN), la pyruvate déshydrogénase kinase 4 (PDK4) et un locus du chromosome 5 codant pour une protéine sarcomérique chez les Doberman. Ces mutations auraient respectivement une influence sur la production d'énergie, la signalisation et la communication cellulaire. D'autres mutations, au niveau des chromosomes 1, 10,

15, 17, 21 et 37 ont également été mises en cause chez le lévrier irlandais. (92,93) ((97)). Cependant, la pénétrance de ces mutations est incomplète, ce qui implique qu'un animal porteur de l'anomalie ne développera pas forcément la maladie. De plus, un individu ne portant pas la mutation peut tout à fait développer la maladie.

Bien que l'origine génétique explique les prévalences plus importantes dans certaines races, de nombreuses races sont susceptibles de développer une CMD bien qu'aucune prédisposition génétique n'ait être mise en évidence, ce qui impliquent que d'autres facteurs doivent être pris en compte. (97)

Historiquement, les premières descriptions de CMD suggéraient que cette maladie touchait surtout les mâles. Même si les mâles semblent en effet plus touchés par la maladie que les femelles, les études menées montrent que les femelles sont beaucoup plus touchées que ce qu'on pensait initialement, certaines études ne montrant même aucune différence entre les sexes (95,98)

La CMD peut toucher des chiens de tout âge mais le risque augmente avec l'âge. Par exemple, le doberman peut déclarer la maladie entre 2 et 15 ans avec une médiane à 7.5 ans pour les mâles et 9.5 ans pour les femelles. On note ici une autre différence liée au genre puisque les femelles semblent être touchées plus tardivement que les mâles, en tout cas chez le doberman. Dans d'autres races, l'âge médian dépend des études et varie entre 6.6 et 8 ans. (95)

La CMD idiopathique touche essentiellement les chiens de grande race. Une origine génétique avec des mutations clairement identifiées ont même été mises en évidence pour certaines d'entre elles.

C. Etiologie

Chez le chien, les causes établies de CMD secondaires comprennent des causes infectieuses/inflammatoires, des maladies endocrines, des tachyarythmies, des toxines et des carences nutritionnelles. En pratique, dans la plupart des cas, le diagnostic étiologique de certitude ne peut être établi du vivant de l'animal du fait du manque d'examen permettant de déterminer la cause de l'atteinte myocardique à des couts raisonnables. (94, 95, 97)

1) Les myocardites, la principale cause infectieuse

La CMD est la principale séquelle d'une myocardite que ce soit chez l'homme ou le chien. Elle se définit par la présence d'un infiltrat inflammatoire plus ou moins associé à une nécrose des myocytes. Le diagnostic de certitude s'obtient via une analyse histopathologique du myocarde réalisée en post mortem. Le diagnostic du vivant de l'animal est très difficile à établir, la biopsie endo myocardique n'étant que rarement réalisée en pratique vétérinaire. Le plus souvent, elle a une origine virale chez le chien (parvovirus) mais des causes bactériennes (bartonella, borrelia burgdorferi) ou parasitaires (Neospora caninum) peuvent également en être à l'origine. (97)

2) Hypothyroïdie, la principale cause endocrinienne

Les hormones thyroïdiennes ont un effet inotrope et chronotrope positif. Les chiens hypothyroïdiens peuvent donc avoir une diminution de la fonction systolique, un hypovoltage du complexe QRS, une

bradycardie sinusale pouvant conduire secondairement à une CMD. La preuve en est que la supplémentation en hormones thyroïdiennes iodées chez le chien hypothyroïdien permet une diminution du diamètre ventriculaire gauche, une augmentation de la fraction d'éjection et de la fraction de raccourcissement. (97)

3) Tachyarythmies

Une augmentation trop importante de la fréquence cardiaque joue directement sur la fonction systolique en la diminuant. Lorsqu'une tachycardie est induite expérimentalement (FC>200 bpm), on observe l'apparition d'une CMD chez le chien. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents comprennent une augmentation de la demande en oxygène, une diminution de la perfusion myocardique ainsi qu'une perte et une hypertrophie excentrique des myocytes. (97)

4) Carences alimentaires

Une carence de certains nutriments est connue pour jouer un rôle dans le développement de la CMD. Cela comprend les carences en taurine et ses précurseurs (méthionine et cystéine) et en L-carnitine et ses précurseurs (lysine et méthionine). D'autres carences ont été associées à des atteintes myocardiques, mais de plus amples investigations sont nécessaires pour déterminer si elles contribuent effectivement au développement de la CMD. Cela comprend les carences en thiamine, potassium, cuivre et en vitamine E et sélénium.

Une inquiétude a vu le jour concernant le lien potentiel existant entre la CMD et certains régimes aux caractéristiques spécifiques (régimes sans céréales, ration contenant des légumes ou avec de nouvelles sources de protéines). Bien qu'aucune corrélation définitive n'ait pu être établie, de nombreux cardiologues et chercheurs recommandent d'éviter ces régimes alimentaires. (97)

La CMD peut être primitive ou secondaire. Les principales causes de CMD secondaire sont infectieuses, endocrines ou encore liées à des carences alimentaires. Si aucune de ces causes n'est à l'origine de cette maladie, la CMD est alors classée parmi les CMD idiopathiques.

D. L'origine histologique de la maladie

L'examen nécroscopique de chiens atteint de CMD met généralement en évidence une dilatation des 4 chambres cardiaques ou bien une prédominance de dilatation des chambres gauches du cœur. On constate une hypertrophie excentrique avec une diminution du ratio épaisseur de la paroi ventriculaire gauche/diamètre du ventricule gauche. (94)

Concernant les modifications histologiques, il semble y avoir 2 formes distinctes de CMD :

- La première se caractérise par une infiltration adipeuse/ fibro adipeuse du myocarde associée à une myocytolyse, une dégénérescence des myofibrilles, une vacuolisation, une atrophie des myocytes associée à une fibrose extensive et une infiltration graisseuse remplaçant les myofibrilles (voir figure 23). C'est cette forme que l'on rencontre dans la forme raciale de CMD du Doberman pinscher ou du Boxer (65,94)

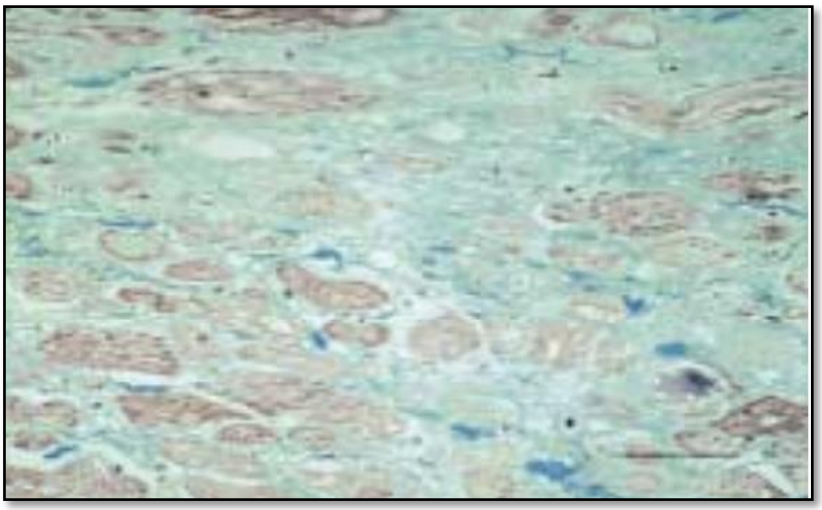


Figure 23 : Pièce histologique d'un myocarde de chien atteint de CMD de type infiltration fibro adipeuse. On peut noter la vacuolisation et la fragmentation des myocytes ainsi que la fibrose extensive. (94)

- La seconde se caractérise par un amincissement et une ondulation des fibres myocardiques. Les myocytes sont plus fins qu'à la normale (6µm d'épaisseur contre 10-20 µm en temps normal) et d'aspect ondulé (voir figure 24). Ils sont de plus séparés par un espace clair acellulaire correspondant à un liquide œdémateux. C'est la forme rencontrée dans la forme classique de la CMD et observée chez de nombreuses races géantes à moyenne (65,94). La détection de fibres myocardiques ondulées et amincies dans le myocarde de chiens permet de détecter une CMD avec une sensibilité de 98% et une spécificité de 100% car cette lésion n'est présente dans aucune autre maladie cardiaque.

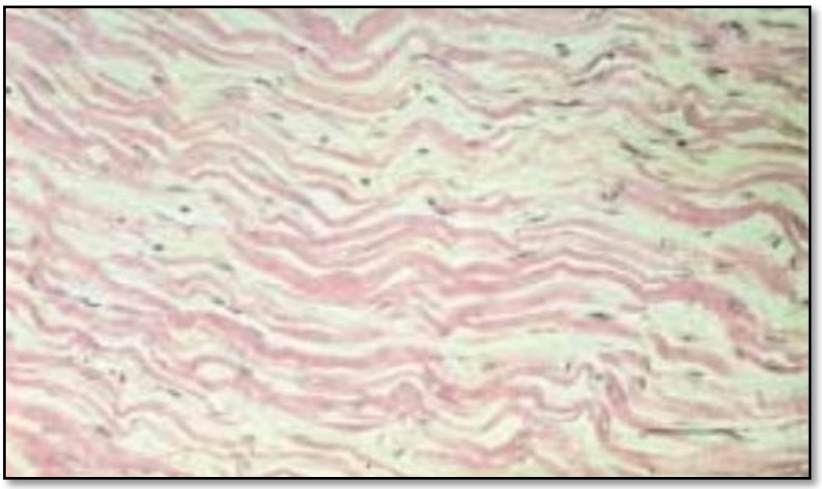


Figure 24 : Pièce histologique d'un myocarde de chien atteint de CMD de type amincissement et ondulation des fibres myocardiques. (94) On peut noter que les myocytes sont séparés par un espace clair correspondant à un liquide œdémateux. (94)

Une étude menée sur des terres neuves a montré que ces modifications histologiques étaient déjà présentes chez des chiens génétiquement prédisposés à la CMD mais sans signes cliniques ou échocardiographiques, ce qui suggère que ces modifications, contrairement à ce qu'on pensait

initialement, ne seraient pas les conséquences d'une réponse à la dilatation des chambres cardiaques et à l'étirement des myocytes mais bien une des causes favorisant la progression de la maladie. (65)

Cette classification histologique des CMD idiopathiques semble plus pertinente qu'une classification basée uniquement sur la race et les symptômes cliniques observés. En effet certaines races comme le Doberman peuvent être touchée par les 2 types histologiques de la maladie. Cependant cette distinction ne peut se faire qu'en post mortem ce qui limite son utilité. (94)

La CMD est associée à des modifications dans la structure histologique de la paroi myocardique. Ces modifications peuvent être de 2 types et permettent de distinguer une forme raciale d'une forme classique de la maladie et sont le point de départ du dysfonctionnement myocardique.

E. Phases/évolutions de la maladie

1) Phase subclinique ou occulte

Les CMD évoluent classiquement selon 3 phases (voir figure 25). La 1 ère phase est caractérisée par un cœur morphologiquement et électriquement normal sans aucun signe clinique observable. La phase 2, correspond à des modifications morphologiques et électriques du cœur mais toujours sans signes cliniques. Il est possible d'observer une diminution de la fonction systolique avec secondairement une dilatation du ventricule gauche en systole et/ou en diastole ainsi que des extra systoles ventriculaires (PVC en anglais) ou supra ventriculaire. Ces changements anormaux peuvent avoir lieu en même temps ou l'un peut prédominer sur l'autre tout le temps que dure cette phase. Cette phase est généralement longue, elle dure plusieurs années (entre 2 et 4 ans chez le Doberman Pinscher). On parle aussi de phase occulte ou subclinique de la maladie puisque cette dernière est présente mais non observable cliniquement. Bien qu'étant asymptomatique, cette phase peut entrainer des morts subites, qui se révèlent même être le premier signe clinique observable dans 30% des cas. . Le doberman Pinscher semble d'ailleurs plus prédisposé à faire une mort subite (30-50% de mort subite) que les autres races. (95)

Durant cette phase, de nombreux mécanismes compensateurs se mettent en place et c'est ce qui explique que la maladie est alors asymptomatique.

a) Conséquences extracardiaques

Le myocarde est atteint, il se contracte moins bien et ainsi le muscle cardiaque dans son ensemble est moins efficace. Le débit cardiaque s'en retrouve donc diminué. Les arythmies éventuelles (conséquences des phénomènes de myocytolyse et de dégénérescence fibrillaire) contribuent également à rendre l'éjection systolique moins efficace

L'organisme, perçoit cette chute du débit cardiaque et met alors en place des mécanismes compensateurs, dont nous avons déjà parlé, pour l'augmenter. Cela passe notamment par une augmentation du volume sanguin.

Ainsi, le système nerveux orthosympathique est activé lors de la phase subclinique avec une augmentation encore plus marquée lors de la décompensation. C'est le cas chez l'homme comme chez le chien où on a montré des taux de catécholamines sanguins augmentés chez des sujets asymptomatiques. (99)

Le SRAA circulant semble être activé lors de la phase compensée, des études ont notamment montré que l'activité plasmatique de la rénine était augmentée chez des chiens atteints de CMD et asymptomatiques. D'autres études ont cependant montré le contraire. Quant au SRAA tissulaire, il semble être activé précocement, comme c'est le cas pour la MVD. (92)

L'activation des facteurs natriurétiques est surtout marquée lors de la phase décompensée mais certaines études montrent une augmentation de ces facteurs, notamment du Nt pro BNP et de l'ANP lors des phases précoces de la maladie. (99)

Quant au système des endothélines, il ne semble pas être activé lors de la phase asymptomatique dans le cas de CMD mais seulement lors de la décompensation. (100)

Peu de données dans la littérature existent quant au moment de l'activation des systèmes arginine vasopressine et kinines lors des phases compensées de CMD.

b) Conséquences cardiaques

A chaque cycle cardiaque, comme le VES est diminué, le volume télésystolique dans le ventricule est plus important que ce qu'il ne devrait être. Ceci, couplé aux mécanismes compensateurs extra cardiaques précédemment évoqués, entraine donc une surcharge volumique de cette cavité. Pour s'adapter, le ventricule est remodelé et ce de façon excentrique. Sa cavité augmente de taille et l'épaisseur de sa paroi myocardique diminue. On parle de dilatation de la cavité et d'amincissement de la paroi. Cela permet, dans la phase de compensation, de normaliser la pression à l'intérieur du ventricule qui, sans cela, augmenterait avec la surcharge volumique. Au fur et à mesure que progresse la cardiopathie, le ventricule ne peut plus continuer à se dilater. La pression dans celui-ci finit par augmenter et le sang a donc plus de mal à y parvenir, il a tendance à rester dans l'oreillette. La dilatation du ventricule concourt aussi à dilater l'anneau atrio ventriculaire correspondant ce qui entraine un reflux depuis le ventricule jusque dans l'oreillette correspondante.

Ceci se répercute sur cette dernière qui subit alors elle aussi les conséquences d'une surcharge volumique et donc se dilate également.

Lorsque celle-ci ne peut plus se dilater, la pression dans l'atrium gauche augmente également à son tour.

Ce mécanisme se passe à gauche si seul le ventricule gauche est touché ou des 2 côtés en cas d'atteinte bi ventriculaire.

c) Décompensation

Lorsque le ventricule et l'oreillette ne peuvent plus se dilater et que la pression augmente, cela se répercute sur les veines en amont, ie les veines pulmonaires si le cœur gauche est touché et les veines systémiques si le cœur droit est touché. Cela impacte les capillaires et de la même manière que pour la MVD, on assiste à une extravasation de liquide dans les alvéoles pulmonaires pour le cœur gauche (œdème pulmonaire) et dans les organes systémiques pour le cœur droit (ascite).

2) Phase clinique

Elle est caractérisée par la présence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive. On parle aussi de « maladie déclarée » en anglais. Les signes cliniques observables sont des signes de détresse

respiratoire, de syncope et de mort subite. Cette phase est généralement beaucoup plus courte que les précédentes. (95)

La CMD est inéluctablement fatale à moins qu'une cause précise ait pu être identifiée et puisse être traitée, comme par exemple lors d'une carence en taurine.

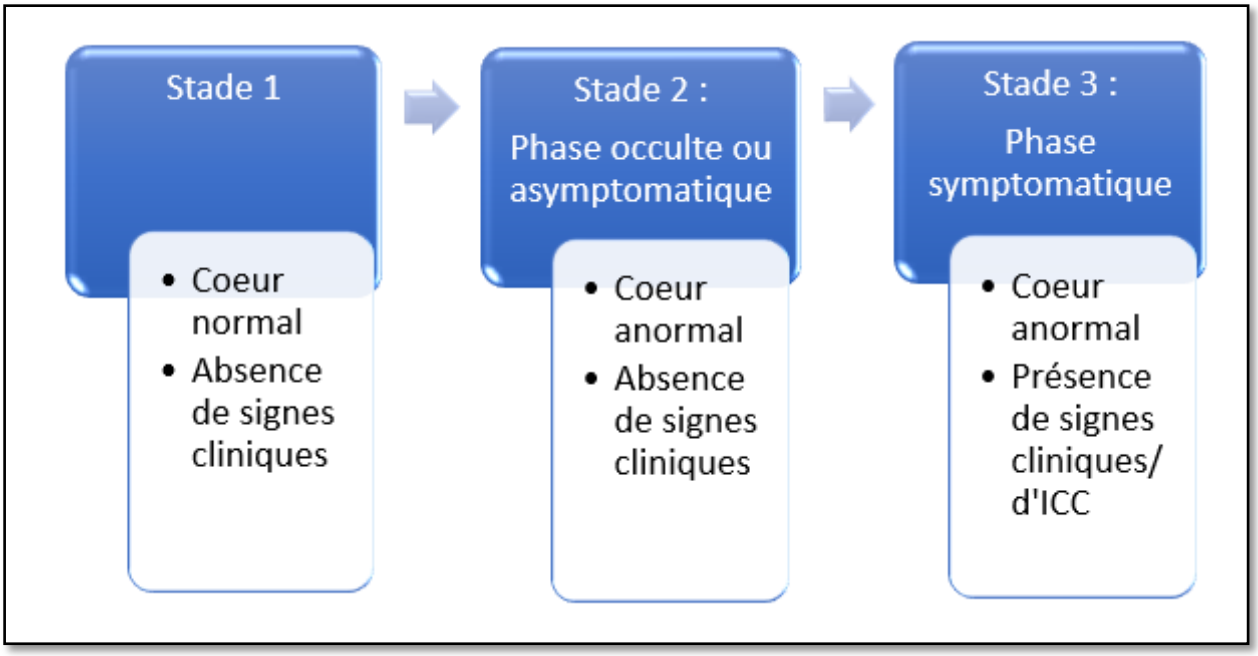


Figure 25 : Evolution classique d'une CMD chez un chien. Les 3 stades décrivent la progression de la maladie jusqu'à l'apparition des signes cliniques d'ICC. (95)

Le défaut de contractilité myocardique entraine une baisse du débit cardiaque perçu par l'organisme. Les mécanismes compensateurs neuro hormonaux déjà évoqués se mettent en place entrainant une vasoconstriction et une rétention hydro sodée. Dans le même temps, le ventricule s'adapte à la surcharge volumique causée par la cardiopathie et accentuée par les mécanismes neuro hormonaux en se dilatant et en voyant sa paroi s'amincir. Ces mécanismes adaptatifs finissent par être dépassés et la pression dans le ventricule puis dans l'oreillette augmente avant de se répercuter sur les veines situées en amont. L'insuffisance cardiaque congestive survient lorsqu'une extravasation de liquide depuis les capillaires se produit. Elle signe l'apparition des signes cliniques et le passage dans la dernière phase de la maladie.

F. Diagnostic

1) Examen clinique

a) Phase occulte ou subclinique

Les signes cliniques sont frustes, et peuvent être complètement absents. Il est cependant parfois possible d'entendre un souffle systolique apexien gauche et/ou d'observer des troubles du rythme. (96)

b) Phase clinique ou déclarée

Les motifs de consultation sont variés et comprennent de la toux, de l'abattement, de la dyspnée, une intolérance à l'effort, une perte de poids, des syncopes ou encore de la polydipsie.

Les signes cliniques sont plus ou moins marqués et impliquent communément des signes d'insuffisance cardiaque congestive gauche et parfois droite. On peut noter des signes généraux et des signes spécifiques d'une insuffisance cardiaque congestive gauche et/ou droite. Ces derniers sont résumés dans le tableau 5. (88,94)

Tableau v : Signes cliniques observables lors de CMD décompensée. (96)

Généraux	Insuffisance cardiaque gauche	Insuffisance cardiaque droite
Muqueuses pales TRC>2s Tachycardie Pouls artériel faible Hypotension Hypothermie Extrémités froides Œdèmes périphériques Faiblesse voire collapsus Choc cardiogénique	Toux Tachypnée Dyspnée Discordance Cyanose Crépitements pulmonaires	Jugulaires turgescentes Reflexe hépato-jugulaire Hépatomégalie Ascite Assourdissement des bruits cardiaques Dyspnée Tachypnée

2) Radiographie thoracique

a) Phase occulte ou subclinique

La radiographie du thorax peut permettre de mettre en évidence une cardiomégalie, un atrium gauche et/ou un ventricule gauche dilaté mais ces signes ne sont pas toujours présents en début d'évolution de CMD. (101)

b) Phase clinique

La radiographie du thorax permet de mettre en évidence une dilatation de la silhouette cardiaque, comme mentionné précédemment ainsi qu'une distension des veines pulmonaires ou une déviation dorsale de la trachée. Peuvent également être observés des signes d'œdème pulmonaire avec ou sans signes d'épanchement pleural, péricardique ou d'ascite.

Dans tous les cas, la radiographie ne suffit pas au diagnostic de CMD et permet simplement d'orienter le clinicien vers une affection cardiaque. (94,96,97,102)

3) Électrocardiogramme

L'ECG peut permettre de détecter des anomalies dès la phase subclinique. Un signe courant est la présence d'extra systole ventriculaire (ESV) ou d'extra systole supra ventriculaire (ESSV). Le nombre d'extra systoles augmente généralement avec le temps pour finalement contribuer au développement d'une dysfonction systolique. Un nombre d'ESV supérieur à 1-2 sur 5 minutes est prédictif d'un nombre d'ESV> 100 sur 24h. La mise en évidence de fibrillation atriale est également un signe de CMD, notamment dans la phase occulte. Si la réalisation d'un Holter (ECG sur 24h) n'est pas envisageable, faire un ECG pendant l'examen clinique permet donc d'apporter des informations même s'il manque de sensibilité. (94,97)

Un élargissement et un hypervoltage des ondes P (signe d'une dilatation atriale) et R (signe d'une dilatation ventriculaire) peuvent également être observés. Dans tous les cas, un ECG normal ne permet pas d'exclure une CMD. (97)

La réalisation d'un Holter est le gold standard chez le chien pour la détection d'arythmies. L'observation de plus de 100 ESV/24h avec la présence de doublets, triplets ou d'épisodes de tachycardie ventriculaire est anormale et permet de suspecter très fortement la présence d'une CMD. Ce seuil peut cependant varier selon les races (anormal à partir de 50 ESV chez le Doberman Pinscher). (96,97)

Un Holter peut également permettre d'étudier la variabilité de la fréquence cardiaque. Elle ne permet pas de discriminer clairement les chiens sains des chiens malades, notamment lorsque ceux-ci sont atteints par la forme occulte de la maladie. Cependant, cette variabilité est plus faible chez les chiens atteints de CMD avancée. Ceci s'explique par une augmentation du tonus orthosympathique et par une diminution du tonus parasympathique, associé à une baisse de sensibilité des barorécepteurs. (95) (102) (103)

4) Echocardiographie

C'est le Gold standard pour détecter la maladie avec une sensibilité et une Spécificité de 97% chez le doberman par exemple. (104)

a) Signes directs de CMD

i. Diminution de l'inotropisme

La perte d'inotropisme peut être mise en évidence par :

- Une diminution de la fraction de raccourcissement (FR) calculée à partir de la coupe TM transventriculaire. $FR = \frac{\text{DVGD}-\text{DVGS}}{\text{DVGD}}$

  Les valeurs normales de la fraction de raccourcissement dépendent du poids et de la race (des intervalles de référence ont été établis selon ces paramètres). Cependant, quel que soit la race, une fraction de raccourcissement inférieure à 15% est considérée comme le témoin d'une dysfonction systolique majeure. La diminution de la fraction de raccourcissement s'accentue avec le temps et peut être modérée dans la phase occulte de la maladie. (83,103,104)

- Le calcul en mode 2D des volumes ventriculaires gauches obtenus par méthode planimétrique de Simpson monoplan ou biplan. Cette méthode consiste à dessiner, à partir d'une coupe apicale 4 cavités (monoplan) ou apicale 4 cavités et apicale 2 cavités (biplan) par exemple, le contour endocardique ventriculaire gauche en télédiastole et en télésystole. A partir de la règle de Simpson (formule non détaillée) les volumes ventriculaires en diastole et en systole sont alors calculés ce qui permet de déterminer la fraction d'éjection Fe comme suit : $Fe = \frac{\text{VVGD}-\text{VVGS}}{\text{VVGD}}$

  Une valeur de Fe < 40% est le témoin d'une baisse d'inotropisme. (83,103,104)

- Une augmentation de la distance entre l'onde E mitrale et le septum interventriculaire (distance ES) mesurée sur une coupe TM transmitrale. Bien que souvent considéré comme un signe tardif, ce paramètre est intéressant chez le Doberman, notamment pour détecter les formes occultes de la maladie. En effet, dans cette race, si ES> 6.5 mm alors il s'agit d'un diagnostic de CMD avec une Sensibilité de 100% et une Spécificité de 99 %. (83,103,104))

- Une diminution de l'amplitude d'ouverture des sigmoïdes aortiques visualisée sur la coupe TM transaortique. (83)

- Une fermeture précoce des sigmoïdes aortiques visualisée sur la coupe TM transaortique. (83)

- Une augmentation du rapport entre le temps de pré-éjection PEP (durée entre le début du QRS et l'ouverture de la boîte aortique) et le temps d'éjection TE (durée de la boîte aortique) $R = \frac{\text{PEP}}{\text{TE}} > 0.4$ calculé à partir d'une coupe TM transaortique. Ce paramètre est cependant peu sensible pour le diagnostic de CMD. (83)

- Le doppler tissulaire (TDI) permet également d'objectiver une dysfonction myocardique radiale et longitudinale de la paroi libre du ventricule gauche en systole et en diastole et ce avant que la FR et la FE ne soient diminuées. (83 et 103)

-

ii. Dilatation ventriculaire gauche ou globale.

Là encore, plusieurs paramètres peuvent être évalués :

- La dilatation ventriculaire objectivée avec le mode TM via une coupe transventriculaire ou 4 cavités. Il suffit pour cela de calculer les diamètres ventriculaires en systole et en diastole. Là encore, des valeurs de référence existent en fonction de la race et du poids de l'animal. Dans les premiers temps de la maladie, le diamètre systolique est modérément augmenté et le diamètre diastolique est souvent normal puis, au fur et à mesure que la maladie progresse, cette dilatation devient plus importante et systolo diastolique. Chez le Doberman, en coupe 4 cavités obtenue par voie parasternale droite, un DVGD >= 49 mm et un DVGS>= 40 mm est compatible avec une CMD.

- Le calcul des volumes ventriculaires en systole et en diastole obtenus par la méthode de Simpson (les mêmes que ceux permettant de calculer la fraction d'éjection) permet, une fois indexé à la surface corporelle (ie divisé par la surface corporelle) d'évaluer la dilatation ventriculaire. Ils sont très utiles pour détecter les formes occultes de la maladie, notamment chez le Doberman. (83,103 et 104))

iii. Rotondité du ventricule gauche

La cavité du ventricule gauche devient plus arrondie lors de l'évolution de CMD. On peut l'évaluer grâce au calcul de l'indice de sphéricité (IS) qui se définit comme étant le rapport entre la longueur télédiastolique ventriculaire gauche et le diamètre télédiastolique de cette cavité. La longueur est mesurée via une coupe 4 cavités en mode 2D tandis que le diamètre est mesuré via une coupe transventriculaire en mode TM. Ainsi, plus l'IS est petit et plus le cœur est rond. Chez le Doberman, un IS< 1.65 est diagnostique de CMD avec une Se de 86.8% et une Sp de 87.6%. (83,103,104)

iv. Amincissement diastolique des parois ventriculaires

Une diminution de l'épaisseur des parois myocardiques peut être observée à partir d'une coupe transventriculaire en mode TM. On peut noter une diminution de l'épaisseur des parois dans un premier temps en systole puis, lors de CMD évoluée, en diastole. (83)

v. Score ESVC

Un système de score a été proposé par l'European Society of Veterinary Cardiology (ESVC) pour aider au diagnostic échocardiographique de CMD. Ce système consiste à regarder des critères majeurs et mineurs et à accorder 3 points pour la présence d'un critère majeur et 1 point pour la présence d'un critère mineur. Si le score est >=6, il est en faveur d'une CMD (voir tableau 6). (96)

Tableau vi : Critères du score ESVC (96)

Critères majeurs (n=3)	Critères mineurs (n=6)
Augmentation du diamètre ventriculaire gauche en systole et en diastole Augmentation de la rotondité du ventricule gauche (IS< 1.65) Diminution de la FR (seuil dépendant des races) et/ou de la fraction d'éjection (<40%)	Présence d'arythmies ventriculaires après exclusion des principales causes Fibrillation atriale Augmentation de la distance ES PEP/TE > 0.4 Valeurs de FR douteuse Dilatation atriale gauche ou biatriale
3 points attribué par critère présent	1 point attribué par critère présent

b) Signes indirects et complications de CMD

Là encore, les signes indirects sont multiples. On peut observer :

- Une dilatation atriale gauche qui peut être visualisée sur les coupes grand et petit axe en mode 2D et dont l'origine est double : elle est à la fois due à l'augmentation progressive de la pression ventriculaire gauche qui perturbe la vidange atriale, mais également, du fait de la dilatation ventriculaire entrainant une dilatation de l'anneau atrioventriculaire, à la présence d'un reflux systolique mitral.
- Le reflux systolique mitral qui peut être objectivé à l'examen Doppler conventionnel constitue également un signe indirect de CMD.
- Une hypertension artérielle pulmonaire : Comme dans le cas de la MVD, l'augmentation de la pression veineuse pulmonaire peut engendrer une hypertension pulmonaire pouvant être mise en évidence par la mesure de la vitesse du reflux tricuspidien.
- Une dilatation ventriculaire et atriale droite dont l'origine est là encore double : elles peuvent être dues à l'hypertension artérielle pulmonaire secondaire à l'atteinte myocardique gauche et/ou à une atteinte du myocarde droit lui-même.
- De la même façon que ce qu'il se passe à gauche, la dilatation des cavités droite associée à l'hypertension artérielle pulmonaire peut entrainer un reflux systolique - voire diastolique- tricuspidien visualisable à l'examen Doppler conventionnel et qui constitue également un signe indirect.
- D'autres anomalies diastoliques du flux mitral sont observables au Doppler pulsé. Elles comprennent les profils restrictifs (caractérisé par une grande onde E et une petite onde A avec un rapport E/A>2 et une diminution du temps de décélération de l'onde E) et les profils non restrictif associés à une augmentation du temps de relaxation isovolumique. (83)

5) Biomarqueurs sanguins

a) Nt pro BNP

Ce marqueur cardiaque peut être intéressant pour orienter le diagnostic vers une maladie cardiaque et plus particulièrement vers une CMD. Une étude réalisée sur 328 Dobermans a montré que les concentrations en Nt pro BNP étaient significativement plus élevées chez les chiens présentant une CMD (diagnostiquée par échocardiographie seule ou échocardiographie et Holter), y compris chez ceux étant en phase subclinique, que chez les chiens sains. Dans cette étude, la valeur seuil de 550 pmol/L permet de détecter une CMD avec une sensibilité de 78.6 % et une spécificité de 90.4 %. Combinée à un Holter, l'utilité de ce test pour détecter la phase occulte de la maladie augmente (Se de 94.5 % et Sp de 87.8 % d'après une autre étude. (96)

L'utilisation de cet examen ne remplace pas le gold standard qu'est l'échocardiographie et/ou le Holter. Cependant, il permet d'orienter le clinicien et peut constituer un premier examen intéressant, notamment lorsque le propriétaire n'a pas les moyens pour réaliser une échocardiographie ou un Holter. (95,104)

b) Troponine 1

Comme pour le Nt pro BNP, ce marqueur peut être intéressant pour orienter vers une CMD. En effet, son taux dans le sang augmente de manière proportionnelle à l'atteinte myocardique. Dans une étude réalisée sur des Doberman atteints de CMD, les chiens étant aux stades les plus avancés de la maladie présentaient les taux les plus élevés de troponine 1. De plus, ces taux commençaient à augmenter dès les premiers stades de la maladie (comprenant la phase occulte) et ce, que les chiens présentent des modifications morphologiques ou seulement électriques (présence d'ESV).

Cependant, cet examen ne permet pas de déterminer la nature exacte de l'atteinte myocardique (myocardite, CMD, infarctus du myocarde etc.).

Ainsi, cet examen ne remplace pas non plus l'échocardiographie ou le Holter mais peut représenter un bon complément au diagnostic. (97),103,104)

6) Tests génétiques

Les tests génétiques ne constituent pas un élément intéressant pour le diagnostic de CMD. Tout d'abord, il faut rappeler que les mutations identifiées dans les différentes races sont à pénétrance incomplète. Un individu porteur de la mutation ne développera pas forcément la maladie et un individu non porteur est tout à fait susceptible de la développer. De plus il est fort possible qu'il y ait des différences majeures, au sein même d'une race, entre des individus de région différente. Par exemple, une étude menée en Europe sur des Doberman n'a montré aucune corrélation entre la mutation sur le gène PDK4 et la survenue de la CMD, contrairement à une étude similaire menée aux Etats Unis.

Ainsi, ces tests peuvent être intéressants en matière de reproduction afin d'éviter la transmission de la maladie mais ils ne constituent pas un bon outil diagnostic. (104)

Les examens complémentaires de choix pour le diagnostic de CMD sont l'échocardiographie et le Holter, qui permettent de mettre en évidence les modifications morphologiques et électriques caractéristiques de cette cardiopathie dès la phase subclinique. Parmi elles, la baisse de l'inotropisme et ses conséquences sur les cavités cardiaques sont facilement évaluables tout comme la présence d'ESV ou d'une fibrillation atriale.

Les autres examens tels que la radiographie thoracique ou le dosage des biomarqueurs sanguins se révèlent surtout utiles pour le diagnostic de la phase décompensée.

G. Pronostic

1) Phase occulte

On rappelle que la durée de cette phase est plus ou moins longue, et qu'elle dure en moyenne entre 2 et 4 ans chez le Doberman. Elle est suivie par la décompensation qui se caractérise par l'apparition de l'insuffisance cardiaque congestive et l'expression des signes cliniques.

L'identification de facteurs pronostiques pour les chiens étant dans la phase subclinique relève d'une grande importance pour la mise en place d'une stratégie thérapeutique. Il n'y a malheureusement que très peu de données dans la littérature vétérinaire.

La mort subite, qui constitue une issue fréquente de cette phase est au centre des recherches pour essayer de déterminer les facteurs qui en sont à l'origine. Certaines études ont montré que la présence d'une tachycardie ventriculaire continue sur plus de 30 secondes lors d'un examen Holter était associée à un plus grand risque mort subite chez le Doberman.

Un autre paramètre qui permet de prédire la survenue d'une ICC ou d'une mort subite est la diminution du temps de décélération de l'onde E relatif à l'étude du flux mitral au Doppler. A chaque fois que ce temps diminue d'une ms, un Doberman a 17% de chance de plus de faire un jour une ICC ou une mort subite. Chez l'homme, il s'agit d'ailleurs du marqueur prédictif le plus puissant concernant la survenue d'une ICC chez les patients asymptomatiques. (95)

2) Phase clinique

A moins qu'il y ait une cause à l'origine de la CMD qui puisse être identifiée et traitée (carence en taurine par exemple), le pronostic après la survenue de l'ICC est en général sombre. Il reste cependant très variable d'un individu à l'autre, les études mettant en évidence des facteurs et des médianes de survie très différentes, pouvant aller d'un jour à plusieurs années.

Une étude rétrospective de 189 chiens a mis en évidence une médiane de survie de 27 jours pour les chiens, toute race confondue, présentant une insuffisance cardiaque congestive suite à une CMD. (95) et (105)

Chez les chiens atteints de CMD en phase décompensée, la mort survient la plupart du temps des suites d'arythmies responsables de mort subite, des suites d'un œdème pulmonaire sévère ou d'une euthanasie. (95)

Une étude a montré que la présence d'œdème pulmonaire ou d'épanchement pleural étaient les 2 seuls indicateurs pronostics négatifs tandis qu'une autre étude révèle que seuls l'âge précoce de survenue de l'ICC et la présence d'une dyspnée ou d'ascite sont des facteurs pronostics négatifs. Ces 2 derniers paramètres sont en accord avec les études humaines ayant montré une corrélation entre la classe d'IC NYHA et le pronostic. (94)

La présence de fibrillation atriale comme facteur pronostic négatif dépend des études. Certaines montrent qu'en effet elle est associée à un moins bon pronostic tandis que d'autres ne révèlent pas de différences entre les individus. (94 et 95)

Certains paramètres échocardiographiques se sont révélés être des facteurs pronostiques d'après certaines études. Les volumes ventriculaires télésystoliques indexés à la surface corporelle ou encore la présence d'un profil mitral restrictif avec un temps de décélération de l'onde E< 80ms en sont des exemples. Une étude a d'ailleurs montré que ce paramètre était meilleur que les autres indices échocardiographiques. Des paramètres comme la FR, la distance ES ou le rapport AG/Ao ne se sont pas révélés être de bons indicateurs. (94 et 95)

Les mesures des paramètres évaluant l'activation des systèmes neurohormonaux ne se sont pas non plus révélés être des facteurs pronostics intéressants. (95) En revanche, le pourcentage d'augmentation des concentrations sanguines de noradrénaline et d'un précurseur de l'endothéline 1 sur un intervalle de temps d'un mois se sont révélés être associés à des durées de survie plus courtes d'après une étude. (100)

Une autre étude a montré que la concentration de NT-proBNP était un facteur pronostic et pouvait permettre d'identifier les sujets avec un risque élevé de mort. (103)

De nombreuses variables peuvent apporter des indications pronostiques. Cependant, la fiabilité de chaque variable étudiée indépendamment est faible, et établir le pronostic d'un individu à partir d'une évaluation à un instant donné reste très difficile. Déterminer si la cardiopathie est dans sa phase compensée ou non est l'élément le plus intéressant en termes de pronostic.

IV. Thérapeutiques médicales cardiovasculaire

A. Les différentes classes de molécules en cardiologie vétérinaire

1) Les inotropes positifs

a) Les inodilatateurs calcium sensibilisateur : le pimobendane

Cette molécule possède une action qui est triple :

- Tout d'abord, c'est une molécule qu'on appelle calcium sensibilisateur, c'est-à-dire qu'elle va augmenter l'affinité de la troponine avec le calcium et donc favoriser les contractions des cardiomyocytes (voir figure 27). On observe un effet inotrope positif, le VES et le DC sont augmentés
- Cette molécule a un effet inhibiteur aussi bien sur les phosphodiestérases des cardiomyocytes que sur celles des myocytes des vaisseaux sanguins.

  Or, une inhibition des phosphodiestérases au niveau des cardiomyocytes entraine une augmentation de la concentration en calcium et donc une augmentation de la force de contraction. Là encore, on observe donc un effet inotrope positif.

  Au niveau des vaisseaux sanguins une inhibition des phosphodiestérases entraine un relâchement des myocytes et donc une vasodilatation. Cette vasodilatation va diminuer la précharge et la post charge et ainsi limiter le travail cardiaque et les effets délétères des mécanismes compensateurs. Ceci permet notamment de diminuer la pression dans les capillaires et artères pulmonaires, limitant respectivement l'apparition d'œdème et d'hypertension artérielle pulmonaire.
- Cette molécule améliore la fonction diastolique de remplissage en augmentant la capacité de relaxation du ventricule (effet lusitrope positif), ce qui permet d'avoir des pressions moins importantes dans le ventricule et d'augmenter l'éjection systolique (loi de Franck starling).

En plus de ces actions, le pimobendane entraine une diminution de l'activation des systèmes neuro hormonaux. Le SRAA, le système orthosympathique, le système des endothélines ou encore la production des facteurs natriurétiques voient leur activité diminuée.

L'avantage de cette molécule est qu'elle n'augmente pas la consommation des cardiomyocytes en oxygène. En effet, comme elle sensibilise la cellule au calcium, celle-ci n'a pas besoin de faire rentrer plus de calcium qu'en temps normal. Or si plus de calcium rentre dans la cellule, il doit ensuite en sortir et c'est ce transport qui est très demandeur en oxygène. (95,99,106)

Le pimobendane est une molécule inodilatatrice qui agit en augmentant la sensibilité des cellules au calcium. Elle a 3 principaux effets qui sont :

Un effet inotrope positif : VES et DC augmentés.

Un effet vasodilatateur : Diminution de la précharge et de la postcharge.

Un effet lusitrope positif : Relaxation ventriculaire améliorée.

b) Hétérosides cardiotoniques

Les hétérosides cardiotoniques (comme la digitaline) ont une action qui est triple : (106)

- Ils agissent sur les cardiomyocytes en inhibant la pompe NaK ATP dépendante qui est chargée de faire rentrer 2 ions K+ en échange de 3 ions Na+. Cette pompe permet d'entretenir le gradient de potentiel électrochimique de Na+ depuis l'extérieur vers l'intérieur de la cellule (voir figure 26). Or, ce gradient de Na+, sert à faire sortir de la cellule des ions Ca 2+ (échangeur Na+/Ca2+). Ainsi, en inhibant la pompe NaK, les glucosides cardiotoniques réduisent le gradient de Na+, l'échangeur Na+/Ca2+ est moins actif et moins de Ca2+ sort de la cellule. La concentration en Ca2+ est augmentée d'où un effet inotrope positif.

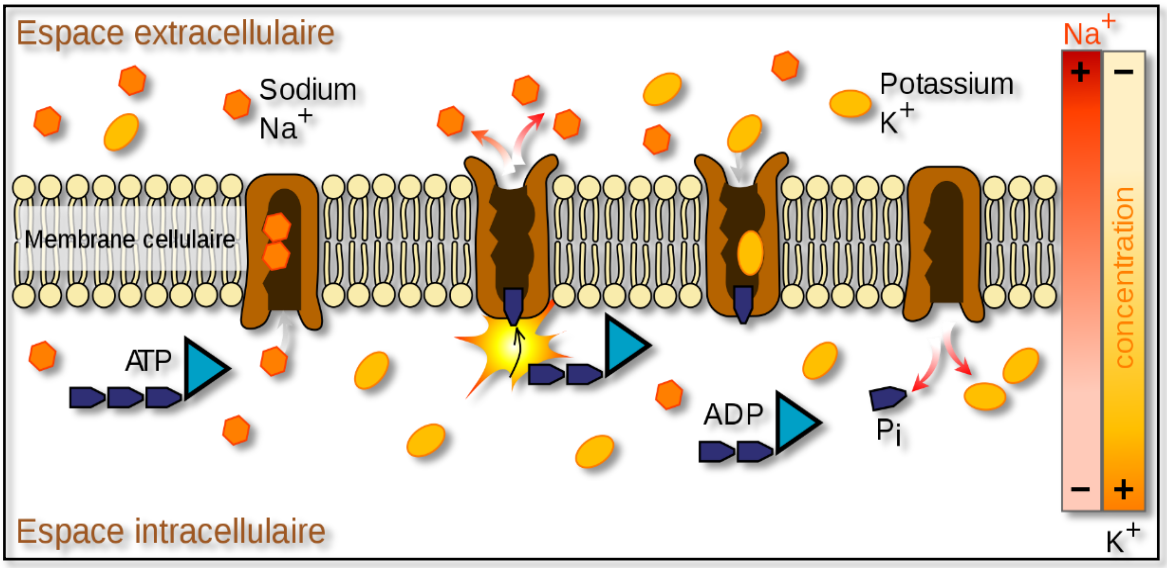


Figure 26 : Schéma de fonctionnement de la pompe NaK (107)

- En plus de cet effet inotrope positif, les hétérosides cardiotoniques vont stimuler le nerf vague (augmentation du tonus parasympathique), inhiber le tonus orthosympathique et permettre une re sensibilisation des barorécepteurs. Cela entraine une baisse du taux de catécholamine circulant et un ralentissement de la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif). La diminution de la fréquence cardiaque permet d'augmenter le temps de remplissage et de lutter contre la tachycardie présente lors d'insuffisance cardiaque.

- Ils agissent sur le nœud atrio ventriculaire en ralentissant la vitesse de conduction électrique (effet dromotrope négatif). Le rôle de filtre du nœud atrioventriculaire est augmenté ce qui permet de diminuer la transmission des arythmies supra ventriculaires lorsqu'elles sont présentes. Ils agissent donc comme anti arythmiques lorsque l'origine est supra ventriculaire (ESSV, FA).

Ces molécules ont également un effet vasodilatateur ce qui permet d'améliorer la perfusion des tissus et de diminuer la précharge et la postcharge.

Enfin, elles ont un effet diurétique en agissant directement (via la pompe Nak rénale) et indirectement (via la vasodilatation des artères pré rénales) sur le rein ce qui permet de lutter contre la rétention hydro sodée.(99,106)

Les hétérosides cardiotoniques agissent en inhibant la pompe NaK. Leur effet inotrope positif, dromotrope négatif et chronotrope négatif permettent de lutter contre les conséquences d'une cardiopathie. Cependant, les études ne semblent pas montrer d'augmentation de la durée de vie avec l'utilisation des digitalines.

La figure 27 résume les différents mécanismes d'action des inotropes positifs.

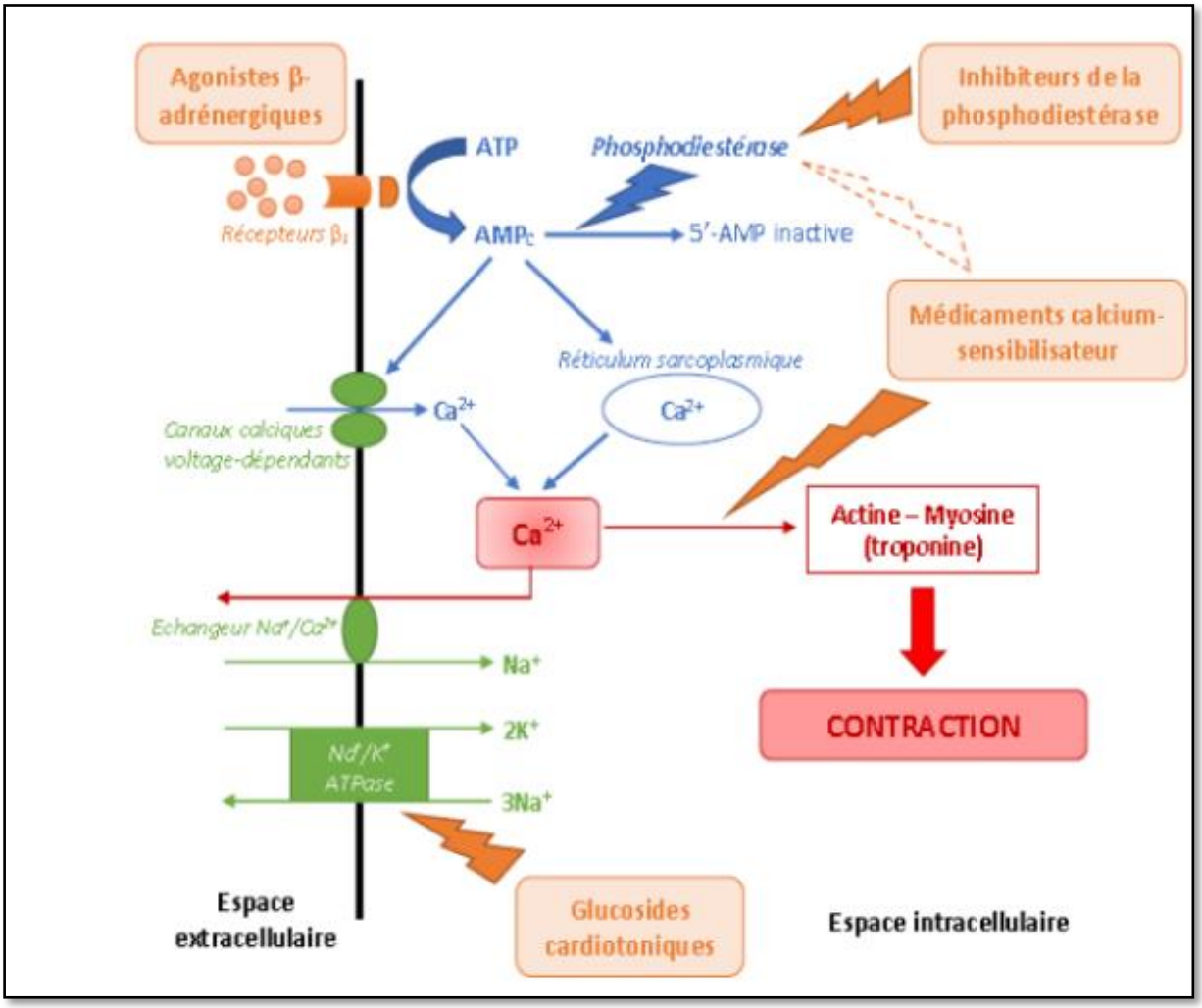


Figure 27 : Les différents mécanismes d'action des inotropes positifs (106)

2) Les IECA

De nombreuses molécules appartiennent à cette classe thérapeutique, les plus utilisées en médecine vétérinaire étant l'énalapril et le bénazepril.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont des molécules qui comme leur nom l'indiquent inhibent l'enzyme de conversion de l'angiotensine responsable de la production d'angiotensine 2 à partir d'angiotensine 1 (voir figure 28). Ainsi, moins d'angiotensine 2 est fabriquée et les effets délétères de cette molécule (que nous avons vu avant) sont atténués. On observe notamment une baisse de la postcharge par vasodilatation. (108)

Cependant, lors d'un traitement aux IECA, on observe que la concentration en angiotensine 2 baisse au début mais réaugmente au cours du temps. Ceci est due aux voies parallèles de production (cathepsine CAGE et chymase) d'angiotensine 2 que nous avons détaillé dans la première partie. Cependant, comme les IECA ont également une action d'inhibition de la dégradation de la bradykinine, l'effet d'abaissement de la post charge est maintenu sur le long terme puisque la bradykinine possède un effet vasodilatateur et natriurétique. (108)

L'effet natriurétique reste en pratique modéré et est surtout constaté en début de traitement. (108)

3) Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARA)

Les ARA agissent en se fixant sur les récepteurs AT1 à l'angiotensine 2. Ainsi, cela empêche son action, les effets physiopathologiques de cette hormone sont supprimés, comme avec l'utilisation d'IECA. En revanche, comme ces molécules n'agissent pas sur l'enzyme de conversion, ils n'ont aucune action sur la dégradation de la bradykinine. (voir figure 28)

Cette classe thérapeutique ayant très peu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) vétérinaire, elle est très peu utilisée lors de cardiopathie. (108)

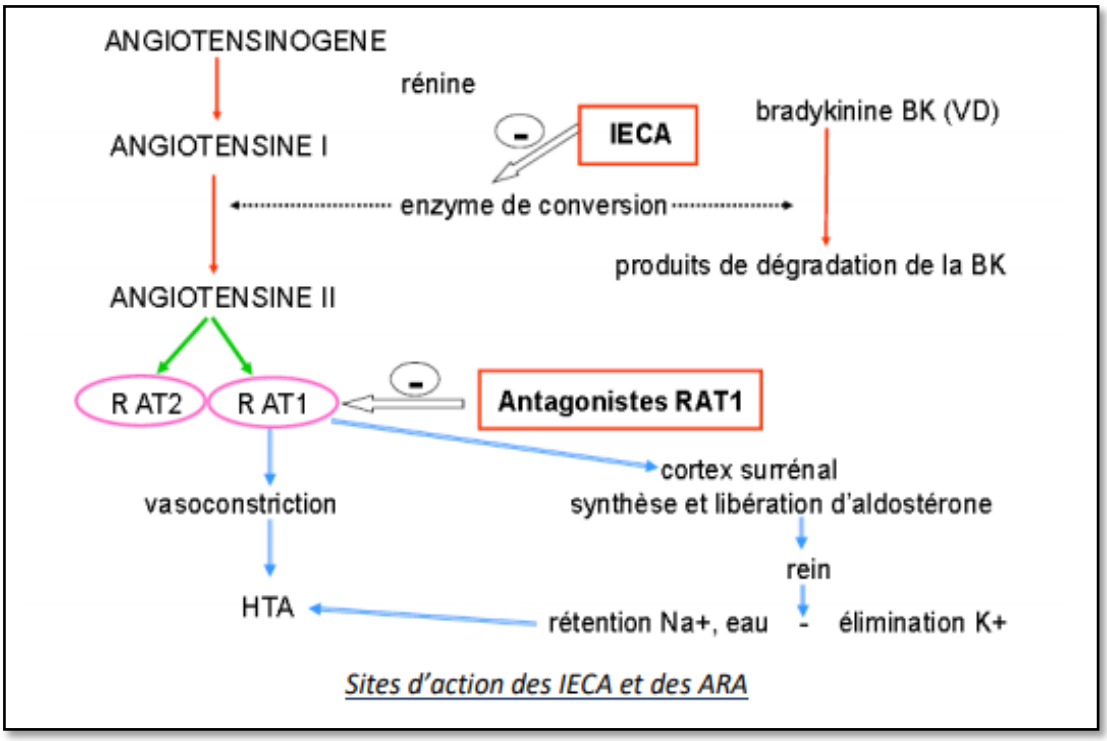


Figure 28 : Site d'action des IECA et des ARA (108)

Les IECA et les ARA sont 2 classes thérapeutiques aux cibles différentes mais ayant pour action une inhibition du SRAA et permettant ainsi de s'opposer à ses effets néfastes. Les IECA agissent en inhibant l'enzyme de conversion permettant la production d'angiotensine 2 à partir d'angiotensine 1. Bien que les voies parallèles permettent ensuite de réaugmenter la synthèse d'angiotensine 2, l'inhibition de l'enzyme de conversion permet également d'augmenter la concentration de bradykinine et donc de maintenir un effet vasodilatateur et natriurétique conséquent. Les ARA agissent plus en aval de la cascade en empêchant directement l'action de l'angiotensine 2 sur ses récepteurs.

4) Les anti aldostérone : ex de la spironolactone

Comme leur nom l'indique, ces molécules bloquent l'action de l'aldostérone : Ce sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs MR1 sur lesquels l'aldostérone se fixe en temps normal. La spironolactone est la molécule la plus utilisée à l'heure actuelle. Cette molécule permet de contrer les effets délétères de l'aldostérone évoqués dans la partie 1, notamment en limitant la rétention hydro sodée et l'effet pro fibrosant.

De nombreuses études menées chez l'homme montrent que l'administration de spironolactone, en plus d'autres molécules permet de réduire les signes cliniques et la mortalité chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. (109)

Les études menées chez le chien restent peu nombreuses et montrent des résultats contradictoires. Cette étude (110) menée par Schuller et al et comportant 18 chiens atteints de MVD et de CMD en phase d'insuffisance cardiaque congestive n'a pas montré de différence significative en terme de durée de vie entre l'administration de spironolactone en plus d'un traitement classique par rapport au traitement classique seul. Au contraire, l'étude de Bernay et al réalisée sur 212 chiens atteints de MVD en phase d'insuffisance cardiaque congestive a montré une baisse significative de mortalité chez les chiens recevant de la spironolactone en plus d'un traitement classique. (111)

Ceci explique que cette molécule est de plus en plus utilisée en médecine vétérinaire pour le traitement des cardiopathies, notamment lors des stades décompensés.

Les anti aldostérone se fixent au récepteur de l'aldostérone et empêchent son action. Ils permettent donc de limiter les effets pro fibrosants et de rétention hydro sodée de cette molécule et sont donc de plus en plus utilisées lors de cardiopathie.

5) Les beta bloquants

Le mécanisme d'action des béta bloquant est hétérogène, incomplètement compris et différent d'une molécule à une autre. Pour simplifier, les béta bloquants agissent comme des antagonistes compétitifs purs des récepteurs béta (même si certains conservent une action d'agoniste partiel et donc une activité sympathomimétique intrinsèque). Or, on rappelle que le cœur possède des récepteurs Béta répartis en 70% de Béta 1 et 30% de béta 2. La stimulation de ces récepteurs entraine des effets chronotrope, inotrope, lusitrope et dromotrope positifs. Au niveau du rein, la production de rénine est permise par l'activation de récepteurs Béta 1 tandis qu'au niveau des surrénales c'est la production de catécholamines qui est permise par l'activation de ce récepteur. (112,113)

Les béta bloquants bloquent ces actions et on observe alors une diminution de la fréquence cardiaque, de l'inotropisme, un temps de remplissage coronaire en diastole augmenté, une consommation en oxygène diminuée, une diminution de la concentration en rénine, une vasodilatation et un effet anti arythmique par inhibition de l'automatisme sinusal et de la conduction atrioventriculaire. (112,113)

On comprend alors l'intérêt des béta bloquants dans le cadre de l'insuffisance cardiaque congestive puisque de nombreux mécanismes compensateurs délétères à long terme sont alors inhibés ou réduits (112) et (113). De nombreuses études menées chez l'homme montrent d'ailleurs un effet bénéfique des béta bloquant dans le cas d'insuffisance cardiaque congestive liée à des CMD aussi bien en termes de durée de vie que de qualité de vie. (95,99)

Peu d'essais cliniques ont cependant été menées chez le chien et leur utilisation est contre indiquée dans le cadre d'une insuffisance cardiaque congestive, la diminution d'inotropisme qu'ils induisent étant considérée comme néfaste car augmentant la précharge.

Les béta bloquants agissent en inhibant l'action des catécholamines sur les récepteurs béta. Ils ont un effet chronotrope négatif, lusitrope positif et anti arythmique qui est bénéfique dans le cadre de cardiopathie. En revanche leur effet inotrope négatif est une contre-indication à leur utilisation lors de cardiopathie décompensée chez le chien.

6) Les anti arythmiques

Comme leur nom l'indique, les antis arythmiques permettent de diminuer les troubles du rythme. Il en existe 4 classes (plus la digoxine qui est à part et dont nous avons déjà parlé) qui se différencient par leurs cibles et leurs mécanismes d'action. (114)

- Les antis arythmiques de classe 1 agissent en bloquant le canal sodique rapide et donc en diminuant la vitesse d'entrée du Sodium. La lidocaïne est la molécule la plus utilisée en urgence pour traiter les tachycardies ventriculaires ou les tachyarythmies supra ventriculaires.
- Les antis arythmiques de classe 2 correspondent aux béta bloquants dont nous avons déjà parlé. Ils sont utilisés en cas de troubles du rythme supra ventriculaire ou ventriculaire.
- Les antis arythmiques de classe 3 agissent en bloquant les canaux potassiques et donc en diminuant la vitesse d'entrée du potassium lors de la repolarisation. Les molécules les plus utilisées sont l'amiodarone et le sotalol (qui a également des effets béta bloquants) et sont utilisés lors de troubles du rythme supra ventriculaires ou ventriculaires.
- Les antiarythmiques de classe 4 agissent en bloquant les canaux calciques lents et donc diminuent la vitesse d'entrée de calcium. La vitesse de conduction atrio ventriculaire est diminuée. Le ditiazem et le verapamil sont les molécules les plus utilisées en médecine vétérinaire. Ils sont particulièrement indiqués pour les troubles du rythme supra ventriculaires notamment lors de fibrillation atriale.

Les antis arythmiques diminuent les phénomènes arythmiques par différents mécanismes et peuvent donc s'avérer utile pour le traitement de certaines cardiopathies où des troubles du rythme sont fréquemment observés, comme c'est le cas pour la CMD.

7) Les anti hypertenseurs pulmonaire chroniques : inhibiteurs des phosphodiéstérase de type 5

Comme nous l'avons vu, l'hypertension artérielle pulmonaire est une complication très fréquente en cas de MVD et de CMD. Pour pallier à cela, des vasodilatateurs pulmonaires, qui permettent donc de diminuer la pression dans les artères pulmonaires, peuvent être utilisés. Les inhibiteurs des phosphodiestérases de type 5 (PDE-5) sont fréquemment utilisés pour le traitement de l'HTAP chronique. Les PDE-5 sont très présentes dans les artères pulmonaires où elles permettent d'augmenter la quantité de GMPc à l'origine d'une augmentation de la libération du NO et donc d'une vasodilatation. Le sildénafil, le tadalafil sont les molécules les plus utilisées en médecine vétérinaire. (108)

Les anti hypertenseurs pulmonaires peuvent être utilisés lorsque la cardiopathie entraine une HTAP.

8) Les diurétiques

Les diurétiques sont des molécules agissant à différents endroits du rein et qui permettent d'augmenter l'excrétion de sel et d'eau dans les urines. Ils sont beaucoup utilisés en cas d'insuffisance cardiaque congestive, car ils permettent alors d'éliminer l'eau accumulée responsable d'une surcharge hydrique et donc de participer à la résorption des œdèmes.

De nombreuses études ont permis de démontrer l'efficacité des diurétiques en cardiologie. (115) et (116)

a) Les diurétiques de l'anse

En cardiologie, les diurétiques les plus utilisés sont les diurétiques de l'anse (comme le furosémide ou le torasémide). Ils agissent sur la partie ascendante de l'anse de Henlé en inhibant le cotransporteur Na+/K+/2Cl- ce qui entraine :

- L'excrétion de 15 à 25% du Na+ auparavant réabsorbé dans la partie ascendante.
- Une augmentation de l'excrétion de Ca2+ et Mg2+.
- Une augmentation de l'excrétion de H+ et K+.

Ainsi, l'excrétion de la plupart des ions et notamment du Na+ entraine une diminution du gradient cortico-médullaire et donc de la réabsorption d'eau dans le tube collecteur, d'où l'effet diurétique observé (voir figure 29). (117,118)

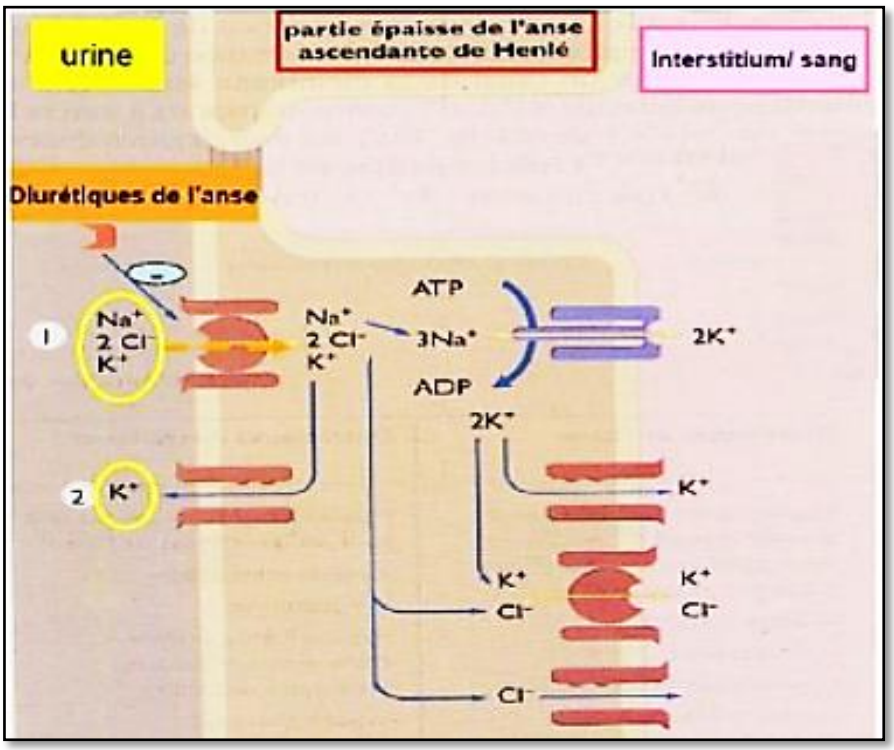


Figure 29 : Mécanisme d'action des diurétiques au niveau de l'anse de Henlé (118)

Depuis longtemps, le furosémide est le diurétique de choix en médecine vétérinaire. Cependant, l'effet diurétique du furosémide dure seulement pendant 6h après une prise par voie orale ce qui nécessite

l'administration de 2 doses dans la journée. De plus, des phénomènes de résistance peuvent apparaitre ce qui nécessite alors une augmentation des doses administrées pour maintenir le même effet diurétique, avec une augmentation du risque d'observer certains effets secondaires non négligeables (insuffisance rénale ou désordres électrolytiques par exemple). Plus récemment, le torasémide a été développé. Cette molécule est beaucoup plus puissante que le furosémide avec une durée de demi vie et une biodisponibilité plus importante. Ainsi, son action est prolongée jusqu'à 12h. D'autres effets, mis en évidence chez l'homme et sur des modèles animaux in vitro, présentent également un avantage. Il s'agit de l'effet vasodilatateur et anti aldostérone de cette molécule, ce qui est théoriquement très bénéfique en cas d'ICC.

Les études menées chez l'homme indiquent ainsi que le torasémide permet de limiter la morbidité et la mortalité des patients atteints d'ICC par rapport au furosémide. Les études menées chez le chien sont moins nombreuses mais tendent également à aller dans ce sens. (117)

b) Les thiazidiques

Il s'agit d'une famille de molécule qui agit au niveau du segment initial du tube contourné distal. Ils sont moins puissants que les diurétiques de l'anse (excrétion de 5% du Na+ filtré. Ces molécules inhibent le cotransporteur Na+ /Cl -, et stimulent le contre-transporteur Na+ /Ca2+. Ils tendent aussi à augmenter l'excrétion d'ions H+ et K+. En conséquence, il y a une excrétion augmentée de Na+, K+ , (Mg2+, Cl-) et H+ . (voir figure 30)

Ils sont parfois utilisés en cardiologie vétérinaire en association avec le furosémide, lorsque ce dernier perd en efficacité. (118)

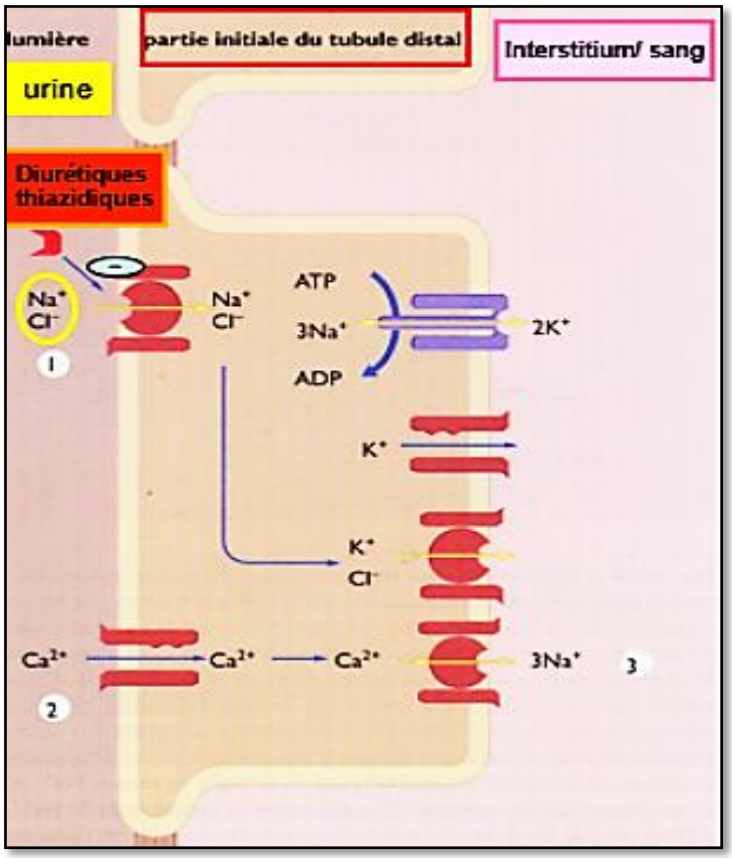


Figure 30 : Mécanisme d'action des thiazidiques (118)

Les diurétiques agissent sur les canaux ioniques situés en différents point du néphron et permettent d'augmenter l'élimination de Na+ et d'eau. Ils limitent la rétention hydro sodée et sont donc très utiles lors de cardiopathies, notamment lorsque celles-ci sont décompensées et qu'une ICC s'est installée. Le furosémide et le torasémide sont les 2 molécules les plus utilisées en cardiologie vétérinaire.

B. Traitement pour la MVD

La mise en place d'un traitement dépend directement du stade de la MVD. Le consensus ACVIM 2019 a établi des recommandations claires concernant le traitement à mettre en place pour chaque stade. (32)

1) Stade A et B1

Aucun traitement ne fait l'objet de recommandation à ce stade de la maladie.

2) Stade B2

Le traitement recommandé actuellement est l'administration de Pimobendane à la dose de 0.25-0.3 mg/kg par voie orale toutes les 12h.

L'utilisation des IECA à ce stade est controversée, 5 panélistes sur 10 recommandent leur utilisation dans certaines situations, notamment lorsque la taille de l'atrium a beaucoup augmenté par rapport au contrôle précédent. Ce point représente tout l'objet de cette thèse et nous essaierons dans la 2e partie d'apporter des éléments de réponse.

Les béta bloquants ou la spironolactone ne sont pas recommandés à ce stade.

L'utilisation de molécules permettant une suppression de la toux est recommandé par certains panelistes lorsque celle-ci est due à la pression exercée par l'atrium gauche sur les bronches et non à un œdème pulmonaire.

Un régime alimentaire particulier doit être adopté : pauvre en sel, appétent, et avec des quantités de protéines et de calories suffisantes pour maintenir l'état du sujet.

3) Stade C chronique

Ce traitement est celui à mettre en place lorsque la crise d'ICC a été contrôlée et que la détresse respiratoire est résolue, le sujet étant alors dans un stade C dit chronique. Un individu présenté en crise aigüe doit faire l'objet d'une hospitalisation et d'un traitement particulier qui ne sera pas abordé ici.

Le traitement recommandé en phase chronique d'ICC est :

- L'administration de pimobendane à la dose de 0.25-0.3 mg/kg par voie orale toutes les 12h.
- L'administration d'un IECA (enalapril ou benazepril ou un autre équivalent) à la dose de 0.5 mg/kg par voie orale toutes les 12h.
- L'administration de spironolactone à la dose de 2.0 mg/kg par voie orale toutes les 12 ou 24 h.

- L'administration d'un diurétique à la plus petite dose efficace permettant d'améliorer le confort du chien. Le furosémide, le plus souvent à une dose de 2mg/kg par voir orale toutes les 12h et jusqu'à une dose de 8mg/kg toutes les 24h) est recommandé. Certains panélistes recommandent l'utilisation de torasémide à une dose correspondant à 5-10% de la dose de furosémide, dans le cas où la crise d'ICC aigue ait eu du mal à être contrôlée avec du furosémide lors de l'hospitalisation.
- Le même régime alimentaire qu'au stade B2 doit être adopté avec une attention particulière portée à une hypomagnésémie éventuelle devant être complémentée si elle est mise en évidence. Une supplémentation en acide gras oméga 3 peut également être intéressante.

Pour les cas compliqués par la présence d'une fibrillation atriale il est recommandé d'utiliser une combinaison de diltiazem et de digoxine à la plus petite dose efficace. Il faut donc commencer par un faible dosage et monitorer son effet par l'utilisation d'un Holter par exemple. La plus petite dose efficace est obtenue lorsque ce dernier est proche de la normale ou que la fréquence cardiaque est au moins inférieure à 125 battements par minute.

Il est également possible d'utiliser des anti tussifs ou des bronchodilatateurs en fonction de l'état clinique du chien.

4) Stade D

Peu d'essais clinique ont été réalisés concernant l'efficacité et la sécurité des molécules pour cette catégorie de chien. De plus la présentation clinique des sujets à ce stade est très variée. Il est ainsi difficile de dégager un consensus clair. Les éléments suivants se dégagent cependant :

Les doses de diurétiques de l'anse doivent être augmentées autant que nécessaire pour permettre la résorption de l'œdème pulmonaire et ce si les paramètres rénaux le permettent. On peut par exemple rajouter une administration de furosémide de manière à donner 4 mg/kg toutes les 8h et non plus toutes les 12h. Si le torasémide, qui est beaucoup plus puissant, n'a pas encore été mis en place, il peut être intéressant de l'utiliser (à la place du furosémide) en commençant par une dose correspondant à 5-10% du précédent dosage de furosémide. On peut aller jusqu'à en administrer 0.6mg/kg par voie orale toutes les 12h.

Pour pallier à la résistance de l'organisme aux diurétiques de l'anse, il peut être intéressant d'utiliser des thiazidiques (comme l'hydrochlorothiazide) en complément selon des modalités différentes en fonction des panélistes.

Les doses de pimobendane peuvent être augmentées en ajoutant une 3 ème administration quotidienne à 0.3mg/kg bien que le niveau de preuve qu'il y ait réellement un intérêt soit faible.

Les IECA et la spironolactone doivent être administrés à la même posologie que lors du stade C.

Pour les chiens présentant une fibrillation atriale, l'administration de digoxine aux mêmes doses que pour le stade C est recommandée.

L'administration d'anti tussifs et/ou de bronchodilatateurs est recommandé pour traiter les toux chroniques récalcitrantes.

Les mêmes recommandations diététiques que pour le stade C sont préconisées.

L'administration de Sildenafil (vasodilatateur pulmonaire) à la dose de 1-2 mg/kg q8h peut être intéressante pour les chiens présentant des signes échocardiographiques d'hypertension pulmonaire.

Sur le même principe, l'amlodipine ou de l'hydralazine peuvent également être utilisés et peuvent permettre de diminuer la toux.

Le consensus ACVIM 2019 préconise d'initier le traitement au stade B2 avec du pimobendane seulement. Une quadrithérapie doit être mise en place à partir du stade C avec l'ajout d'un IECA, d'un anti aldostérone et d'un diurétique. En parallèle, un régime pauvre en sel doit être adopté dés le stade B2. D'autres molécules peuvent être utilisées en fonction des cas et des complications de la maladie.

C. Traitement et recommandations pour la CMD

1) Phase occulte

Détecter et traiter les chiens présentant la phase occulte de la maladie est capital pour essayer de retarder la survenue de la décompensation qui finit inévitablement par mener au décès de l'individu.

Aucun consensus clair ne se dégage quant au traitement à adopter durant cette phase.

L'utilisation de pimobendane à la dose de 0.25 mg/kg par voie orale toutes les 12h serait bénéfique durant cette phase. Une étude menée chez le Doberman a permis de montrer que l'utilisation de pimobendane permettait de retarder la survenue de la décompensation. (97,119). L'utilisation de pimobendane est donc largement répandue pour traiter les phases occultes de la maladie.

Aucune étude n'a pu mettre en évidence le bénéfice de l'utilisation d'anti arythmiques chez l'homme, certains agents augmentant même le risque de mort subite et présentant de sérieux effets secondaires. Le sotalol est moins problématique mais aucune étude n'a été menée chez le chien pour étudier son efficacité. (95)

Le bénéfice éventuel de l'utilisation de béta bloquant pour cette phase de la maladie est encore à l'étude. Ces molécules, sur la base des preuves concernant l'activation du système orthosympathique en cas de CMD, pourrait être intéressante. Cependant, une étude menée sur 23 chiens n'a pas montré de bénéfices à l'administration de carvédilol, un béta bloquant. (120)

De la même manière, les anti aldostérone pourraient être intéressants, mais aucune étude n'a étudié leur efficacité.

Concernant l'utilisation des IECA à ce stade, elle fait tout l'objet de cette thèse et nous y reviendront en détail dans la 2ème partie en réalisant une approche de médecine factuelle en prenant en compte toutes les études réalisées sur ce sujet.

2) Phase clinique

Le traitement des chiens atteints de CMD en phase décompensée est le traitement classique de l'ICC qui consiste à diminuer la précharge et la postcharge tout en maintenant un volume d'éjection systolique correct.

Ainsi, il repose tout d'abord sur l'administration de pimobendane à la même posologie que pour la phase occulte. De nombreuses études ont démontré son efficacité en terme d'amélioration de la qualité et de la durée de vie chez des chiens atteints de CMD en phase décompensée (95).

Concernant l'utilisation des IECA à ce stade, plusieurs études ont montré leur intérêt notamment en terme de qualité de vie, que ce soit pour le benazepril (121) ou l'enalapril (122), (123) (124). En revanche, pour ce qui est de leur effet sur la durée de vie les résultats de ces mêmes études sont plus contradictoires, certaines semblant montrer un effet bénéfique tandis que d'autres n'en montrent pas.

Cependant, l'effet prouvé de l'utilisation des IECA pour prolonger la durée de vie chez les hommes atteints d'ICC ainsi que le faible nombre de chiens utilisés dans ces études (et qui donc rend difficile la mise en évidence de différence significatives entre les groupes) suggèrent que les IECA ont un effet bénéfique sur la durée de vie des chiens atteints de CMD au stade décompensé ce qui explique qu'ils sont utilisés et recommandés dans cette situation. La posologie de 0.25/0.5 mg/kg par voir orale 2 fois par jour est fréquemment utilisée. (97)

L'efficacité des diurétiques, du furosémide notamment, a été largement démontrée pour la gestion de l'ICC. Ils permettent de diminuer la pré charge et la post charge et luttent ainsi contre les effets délétères des mécanismes compensateurs. Ils sont ainsi recommandés, à une dose de 2mg/kg par voir orale 2 fois par jour pour le furosémide. Une précaution doit cependant être prise dans le cas d'une ICC causée par une CMD. En effet, les individus atteints par cette cardiopathie ont parfois du mal à maintenir une PA normale, du fait de la baisse d'inotropisme. Ainsi, il est nécessaire de contrôler la PA si de l'abattement ou de la léthargie sont constatés après l'initiation du traitement diurétique. (97)

Chez l'homme, de nombreuses études suggèrent l'intérêt des béta bloquants chez les patients atteints de CMD décompensée, lorsque ces derniers sont associés à des IECA. En revanche, c'est beaucoup plus flou chez le chien. Par exemple, l'étude testant le carvédilol et menée sur 23 chiens n'a pas montré d'efficacité significative. (120) De plus, il faut être très prudent si un tel traitement est initié, l'ICC faisant partie des contre-indications majeures en raison du risque lié à la diminution de l'inotropisme. Ainsi il faut dans tous les cas commencer avec de très faibles doses et les augmenter progressivement. En conclusion, même s'ils sont parfois recommandés, il n'y a rien qui prouve leur efficacité et le rapport bénéfice/risque n'est pas toujours très clair. ((95,96))

Les inotropes positifs comme la digoxine n'ont pas réussi à améliorer la durée de vie chez l'homme lorsqu'elle était administrée à des patients présentant une ICC faisant suite à une dysfonction systolique. Cela serait dû au fait que ces molécules, en améliorant la contractilité cardiaque par une augmentation des concentrations en calcium intracellulaire, seraient responsables d'une consommation du myocarde en oxygène accrue, ce qui serait délétère sur le long terme. (95)

Des études ont démontré chez l'homme l'efficacité de la spironolactone pour le traitement de l'ICC due à une CMD. Cependant il n'y a aucune certitude en ce qui concerne l'espèce canine. Même s'il existe des preuves concernant l'activation et le rôle de l'aldostérone dans la progression de la maladie, trop peu d'études ont été réalisées. Une étude menée sur 18 chiens atteints de MVD ou CMD n'a pas réussi à démontrer de différence en termes de durée de vie lorsque de la spironolactone était administrée en plus du traitement classique. (95,110)

Comme nous l'avons vu, les arythmies, notamment les extra systoles ventriculaires et la fibrillation atriale, sont très fréquentes chez les chiens atteints de CMD et participent à la réduction du débit cardiaque et donc à l'expression des signes cliniques. Ainsi, l'utilisation d'agents anti arythmiques est parfois envisagée. Chez l'homme, seuls les agents de classe 3 auraient un effet bénéfique. Chez le chien, très peu d'études ont été menées. Une étude menée sur 19 chiens ayant une CMD a montré un intérêt à l'utilisation d'antiarythmiques de classe 1. Cependant, la taille de l'échantillon et la conception de l'étude ne permettent pas de statuer quant à leur efficacité et au rapport bénéfice/ risque. (95,125)

Un certain nombre de traitement complémentaire est parfois recommandé. C'est notamment le cas d'un régime pauvre en sel, afin de limiter la rétention hydrique. C'est également le cas d'une supplémentation en taurine et/ou en carnitine. Cependant, ces supplémentations sont intéressantes

seulement si la CMD est secondaire à une carence en ces nutriments, et le sont beaucoup moins dans le cas d'une CMD primitive. Cependant, comme il est souvent impossible de déterminer la cause de la CMD, elles sont fréquemment mises en place. (95,97)

Peu de certitudes se dégagent quant à la démarche thérapeutique à adopter en phase occulte de CMD. Seul le pimobendane semble être intéressant à ce stade.

Lors de la phase clinique, le traitement a pour but de diminuer la précharge et la postcharge tout en maintenant le volume d'éjection systolique. Le pimobendane, les IECA et les diurétiques sont les molécules ayant démontré le plus d'efficacité. Les anti aldostérone, sont très souvent administrées bien que les preuves de leur efficacité soient plus réduites. Les béta bloquants, les antis arythmiques et les hétérosides cardiotoniques ne semblent pas présenter d'intérêt à l'heure actuelle.

PARTIE 2 : APPROCHE FACTUELLE DE LA THERAPEUTHIQUE AUX IECA POUR LES STADES COMPENSES DE CMD ET DE MVD.

I. La médecine factuelle : concepts et principes

A. Définition

Le terme de médecine factuelle date des années 1990. Il a été employé pour la première fois par des chercheurs de l'université de McMaster qui l'ont défini comme étant « une approche systémique d'analyse de publications scientifiques comme base pour les décisions cliniques ». Ensuite, en 1996, la définition fut précisée par Sacket et ses collègues qui parlèrent « d'utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleures preuves actuelles provenant de la recherche clinique pour la gestion des patients ». (126)

B. Principes

La médecine factuelle propose une association spécifique entre les preuves médicales, la théorie et la pratique. Une idée centrale dans la médecine factuelle est que ce qu'il est possible de croire dépend directement du niveau de confiance que l'on peut donner aux preuves appuyant l'hypothèse considérée. En effet le premier principe de la médecine factuelle est que toutes les preuves ne sont pas équivalentes et qu'il faut se baser sur les meilleures preuves disponibles pour construire une pratique clinique (par exemple un traitement). Le second principe prend en compte le fait que pour se rapprocher le plus possible de la vérité, il faut prendre en compte toutes les preuves et pas seulement celles qui sont en faveur d'une hypothèse. Cela semble contradictoire avec le premier principe mais pourtant ça ne l'est pas. En effet, pour statuer sur l'efficacité d'un traitement par exemple, il faut d'abord prendre en compte toutes les études sur le sujet, qu'elles montrent un résultat positif ou négatif du traitement, puis il faut trouver un système, se basant sur de nombreux critères, permettant d'attribuer une note aux études en fonction de leur niveau de preuve.

Sélectionner les meilleures preuves ne suffit pas pour prendre une décision clinique, il faut en effet prendre en compte l'environnement et le contexte. Ainsi, le 3 ème principe repose sur le fait que la décision clinique doit prendre en compte les particularités et les préférences de chaque patient. En médecine vétérinaire, l'animal ne peut manifester ses préférences, et ce rôle revient donc au propriétaire de celui-ci. (126–128)

La figure 31 synthétise le principe de l'EBM.

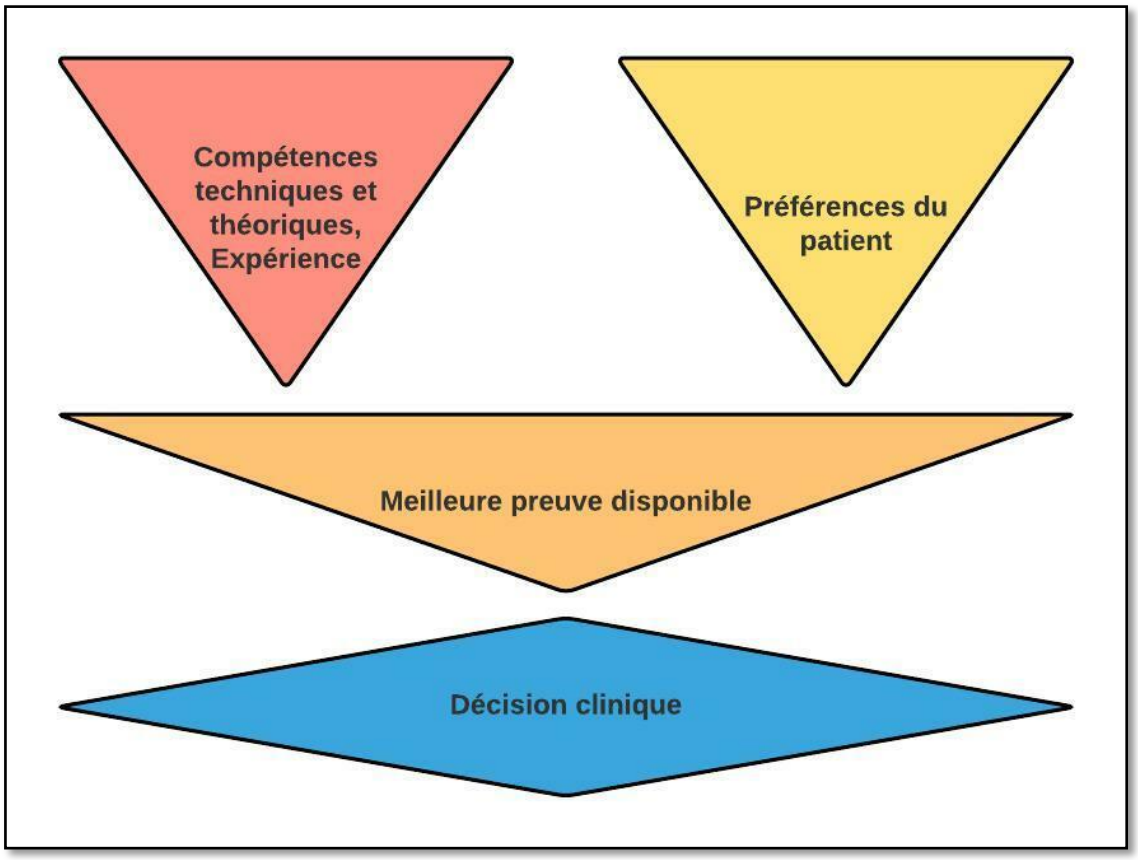


Figure 31 : Principe de la médecine factuelle (127)

La médecine factuelle fut définie pour la première fois en 1990. Elle est basée sur la recherche et l'utilisation des meilleures preuves disponibles qui, combinées au contexte et aux particularités de chaque patient doit permettre de mettre en œuvre le meilleur traitement possible.

C. Le déroulement de la méthode EBM (Evidence Based Medecine)

La pratique de l'EBM peut se diviser en 5 étapes.

1) Poser la bonne question clinique

La première étape consiste à traduire le problème clinique auquel on est confronté en une ou plusieurs questions auxquelles on peut répondre. Ces questions doivent être claires, directement centrées sur le problème qui nous intéresse et solvables en recherchant dans la littérature médicale. Une démarche pour formuler ces questions a été avancée par Sackett et ses collègues. Ils partent du principe qu'une bonne question clinique doit avoir 4 (ou parfois 3) composants essentiels : Il s'agit de la méthode PICO : (127,128)

- P : Pour le patient ou le problème en question : qui est concerné par la question ? comment décrire le groupe de patients analogues au malade ?

Dans notre cas, il s'agit des chiens présentant une affection cardiaque de type MVD ou CMD mais au stade encore compensé. D'où l'importance d'établir clairement les limites entre un stade compensé et un stade décompensé. Les différentes classifications étudiées précédemment permettent de définir à partir de quel stade la maladie cardiaque est décompensée et seront donc la base pour la sélection des articles

- I : Pour l'intervention, le test ou le traitement sur lequel porte l'interrogation : quelle action envisage-t-on pour ce patient ou cette population (par exemple un traitement médicamenteux)

Ici, on s'intéresse à l'utilisation d'une classe de molécule (les IECA) administrée quotidiennement par voir orale.

- C : Pour la comparaison entre une autre intervention et la première : quelle pourrait être l'intervention/ le traitement témoin ?

Ici, la comparaison peut être l'absence de traitement, ou l'utilisation d'une autre molécule ayant démontré son efficacité dans le cadre des stades compensés de ces maladies cardiaques (pimobendane par exemple)

- O : Pour les résultats (Outcome en anglais) : préciser le critère de jugement retenu pour mesurer le bénéfice escompté ou le risque à éviter (par exemple une plus grande durée de vie, une meilleure qualité de vie etc.)

Dans notre cas, le bénéfice ne peut se mesurer qu'en terme de qualité de vie ou encore mieux en termes de durée de survie par rapport au groupe n'ayant pas été traité ou ayant été traité plus tardivement.

Ainsi la question formulée, concernant la MVD par exemple, et à laquelle nous devons répondre est : l'administration d'IECA (I) dans la phase compensée de maladie valvulaire dégénérative chez le chien (Patient) permet-elle d'apporter une amélioration en termes de durée de vie et/ou de qualité de vie (O) par rapport à une administration qui débuterait en phase décompensée ou à l'administration d'une autre molécule (C) ?

2) Trouver les meilleures preuves disponibles

La deuxième étape consiste à trouver les meilleures données ou preuves disponibles. Une fois la question clinique correctement formulée, il faut trouver des données permettant d'y répondre. Pour cela, une source importante d'informations comprend les bases de données (comme le medline de pubmed) en ligne qui permettent d'accéder à des milliers d'articles dans de nombreux journaux différents. Cependant, la capacité à rechercher dans ces bases de données fait partie intégrante de la démarche de médecine factuelle. En effet, une recherche efficace permet de maximiser l'extraction des meilleures études et de ne pas passer à côté d'études importantes par un nombre trop faible de résultats ou parce qu'on est noyé dans la masse d'information. Pour cela, il faut réussir dans un premier temps à convertir le problème clinique en une question claire et explicite (étape précédente). Puis, il faut réussir, à partir de cette question clinique à établir une liste de mots clefs pertinents.

Une fois la base de données et les mots clefs identifiés, il faut lancer la recherche. Une méthode efficace est de combiner les mots clefs en utilisant les opérateurs booléens « et » et « ou ». Si on combine 2 termes en utilisant le « et » les résultats de la recherche comprendront tous les articles qui contiennent les 2 mots clefs. En revanche, si on les combine en utilisant le « ou », les résultats de la recherche comprendront tous les articles qui contiennent l'un ou l'autre des mots clefs. (voir figure 32)

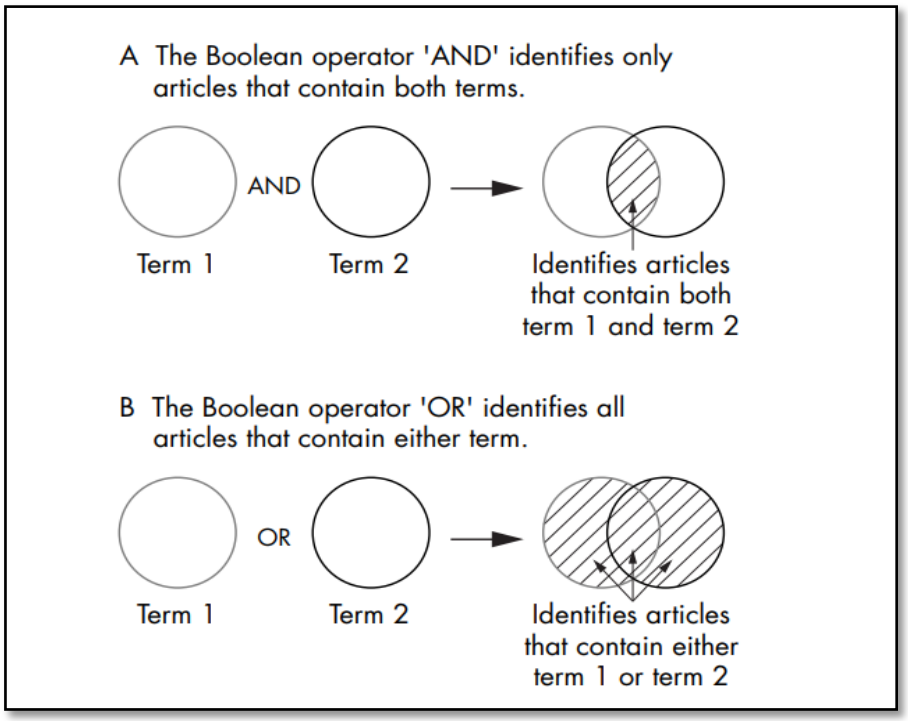


Figure 32 : Schéma illustrant les opérateurs booléens "et" (A) et "ou" (B). (127)

Quand la première recherche donne trop de résultats, Pubmed a une fonction qui permet de restreindre la recherche en fonction de divers paramètres comme le type de publication, la date de publication, la langue, le population étudiée etc.

Dans notre cas, les mots clefs ont été déterminés à partir du thésaurus du MESH bilingue anglais français (129)

En effet, Pubmed a sa propre dichotomie de mots clefs. Par exemple, le terme « mitral valve disease » n'est pas un mot clef pour pubmed. Le mot clef correspondant à ce concept est « mitral valve insufficiency ». Ainsi, afin de trouver des mots clefs « compréhensibles » par la base de données et qui correspondent aux concepts de notre recherche, il faut passer par le thésaurus du MESH qui est en quelque sorte un « traducteur » permettant de transformer les concepts de notre recherche en mots clefs de la base de données.

3) Evaluer les résultats par rapport à la question clinique

Il s'agit ici d'évaluer les résultats de la recherche effectuée par rapport à la question clinique que l'on s'est posé. Pour cela, il y a trois points principaux à évaluer : la validité, l'importance et la pertinence par rapport aux patients d'intérêt. Ensuite il faut déterminer le type d'étude auquel on a affaire. Enfin on peut s'intéresser au niveau de preuve apporté par chaque article en examinant notamment les biais et en essayant de « noter » les articles selon des critères prédéfinis. (127,128,130)

La 3ème étape consiste à essayer de déterminer le niveau de preuve et la pertinence des articles en lien avec la question posée

4) Combiner les meilleures preuves au jugement clinique

Elle consiste à mettre en lien les preuves identifiées avec le jugement clinique du clinicien et les préférences du patient. L'évaluation du rapport bénéfice/risque doit être discutée avec le patient de sorte que celui-ci (dans notre cas le propriétaire du chien) puisse prendre une décision éclairée. La décision doit également prendre en compte les coûts et contraintes engendrées par le traitement.

5) Evaluer sa performance

Cette dernière étape consiste à évaluer sa propre performance de clinicien notamment en exerçant un regard critique sur les 4 étapes précédentes. Avons-nous été capable de formuler une question clinique claire ? De trouver les bonnes preuves et de les mettre en lien avec le contexte clinique propre du patient auquel nous avons été confrontés ? Enfin, le traitement proposé a-t-il été efficace ? (127,128,130)

La première étape de la médecine fondée sur les preuves consiste à définir clairement la question clinique. La méthode PICO permet de déterminer quels individus sont concernés, par quelle action et comment comparer et évaluer les résultats.

La recherche des meilleures preuves disponibles passe par l'utilisation des bases de données à l'aide de mots clefs qui sont spécifiques de la question posée et de la base de données. Optimiser la recherche est primordial afin de pouvoir dégager toutes les publications en lien avec la question. Pour cela, une certaine maitrise de la base de données est nécessaire.

La 4ème étape a pour but de confronter les preuves identifiées avec la situation clinique particulière de chaque patient

Exercer un regard critique sur le travail et la méthodologie mise en place fait partie inhérente de la médecine fondée sur les preuves, car elle permet au clinicien de sans cesse progresser dans son utilisation de la médecine factuelle.

D. Les différents types d'étude et leur niveau de preuve

1) Les différents types d'étude

a) Les études expérimentales

Dans les études expérimentales, les chercheurs contrôlent les facteurs externes ainsi que l'exposition des sujets au traitement ou à l'intervention étudiée. On compare alors un groupe recevant la procédure expérimentale et un groupe « placebo » ou « témoin » qui reçoit une procédure de référence. Là encore on peut diviser ce type d'étude en 2 catégories selon que la répartition dans les 2 groupes se fait de manière aléatoire (randomisé) ou non.

i. Les essais non randomisés

Ici, les participants ne sont pas assignés à un groupe ou l'autre de manière aléatoire, les méthodes utilisées par les chercheurs ne suffisent pas à garantir une répartition au hasard. Une fois que les

participants sont assignés à l'un ou l'autre des groupes, la manière dont un essai non randomisé est mené et la manière dont les résultats sont analysés ressemble à ce qui se fait pour les études de cohorte : les sujets exposés et non exposés sont suivis en fonction du temps pour constater les différences de résultat. Les avantages de ce type d'étude sont une homogénéisation des résultats entre les 2 groupes. Il y a cependant plus de biais que pour les essais cliniques randomisés. (128,131)

ii. Les essais cliniques randomisés

Ce sont les seules études permettant de garantir l'absence de biais de sélection et de facteurs de confusion. Ici, les participants sont exposés, et donc répartis dans l'un ou l'autre des groupes, de manière totalement aléatoire et selon un système officiel. Ainsi, chaque participant à la même chance d'être exposé ou non au traitement. Pour renforcer encore plus ce type d'essai, il est possible de rendre « aveugle » les participants de l'étude au groupe auquel appartiennent les sujets, que ce soit les sujets eux-mêmes ou bien les examinateurs. On parle alors de simple ou double aveugle selon que les sujets ou les examinateurs seuls sont aveugles ou que les 2 le sont. Ceci permet de s'affranchir des biais d'observation en éliminant l'effet placebo du côté des sujets et en rendant les examinateurs totalement objectifs dans leur analyse des résultats.

De plus, les essais cliniques randomisés sont plus puissants statistiquement parlant. En effet, les biais étant moins importants, des études avec un nombre petit ou moyen de participants peuvent quand même obtenir des résultats statistiquement significatifs. Tous ces éléments font de ce type d'études le gold standard, notamment lorsqu'il s'agit d'évaluer l'efficacité d'un traitement.

Un des inconvénients de ce type d'étude en revanche est la validité externe qui n'est pas toujours assurée. La validité externe indique dans quelle mesure les résultats d'un essai clinique peuvent être généralisés aux malades extérieurs à l'étude. En effet, contrairement aux études observationnelles, les sujets sont ici tous des volontaires qui passent par un protocole de sélection très précis. Cependant, il peut y avoir des différences – non représentatives de la population générale atteinte par la maladie- entre des volontaires et le reste de la population. Ils peuvent par exemple être en meilleure santé. Un autre inconvénient est que ce type d'étude est souvent très cher, ce qui explique qu'il n'y en ait pas plus notamment en médecine vétérinaire. (128,131)

b) Les études observationnelles

Dans les études observationnelles, à l'inverse des études expérimentales, on ne contrôle pas l'exposition des sujets. On peut diviser ce type d'études en deux catégories selon qu'il y a un groupe de comparaison ou non

i. Etudes descriptives

Elles consistent en la description de cas (rapport de cas) ou à l'étude d'un nombre de cas important (série de cas). Les chercheurs décrivent alors la fréquence, les caractéristiques et les causes d'une maladie à partir de ce qu'ils ont observé cliniquement. Elles ne permettent pas de tester des hypothèses mais elles peuvent en être à l'origine. Il s'agit souvent de la première étape avant que des études plus rigoureuses ne soient menées sur le sujet. L'inconvénient majeur de ce type d'étude est qu'elles ne permettent pas d'évaluer le lien de cause à effet avec précision puisqu'il n'y a pas de groupe comparatif. Ainsi, elles sont peu adaptées à l'étude d'un traitement.

ii. Etudes analytiques

Pour ces études il y a un groupe contrôle. Elles sont de nouveau divisées en 3 catégories en fonction de la temporalité :

- Etude transversale : Le but est ici de se défaire du facteur temps inhérent aux autres études analytiques. Dans les études cas témoin, les résultats et l'exposition sont évaluées au même moment et on se renseigne ensuite sur le passé des individus sélectionnés. Le problème de cette méthode est que la relation temporelle entre l'exposition et les conséquences n'est pas claire ce qui entraine des questions auxquelles on ne peut pas répondre. Prenons l'exemple d'une étude cas témoin qui révèlerait une incidence d'obésité plus importante chez les personnes souffrant d'arthrite que chez les personnes qui n'en souffrent pas. Il serait alors impossible de déterminer quelle condition s'est manifestée en premier et le lien qui existe entre les 2. Est-ce que l'obésité a entrainé des contraintes sur les articulations et donc de l'arthrite ou bien est ce que l'arthrite a entrainé une perte de mobilité et donc de l'obésité chez les personnes qui en souffrent ?

- Etude de cohorte prospective : Ici, les chercheurs identifient deux populations, exposées ou non à ce que l'on veut étudier, de caractéristiques connues et répondant aux critères de sélection et suivent ensuite l'évolution des 2 groupes. Dans le cas d'un traitement, s'il y a plus d'amélioration chez le groupe exposé par rapport au groupe non exposé alors le traitement est efficace. Ainsi dans ce type d'étude, on part de l'exposition et on va aux conséquences, aux résultats de cette exposition. Cette méthode présente d'importantes forces et faiblesses. Ici, comme l'exposition est déterminée dès le début on peut facilement conclure que les résultats qu'on observe sont la conséquence et non la cause de l'exposition. De plus, on peut facilement calculer des taux d'incidence et de risques relatifs. Cependant, lorsque les résultats de l'exposition sont longs à être constatés, ce genre d'étude est très long et donc très cher. De plus il est parfois difficile d'éviter les biais de recrutement. Il faut en effet que les exposés et les non exposés soient comparables sur toutes les autres caractéristiques, notamment toutes celles qui peuvent être des facteurs de confusion.

- Etude de cohorte rétrospective : Ici on procède dans le sens inverse par rapport aux études prospectives. On part d'une population donnée répartie en 2 groupes : l'un présentant la condition que l'on veut étudier (présence d'une maladie ou avancement d'une maladie par exemple) l'autre ne présentant pas cette condition (groupe contrôle) et on analyse son passé afin de détecter les individus ayant été exposé (à un traitement par exemple) et ce ne l'ayant pas été afin de comparer les effets à l'instant présent d'une exposition ou non. Dans notre cas, il s'agit d'identifier des individus atteints de MVD ou de CMD et qui ont été traité ou non avec des IECA dès le stade compensé.

  Ce genre d'études est particulièrement utile lorsque la condition met du temps à survenir, comme c'est le cas pour des maladies cardiovasculaires. Le gros problème de ces études réside dans la sélection du groupe contrôle, qui devrait idéalement être en tout point semblable à l'autre groupe, mis à part la présence de la condition étudiée. De plus comme il s'agit de retrouver ce qu'il s'est passé dans le passé, il y a de nombreux biais de remémoration. (128,131)

  La figure 33 résume les différents types d'étude

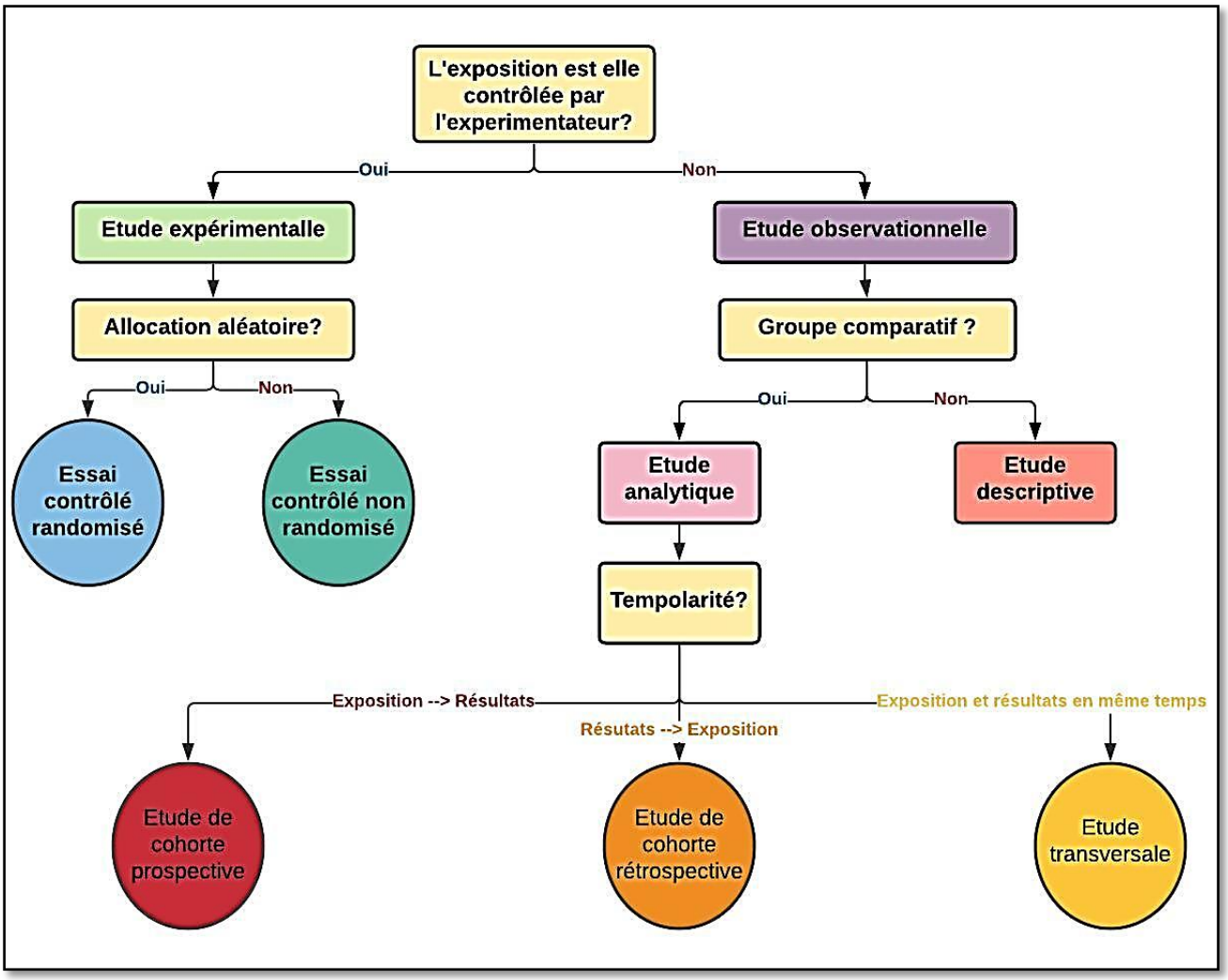


Figure 33 : Algorithme de classification des différents types d'étude (131)

iii. Revue systématique

Ces travaux consistent en « une synthèse de la littérature scientifique en réponse à une question précise. Une revue systématique utilise des méthodes explicites de recherche, de sélection et d'analyse des données. Des méthodes statistiques peuvent ou non être utilisées pour synthétiser les résultats des études, on parle alors de méta-analyse. » (128)

2) La pyramide de l'évidence

Il est reconnu, au sein de la communauté scientifique, que certains travaux de recherche sont, de par la manière dont ils ont été conçus, plus puissants pour répondre à une question clinique donnée, comme l'efficacité d'un traitement pour une maladie par exemple. Cette notion a permis de donner naissance à la pyramide de l'évidence. Cette pyramide permet d'avoir une idée du niveau de preuve apporté par chaque type d'étude et donc de déterminer lesquelles devraient avoir le plus de poids dans la prise de décision clinique. Cette hiérarchie va des informations trouvées au hasard sur internet

aux études contrôlées randomisées en double aveugle et aux métanalyses ou revues systématiques. Les méthodes utilisées dans les études sont de plus en plus rigoureuses au fur et à mesure que l'on monte dans la pyramide. A l'inverse, le risque de biais est de plus en plus important lorsqu'on descend cette pyramide (voir figure 34). (127,128)

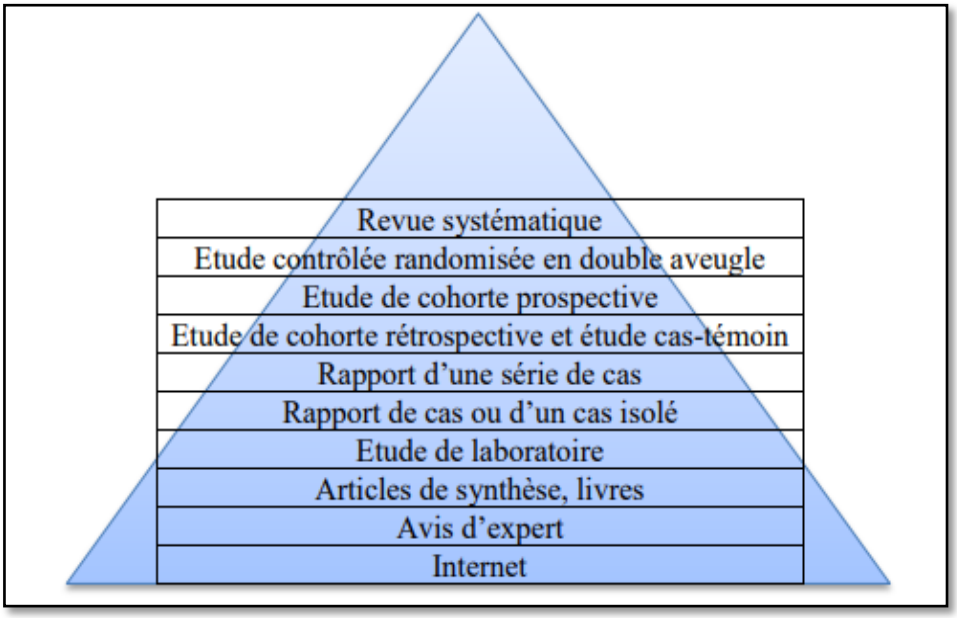


Figure 34 : La pyramide de la médecine factuelle (128)

Cette pyramide de l'évidence est souvent considérée comme réductrice et simpliste. En effet les choses sont plus compliquées que cela. Une étude de cohorte prospective peut tout à fait être plus pertinente qu'une étude randomisée si cette dernière comporte des biais de sélection importants ou est tout simplement mal conçue. De plus, les mêmes études n'apportent pas le même niveau de preuve en fonction du problème étudié. Par exemple, lorsqu'il s'agit de l'étude du pronostic, une étude de cohorte prospective est plus informative qu'un essai clinique randomisé et donc la pyramide présentée au-dessus n'est pas adaptée à ce cas de figure. C'est sur ce principe qu'une nouvelle approche s'est développée pour évaluer la qualité des preuves. La pyramide du système GRADE, (Grades of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation) plus élaborée, permet de prendre en compte les nuances précédemment évoquées, de rendre la hiérarchie plus cohérente et de l'adapter au cas par cas. Selon le type d'étude, le niveau de preuve initial est fixé. Mais ensuite, selon la qualité de l'étude, elle peut voir son niveau de preuve augmenter ou diminuer si bien qu'une étude randomisée peut finir avec une moins bonne note qu'une étude observationnelle. (132) et (133)

Les études expérimentales sont le gold standard pour évaluer l'efficacité d'un traitement car elles permettent de contrôler les facteurs externes ainsi que l'exposition des sujets au traitement. La randomisation et l'aveuglement permet de s'affranchir d'un certain nombre de biais et renforce donc la puissance des études expérimentales.

Les études observationnelles sont plus faciles à mettre en œuvre mais leur puissance est moindre par rapport aux études expérimentales. En effet, l'exposition des sujets n'y est pas contrôlée et de nombreux biais sont inhérents à la conception de ces études.

La pyramide permet de reprendre ces notions et de se faire rapidement une idée d'après le niveau de preuve apporté par une étude. Elle est cependant réductrice et n'est pas adaptée à toutes les situations et questions cliniques.

E. Biais, validité interne et externe

Par définition, les biais sont des éléments qui peuvent induire une modification systématique (allant toujours dans le même sens) des résultats. Plus on descend dans la pyramide de l'évidence et plus les biais sont nombreux et difficiles à éviter.

On rencontre 3 catégories de biais en épidémiologie descriptive.

1) Les biais de sélection

Ils correspondent à une erreur au moment du choix des sujets. Ce terme regroupe les biais pouvant conduire à ce que les sujets observés lors d'une enquête ne constituent pas un groupe représentatif de la population d'intérêt et ne permettent donc pas de répondre à la question posée. On distingue 6 types de biais de sélection : (128) et (134)

- Biais d'allocation : ils résultent de critères de sélection des sujets insuffisamment définis ou précis.
- Biais d'échantillonnage : Lorsque la population étudiée ne représente pas l'entièreté de la population pour laquelle on souhaite généraliser les résultats (ex d'une étude portant uniquement sur des Cavaliers King Charles pour étudier la MVD, permet-elle de généraliser les résultats à l'ensemble de la population ?)
- Biais de recrutement : Lorsque la population étudiée correspond à une population particulière en elle-même et n'est donc pas représentative de la population générale (ex : chiens envoyés chez un spécialiste par leur vétérinaire généraliste, ce dernier ayant déjà effectué une sélection de manière inconsciente).
- Biais de détection : Lorsqu'il est plus facile de sélectionner des individus car ils présentent d'autres motifs de consultation que la maladie étudiée.
- Biais de prévalence : lorsque la maladie étudiée peut être létale et donc faire disparaitre certains sujets. Il faut alors tenir compte des animaux déjà atteints avant le début de l'observation.
- Biais de non réponse : Lorsque certains propriétaires se portent volontaires plus ou moins facilement en fonction du contexte. Cette différence de recrutement peut influencer le résultat.

2) Les biais de mesure

Ils correspondent à une erreur au moment du recueil des données. On distingue 6 types de biais de mesure : (128) et (134)

- Biais de classification : Ils surviennent lorsqu'un appareil défectueux est utilisé pour réaliser une mesure et ne permet pas de classer les sujets en accord avec la réalité.
- Biais d'observation ou d'enquêteur : ils sont liés à l'enquêteur par exemple lorsque celui-ci met inconsciemment plus d'efforts pour rechercher le facteur d'exposition dans le passé, d'où l'importance de travailler en aveugle.
- Biais de déclaration (en particulier, de mémorisation) : Les biais de mémorisation résultent d'une surveillance inégale des sujets exposés et non exposés. Les individus malades auront

tendance à être plus surveillés et donc des informations supplémentaires seront apportées par rapport aux individus sains.

- Biais prothopatique : lorsque l'exposition du sujet peut changer à cause de la maladie. Par exemple, les individus ayant un cancer de l'estomac peuvent déjà avoir changé leurs habitudes alimentaires au moment du diagnostic du fait de la maladie et non pas l'inverse. Attention donc à ne pas tirer les conclusions dans le mauvais sens. Dans cet exemple précis, ce serait de conclure que le régime alimentaire favorise l'apparition du cancer de l'estomac.
- Biais de suivi : perte sélective de sujets. Cela se produit par exemple lorsque des sujets quittent une étude prospective et ce pour diverses raisons.
- Biais de désirabilité sociale : Lorsque les propriétaires sont impliqués dans l'évaluation de l'expérimentation et que leur avis peut être influencé par le désir de plaire ou de satisfaire l'expérimentateur.

3) Les biais de confusion

Ils concernent des variables qui sont associées aussi bien au facteur étiologique vrai qu'à la maladie. (128,134)

4) Validité interne et externe

Le concept de validité interne d'une étude désigne tous les éléments qui permettent de s'assurer de la pertinence et de la cohérence interne des résultats générés par une étude.

Le concept de validité externe désigne dans quelle mesure les résultats sont généralisables. C'est ce qui peut parfois poser problème dans le cas d'études expérimentales qui par définition se réfèrent à l'étude d'un contexte particulier. (128,135)

De nombreux biais sont inhérents à la conception d'une étude. Plus on monte dans la pyramide de l'évidence et plus ils sont limités, mais en connaitre les différents types est important pour pouvoir juger de la qualité d'une étude.

F. Les limites de l'EBM

La médecine factuelle présente des limites qui sont souvent sous le feu des critiques : (132)

- La première est de dire que la médecine factuelle encourage une réduction de la méthode scientifique en encourageant les études menées selon des protocoles bien définis. Ainsi, cela réduit le champ de ce qu'il est possible de faire en termes de recherche et de médecine. La pyramide de l'évidence est notamment au centre de cette critique car elle est considérée comme simpliste et réductrice.
- La seconde est de dire que la médecine factuelle encourage la médecine façon « recette de cuisine ». En effet, elle peut mener à des prises de décision automatique, en supprimant le raisonnement clinique et l'esprit critique. Suivre la meilleure preuve aveuglément ne peut pas

conduire à être un bon clinicien. C'est notamment pour cela qu'il faut toujours replacer le patient dans son environnement et dans son contexte précis avant de prendre une décision.

- La troisième est de dire que la médecine factuelle encourage le raisonnement basé sur des règles à la place du raisonnement basé sur l'intuition et l'expérience personnelle du clinicien et qui ne peut être négligée. Pourtant la démarche de la médecine factuelle au contraire accorde une grande importance au regard critique puisqu'il faut impérativement l'exercer pour opérer une bonne sélection des preuves étudiées et prendre les décisions cliniques en conséquence.
- Une autre critique est de dire qu'il n'y a aucune preuve de bonne qualité permettant de dire que la médecine factuelle a permis d'améliorer le soin apporté aux patients. Son application a pourtant permis de rendre obsolète l'utilisation de traitements que l'on pensait pourtant indispensable depuis longtemps et qui en fait était inutile voire délétère pour les patients.
- D'autres critiques plus récentes mettent en avant le fait que la médecine factuelle est désormais au service d'intérêts commerciaux qui font en sorte de médicaliser de plus en plus de problèmes qui ne s'y prêtent pas, sous prétexte qu'il s'agit forcément de la meilleure solution. Il est d'ailleurs vrai que la majorité des essais cliniques randomisés sont financés par les laboratoires pharmaceutiques.

La médecine factuelle est critiquable sur un certain nombre de points. Ses détracteurs lui reprochent son côté automatique, simpliste et réducteur notamment parce qu'elle diminue l'importance de l'expérience clinique du praticien.

II. Sélection et analyse des articles

A. Identification et sélection des articles

1) MVD

On rappelle la question à laquelle nous devons répondre et qui a été élaborée selon la méthode PICO : l'administration d'IECA (I) dans la phase compensée de maladie valvulaire dégénérative chez le chien (Patient) permet-elle d'apporter une amélioration en termes de durée de vie et/ou de qualité de vie (O) par rapport à une administration qui débuterait en phase décompensée (C) ?

Tout d'abord, les mots clefs ont été identifiés dans le thésaurus à l'aide du MeSH bilingue anglais français qui est le thésaurus de référence dans le domaine biomédical. Il a permis d'associer des concepts à des mots clefs utilisables pour effectuer la recherche dans PubMed. Ceux-ci ont été « mitral valve insufficiency », « angiotensin converting enzyme inhibitors » et « dogs ». Les mots clefs ont ensuite été combinés avec l'opérateur booléen « et » et l'ensemble des résultats a été étudié.

Une liste de 44 résultats a été obtenue. Parmi elle, 6 résultats étaient sans rapport avec le sujet car ne concernaient pas les IECA ou ne traitaient pas d'une thérapeutique aux IECA, 3 étaient des revues sur la MVD ou les IECA donc sans intérêt ici, un article apparaissait en 3 fois et un article était un rapport de cas. Il y avait donc un total de 32 articles évaluant les effets d'un traitement aux IECA chez les chiens atteints de MVD. Parmi ceux-ci, 6 articles s'intéressaient aux effets secondaires des IECA, ce qui ne nous intéresse pas directement ici pour répondre à notre question. Enfin, sur les 26 articles restants, 7 études induisaient la maladie expérimentalement, notamment en sectionnant de manière iatrogène un cordage. Le choix a été fait d'exclure ces articles de l'étude. En effet, nous avons vu précédemment toute la complexité des systèmes neuro hormonaux et l'importance du temps dans la mise en place de ces derniers. Ainsi, induire la maladie expérimentalement est certes utile pour mener une étude en un minimum de temps, mais ne reflète pas la réalité de la phase asymptomatique pendant laquelle tous les systèmes de compensation se mettent en place et qui est l'enjeu majeur du présent travail.

Il restait alors un total de 19 articles. Dans 12 cas, l'étude de l'efficacité du traitement aux IECA portaient sur des animaux présentant des signes d'insuffisance cardiaque congestive, donc après la décompensation. Pour déterminer si les animaux étudiés étaient encore en stade compensé ou non, il a fallu regarder avec précision les critères de sélection des animaux en fonction des stades des différentes classifications présentées plus haut. Ont été retenues les études où les chiens étaient en stade inférieur à C de la classification ACVIM, en stade 1 de la classification NYHA, 1 et 2 de la classification NYHA modifiée, 1a et 1b de la classification NYHA associée à la classification ACC/AHA et en stade 1 (1a et 1b) de la classification ISACHC.

En étudiant la bibliographie des 7 articles, une étude non référencée dans PubMed a été identifiée et retenue. Au final, 8 études ont été retenues pour l'analyse.

Ces études sont cotées dans la bibliographie de ce travail et les numéros qui correspondent sont : (34,136–142)

La figure 35 résume le processus de sélection des articles pour la MVD.

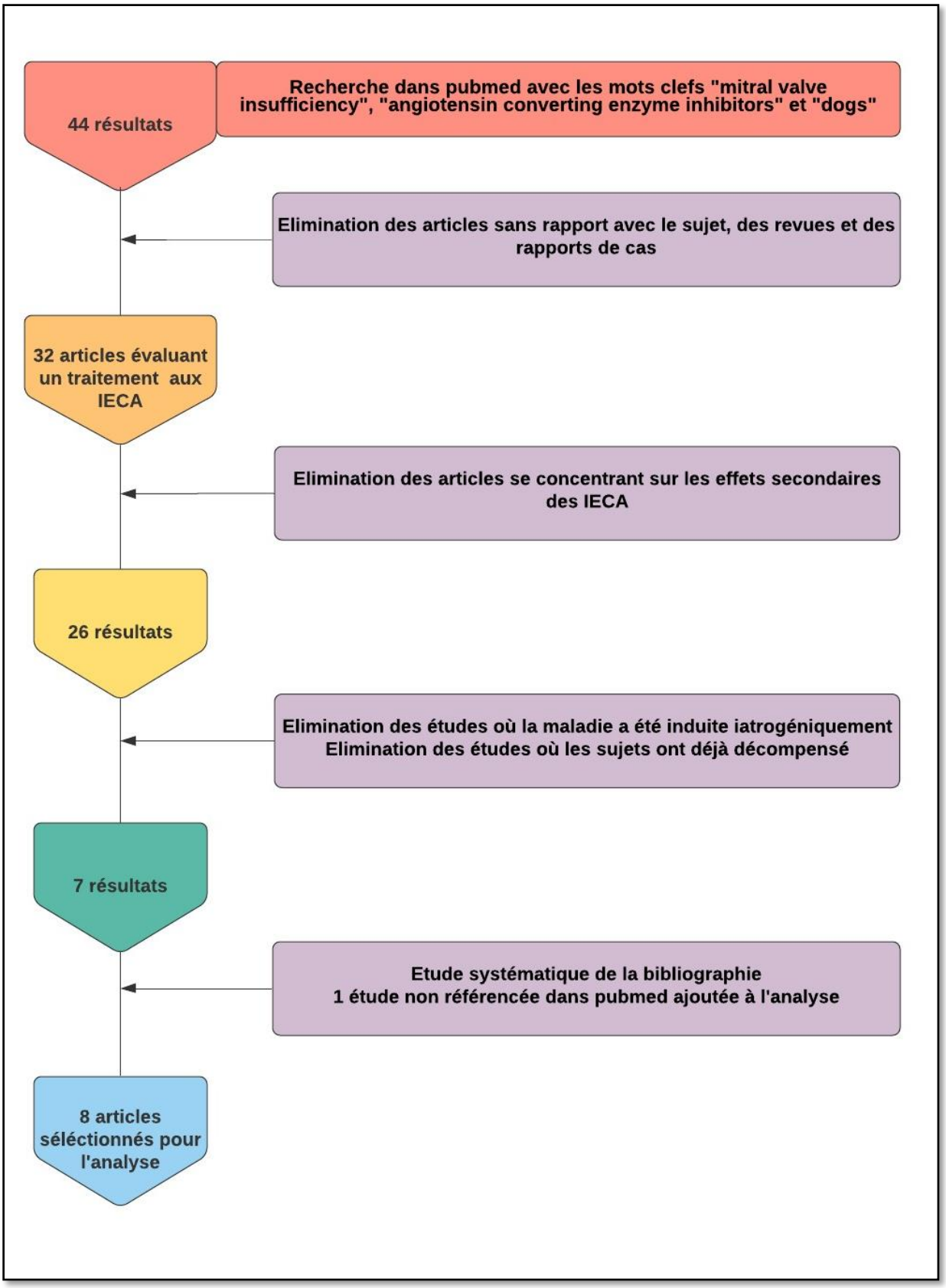


Figure 35 : Processus de sélection des articles pour la MVD

2) CMD

On rappelle la question à laquelle nous devons répondre et qui a été élaborée selon la méthode PICO : l'administration d'IECA (I) dans la phase compensée de cardiomyopathie dilatée primaire chez le chien (Patient) permet-elle d'apporter une amélioration en termes de durée de vie et/ou de qualité de vie (O) par rapport à une administration qui débuterait en phase décompensée ou une absence d'administration à tous stade (C) ?

Tout d'abord, les mots clefs ont été identifiés dans le thésaurus à l'aide du MeSH blingue anglais français qui est le thésaurus de référence dans le domaine biomédical. Il a permis d'associer des concepts à des mots clefs utilisables pour effectuer la recherche dans PubMed. Ceux-ci ont été « cardiomyopathy, dilated », « angiotensin converting enzyme inhibitors » et « dogs ». Les mots clefs ont ensuite été combinés avec l'opérateur booléen « et » et l'ensemble des résultats a été étudié.

Une liste de 27 résultats a été obtenue. Parmi elle, 10 résultats étaient sans rapport avec le sujet car ne concernaient pas les IECA ou ne traitaient pas d'une thérapeutique aux IECA, 3 étaient des revues sur la CMD ou des rapports de cas. Il y avait donc un total de 14 articles évaluant les effets d'un traitement aux IECA chez les chiens atteints de CMD. Parmi ceux-ci, 1 article s'intéressait aux effets secondaires des IECA, ce qui ne nous intéresse pas directement ici pour répondre à notre question. Enfin, sur les 13 articles restants, 2 études induisaient la maladie expérimentalement, notamment en provoquant une tachycardie à l'aide d'un pacemaker. Le choix a été fait d'exclure ces articles de l'étude. En effet, nous avons vu précédemment toute la complexité des systèmes neuro hormonaux et l'importance du temps dans la mise en place de ces derniers. Ainsi, induire la maladie expérimentalement est certes utile pour mener une étude en un minimum de temps, mais ne reflète pas la réalité de la phase asymptomatique pendant laquelle tous les systèmes de compensation se mettent en place et qui est l'enjeu majeur du présent travail.

Il restait alors un total de 11 articles. Dans 9 cas, l'étude de l'efficacité du traitement aux IECA portaient sur des animaux présentant des signes d'insuffisance cardiaque congestive, donc après la décompensation. Pour déterminer si les animaux étudiés étaient encore en stade compensé ou non, il a fallu regarder avec précision les critères de sélection des animaux en fonction des stades des différentes classifications présentées plus haut. Ont été retenues les études où les chiens étaient en stade inférieur à C de la classification ACVIM, en stade 1 de la classification NYHA, 1 et 2 de la classification NYHA modifiée, 1a et 1b de la classification NYHA associée à la classification ACC/AHA et en stade 1 (1a et 1b) de la classification ISACHC.

En étudiant la bibliographie des 2 articles, aucune autre étude n'a été identifiée. Au final, 2 études ont donc été retenues pour l'analyse.

Ces études sont quotées dans la bibliographie de ce travail et les numéros correspondant sont : (143,144)

La figure 36 résume le processus de sélection des articles pour la CMD.

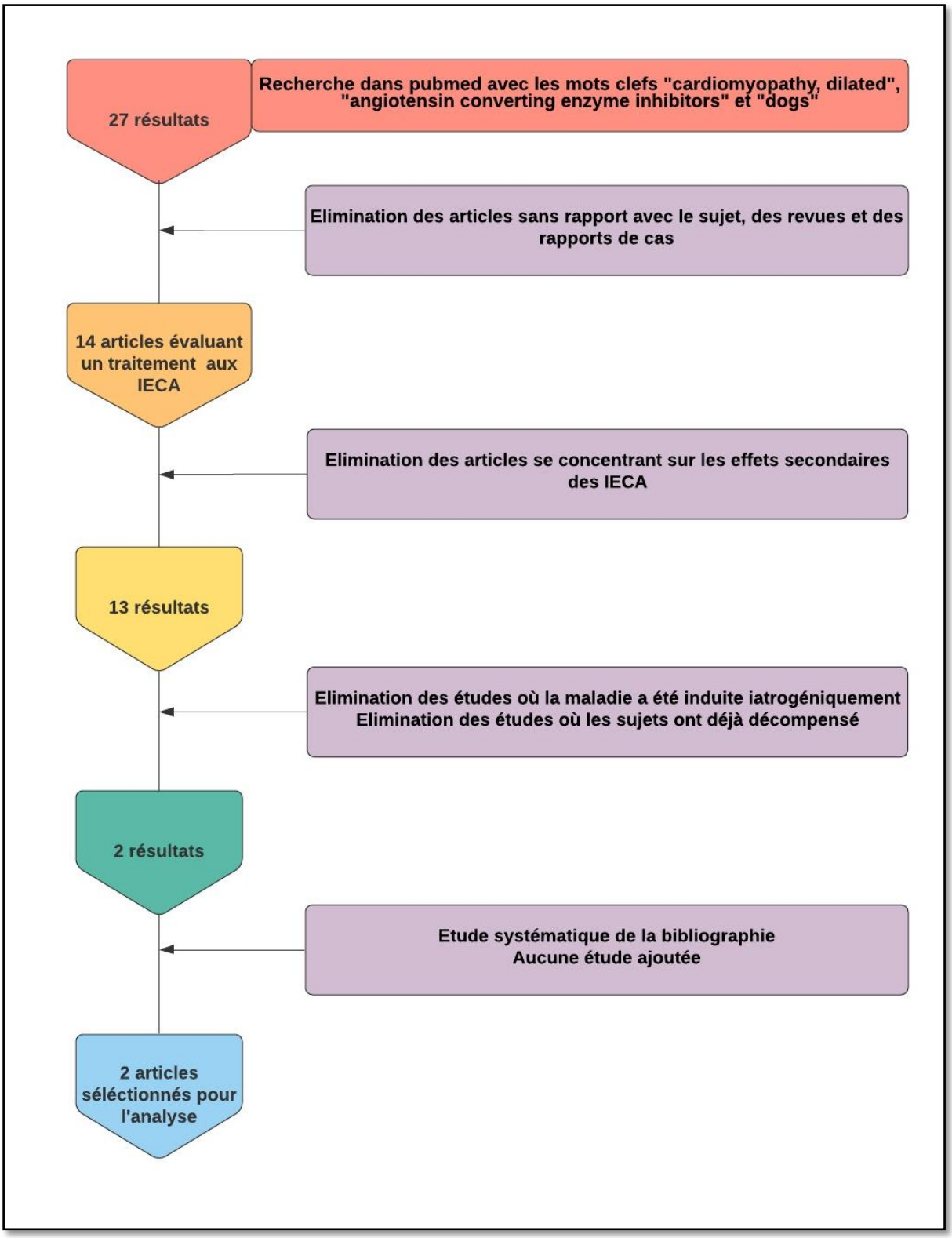


Figure 36 : Processus de sélection des articles pour la CMD

B. Elaboration d'une grille de notation adaptée

1) Le type d'étude

Comme nous l'avons dit précédemment les procédures expérimentales sont la meilleure méthode pour pouvoir statuer de l'efficacité d'un traitement par rapport aux procédures observationnelles. En effet, de par leur conception, elles permettent de s'affranchir d'un certain nombre de biais. Cependant, toutes ne se valent pas et certains critères vont permettre de faire augmenter ou diminuer le niveau de preuve. Par exemple il est cohérent qu'une étude prospective randomisée, avec groupe placebo et aveuglement obtienne une meilleure note qu'une étude de croisement sans groupe placebo ni aveuglement. La démarche d'attribution de la note en fonction du type d'étude est détaillée dans le graphique ci-dessous. La procédure d'une étude apparait généralement dans l'abstract ou le paragraphe « matériel et méthodes ». Ainsi, il est facile et rapide d'accorder une note pour ce critère. (voir figure 37)

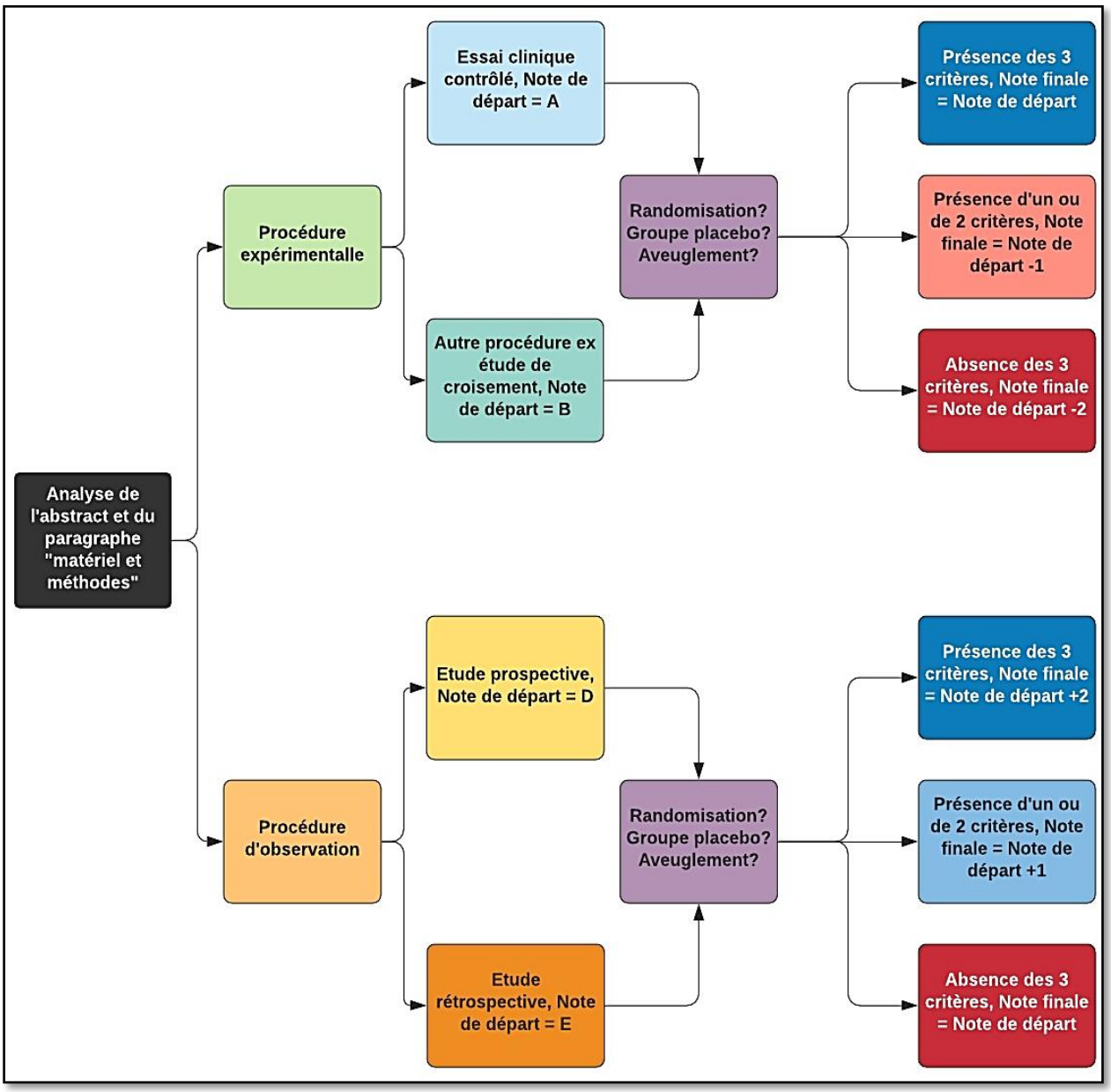


Figure 37 : Attribution d'une note selon le type d'étude

2) Modalités d'administration du traitement et effet étudié

a) Effet du traitement étudié

Dans les études expérimentant un traitement aux IECA chez des chiens ayant une MVD ou une CMD compensée, les effets étudiés diffèrent. Certaines s'intéressent au temps que met la décompensation à survenir ou à la durée de survie lorsqu'un traitement aux IECA est administré dès la phase compensée par rapport à lorsqu'aucun traitement n'est donné durant cette phase. La décompensation est déclarée lorsque des signes cliniques d'ICC sont observées avec confirmation systématique ou non à la radiographie thoracique et ou à l'échographie. Ces études évaluent directement l'intérêt des IECA pour retarder la décompensation. Elles sont donc très intéressantes pour répondre à notre question initiale et se verront donc attribuer la meilleure note. Une nuance est apportée si la confirmation de la décompensation est confirmée à la radiographie de manière systématique ou non (note A ou B). En effet, une confirmation seulement anamnestique et clinique augmente le risque de faux négatif et de faux positifs ce qui peut biaiser les résultats.

D'autre études, s'intéressent aux effets hémodynamiques et/ou neuro hormonaux d'un traitement aux IECA en phase compensée. Ainsi, ces études ne permettent pas d'évaluer directement l'efficacité du traitement, mais simplement de l'en approcher de manière indirecte. Elles recevront donc une moins bonne note (E). (voir figure 38)

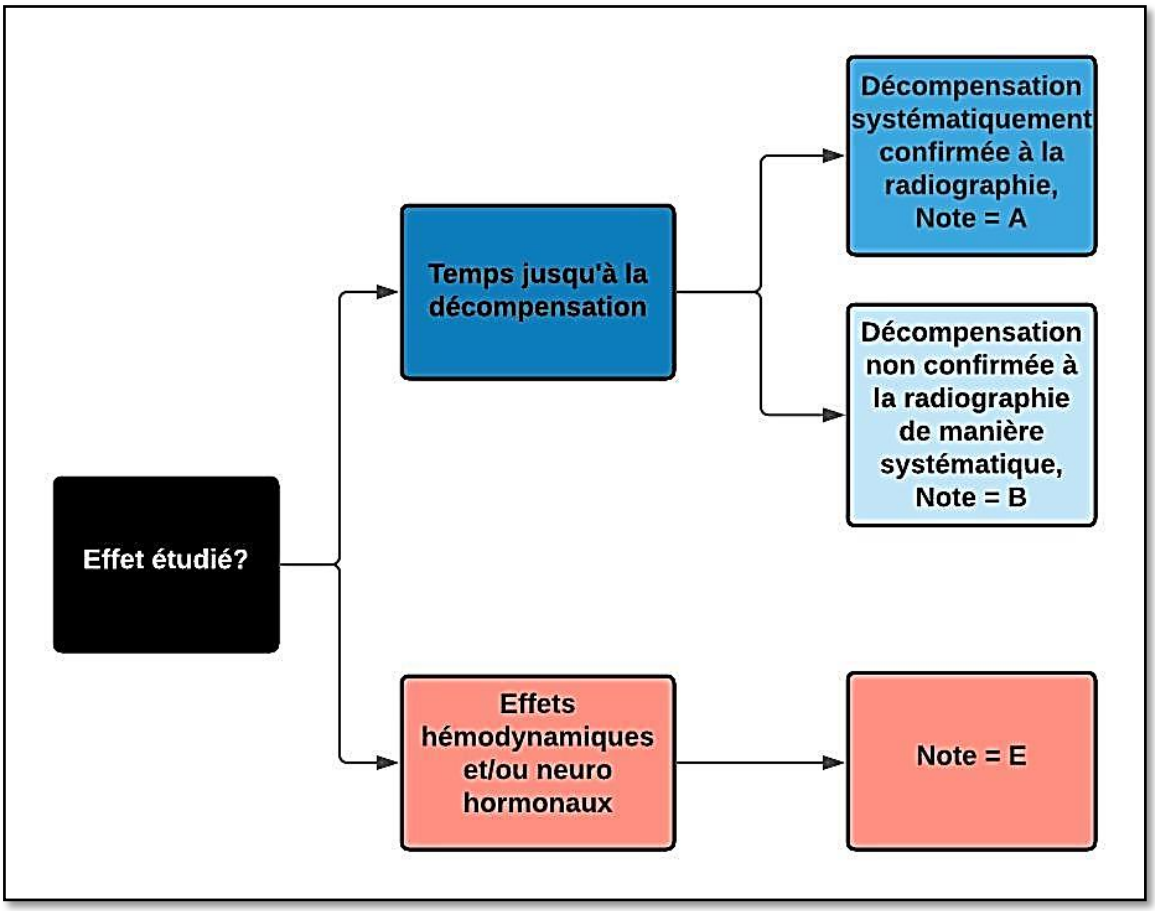


Figure 38 : Attribution d'une note selon l'effet du traitement étudié

b) Autres traitements ou molécules concomitantes

Pour évaluer l'effet des IECA, il faut que ce médicament soit le seul à être administré à la population étudiée. En effet, si d'autres molécules, notamment des médicaments avec un effet cardiovasculaire sont administrés de manière concomitante, difficile de déterminer le vrai rôle de cette molécule. Ainsi, les études où seul un IECA a été administré, sans autre traitement cardiaque concomitant ou dans le mois ayant précédé le début de l'étude se verront attribuer la note de A. Les autres se verront attribuer la note E. (voir figure 39)

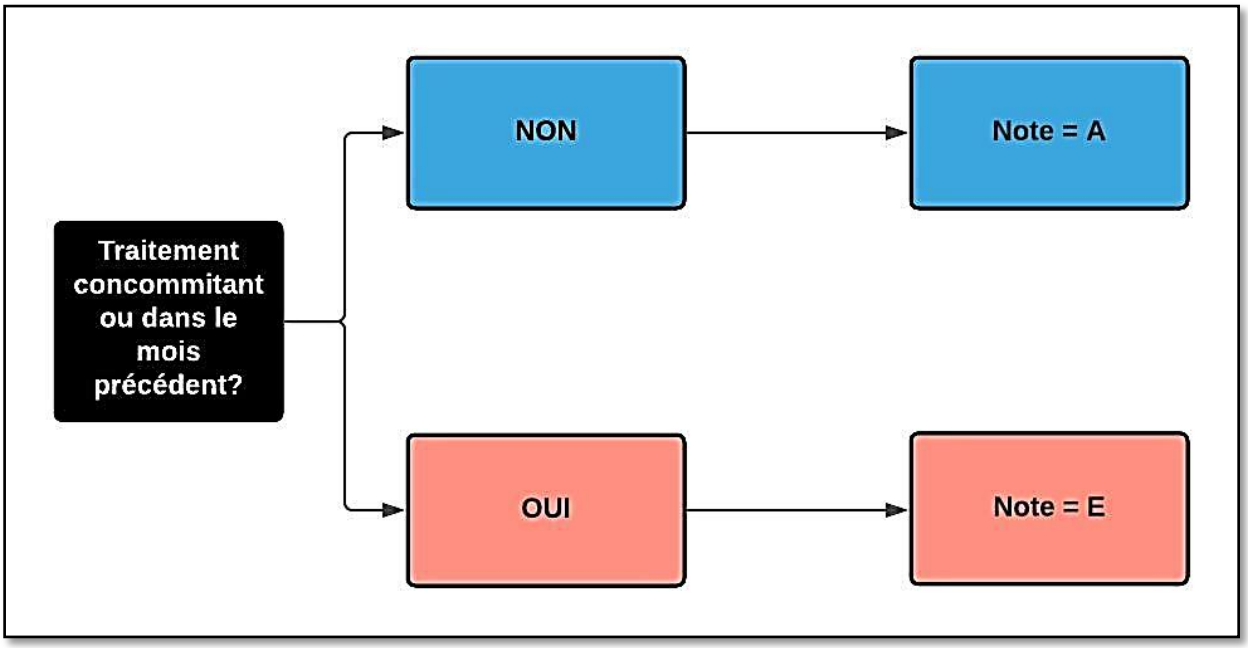


Figure 39 : Attribution d'une note selon les autres traitements administrés

c) Posologie et durée d'administration du traitement

Certaines études administrent le traitement de manière ponctuelle (sur quelques semaines voire quelques mois) tandis que d'autres administrent le traitement depuis le début de l'étude jusqu'au « end point » qui correspond soit à la mort de l'animal soit à la survenue de la décompensation. Encore une fois, la MVD et la CMD sont des maladies d'évolution lente, spécialement en phase compensée. On comprend alors que le premier type étude sera beaucoup moins intéressant que le second. En effet, ce n'est pas parce qu'aucun effet n'est constaté après quelques semaines voire mois de traitement que celui-ci n'est pas efficace. De la même manière, ce n'est pas parce qu'un effet est observé durant cette utilisation ponctuelle qu'il est forcément généralisable. Le premier type d'étude aura donc d'office une mauvaise note par rapport au second.

Ensuite, il est important de noter l'importance du dosage administré aux sujets. Le laboratoire commercialisant le médicament recommande un certain dosage, qui pour les IECA se situe souvent entre 0.25 et 0.5 mg/kg par voie orale une fois par jour. Les études ne respectant pas ces recommandations se placent d'office dans une situation délicate, puisqu'un dosage trop faible a des chances de ne montrer aucun effet alors qu'un dosage trop fort risque au contraire d'exacerber l'effet

du traitement. De plus, il faut noter que la diversité des dosages des comprimés d'IECA commercialisés est limitée (2.5 mg ; 5mg ; 10 mg) et qu'il est donc impossible de donner exactement le même dosage à chaque individu de l'étude, à moins que ceux-ci aient tous un poids identique, ce qui n'est pas réalisable en pratique. Ainsi, il est normal que tous les individus ne reçoivent pas le même dosage. Certaines études prennent ce paramètre en compte en calculant le dosage moyen administré et en analysant si le dosage a une influence sur l'effet observé. D'autres études ne le font pas et sont donc moins puissantes, elles seront moins bien notées. (voir figure 40)

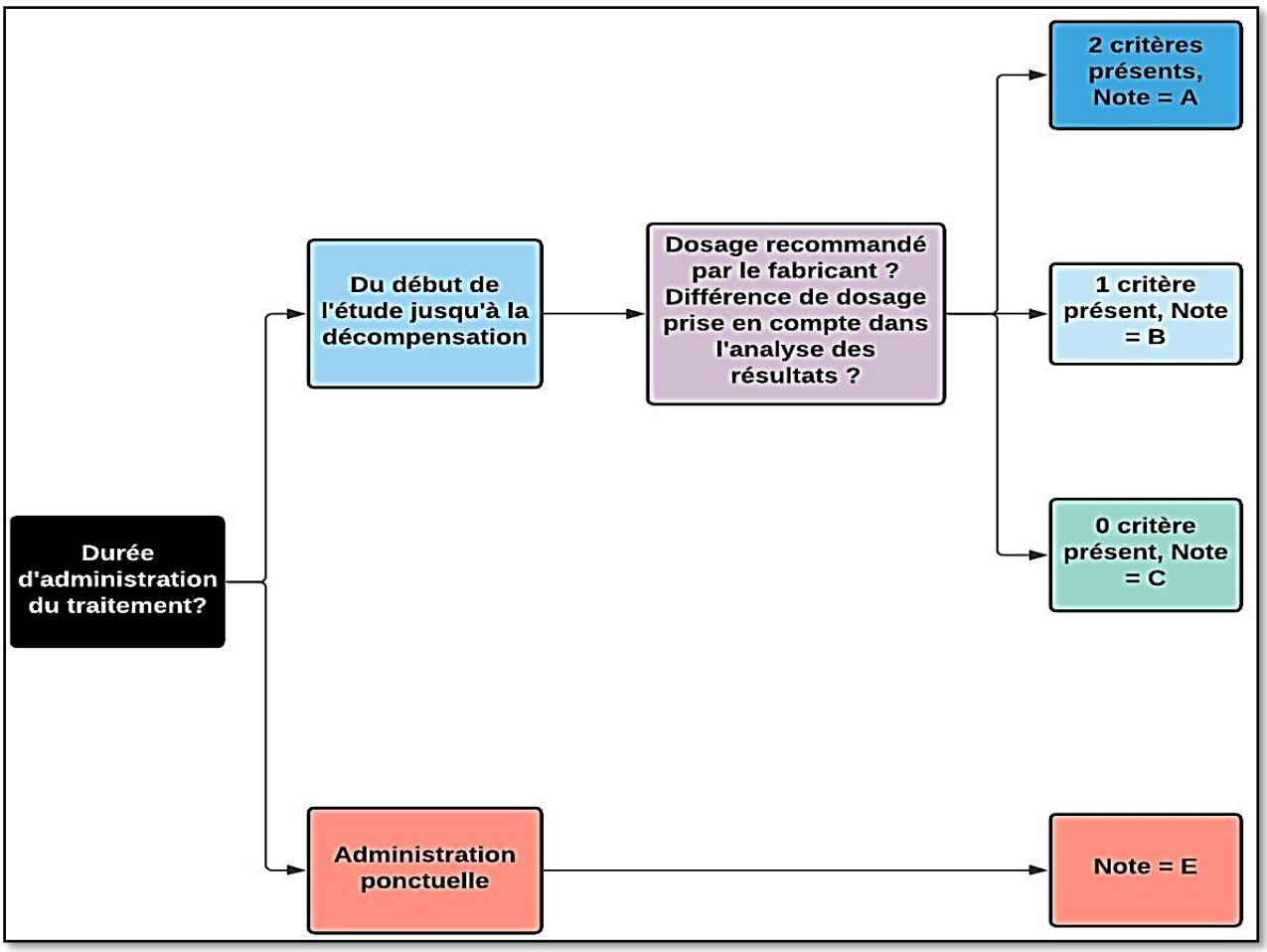


Figure 40 : Attribution d'une note selon la posologie

3) Critères d'inclusion dans l'étude

a) Critères diagnostiques de la maladie d'intérêt

i. Critères diagnostics utilisés pour la MVD

Ce qui nous intéresse ici ce sont les critères et conditions qui ont été utilisés pour statuer de la présence d'une MVD. Le meilleur examen pour diagnostiquer la présence d'une MVD est l'échocardiographie. Les autres examens n'étant pas du tout spécifiques, les études n'utilisant pas l'échocardiographie pour diagnostiquer la maladie se verront attribuer la note E. Cependant, toute échocardiographie ne se vaut pas. La qualité de l'examen dépend tout d'abord de l'expérience et de l'expertise de l'imageur. Ainsi, une échocardiographie réalisée par un vétérinaire diplômé du collège européen sera plus fiable que celle réalisée par un vétérinaire généraliste. On peut même partir du principe que si la MVD a été

diagnostiquée par un vétérinaire spécialiste, il n'y a pas besoin de préciser les critères échocardiographiques (car cela est sous-entendu par le fait qu'un spécialiste a réalisé l'examen) retenues pour diagnostiquer la maladie. En revanche, lorsque l'échocardiographie n'a pas été réalisé par un spécialiste ou que cette information n'est pas précisée, il sera important d'étudier quels critères échocardiographiques ont été retenus. On a vu dans la partie 1 que le diagnostic de MVD à l'échocardiographie se faisait par la mise en évidence d'une irrégularité/ un épaississement des feuillets et /ou un prolapsus valvulaire et l'observation de la régurgitation, au mode Doppler par exemple. Si ces critères sont spécifiquement précisés, l'examen peut alors être considéré comme étant de meilleure qualité que s'ils ne le sont pas. (voir figure 41)

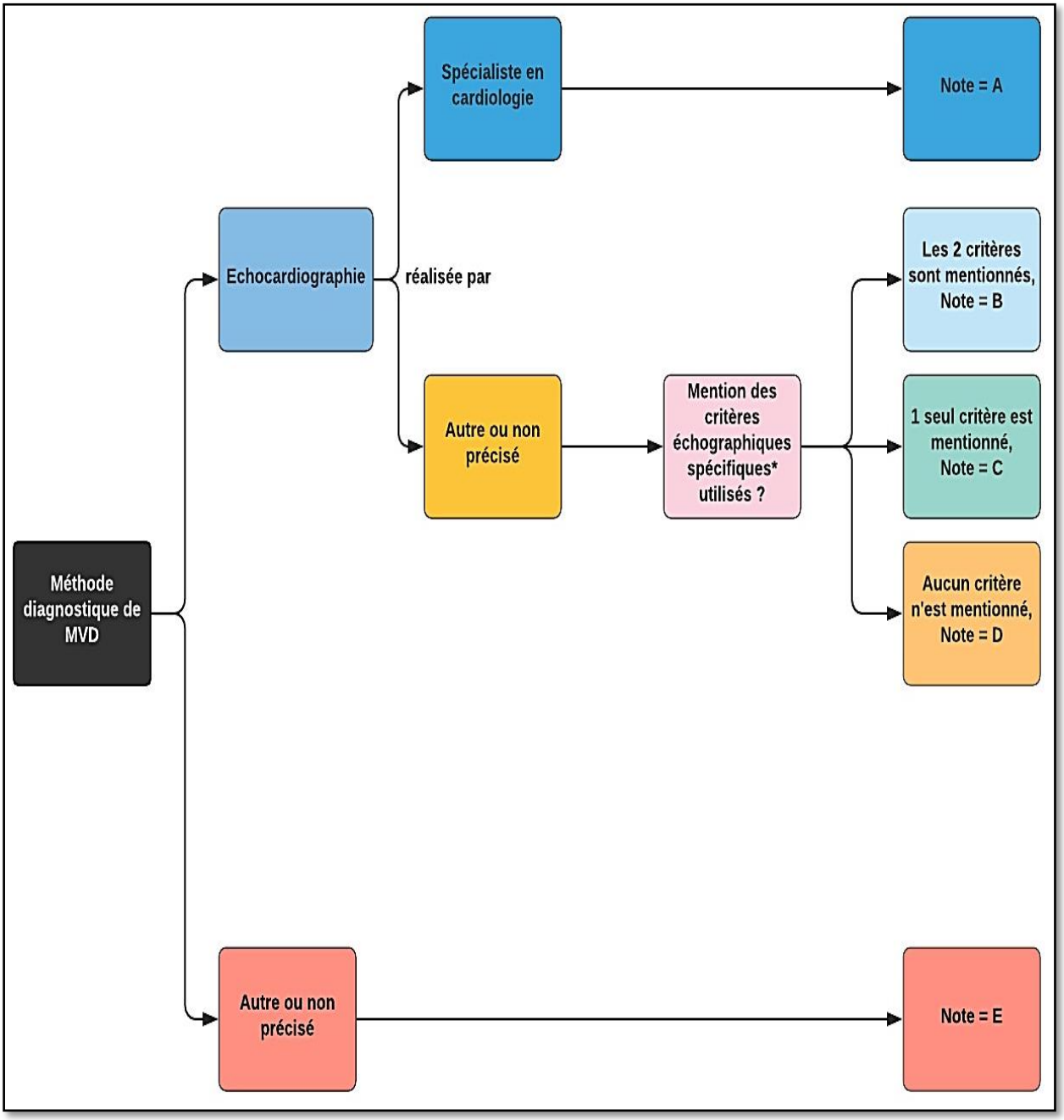


*Figure 41 : Attribution d'une note selon la méthode diagnostique utilisée pour la MVD. : * correspondent à la mise en évidence d'un épaississement des feuillets et/ou d'un prolapsus valvulaire et la mise en évidence de la régurgitation au mode Doppler.*

ii. Critères diagnostics utilisés pour la CMD

Concernant la CMD, on a vu qu'il existait un score ESVC qui permettait, en fonction de la présence ou non de certains critères, de suspecter fortement cette cardiopathie. On rappelle que les critères majeurs sont une augmentation du diamètre ventriculaire gauche en systole et en diastole, une augmentation de la rotondité calculée via l'index de sphéricité et une diminution de l'inotropisme. Si le diagnostic a été posé en utilisant les critères du score ESVC et qu'ils permettent d'obtenir un score >= 6, alors l'étude obtiendra une meilleure note que si le score obtenu n'atteint pas 6 ou bien qu'aucun critère n'est mentionné. (voir figure 42)

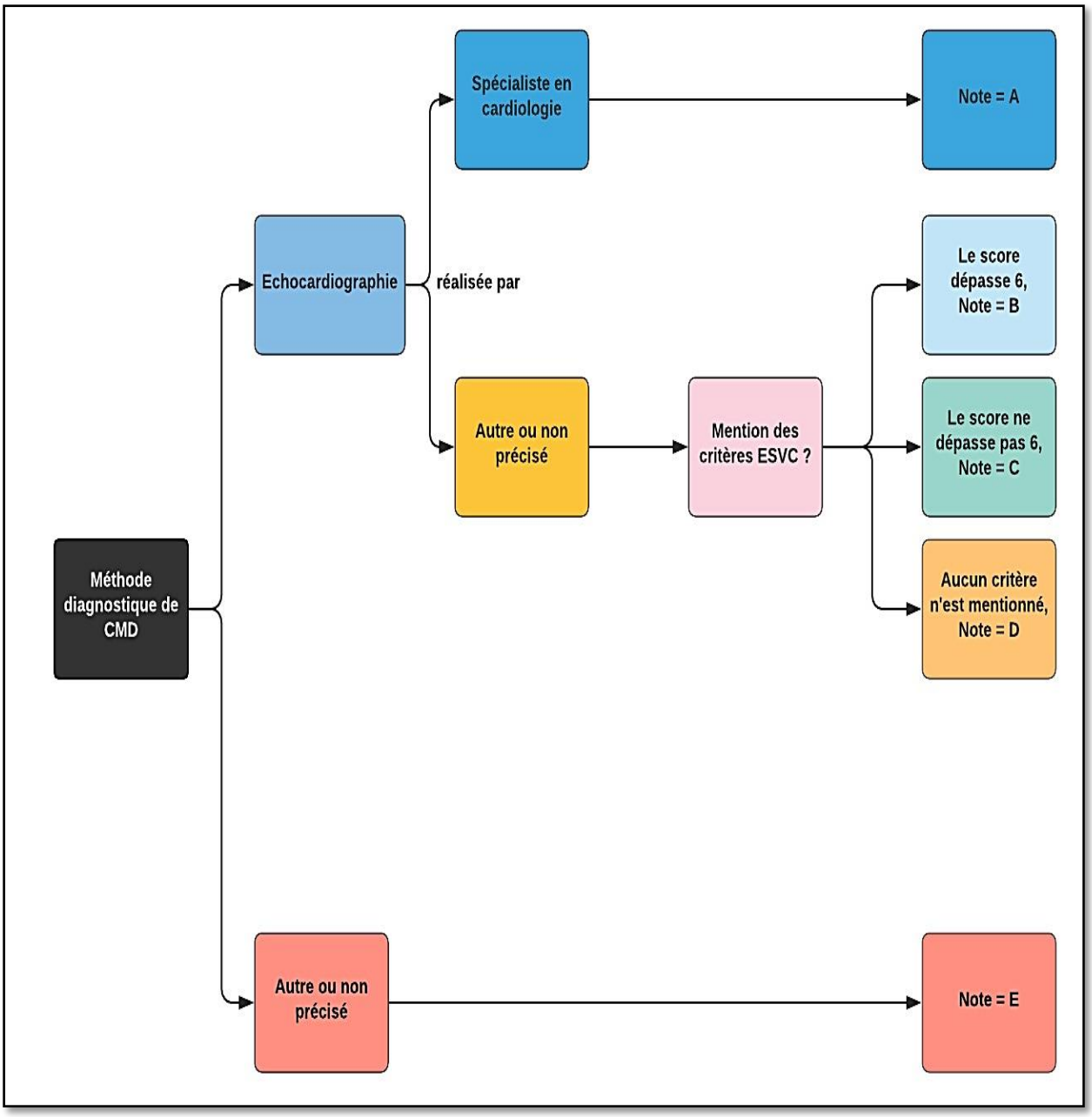


Figure 42 : Attribution d'une note selon la méthode diagnostique utilisée pour la CMD.

b) Critères de détermination du stade de la maladie

Ici, on s'intéresse aux critères qui ont permis d'attester de l'absence d'insuffisance cardiaque congestive. Cet état se caractérise par un ensemble de signes cliniques mais la radiographie et l'échographie permettent de gagner énormément en sensibilité et en spécificité. Ainsi, les études où la vérification de l'absence d'insuffisance cardiaque congestive avant le début de l'expérience passait par des radiographies et/ou une échocardiographie se verront attribuer la note A, les autres auront la note E. (voir figure 43)

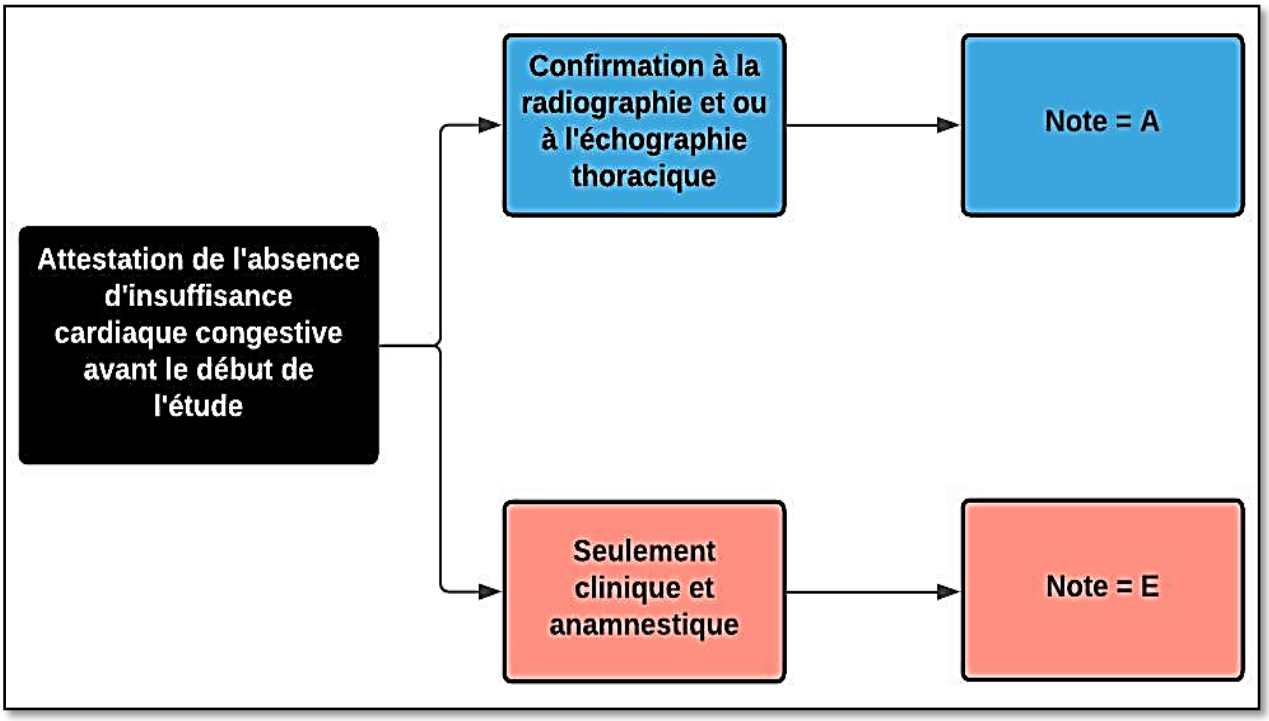


Figure 43 : Attribution d'une note selon le stade de la maladie

c) Différence de sévérité de la maladie entre les groupes et prise en compte dans l'analyse des résultats

Comme nous l'avons vu précédemment, la MVD et la CMD sont des maladies qui progressent au fur et à mesure du temps. Le stade compensé correspond à une grande hétérogénéité d'individus qui sont plus ou moins avancé dans leur maladie cardiaque. Il suffit de regarder le stade B de la classification ACVIM pour s'en rendre compte. Les 2 sous stades B1 et B2 correspondent tous 2 à un état compensé, mais les chiens en stade B2 sont beaucoup plus proches de la décompensation que les stades B1, un certain nombre de chiens en stade B1 n'évoluera d'ailleurs jamais vers le stade B2. Au sein de ces sous stades, il y a également une hétérogénéité. On a vu dans la partie 1 que certains critères échocardiographiques pouvaient être utilisés pour prédire le risque de décompensation. Il s'agit par exemple pour la MVD de critères comme l'ampleur de la dilatation atriale ou la vitesse de l'onde. Ainsi, on comprend que de trop grandes différences dans la sévérité de la maladie entre les groupes contrôle ou placebo et les groupes test et/ou entre les chiens puissent fausser les résultats. Par exemple, si le

groupe contrôle comporte une majorité de chien sur le point de décompenser alors que le groupe test comporte des chiens au stade B1, la conclusion de l'étude risque d'être que le traitement a un effet alors qu'en réalité ce n'est pas le cas. Certaines études prennent en compte ce paramètre, en vérifiant que certains critères marqueurs de la sévérité de la maladie ne sont pas significativement différents entre les groupes ou entre les chiens lorsqu'il n'y a pas de groupe contrôle. Ainsi les études qui vérifient cela sont plus fiables, elle se verront donc attribuer la note A, que celles qui ne le vérifient pas et se verront attribuer la note E. (voir figure 44)

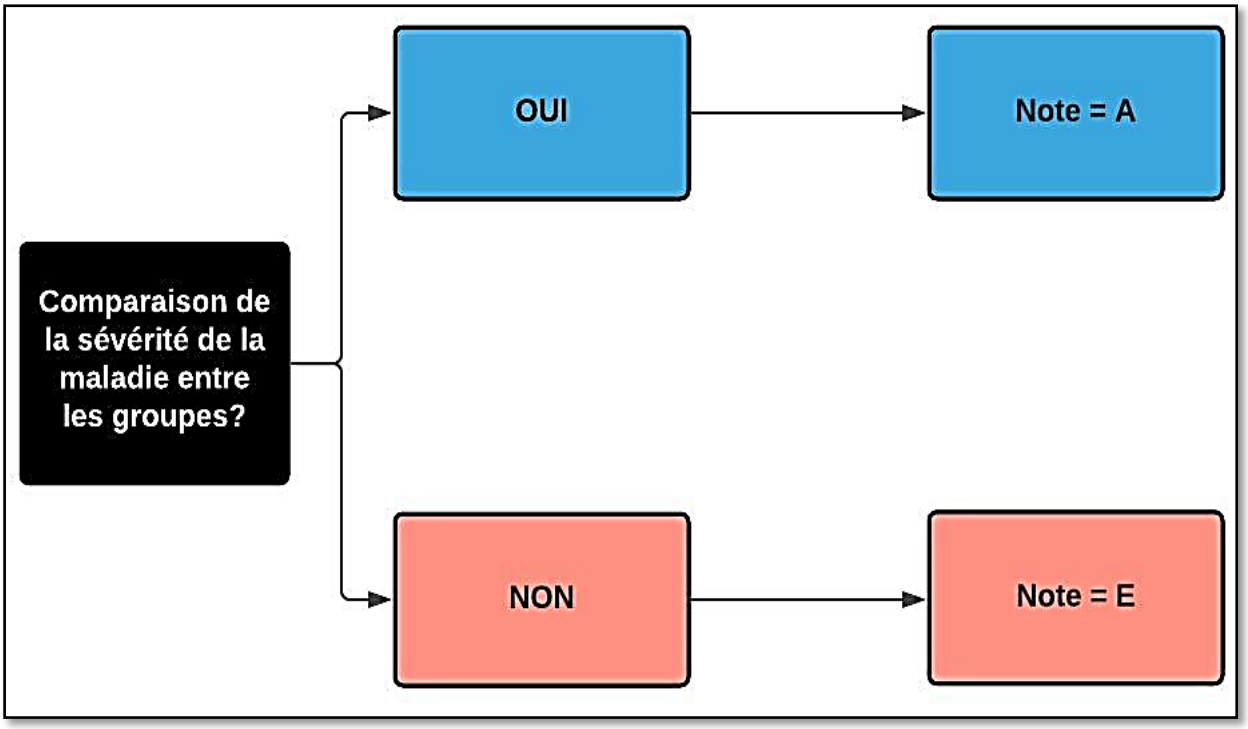


Figure 44 : Attribution d'une note en fonction de la comparaison ou non de la sévérité de la maladie entre les groupes

4) Taille de la population étudiée

Le nombre de sujets étudié influe directement sur la qualité d'une étude. En effet, plus la population est importante, plus on a de chance de mettre en évidence des différences entre les groupes et moins on a de chance que ces différences soient dues au hasard. Le nombre de sujets à inclure dans une étude peut être évalué à l'avance et est fonction de 3 composantes :

i. La réponse attendue du traitement par rapport au traitement contrôle ou placebo : on comprend instinctivement que si on s'attend à montrer un tout petit bénéfice du traitement, il nous faudra beaucoup plus de sujets pour le mettre en évidence que si on s'attend à montrer un énorme bénéfice. Ce bénéfice du traitement qu'on s'attend à montrer peut-être estimé à partir de la littérature existante ou de l'expérience acquise antérieurement. Il est important de noter que l'on ne sait pas si le traitement aura l'effet escompté. Cependant, on veut se placer dans les conditions permettant de mettre en évidence cet effet s'il existe. (128)

ii. Le niveau de signification, à savoir les valeurs des erreurs de type 1 et de type 2 que l'on veut bien accepter. Le risque de type 1 alpha est la probabilité de rejeter l'hypothèse nulle alors

qu'elle est vraie et ainsi de conclure à la présence de l'effet escompté alors que ce n'est pas le cas. Généralement, ce risque est fixé à 5% (P=0.05). Si on est prêt à accepter un risque plus important, un nombre de sujets plus faible peut suffire. De même le risque de type 2 Beta, qui est la probabilité d'accepter l'hypothèse nulle alors qu'elle est fausse et ainsi de conclure à une absence de l'effet escompté alors que ce n'est pas le cas, dépend également de la taille de la population. En général on accepte un risque de type 2 plus grand (20%) que le risque de type 1. (128)

iii. La nature des données intervient également. Par exemple, des données continues, qui varient facilement d'un individu à l'autre ont un risque dû au hasard plus important que des données discrètes et nécessiteront une taille de population plus importante pour mettre en évidence l'effet escompté.

Finalement, il existe des formules mathématiques pour calculer la taille nécessaire de l'échantillon en intégrant les 3 paramètres précédents.

Sans rentrer dans les détails de ces calculs, les études ayant pris en compte la taille de leur échantillon pour calculer la puissance de leur étude en précisant l'effet escompté et les valeurs des erreurs de type 1 et 2 se verront attribuer la note A, et ce même si l'échantillon de l'étude n'a pas la taille idéale d'après les calculs (par manque de sujets ayant effectivement voulu rentrer dans l'étude) car ces études se démarquent des autres en estimant la puissance et la signification de leurs résultats. A l'inverse, les études ne justifiant pas le nombre de sujet enrôlés se verront attribuer la note E. (voir figure 45)

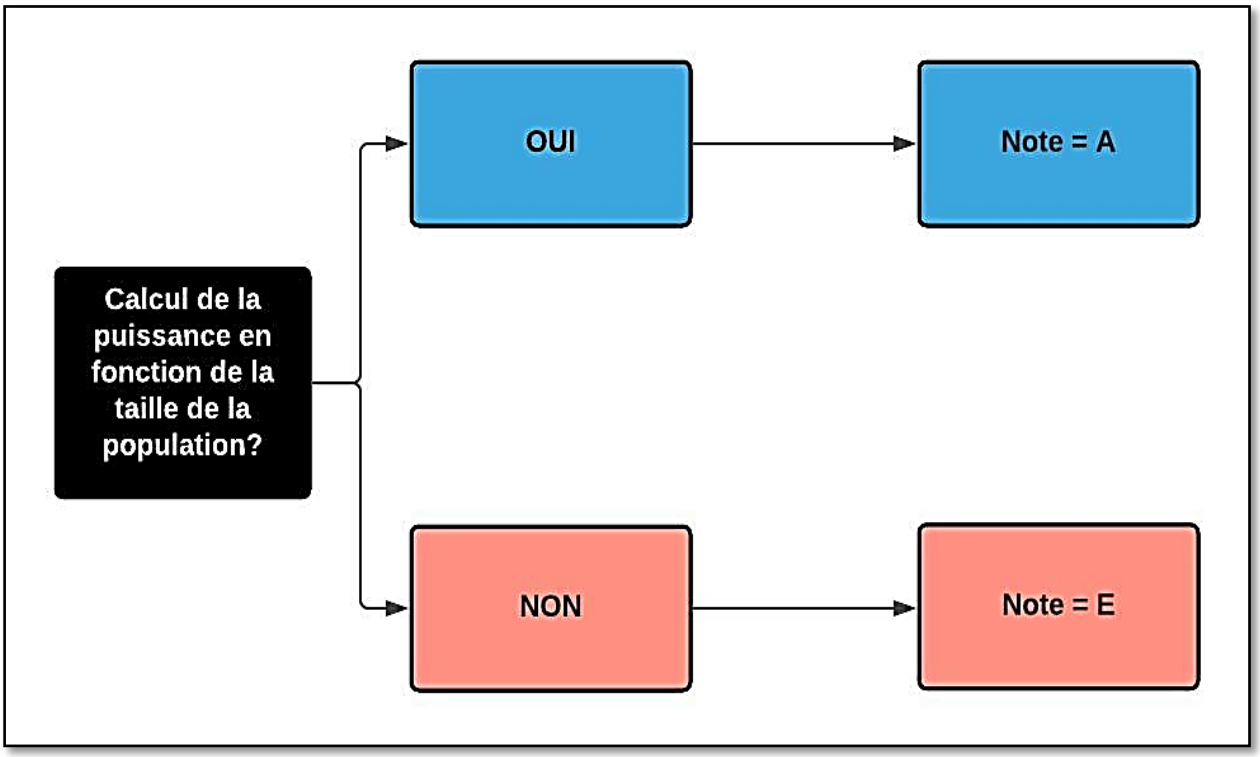


Figure 45 : Attribution d'une note en fonction de l'évaluation statistique de la taille de la population

5) Représentativité de l'échantillon

a) Critères pour la MVD

La question à laquelle nous devons répondre ici est : « la population étudiée représente-t-elle la population pour laquelle on souhaitera généraliser les résultats ? »

Comme nous l'avons vu dans la partie 2, la MVD touche surtout les chiens de petite taille (<20 kg) avec une nette prédisposition pour les CKC, une origine génétique étant même suspectée. Les grandes races peuvent également être touchées, mais l'évolution de la maladie est différente. Toutes les études sélectionnées ont recruté des individus pesant moins de 20 kg. La limite à cela est que les résultats ne peuvent être généralisés aux chiens de grandes races mais comme l'évolution de la maladie est différente chez ces derniers on peut considérer qu'une population de chiens ayant des poids bien répartis entre 0 et 20 kg est représentative de la population d'intérêt. Concernant la race, plus la diversité des races est importante et plus la population est représentative de la population d'intérêt. Par exemple, les études n'ayant sélectionné que des CKC ne pourront généraliser leur résultat à l'ensemble de la population d'autant plus qu'on suspecte une différence physiopathologique dans l'évolution de la maladie dans cette race.

Nous avons également noté que les mâles étaient nettement prédisposés à cette maladie (ratio de 1.5). Ainsi, il faut que la population étudiée comporte des mâles et des femelles en proportion similaire voire avec un peu plus de mâles. En revanche, une population ne contenant que des mâles ou que des femelles ne serait pas représentative de la population d'intérêt. Ça pourrait être le cas si le sexe n'était pas un facteur de risque de la maladie, mais ce n'est pas le cas ici. Enfin, l'âge est également un facteur important puisque la prévalence de cette maladie augmente nettement avec celui-ci. Elle touche les chiens d'âge moyen à avancé avec une moyenne d'âge d'apparition du souffle de 6-7 ans. Ainsi, il est normal dans la population étudiée de ne pas avoir de chiens trop jeunes et avec une moyenne d'âge aux alentours de 6 ans. En revanche, il est important d'avoir une bonne diversité des âges. Une population ne contenant que des chiens de 6 ans ne serait pas représentative de la population d'intérêt.

b) Critères pour la CMD

Concernant la CMD, nous avons vu qu'elle touchait surtout les chiens de grande taille (>20 kg) avec une nette prédisposition pour les Dobermann ou les lévriers irlandais. Ainsi, la représentativité est meilleure si les études incluent des chiens avec des poids bien répartis au-dessus de 20 kg. Concernant la race, la représentativité sera meilleure si la diversité des races est importante. Les études se concentrant sur le doberman par exemple seront moins représentatives que celles ayant inclus de nombreuses races différentes.

Concernant le sexe, nous avons vu que cette maladie touchait les mâles et les femelles dans les mêmes proportions avec peut-être une surreprésentation des mâles d'après certaines études. Ainsi, il faut que la population étudiée comporte un sexe ratio d'environ 1. Enfin, l'âge est aussi un facteur à prendre en compte pour cette maladie puisque la prévalence de la maladie augmente avec celui-ci. Pour les dobermans par exemple les chiens touchés vont de 2 à 15 ans avec une médiane à 7.5 ans. Il est donc important que les études soient représentatives de cette diversité d'âge tout en ayant un âge médian ou moyen situé aux alentours de 7-8 ans.

c) Grille de notation pour la représentativité de l'échantillon

C'est en prenant en compte ces 4 considérations que la grille de notation de la représentativité de la population étudiée a été construite :

- Si la population contient des chiens de poids variés (entre 0 et 20 kg pour la MVD et >20 kg pour la CMD), note A attribuée, sinon note E.
- Si la population comporte une bonne diversité de races, note de A attribuée, sinon note E.
- Si la proportion de mâles et de femelles est similaire ou avec un peu plus de mâles, note de A attribuée, sinon note E.
- Si la population contient une bonne diversité d'âge, note de A attribuée, sinon note E.

La note globale de représentativité de l'échantillon a été déterminée en faisant une moyenne des critères précédents, permettant l'attribution d'une note allant de A à E (voir figure 46)

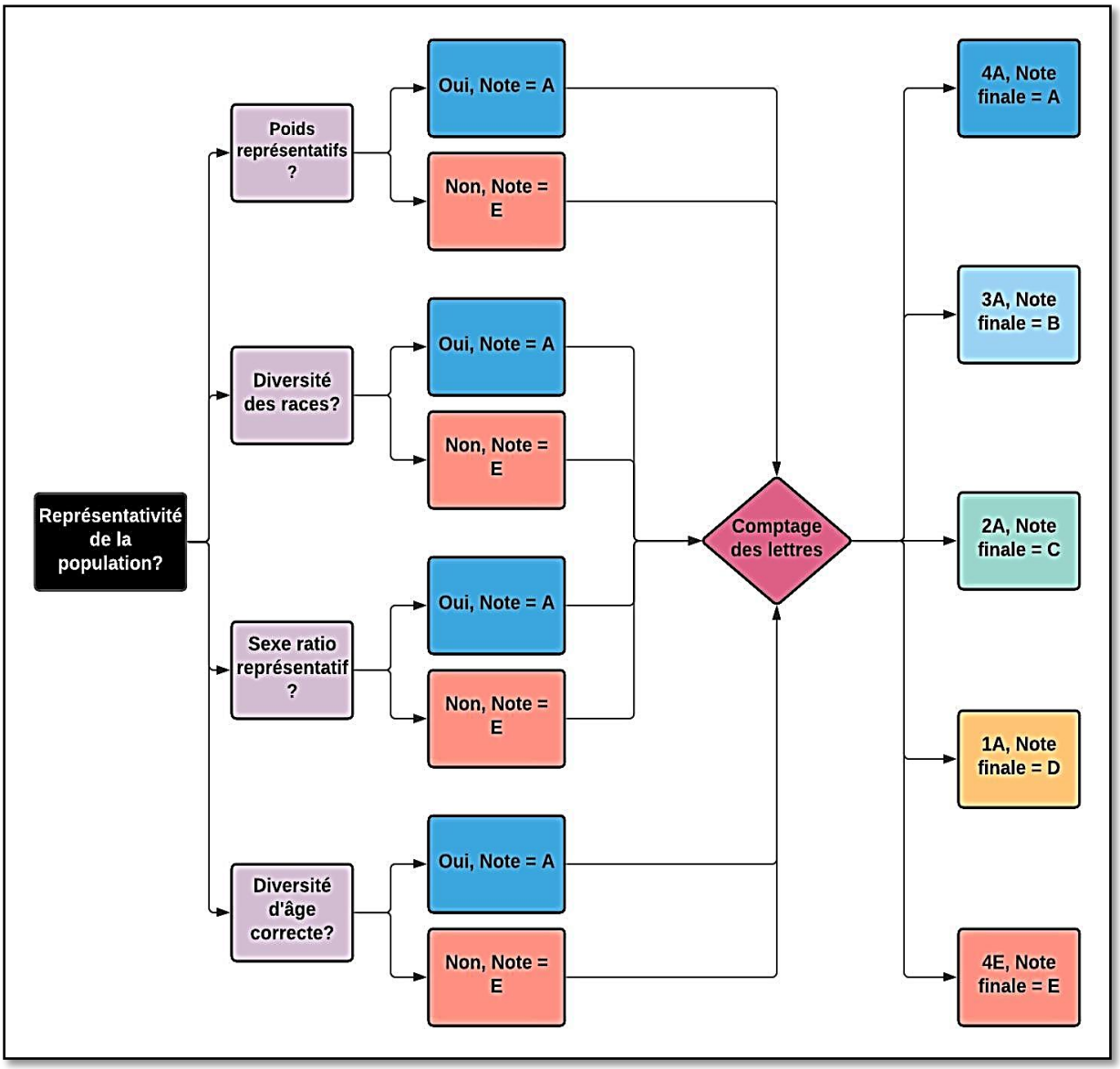


Figure 46 : Attribution d'une note selon la représentativité de la population

6) Utilisation des statistiques pour analyser les résultats

L'analyse des résultats d'une étude passe souvent par l'utilisation de statistiques qui permettent de mettre en évidence si ces résultats sont significatifs ou non. Ce n'est cependant pas systématique et les études utilisant des tests statistiques adaptés se verront attribuer la note A, les autres la note E. Il serait envisageable, pour augmenter la finesse de l'analyse, de rentrer dans les détails des statistiques utilisés et de juger de leur pertinence et donc de la force des résultats avancés. Cependant, il est rarement possible de le faire car les données brutes sont rarement disponibles dans les articles. Nous nous contenterons donc ici de vérifier que des tests statistiques ont été utilisés, et que ces derniers sont cohérents par rapport au type de données traitées. Les études utilisant des tests statistiques adaptés pour analyser les données se verront attribuer la note A, les autres la note E.

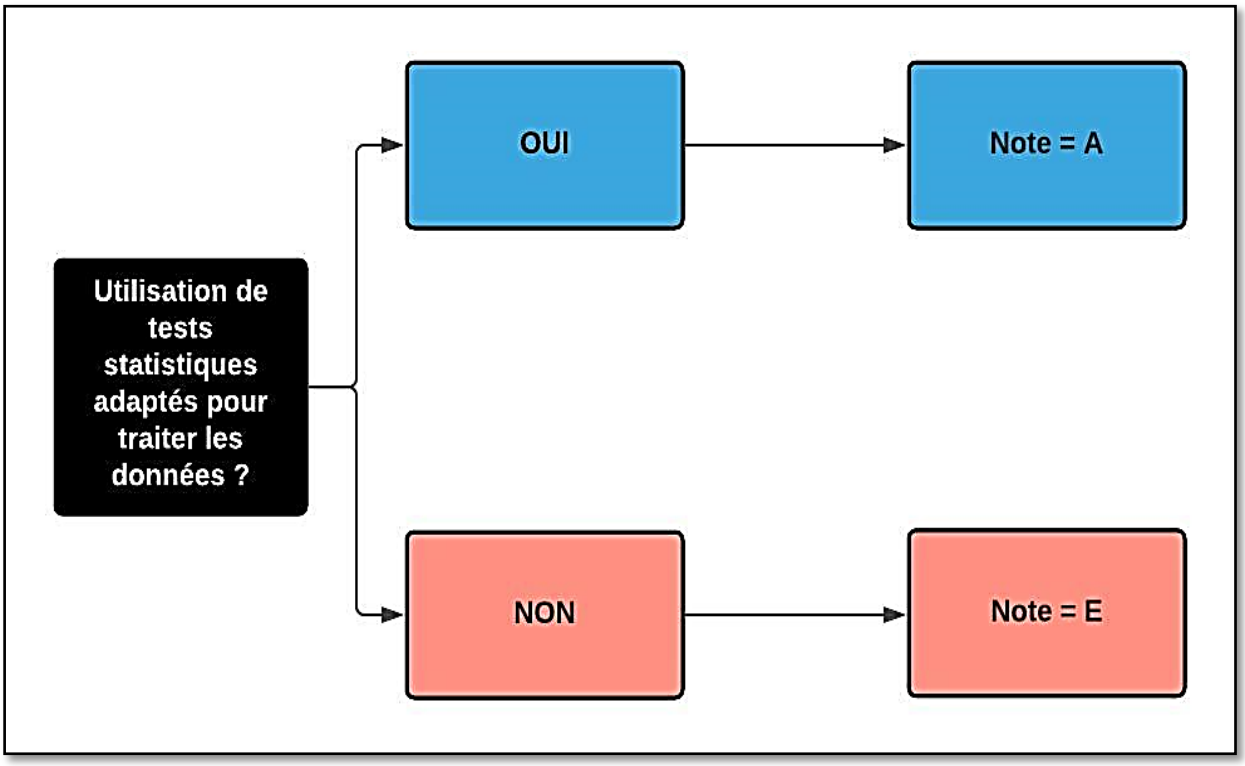


Figure 47 : Attribution d'une note en fonction de l'utilisation ou non de statistiques pour analyser les résultats.

C. Attribution d'une note et détermination de la qualité globale de chaque article

Les différents critères évoqués ont été utilisés pour noter les différents articles sélectionnés. Une note globale a été attribuée à chaque article. Pour ce faire, une lettre A rapportait 4 points, une lettre B 3 points, une lettre C 2 points, une lettre D 1 point et une lettre E 0 point, les notes pouvant alors aller de 0 à 40. Afin de déterminer la qualité globale de chaque article, des intervalles ont été définis comme indiqué dans le tableau 7.

Tableau vii : Qualité globale de l'étude en fonction de la note attribuée

Note comprise entre 0 et 15	**Etude de faible qualité**
Note comprise entre 16 et 23	**Etude de qualité moyenne**
Note comprise entre 24 et 40	**Etude de haute qualité**

1) Qualité des études concernant la MVD

Tableau viii : Utilisation- des critères de notation pour les études concernant la MVD

Titre, auteur et année	Type d'étude	Objectifs de l'étude et effets du traitement étudiés	Modalités d'administration du traitement		Taille de la population	Représentativité	Critères d'inclusion dans l'étude			Utilisation de statistiques pour analyser les résultats	Note finale	Qualité globale
			Autre traitement ?	Durée d'administration et posologie ?			Critères diagnostiques et éxpérience de l'imageur ?	Détermination du stade ?	Comparaison de la sévérité de la maladie entre les groupes ou les chiens?			
Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor alacepril in dogs with mitral valve disease (Hori et al., 2018)	Etude prospective sans groupe placebo ni aveuglement D	Etude de l'effet du traitement sur la qualité de vie et la suppression de la toux E	Oui (non contrôlé) E	Temps de traitement médian de 35 jours E	42 chiens sans analyse de puissance E	20 mâles et 22 femelles Chiens agés de 4 à 16 ans et pésant de 2,4 à 12 kg, nombreuses races utilisées B	Pas un spécialiste en cardiologie mais mention des critères échographiques spécifiques B	Oui, stade B2 ACVIM et absence d'ICC vérifiée à l'échographie A	Non, limitation à la caractérisation du stade ACVIM pour statuer de la sévérité de la maladie E	Oui A	15	Faible qualité
Efficacy of Enalapril for Prevention of Congestive Heart Failure in Dogs with Myxomatous Valve Disease and Asymptomatic Mitral Regurgitation (Kvart et al., 2002)	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle avec groupe placebo A	Etude de l'effet du traitement sur le temps jusqu'à décompensation et confirmation radiographique A	Arrêt de toute autre molécule 2 mois avant le début de l'étude A	Administration de 0,37 +- 0,08 mg/kg d'Enalapril du début de l'étude jusqu'à la décompensation et prise en compte du dosage dans l'analyse des résultats A	229 chiens sans mesure de la puissance E	135 mâles et 94 femelles, âgés de 2 à 15 ans et pésant de 5 à 15 kg. Uniquement des CKC B	Pas de précisions sur les critères échographiques utilisés ou sur l'éxpérience de l'imageur D	Oui, stade I ou II NYHA modifié et confirmation radiographique de l'absence d'ICC A	Oui, comparaison statistique de la dilatation atriale A	Oui A	32	Haute qualité

Effect of Benazepril on Survival and Cardiac Events in Dogs with Asymptomatic Mitral Valve Disease: A Retrospective Study of 141 Cases (Pouchelon et al,. 2008)	Etude rétrospective E	Etude de l'effet du traitement sur le temps jusqu'à la décompensation confirmée à la radiographie ou la mort d'origine cardiaque A	Exclusion des chiens ayant reçus un traitement pendant ou dans le mois précédant l'étude A	Administration de 0,30 +- 0,13 mg/kg de Benazépril du début de l'étude jusqu'à la décompensation et prise en compte du dosage dans l'analyse des résultats A	141 chiens sans mesure de la puissance E	90 % de mâles, chiens agés de 1,5 à 16 ans, pesant moins de 13 kg, nombreuses races utilisées B	Diagnostic réalisé par un spécialiste en cardiologie et mention des critères échographiques spécifiques A	Stade 1a ISACHC mais pas de certitude sur l'absence d'ICC au début de l'étude E	Oui, comparaison statistique de nombreux paramètres échographiques (rapport AG/Ao; sévérité de la régurgitation) A	Oui A	27	Haute qualité
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 (Atkins et al., 2007)	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle avec groupe placebo A	Etude de l'effet du traitement sur le temps jusqu'à la décompensation et confirmation radiographique A	Exclusion des chiens ayant déjà reçu un traitement cardiaque A	Administration de 0,46 +- 0,10 mg/kg PO SID d'enalapril du début de l'étude jusqu'à la décompensation et prise en compte du dosage dans l'analyse des resultats A	139 chiens avec mesure de la puissance statistique : 61 % de chances de détecter un bénéfice de 25 % A	66 mâles et 73 femelles, chiens d'âge moyen 10,3 +- 2,3 ans et plus vieux que 5 ans, pesant moins de 20 kg et 24 races utilisées A	Diagnostic réalisé par un spécialiste en cardiologie et mention des critères échographiques spécifiques A	Stade I ou II NYHA et confirmation radiographique de l'absence d'ICC A	Oui, comparaison statistiques de quelques paramètre (rapport AG/Ao, taille du ventricule gauche, pourcentage de chien avec des preuves radiographiques de dilatation atriale) A	Oui A	40	Haute qualité

DELay of appearance of sYmptoms of canine degenerative mitral valve disease treated with spironolactone and benazepril: The DELAY study (Borgarelli et al,. 2019)	Etude prospective contrôlée randomisée en simple aveugle avec placebo B	Etude de l'effet du traitement sur le temps jusqu'à la décompensation et confirmation radiographique dans la mesure du possible B	Les chiens recoivent du bénazépril et de la spironolactone E	Administration de 0,3 +- 0,1 mg/kg PO SID de bénazépril mais pas de prise en compte du dosage dans l'analyse des résultats B	184 chiens avec mesure de la puissance statistiqu e A	118 mâles et 61 femelles, Chiens âgés de 5 à 13 ans, pesant entre 2,5 kg et 20 kg et 18 races utilisées A	Mention des critères échographiqu es spécifiques B	Stade B2 ACVIM et confirmation radiographique de l'absence d'ICC A	Oui, comparaison statistique de nombreux paramètres (rapport AG/Ao; LVESD, LVEDD, vitesse de l'onde E, Nt pro BNP) A	Oui A	32	Haute qualité
Clinical evaluation of enalapril maleate and furosemide usage in dogs with degenerative myxomatous mitral valve, chf functional class Ib1 (Franco et al., 2011)	Essai clinique contrôlé randomisé, sans aveuglement ni groupe placebo B	Etude de l'effet du traitement sur certains paramètres cliniques, radiographiques, hématologiques et échographiques E	Pas de précision sur l'utilsation ou non d'autres molécules avant ou pendant l'étude E	Administration ponctuelle pendant 56 jours E	16 chiens sans mesure de la puissance statistiqu e E	Pas d'information sur le sexe ratio, chiens agés entre 8 et 11 ans, pesant de 2 à 7 kg avec une bonne variété des races utilisées compte tenu du faible nombre de participants D	Diagnostic avec une échocardiogra phie mais aucune précisions D	Classe 1b NYHA mais pas de confirmation radiographique de l'absence d'ICC E	Non E	Oui A	9	Faible qualité

Decreased sympathetic tone after short-term treatment with enalapril in dogs with mild chronic mitral valve disease (Chompoosan et al., 2014)	Essai clinique non contrôlé non randomisé, sans aveuglement ni groupe placebo D	Etude de l'effet du traitement sur le tonus orthosympathique E	Pas d'autres molécules utilisées avant ou pendant le traitement A	Administration ponctuelle pendant 14 jours E	14 chiens sans analyse de puissance E	7 mâles et 7 femelles, chiens âgés de 9 à 15 ans et pesant de 3,6 à 19,16 kg, avec une variété des races utilisées correcte compte tenu du nombre de participants B	Diagnostic réalisé par un opérateur expérimenté et mention des critères échographiques spécifiques B	Stade B1 ou B2 ACVIM avec confirmation radiographique de l'absence d'ICC A	Non E	Oui A	19	Qualité moyenne
Neurohormonal and Circulatory Effects of short-Term Treatment with Enalapril and Quinapril in Dogs with Asymptomatic Mitral Regurgitation (Moesgaard et al., 2005)	Etude de croisement randomisée en double aveugle C	Etude de l'effet du traitement sur certains paramètres neuro hormonaux et hémodynamiques E	Pas d'autres molécules utilisées 6 mois avant ou pendant le traitement A	Administration ponctuelle sur 7 jours E	16 chiens sans analyse de puissance E	7 mâles et 3 femelles, chiens âgés en moyenne de 5,8 +-2,6 an, pesant 9,4+- 1,6 kg et que des CKC D	Diagnostic réalisé à l'aide d'une échocardiographie et mention des critères spécifiques, pas de précision sur l'expérience de l'imageur B	Pas de confirmation radiographique ou échographique de l'absence d'ICC E	Oui, degré de régurgitation mitrale similaire dans les 2 groupes A	Oui A	18	Qualité moyenne

2) Qualité des études concernant la CMD

Tableau ix : Utilisation des critères de notation pour les études concernant la CMD

Titre, auteur et année	Type d'étude	Objectifs de l'étude et effets du traitement étudiés	Modalités d'administration du		Taille de la population	Représentativité	Critères d'inclusion dans l'étude			Utilisation de statistiques pour analyser les résultats	Note finale	Qualité globale
			Autre traitement ?	Durée d'administration et posologie ?			Critères diagnostiques et expérience de l'imageur ?	Détermination du stade ?	Comparaison de la sévérité de la maladie entre les groupes ou les chiens?			
Efficacy of Benazepril Hydrochloride to Delay the Progression of Occult Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers (O'Grady et al., 2009)	Etude rétrospective E	Etude de l'effet du traitement sur le temps jusqu'à la décompensation ou la mort d'origine cardiaque sans confirmation radiographique B	Des béta bloquants et des anti arythmiques ont pu être administrés de manière concommitante E	Administration de 0,52 mg/kg PO SID de bénazépril mais pas de prise en compte du dosage dans l'analyse des résultats B	91 chiens sans calcul de puissance E	58 mâles et 33 femelles, pas d'information précise sur les poids et les âges des sujets, uniquement des Doberman D	Diagnostic réalisé par échocardiographie par mise en évidence d'une augmentation du diamètre ventriculaire en systole et diastole,	Pas de vérification de l'absence d'ICC E	Oui, comparaison de nombreux critères comme la survenue d'ESV, la fraction de raccourcissement, la distance ES A	Oui A	17	Qualité moyenne
Long-term Outcome of Irish Wolfhound Dogs with Preclinical Cardiomyopathy, Atrial Fibrillation, or Both Treated with Pimobendan, Benazepril Hydrochloride, or Methyldigoxin Monotherapy (Vollmar et Fox, 2016)	Essai clinique contrôlé randomisé avec aveuglement mais sans groupe placebo B	Etude de l'effet du traitement sur le temps jusqu'à la décompensation ou la mort d'origine cardiaque et confirmation radiographique A	L'administration concommitante de diltiazem a été permise E	Administration de 0,25-0,5 mg/kg PO SID de bénazépril hydrochloride mais pas de prise en compte du dosage dans l'analyse des résultats B	66 chiens sans calcul de puissance E	39 mâles et 27 femelles, âge médian de 4 ans et poids médian de 70 kg, uniquement des lévriers irlandais D	Diagnostic réalisé par un spécialiste en cardiologie et mention des critères échocardiographiques du score ESVC (>6) A	Vérification de l'absence d'ICC à la radiographie avant inclusion dans l'étude A	Pas de critères comparatifs de la sévérité de la maladie E	Oui A	23	Qualité moyenne

III. Conclusions et réponses à la question initiale

A. L'utilisation des IECA en stade compensé de MVD est-elle intéressante ?

Tableau x : Conclusions des études concernant la MVD

Titre, auteur et année	Qualité	Conclusions de l'étude
Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor alacepril in dogs with mitral valve disease (Hori et al., 2018) (136)	Faible qualité	L'administration d'alacepril a permis de diminuer (41,7 % des chiens) ou de supprimer la toux (13,9 % des chiens) pour 55,6 % des chiens, améliorant ainsi leur qualité de vie. Aucun effet secondaire sérieux n'a été mis en évidence. Un chien a cependant présenté de l'anorexie, des vomissements et de la léthargie après l'administration du traitement
Efficacy of Enalapril for Prevention of Congestive Heart Failure in Dogs with Myxomatous Valve Disease and Asymptomatic Mitral Regurgitation (Kvart et al., 2002) (34)	Haute qualité	L'administration d'enalapril n'a pas montré d'intérêt pour retarder la survenue de la décompensation (743 +- 421 jours pour le groupe traité et 816 +- 406 jours pour le groupe placebo). Le traitement n'a pas non plus d'effet concernant la probabilité de décompensation avec ou sans traitement. Aucune différence en termes de fréquence d'effets indésirables n'a été relevée entre les 2 groupes (37 chiens pour le groupe placebo contre 26 pour le groupe traité)
Effect of Benazepril on Survival and Cardiac Events in Dogs with Asymptomatic Mitral Valve Disease: A Retrospective Study of 141 Cases (Pouchelon et al,. 2008) (137)	Haute qualité	Le taux de survie du groupe traité est significativement plus grand que celui du groupe non traité (temps médian de 4,5 ans contre 2,9 ans). Si on considère la décompensation comme la survenue d'une ICC ou d'une mort soudaine d'origine cardiaque, le bénazépril semble retarder la décompensation pour les races autres que les CKC d'un facteur 1,7 (6,4 ans pour le groupe traité contre 3,7 ans pour le groupe témoin). En revanche, cet effet n'est pas retrouvé si on s'intéresse au groupe des CKC pour qui les différences ne sont pas significatives
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 (Atkins et al., 2007) (138)	Haute qualité	Significativement plus de chiens n'ont pas développé d'ICC dans le groupe traité par rapport au groupe témoin (13 chiens contre 6). Le traitement a significativement retardé la survenue de la décompensation (temps médian de phase compensée de 693 jours pour le groupe traité contre 444 jours pour le groupe témoin). La durée de survie, quel que soit la cause de la mort, est significativement plus grande pour le groupe traité par rapport au groupe témoin (851 jours contre 534).

DELay of appearance of sYmptoms of canine degenerative mitral valve disease treated with spironolactone and benazepril: The DELAY study (Borgarelli et al,. 2019) (139)	Haute qualité	Pas de différence significative en terme~~s~~ de taux de survie et de qualité de vie entre les 2 groupes. Pas de différence de probabilité de survenue d'ICC entre les groupes. L'effet du traitement n'est pas significatif pour retarder la survenue de la décompensation (902 jours pour le groupe traité contre 925 jours pour le groupe témoin si l'on considère une analyse par intention de traiter). Pas de différence concernant la survenue d'effets indésirables entre les 2 groupes.
Clinical evaluation of enalapril maleate and furosemide usage in dogs with degenerative myxomatous mitral valve, chf functional class Ib1 (Franco et al., 2011) (142)	Faible qualité	Les traitements au furosémide et à l'énalapril n'ont pas permis de réduire le VHS. Les 2 groupes ont présenté un diamètre ventriculaire gauche en systole et en diastole LVDd/s diminué après le traitement
Decreased sympathetic tone after short-term treatment with enalapril in dogs with mild chronic mitral valve disease (Chompoosan et al., 2014) (140)	Qualité moyenne	L'administration d'énalapril sur une courte période permet de diminuer la précharge et la postcharge, de restaurer en partie le baroréflexe et d'augmenter le tonus parasympathique par rapport au tonus orthosympathique
Neurohormonal and Circulatory Effects of short-Term Treatment with Enalapril and Quinapril in Dogs with Asymptomatic Mitral Regurgitation (Moesgaard et al., 2005) (141)	Qualité moyenne	Le quinalapril entraine une inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine significativement plus importante que l'énalapril. Les 2 molécules n'ont pas d'effet significatif sur le diamètre de l'atrium gauche. En revanche, ces 2 molécules entrainent une réduction significative du degré de régurgitation mitrale

Compte tenu de leur faible qualité, les études de Hori et al et de Franco et al n'ont pas été retenues pour établir des conclusions. Les résultats des autres études sont très hétérogènes avec certaines montrant un effet positif du traitement aux IECA pour retarder la survenue de l'ICC ou concernant le taux de survie et d'autres ne montrant pas de différences significatives entre les groupes. Même lorsque les protocoles sont très similaires, comme c'est le cas entre l'étude de Atkins et al et celle de Kvart et al, les conclusions demeurent différentes.

Les études s'intéressant aux conséquences neuro hormonales d'un traitement aux IECA révèlent des effets qui sont potentiellement intéressants si l'on considère la physiopathologie et les mécanismes compensateurs mis en jeux lors de cette cardiopathie. Par exemple, l'étude de Chompoosan et al qui révèle une diminution du tonus orthosympathique après un traitement aux IECA permet de supposer que cette classe thérapeutique est efficace pour prolonger la phase compensée. En effet, nous avons vu le rôle du système orthosympathique dans la progression de la maladie. Cependant, ce qui intéresse le clinicien, au final, est de savoir si les IECA présentent un intérêt en termes de durée de vie ou de qualité de vie et il est très difficile de trancher tant les résultats sont contradictoires. D'autres essais

cliniques contrôlés randomisés, avec un nombre plus important de sujets, doivent être menés pour clarifier la situation.

Cependant, aucune étude ne révèle d'effet indésirable majeur qui aurait été causé par l'administration d'IECA. Ainsi même si l'efficacité des IECA est incertaine en stade compensé, le rapport bénéfice risque semble quand même pencher légèrement en faveur de leur utilisation. La 4ème étape de la méthode de l'EBM doit alors être appliquée entre le clinicien, l'animal et son propriétaire.

A. L'utilisation des IECA en stade compensé de CMD est-elle intéressante ?

Titre, auteur et année	Qualité	Conclusions de l'étude
Efficacy of Benazepril Hydrochloride to Delay the Progression of Occult Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers (O'Grady et al., 2009) (143)	Moyenne	Les chiens traités avec du Bénazépril mettent significativement plus de temps pour atteindre la décompensation (425 jours) par rapport à ceux ne recevant pas de traitement aux IECA (339 jours). En revanche les IECA ne semblent pas avoir d'effet sur la probabilité de décompenser qui reste la même pour les 2 groupes.
Long-term Outcome of Irish Wolfhound Dogs with Preclinical Cardiomyopathy, Atrial Fibrillation, or Both Treated with Pimobendan, Benazepril Hydrochloride, or Methyldigoxin Monotherapy (Vollmar et Fox, 2016) (144)	Moyenne	Les chiens traités avec du pimobendane mettent significativement plus de temps (1991 jours) pour atteindre la décompensation par rapport à ceux traités avec du bénazépril (997 jours) ou de la methyldigoxine (1263 jours). Aucun effet secondaire relatif à l'administration du bénazépril n'a été observé.

Les conclusions de ces 2 études sont difficiles à comparer. En effet, l'une (O'Grady et al.) semble montrer que l'administration d'un IECA permet de retarder la survenue de la décompensation tandis que pour l'autre (Vollmar et Fox), il est difficile de déterminer si l'IECA présente ou non un intérêt. Cela découle de la conception de ces 2 études qui est différente. L'étude de Vollmar et Fox est certes un essai clinique randomisé contrairement à l'étude d'O'Grady et al. Mais, contrairement à cette dernière, elle ne comporte pas de placebo et compare seulement l'IECA à 2 autres molécules. Même si les IECA sont, d'après cette étude, peu efficace par rapport au pimobendane ou à la methyldigoxine, rien ne présage de leur efficacité par rapport à une absence de traitement.

Aucun effet secondaire majeur relatif à l'administration d'IECA n'a été observé dans ces 2 études. Ainsi, le rapport bénéfice risque pencherait plus en faveur de l'utilisation de cette classe thérapeutique pour les stades compensés de CMD. Le niveau de preuve de leur efficacité est cependant très faible, de par le nombre très réduit d'études retenu pour l'analyse et la qualité globale de ces dernières qui est moyenne. D'autres études, de meilleure qualité, doivent être menées afin de pouvoir trancher avec plus de certitude.

D’autres critères doivent être pris en compte lorsqu’un animal atteint de CMD au stade compensé est identifié et qu’une thérapeutique aux IECA est envisagée. Il s’agit de la 4ème étape de la méthode EBM. Parmi eux, le coût du traitement ou bien la faisabilité de l’administration quotidienne de comprimés par le propriétaire sont à discuter avec ce dernier. Les éventuels effets secondaires constatés sont également à prendre en compte dans la décision de poursuivre ou non un tel traitement.

IV. Mise en perspective du travail effectué dans le contexte de revue systématique et de recommandations

A. Concept de revue systématique et comparaisons avec le travail effectué

1) Définition

Les revues systématiques sont situées au sommet de la pyramide de l'évidence. Elles consistent à réaliser une synthèse de la littérature scientifique en réponse à une question précise. Pour cela, elles mettent en œuvre une démarche rigoureuse et explicite depuis la formulation de la question jusqu'à la présentation des conclusions en passant par la sélection et l'analyse des données. Dans le cadre d'une thérapeutique par exemple, elles vont permettre de prendre en compte toute la littérature sur toutes les questions relatives à cette thérapeutique (que ce soient les effets bénéfiques ou indésirables), de synthétiser et comparer les résultats entre les études à l'aide de statistiques (on parle de méta analyse) et de formuler clairement les niveaux de preuves pour chaque effet du traitement.

Un certain nombre d'outil existent pour concevoir des revues systématiques cohérentes et uniformisées. La collaboration Cochrane fournit de nombreuses recommandations permettant de réaliser ce travail. Le groupe GRADE, formulant une approche différente et novatrice de la conception des revues systématiques et dont nous parlerons plus tard, est de plus en plus utilisé. (145,146)

2) Les étapes

a) Définir le cadre d'analyse

A partir d'une question décisionnelle à laquelle on veut répondre, par exemple « dans telle situation, dois-je utiliser ce médicament ? » on définit le cadre de l'analyse. Il permet d'affiner le sujet, de clarifier les hypothèses sur les résultats attendus de l'opération que l'on étudie (un traitement par ex). Il permettra d'élaborer les questions de recherche. (145,146)

b) Elaboration des questions de recherche

Les questions clés de recherche sont formulées précisément et explicitement et doivent être énoncées en termes observables ou mesurables. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour les formuler, comme par exemple la méthode PICO ou PICOT (si une composante temps est rajoutée) que nous avons déjà abordée. Ces questions peuvent être ciblées ou plus larges. (145.146)

c) Critères d'éligibilité des études

Aussi appelés critères d'inclusion et d'exclusion des études, ils reprennent les différents éléments des questions de recherche préalablement formulés. Ils tiendront aussi compte du type d'étude (essai contrôlé randomisé, études observationnelles) que l'on décide d'inclure dans la recherche. On a déjà

vu que les essais contrôlés randomisés sont le gold standard pour évaluer l'efficacité d'une thérapeutique et qu'ils apportent donc le niveau de preuve le plus élevé, cependant, les études observationnelles sont parfois les seules à être disponibles. Il faudra ensuite considérer les différents résultats dont ou voudra tenir compte (par exemple, tenir compte des effets indésirables pour juger de l'efficacité d'un traitement) afin d'établir ces critères d'inclusion et d'exclusion. (145,146)

Le but de ce travail n'était pas la réalisation d'une revue systématique mais simplement d'étudier les bases de la médecine factuelle et d'en appliquer les principes afin d'essayer de répondre au mieux à la question que nous nous posions. En effet, la réalisation d'une revue systématique nécessite l'élaboration d'une équipe pluridisciplinaire et plusieurs mois voire années de travail.

Dans le cadre de notre travail, des critères d'exclusion et d'inclusion des études ont été établis. Ils ont permis d'exclure tous les articles où la maladie avait été induite expérimentalement, tous ceux d'un niveau de preuve jugé trop faible (rapport de cas, série de cas) et tous ceux où la maladie était déjà en stade décompensé (considéré comme hors sujet ici d'après notre question de recherche PICO). En revanche, les articles étudiant les effets secondaires ont été exclu de l'analyse, ce qui constituerait une limite majeure dans l'idée de la réalisation d'une revue systématique.

d) Recherche des études

La recherche d'information vise à repérer l'ensemble des publications scientifiques pertinentes par rapport à nos questions de recherche. Cette recherche doit être rigoureuse pour réduire le risque de biais.

Afin de mener une recherche exhaustive, il convient de rechercher des études avec plusieurs approches différentes, afin de ne pas en oublier. Les bases de données bibliographiques constituent le socle de toute recherche et sont un très bon outil. Il convient d'en utiliser plusieurs pour diminuer les chances de passer à côté d'un article. Medline, Embase et CENTRAL (Cochrane central Register of controlled trials) sont les plus importantes mais comme chacune présente un fonctionnement particulier, il convient de se former à l'aide de leur guide d'utilisation ou de faire appel à un documentaliste. De plus, seule Medline est accessible gratuitement et ne nécessite pas de licence.

Les autres approches utilisables pour rechercher des articles sont nombreuses et doivent permettre de mettre la main sur les articles qui ne sont pas dans les bases de données. Etudier la bibliographie des études pertinentes identifiées, ou au contraire consulter l'ensemble des articles citant les études identifiées (web of science). On peut également s'intéresser aux études en cours dans les registres dédiés ou aux revues systématiques déjà réalisées sur un sujet similaire grâce à des bases de données spécifiques des revues systématiques (cochrane reviews par exemple). Enfin, on peut rechercher de la littérature grise, qui ne dépend pas d'un éditeur commercial (rapports, thèse d'étudiants ou résumés de conférence par exemple).

Toutes ces méthodes ont pour but de diminuer les biais de divulgation. Un exemple de biais de divulgation est le biais lié à la langue de publication qui est présent lorsqu'on ne relève que les articles dans une langue donnée (anglais par exemple). Pour l'éviter, toutes les études pertinentes devraient être relevées et si le groupe de travail ne peut vraiment pas les lire leur exclusion devrait être explicitement mentionnée.

Concernant la méthodologie de recherche dans les bases de données éléctroniques, elle se doit d'être sensible de manière à repérer le plus grand nombre d'article mais également précise afin de ne pas se perdre dans la masse d'information. Ce processus de recherche repose sur les questions de recherche PICO et à partir de ces questions, l'identification de mots clefs identifiés qui seront combinés entre eux avec les opérateurs booléens. Il faut bien entendu décrire ce processus de façon précise dans le rapport

de la revue, de façon à ce qu'un lecteur extérieur puisse vérifier la pertinence du processus de recherche et que les auteurs puissent facilement mettre à jour leur recherche. (145,146)

Dans le cadre de notre travail, le processus de recherche a été clairement établi. La base de données Medline (PubMed) a été consultée, les mots clefs ont été identifiés à partir de la question de base et sont spécifiques de cette base de données (traducteur MeSH anglais français). De plus l'analyse systématique de la bibliographie des études pertinentes identifiées a été réalisée.

En revanche, les autres bases de données n'ont pas été consultées (par impossibilité d'accès), de la même manière qu'aucune recherche de la littérature grise n'a été effectuée. Enfin, les études dans une langue autre que le français ou l'anglais n'ont pas été prises en compte.

Ainsi, la stratégie de recherche adoptée est cohérente par rapport aux ressources et aux moyens dont nous disposions mais nécessiterait d'être élargie dans le cadre de la rédaction d'une revue systématique.

e) Sélection des études

C'est au cours de cette étape que l'on examine les résultats de la recherche et qu'on les compare à nos critères d'éligibilité préalablement établis afin de sélectionner les études qui seront retenues pour l'analyse. Cette sélection se fait en plusieurs étapes (d'après 145) :

1. Regroupement de l'ensemble des résultats et retrait de ceux qui sont en double

2. Examen des titres et des résumés afin d'exclure les articles qui ne sont clairement pas pertinents en fonction des critères préétablis.

3. Examen, en fonction des critères de sélection, du texte complet des articles potentiellement pertinents.

4. Communication avec les auteurs si besoin, pour obtenir davantage d'information permettant de juger de l'admissibilité des études examinées à l'étape 3 et noter les réponses ainsi obtenues.

5. Prendre une décision relative à l'inclusion de chacune des études dans la revue systématique

Cette sélection doit se faire par plusieurs évaluateurs différents et les discordances doivent être relevées.

Les étapes de sélection des études doivent être répertoriées dans un diagramme de flux dont un très bon modèle est le modèle PRISMA. (voir figure 48)

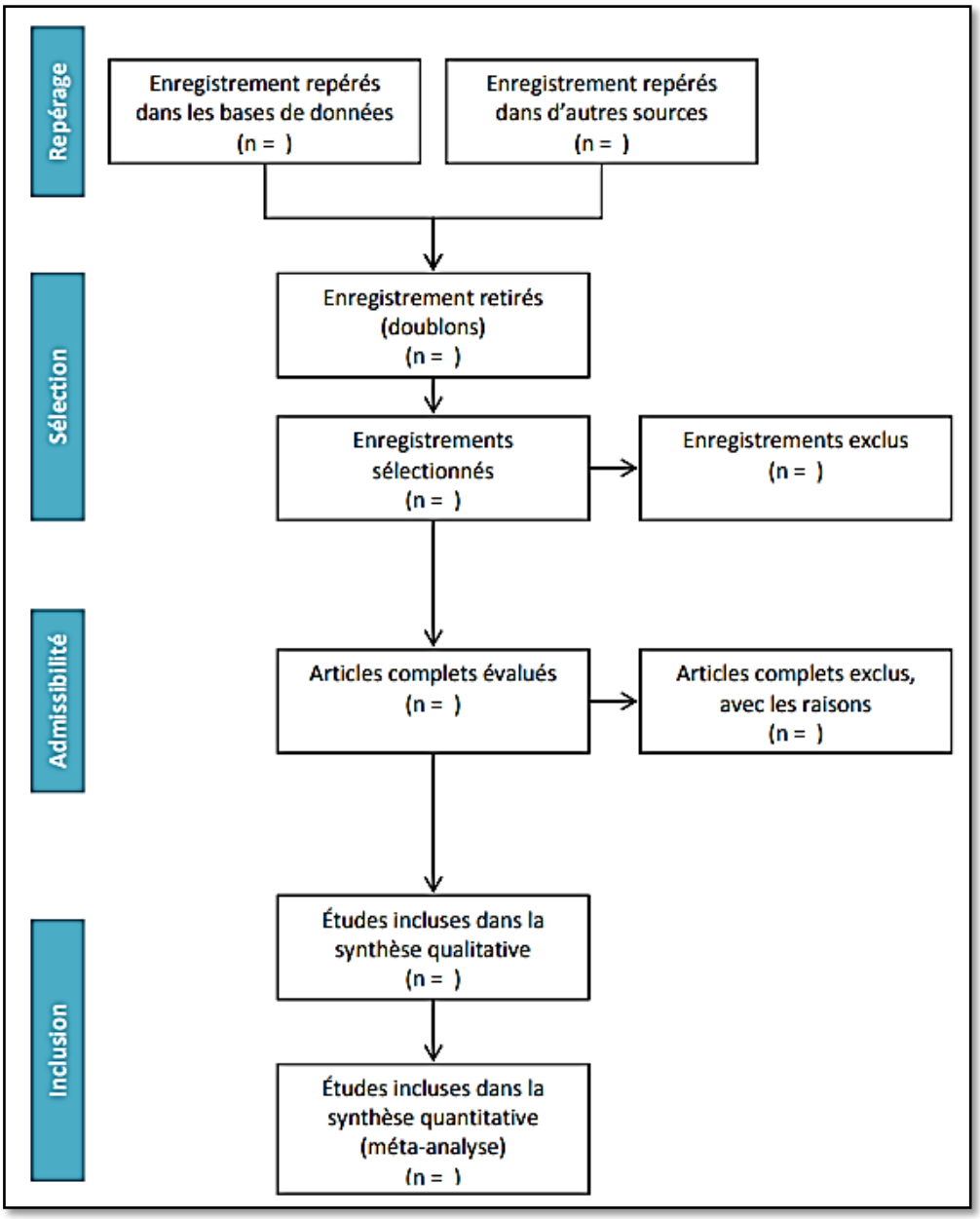


Figure 48 : Modèle de diagramme de flux PRISMA (145)

Dans le cadre de notre travail c'est au cours de cette étape que le tri a été fait entre les études testant un traitement aux IECA en phase~~s~~ compensée et en phase~~s~~ décompensée afin de ne garder que les premières. Pour cela, il a fallu analyser les études afin de déterminer précisément à quel stade de la maladie étaient les animaux sélectionnés.

Cependant, les étapes de cette sélection n'ont pas été toutes respectées et certaines ont été court-circuitées. En effet les étapes 2 et 3 ont été effectuées en même temps et l'étape 4 n'a pas été réalisée bien qu'elle aurait été utile pour une étude en particulier : « Clinical evaluation of enalapril maleate and furosemide usage in dogs with degenerative myxomatous mitral valve, chf functional class Ib1 » car elle aurait permis d'obtenir des précisions sur le stade de la maladie des chiens enrôlés. Un diagramme de flux a bien été réalisé, mais il n'est pas aussi complet et détaillé que le modèle PRISMA.

f) Evaluation critique de la qualité des études

Une fois que les études ont été sélectionnées, il convient d'évaluer la qualité de ces études notamment en vérifiant l'absence de biais et en approuvant leur validité interne et externe. En effet, si ces problèmes ne sont pas détectés, les interprétations seront erronées et les conclusions de la revue faussées.

De très nombreux outils existent. Le choix dépend du type d'étude. Ces outils peuvent être soit des listes de contrôle (qui demandent de vérifier un certain nombre de points par des questions, sans donner de valeurs individuelles pour chaque point ni de note globale à l'étude) ou des échelles de cotation (qui attribue des valeurs individuelles ou scores à chaque point et réalisent une sommation pour donner une note globale à l'étude). Certains outils ne sont adaptés qu'à un certain type d'étude (par exemple, l'échelle de Jadad ne permet de noter que les essais contrôlés randomisés).

i. Exemple de liste de contrôle, la checklist CASP

CASP (Critical Assessment Skills program) est un programme qui a vu le jour en 1993 afin de promouvoir la nécessité de se baser sur des preuves dans la pratique de la médecine avant de se concentrer sur l'importance des revues systématiques et sur les caractéristiques d'une revue systématique à haut niveau de preuve. Aujourd'hui, le programme a des branches partout dans le monde et a permis de former des dizaines de millier de personnes à comment évaluer de façon critique les données scientifiques.

L'avantage de ce programme est qu'il possède une liste de contrôle pour chaque type d'étude différent (liste pour les essais cliniques contrôlés randomisés, pour les études qualitatives ou les études de cohortes et autre).

a. Liste de contrôle CASP pour les essais cliniques contrôlés randomisés

Cette liste comporte 11 questions réparties en 4 sections : A chaque question ou sous question, il faut répondre par « oui », « non » ou « impossible à dire ». A la fin de cette liste, une place est réservée pour résumer les principaux points forts et points faibles de l'étude analysée. (147)

Section 1 : Le design de l'étude est-il valide pour un essai clinique contrôlé randomisé ?

1. L'étude aborde-t-elle une question de recherche précise ?

Pour répondre à cette question, il faut se demander si l'étude a été conçue pour évaluer les résultats d'un traitement et si la question de recherche s'est concentrée sur un type de population, de traitement, quel a été le comparateur choisi et quels résultats ont été mesurés.

2. L'assignement des participants à l'étude a-t-il été randomisé ?

Il faut ici se demander comment la randomisation a été effectuée, si la méthode utilisée a permis d'éliminer les biais systématiques et si l'allocation des différents participants étaient ou non cachés aux investigateurs de l'étude.

3. Tous les participants qui ont participé à l'étude ont-ils été pris en compte dans sa conclusion ?

Il faut ici prendre en compte s'il y a eu des sujets perdus de vue ou des exclusions après la randomisation et si les participants ont été analysés dans le groupe auquel ils avaient été assignés (analyse selon l'intention de traiter).

Section 2 : L'étude est-elle valable sur le plan méthodologique ?

4. 3 sous questions :

a. Les participants étaient-ils aveugles au traitement qu'ils ont reçu ?

b. Les chercheurs étaient-ils aveugles au traitement qu'ils ont donné aux participants ?

c. Les personnes analysant les résultats étaient-ils aussi aveugles ?

5. Les différents groupes étaient-ils comparables au début de l'étude ?

Il faut ici se demander si les caractéristiques de base (âge, sexe, poids etc.) de chaque groupe ont été énoncés et s'il y a des différences entre les groupes qui pourraient affecter les résultats ?

6. En dehors du traitement évalué, est-ce que les groupes ont reçu le même niveau de soin ?

Le protocole de l'étude était-il clairement défini et si d'autres traitement ont été administrés, étaient-ils comparables entre les groupes ? Les intervalles de suivi étaient-ils les mêmes pour chaque groupe ?

Section 3 : Quels sont les résultats ?

7. Les effets observés du traitement ont-ils été décrits de manière compréhensive ?

Il faut regarder s'il y a eu un calcul de puissance de l'étude, si les effets relatifs et absolus ont été calculés lorsque l'effet étudié était binaire (ex mort ou vivant), si les résultats ont été présentés pour chaque effet étudié dans chaque groupe et à chaque intervalle de suivi ? Les sources de biais ont-elles été identifiées ? Quels tests statistiques ont été utilisés et les valeurs de p ont-elles été indiquées ?

8. La précision de l'estimation de l'effet du traitement est-il décrit ?

Des intervalles de confiance sont-ils présentés ?

Section 4 : Les résultats aideront ils le praticien à son échelle ?

9. Les bénéfices du traitement prévalent ils sur les effets indésirables et le cout du traitement ?

Quelle est la taille du groupe traité ? Les effets secondaires ont-ils étaient rapportés pour chaque effet ? Une analyse bénéfice risque a-t-elle été faite ?

10. Les résultats obtenus sont-ils applicables à notre population d'intérêt ?

Les participants de l'étude sont-ils similaires aux personnes sous nos soins ? Y a-t-il des effets non étudiés qui auraient pu être intéressants ? Y a-t-il des limitations dans l'étude qui influencent notre décision ?

11. Le traitement testé présente-il un intérêt pour les personnes sous nos soins par rapports aux traitements déjà existants ?

Pour nous permettre de comparer cette grille de lecture à la nôtre, le tableau de notation des études concernant la MVD réalisé dans la partie 2 a été repris en remplaçant les critères par ceux de cette liste de contrôle et seuls les essais cliniques ont été notés. La notation est résumée dans le tableau 11.

Tableau xi : Evaluation des essais cliniques contrôlés randomisés portant sur la MVD à partir de la grille de contrôle CASP

	SECTION 1			SECTION 2					SECTION 3		SECTION 4		
				Question 4									
Titre, auteur et année	L'étude aborde-t-elle une question de recherche précise ?	L'assignement des participants à l'étude a-t-il été randomisé ?	Tous les participants qui ont participé à l'étude ont-ils été pris en compte dans sa conclusion ?	Les participants étaient-ils aveugles au traitement qu'ils ont reçu ?	Les chercheurs étaient-ils aveugles au traitement qu'ils ont donné aux participants ?	Les personnes analysant les résultats étaient-ils aussi aveugles ?	Les différents groupes étaient ils comparables au début de l'étude ?	En dehors du traitement évalué, est-ce que les groupes ont reçu le même niveau de soin ?	Les effets observés du traitement ont-ils été décrits de manière compréhensive ?	La precision de l'estimation de l'effet du traitement est il décrit ?	Les bénéfices du traitement prévalent ils sur les effets indésirables et le cout du traitement ?	Les résultats obtenus sont-ils applicables à notre population d'intérêt ?	Le traitement testé présente il un intérêt pour les chiens sous nos soins par rapports aux traitements déjà existants ?
Efficacy of Enalapril for Prevention of Congestive Heart Failure in Dogs with Myxomatous Valve Disease and Asymptomatic Mitral Regurgitation	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non car faible représentativité de la population	Non
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	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	impossible à dire

DELay of appearance of sYmptoms of canine degenerative mitral valve disease treated with spironolactone and benazepril: The DELAY study	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non
Neurohormonal and Circulatory Effects of short-Term Treatment with Enalapril and Quinapril in Dogs with Asymptomatic Mitral Regurgitation	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non car pas de calcul de puissance et perte de nombreux sujets dans le groupe B	Oui	Impossible à dire	Non	Non

Clinical evaluation of enalapril maleate and furosemide usage in dogs with degenerative myxomatous mitral valve, chf functional class Ib1	Oui	Impossible à dire	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Impossible à dire	Non car faible représentativité de la population	Impossible à dire
Decreased sympathetic tone after short-term treatment with enalapril in dogs with mild chronic mitral valve disease	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Impossible à dire	Non car faible représentativité de la population	Impossible à dire

b. *Liste de contrôle CASP pour les études observationnelles*

Pour les études non randomisées, prospectives et rétrospectives, le groupe CASP a également développé une liste de contrôle, qui fonctionne exactement de la même manière que la liste de contrôle des RCT, mais avec des questions et donc des critères d'évaluation différents. Elle comporte 12 questions réparties en 3 sections. (148)

Section 1 : Les résultats de l'étude sont-ils valides ?

1. L'étude aborde-t-elle une question précise et clairement établie ?

Pour répondre à cette question, il faut se concentrer sur la population étudiée et se demander si l'effet étudié est clairement établi.

2. La cohorte a-t-elle été sélectionnée de manière acceptable ?

Il faut ici s'intéresser aux biais de sélection qui pourraient compromettre la généralisation des résultats. La cohorte est-elle représentative d'une population définie ? A-t-elle quelque chose de spécial ? Tous les individus inclus auraient ils dû l'être?

Si les réponses apportées à ces 2 premières questions sont oui, l'étude vaut la peine de continuer la grille de lecture sinon, il ne sert à rien d'aller plus loin.

3. L'exposition a-t-elle été mesurée précisément ?

Il faut s'intéresser aux biais de mesure ou de classification. Les mesures effectuées sont-elles objectives ou subjectives ? Les sujets assignés au groupe de traitement l'ont-ils tous été en utilisant la même procédure ?

4. Les effets étudiés ont-ils été mesuré précisément pour minimiser les biais ?

Là encore, il faut regarder les biais de mesure et de classification. Les méthodes de mesure sont-elles similaires entre les groupes et fiables. Les sujets et les personnes analysant les résultats sont-ils aveugles au traitement ?

5a. Les auteurs ont-ils identifié tous les facteurs de confusion ?

5b. Les facteurs de confusion ont-ils été pris en compte dans l'analyse et le design de l'étude

6a. Le suivi des sujets a-t-il été assez complet ?

6b. Le suivi des sujets a-t-il été assez long ?

L'étude a-t-elle était assez longue pour révéler tous les effets du traitement ? Les sujets perdus de vue ont pu avoir des résultats différents que ceux restants pour l'analyse des résultats

Section 2 : Quels sont les résultats ?

7. Quels sont les résultats de cette étude ?

Une question qui ne peut pas être répondue par « oui » ou par « non » mais qui demande une analyse des résultats. Il faut s'intéresser à plusieurs choses : Quels sont les résultats nets ? Ont-ils décrit les proportions entre les individus exposés et non exposés ? Ont-ils décrit les risques relatifs et absolus ?

8. Les résultats sont-ils précis ?

Il faut ici s'intéresser à la taille de l'intervalle de confiance s'il est mentionné

9. Peut-on objectivement avoir confiance en ces résultats ?

Si l'effet est très important, il est difficile de l'ignorer. Y a-t-il des biais ou des facteurs de confusion important ? Le design et les méthodes de l'étude sont-ils défectueux au point de ne pas pouvoir avoir confiance dans les résultats ?

Section 3 : Les résultats aideront ils le praticien à son échelle ?

10. Les résultats peuvent ils s'appliquer à la population qui nous intéresse ?

Une étude de cohorte était-elle une méthode appropriée pour répondre à la question ? La population étudiée est-elle différente de celle qui nous intéresse ? Peut-on quantifier les bénéfices et effets indésirables ?

11. Les résultats de l'étude sont-elles en adéquation avec les autres preuves disponibles ?

12. Cette étude implique-t-elle de devoir considérer des changements dans la pratique courante ?

Pour nous permettre de comparer cette grille de lecture à la nôtre, le tableau de notation des études concernant la MVD réalisé dans la partie 2 a été repris en remplaçant les critères par ceux de cette liste de contrôle et seules les études observationnelles ont été notées. La notation est résumée dans le tableau 12.

Tableau xii : Attribution d'une note aux études observationnelles portant sur la MVD à partir de la liste de contrôle CASP

	SECTION 1								SECTION 2			SECTION 3		
					Question 5		Question 6							
Titre, auteur et année	L'étude aborde-t-elle une question précise et clairement établie ?	La cohorte a-t-elle été sélectionnée de manière acceptable ?	L'exposition a-t-elle été mesurée précisément ?	Les effets étudiés ont-ils été mesurés précisément pour minimiser les biais ?	Les auteurs ont-ils identifié tous les facteurs de confusion ?	Les facteurs de confusion ont-ils été pris en compte dans l'analyse et le design de l'étude	Le suivi des sujets a-t-il été assez complet ?	Le suivi des sujets a-t-il été assez long ?	Quels sont les résultats de cette étude ?	Les résultats sont ils précis ?	Peut-on objectivement avoir confiance en ces résultats ?	Les résultats peuvent ils s'appliquer à la population qui nous intéresse ?	Les résultats de l'étude sont-ils en adéquation avec les autres preuves disponibles ?	Cette étude implique-t-elle de devoir considérer des changements dans la pratique courante ?
Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor alacepril in dogs with mitral valve disease	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Dans 55,6% de la population, la toux a disparu ou diminué après le traitement mais aucun groupe non exposé pour pouvoir calculer des risques relatifs	Aucun intervalle de confiance concernant la disparition de la toux qui est le principal effet étudié ici	Non	Non	Oui d'autres études ont montré une diminution de la toux après un traitement aux IECA	Non
Effect of Benazepril on Survival and Cardiac Events in Dogs with Asymptomatic Mitral Valve Disease: A Retrospective Study of 141 Cases	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Le bénazépril diminue le risque de mourir de la maladie cardiaque et augmente le temps pour arriver à la décompensation, il a donc un effet bénéfique	Non, les intervalles de confiance sont très larges	Impossible à dire	Oui	Non, première étude à montrer un effet bénéfique du bénazepril en phase compensée	Oui

c. *Points positifs et négatifs de la liste de contrôle CASP*

Plusieurs points négatifs se dégagent de cette liste de contrôle :

- La nature des résultats (présence d'un effet ou non) est prise en compte dans l'évaluation de la qualité d'une étude, ce qui n'est pas compatible avec l'élaboration d'une revue systématique qui se doit de considérer avec autant d'importance les études démontrant un effet du traitement et celles n'en montrant pas ou ne montrant pas de différences significatives. Par exemple l'étude « Efficacy of Enalapril for Prevention of Congestive Heart Failure in Dogs with Myxomatous Valve Disease and Asymptomatic Mitral Regurgitation" se voit être dépréciée par la section 4 car ses conclusions sont que le traitement avec l'Enalapril n'a pas d'effet pour retarder la survenue de la décompensation.

- Les sous questions qui aident à répondre aux questions principales de la liste de contrôle amènent très souvent voire systématiquement à une hésitation. Par exemple, lorsque le protocole de randomisation n'est pas détaillé mais qu'il est spécifié dans le design de l'étude qu'une randomisation a été effectuée (question 2), les sous questions perturbent l'évaluateur. Que faut-il considérer ? Doit-on répondre non à cette question si l'étude ne fait que mentionner la randomisation mais ne détaille pas le protocole ? Le choix a été fait de répondre oui à cette question en privilégiant la question principale. De même pour la question 7, à savoir « les effets observés du traitement ont-ils été décrits de manière compréhensive ? » les sous questions sont très nombreuses et la réponse à certaines peut être oui tandis que la réponse à d'autres est non. Face à ce cas de figure qui a été systématique pour les études analysées, quelle décision prendre ? A partir de quand considère-t-on que la réponse globale est « oui » ou « non » ? Là encore, la subjectivité est importante.

- La solution « impossible à dire » n'est pas vraiment un critère de notation mais plutôt une solution « refuge » lorsqu'il est très difficile de répondre à une question. Par exemple, pour l'étude " Effect of Benazepril on Survival and Cardiac Events in Dogs with Asymptomatic Mitral Valve Disease: A Retrospective Study of 141 Cas", la question « peut-on objectivement avoir confiance en ces résultats » est délicate puisque les sous questions nous indiquent de déterminer s'il y a ou non des facteurs de confusion. Or, c'est toujours le cas pour une étude rétrospective. Ainsi, à moins de répondre « impossible à dire » notre réponse n'aura rien d'objectif, bien au contraire il s'agira d'un choix subjectif où l'on aura choisi soit de faire prévaloir la bonne conception de l'étude soit de mettre en avant les limites de ce type d'étude (rétrospective ici).

- Cette liste de contrôle ne permet pas d'attester avec précision de la qualité d'une étude puisqu'il s'agit juste d'une série de points où l'on peut répondre par oui ou non. Il est difficile donc de comparer les études entre elles surtout lorsqu'elles sont relativement proche dans leur conception globale. De plus, comment qualifier une étude de « bonne » ou de « mauvaise » qualité à partir de cette liste ? Là encore c'est très subjectif. Aucune valeur seuil n'est fixée. On pourrait par exemple dire : « s'il y a moins de 6 critères l'étude est de mauvaise qualité ».

- Pour la liste de contrôle des études observationnelles, les questions sont très adaptées aux études étudiant des facteurs de risque (on rappelle que les études de cohortes rétrospectives sont très adaptées à l'étude des facteurs de risque) et peu aux études analysant l'effet d'un traitement ce qui a nécessité d'adapter certaines questions et rendu la réponse à certaines très compliquée.

- Même si cet outil permet de noter tous les types d'étude, elle ne permet pas de comparer une étude rétrospective et un essai clinique car les critères utilisés ne sont pas les mêmes. Cela fait bien sûr du sens car ces 2 types d'étude sont très différents dans leur conception. Cependant, on peut noter que dans notre cas, certaines études observationnelles apportent des éléments de réponse au moins aussi probant que certains essais cliniques. Or, il est impossible de le voir avec cette liste de contrôle.

Des points positifs peuvent cependant être notés :

- Cette liste est applicable à n'importe quelle question de recherche.
- Il existe une liste de contrôle pour chaque type d'étude donc cet outil est utilisable avec n'importe quel type d'étude.
- Cet outil a été testé sur de nombreuses études et a été validé statistiquement.
- Les réponses à apporter (oui, non ou impossible à dire) sont limitées ce qui facilite son utilisation.

En conclusion, on peut dire que cet outil est utile pour attester de la qualité et de l'utilité d'une étude ponctuellement, mais ne permet pas de comparer les études entre elles et présente de nombreuses limites pour être utilisé dans le cadre d'une revue systématique. De nombreuses autres listes de contrôle existent. Elles présentent leur spécificité mais sont globalement construites avec des principes similaires. L'une d'entre elle, très utilisée, est la liste de contrôle du groupe CONSORT, qui comprend 25 questions afin d'attester de la qualité des essais cliniques. Cependant, cette liste comporte beaucoup des inconvénients de la grille CASP.

ii. Exemple d'échelle de cotation, le score de Jadad ou score de qualité d'Oxford

Cet outil ne permet de noter que les essais cliniques. Les études sont notées selon la présence ou non de 3 points méthodologiques clefs que sont la randomisation, l'aveuglement et s'il y a ou non une description des retraits après la randomisation notamment concernant les sujets ayant quitté l'étude. Pour chaque réponse « oui », un point est accordé. Pour chaque réponse « non » aucun point est accordé. Les 3 questions évaluant les critères clefs sont :

<u>1. L'étude est-elle décrite comme randomisée ? (Cela inclut l'emploi des mots "randomly", "random" et "randomization")</u>

Si la réponse à cette première question est « oui », une autre question est posée et permet alors d'ajouter ou de retirer un point selon que la méthode qui a généré la randomisation est décrite ou non. Si elle est non décrite, il n'y a pas d'influence sur le score. En revanche, si elle est décrite, il faut se demander si elle est appropriée (générée par ordinateur par exemple) ou non. Si la réponse est « oui » on ajoute un point, si la méthode est inappropriée (sujets répartis selon la date de naissance, alternativement ou selon l'ordre d'arrivée par exemple) un point est retiré.

<u>2. L'étude est-elle décrite comme étant en « double aveugle » ?</u>

Si la réponse est oui à cette 2e question, une autre question se pose et permet alors d'ajouter ou de retirer un point selon que la méthode qui a généré le double aveuglement est décrite ou non. Si la méthode est non décrite, il n'y a pas d'influence sur le score. En revanche, si elle est décrite, il faut se demander si elle est appropriée (placebo non identifiable). Si la réponse est « oui » on ajoute un point,

si la méthode n'est pas décrite ou inappropriée (placebo identifiable ou non strictement identique au traitement étudié) un point est retiré.

3. Y-a-t-il une description des abandons et des sujets retirés de l'étude ?

Au final, les études obtiennent une note comprise entre 0 et 5. Elles sont considérées comme étant de haute qualité si le score est >= 3 et de basse qualité sinon. (149) (150) (151) et (152)

Les essais cliniques ont été notés en utilisant ce score, les notes sont résumées dans le tableau 1

Tableau xiii : Attribution d'une note selon le score de JADAD aux essais cliniques portant sur la MVD

Titre, auteur et année	L'étude est elle décrite comme étant randomisée?	L'étude est elle décrite comme étant en double aveugle?	Y a-t-il une description des abandons et des sujets retirés de l'étude?	Si la réponse est oui à la question 1 : La méthode qui a généré la randomisation est-elle décrite et si oui est-elle appropriée ?	Si la réponse est oui à la question 2 : La méthode qui a généré le double aveuglement est-elle décrite et si oui est-elle appropriée?	Score final allant de 0 à 5	Qualité générale de l'étude
Efficacy of Enalapril for Prevention of Congestive Heart Failure in Dogs with Myxomatous Valve Disease and Asymptomatic Mitral Regurgitation	Oui	Oui	Oui	Non décrit	Non décrit	3	Haute qualité
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	Oui	Oui	Oui	Non décrit	Non décrit	3	Haute qualité
DELay of appearance of sYmptoms of canine degenerative mitral valve disease treated with spironolactone and benazepril: The DELAY study	Oui	Non, simple aveugle	Oui	Méthode appropriée car randomisation réalisée par ordinateur		3	Haute qualité

Neurohormonal and Circulatory Effects of short-Term Treatment with Enalapril and Quinapril in Dogs with Asymptomatic Mitral Regurgitation	Oui	Oui	Oui	Non décrit	Non décrit	3	Haute qualité
Clinical evaluation of enalapril maleate and furosemide usage in dogs with degenerative myxomatous mitral valve, chf functional class Ib1	Oui	Non	Non	Méthode inappropriée car randomisation selon l'ordre d'arrivée à la clinique		0	Faible qualité
Decreased sympathetic tone after short-term treatment with enalapril in dogs with mild chronic mitral valve disease	Non	Non	Non			0	Faible qualité

a. *Points positifs et négatifs de l'échelle Jadad*

Cette échelle de cotation comporte de nombreux points négatifs :

- Cet outil ne permet que de noter les essais cliniques et pas les études observationnelles.
- L'élaboration du score se fonde uniquement sur la manière dont est conçue l'étude et sur un nombre de critères trop limité. Imaginons 2 essais cliniques contrôlés randomisés en double aveugle et décrivant la perte des sujets, avec une description des méthodes utilisées pour la randomisation et l'aveuglement, ces méthodes étant de plus appropriées conformément à l'énoncé de Jadad. Imaginons que l'une des études étudie l'effet d'un IECA associé à une autre molécule sur la disparition de la toux tandis que l'autre étudie l'effet d'un IECA seul sur le délai d'apparition de l'insuffisance cardiaque congestive. On comprend tout de suite que l'étude 2 est la plus pertinente pour répondre à notre question. Or, ces 2 études obtiennent la note de 5 selon l'échelle de Jadad elles sont donc de très bonne qualité et seront considérées comme équivalentes. Or dans le cadre précis de notre question, ces 2 études ne sont pas équivalentes.
- Il est difficile de comparer 2 études de qualité similaire avec cet outil. Par exemple, dans notre cas, toutes les études de haute qualité obtiennent la note de 3 tandis que toutes les études de basse qualité obtiennent la note de 0.

Les points positifs suivants doivent cependant être relevés :

- Cet outil est très facile et rapide à utiliser, il ne faut pas plus de 10 minutes pour attribuer un score à une étude.
- Cet outil permet de déterminer si une étude est de « haute » ou « faible » qualité avec un critère totalement objectif : si le score est >= 3 l'étude est de haute qualité, sinon elle est de faible qualité.
- Cet outil est applicable à n'importe quelle question de recherche et pour tout essai clinique.
- Cet outil a été testé sur de nombreuses études et a été validé statistiquement.

iii. Un outil validé pour les revues systématiques, le Risk of bias (RoB) tool de la collaboration Cochrane

La collaboration cochrane a créé un outil spécialement dédié à l'évaluation des essais cliniques pour la rédaction de revues systématiques. Cet outil nommé « cochrane risk of biais (RoB) tool » comprendre « l'outil cochrane pour évaluer le risque de biais » a vu le jour en 2008 avant qu'une nouvelle version soit établie en 2019 sous le nom de ROB 2. Cet outil a été établi sur quelques principes différents :

- L'outil se focalise sur un seul concept : le risque de biais. Il ne prend pas en compte d'autres concepts tel que la précision ou la validité externe.
- L'outil est construit selon une approche « par catégorie » ou les utilisateurs évaluent le risque de biais pour chacune d'entre elle à l'aide de différentes questions auxquelles ils répondent par « oui » « probablement oui », « non », « probablement non » ou « pas d'information ». Ces catégories sont au nombre de 7. Il y a le protocole de randomisation et d'allocation des participants aux différents groupes, le masquage de l'allocation, l'aveuglement des participants et des chercheurs, des données finales incomplètes, la sélectivité des résultats rapportés et les autres sources de biais.

- Les catégories ont été sélectionné pour mettre en évidence les mécanismes qui peuvent entrainer l'introduction de biais.
- L'utilisation de cet outil comprend quand même une part de subjectif et ainsi toute décision doit être notée et justifiée pour être le plus transparent possible.

Pour chaque catégorie, il y a un algorithme qui permet, en fonction des réponses aux différentes questions de la catégorie, de déterminer si le risque de biais pour la catégorie en question est « faible », « élevé » ou « incertain/préoccupant ». Il n'y a pas de système de score dans cet outil (153). Un exemple concernant la méthode de randomisation apparait dans la figure 49.

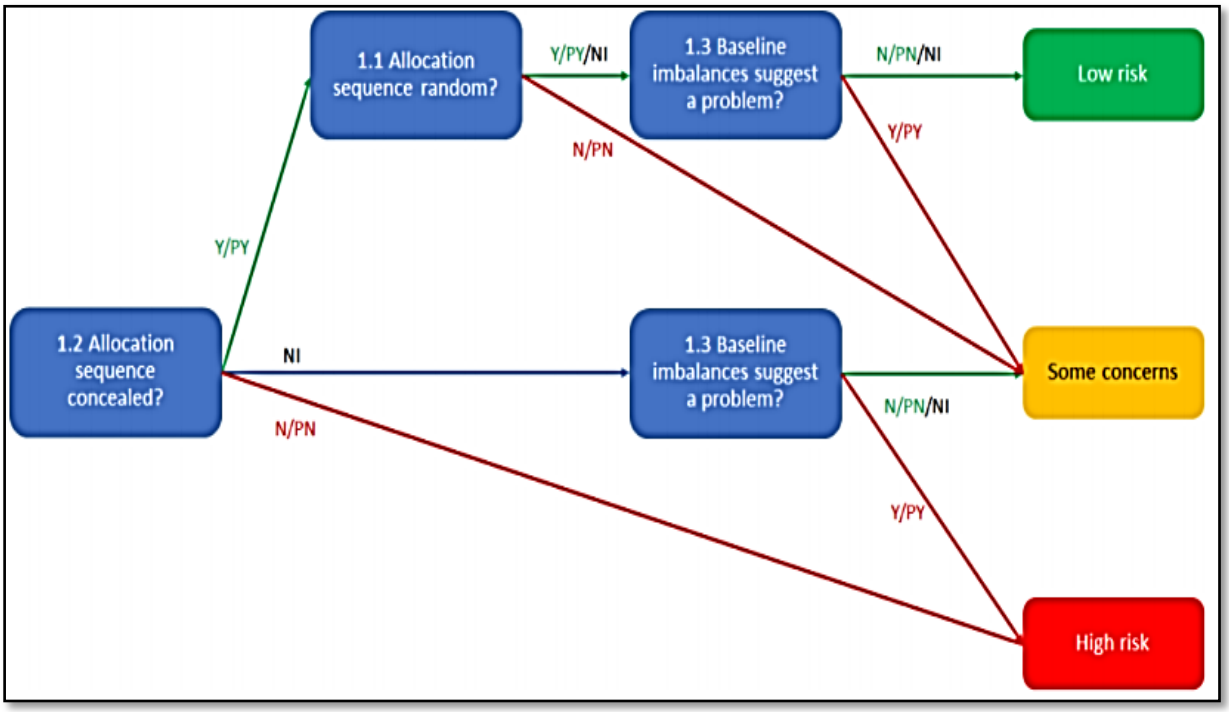


Figure 49 : Exemple d'algorithme pour l'évaluation du risque de biais concernant la méthode de randomisation (154). Y = Yes; PY = Probably Yes; NI = No information; N = No; PN = Probably No.(154)

Ensuite, une évaluation générale du risque de biais de l'étude est déterminée en utilisant les réponses aux différents algorithmes. Si toutes les catégories ont un risque de biais jugé faible, alors le risque de biais général est jugé faible. S'il y a au moins une catégorie ou le risque est incertain mais qu'aucune catégorie ne comporte un risque élevé, alors le risque de biais général est jugé préoccupant. S'il y a au moins une catégorie ou le risque est élevé ou de nombreuses catégories où le risque est incertain, alors le risque de biais général est jugé comme élevé.

iv. Retour sur notre méthode de notation

La grille de notation utilisée dans la partie 2 a été conçue de façon à attester de la qualité des études. En comparant l'application de cette grille avec d'autres listes de contrôle ou échelles de cotation déjà existantes, cela a permis de dégager les points forts et faibles de cet outil.

a. Points négatifs

Cette grille de notation a été construite subjectivement avec les critères qui nous semblaient pertinents pour répondre à la question à partir à la fois de nos connaissances sur la médecine factuelle et sur les maladies étudiées. La sélection de chaque critère et l'attribution d'une note donnée pour chacun d'entre eux ont été justifiées mais cela reste subjectif. Cette grille a de plus été élaborée après avoir pris connaissance de tous les articles. Nous pouvons alors craindre que la conception de la grille ait été influencée par les études elles-mêmes et que des études différentes auraient conduit à une grille différente.

Comme cette grille de notation a été construite pour répondre à une question précise, il n'est pas possible de l'utiliser dans un autre contexte ou pour une autre question clinique. On peut d'ailleurs noter que, même si les grilles sont très similaires pour les 2 maladies étudiées, il existe des différences, notamment en ce qui concerne les méthodes de diagnostic de la maladie

Cette grille de notation compare beaucoup de concepts différents : validité externe, risque de biais, design de l'étude, précision, pertinence par rapport à la question posée ce qui est à l'opposé de l'outil RoB 2 proposé par la fondation Cochrane et qui se concentre uniquement sur les risques de biais

Cette grille de notation n'est pas toujours facile à utiliser, il faut en prendre connaissance et s'imprégner du fonctionnement des différents algorithmes permettant d'aboutir à une note ce qui peut prendre pas mal de temps. En revanche, une fois que l'on maitrise les algorithmes et que l'on sait où chercher dans les études, cela va assez vite

Certains critères sont assez peu pertinents et discriminants. On pense notamment au critère concernant l'utilisation des statistiques, on remarque d'ailleurs que chaque étude a obtenu la note de A à ce critère, ce qui vient du fait que l'on ne compare pas les différentes méthodes statistiques utilisées. Il aurait été intéressant de construire un critère permettant de discriminer les différentes méthodes statistiques utilisées en fonction du type de résultat.

Le plus gros point négatif, spécialement lorsqu'on compare cette grille aux autres outils, est qu'elle n'a pas été testée sur plusieurs articles et par différents évaluateurs pour pouvoir attester statistiquement de sa fiabilité et de sa répétabilité.

b. Points positifs

Cet outil permet de comparer des études expérimentales et observationnelles entre elles ce qui est rarement le cas des listes de contrôles ou des échelles de cotation. Ce point peut paraitre incohérent puisque la procédure de ces 2 types d'étude est très différente et que les études expérimentales apportent, de par leur conception, un niveau de preuve normalement plus élevé pour étudier l'effet d'un traitement. Cependant, on remarque que, dans le cadre spécifique de notre question, une étude rétrospective peut apporter des éléments de réponse intéressants et ce même si la fiabilité des résultats peut être remise en cause de par le fait qu'il s'agisse d'une étude observationnelle. Une telle étude très bien conçue et évaluant les bons paramètres peut se révéler plus intéressante qu'une étude expérimentale moyennement conçue et n'évaluant pas les bons paramètres. (Pouchelon et al versus Franco et al).

Cette grille de notation comporte beaucoup de critères avec souvent 5 notes possibles. Ainsi, elle permet de bien discriminer les études entre elles. On est par exemple capable, dans notre cas, de faire un classement des études car aucune n'a la même note, ce qui révèle une discrimination beaucoup plus fine qu'avec d'autres échelles.

L'autre avantage de cet outil est qu'il se comporte à la fois comme une échelle de cotation (note attribuée) mais peut aussi se comporter de manière moins absolue, un peu à la manière de l'outil ROB 2. En effet, en s'intéressant simplement aux notes qualitatives apportées à chaque critère (A,B) et en enlevant les 2 dernières colonnes du tableau, on obtient alors un outil se comportant comme une liste de contrôle se rapprochant de l'outil ROB 2.

Un autre point positif de cet outil est qu'on peut tout à fait imaginer rajouter des lignes au tableau si jamais d'autres études sur le sujet sortent. On pourrait alors rapidement noter ces nouvelles études et les comparer à celles déjà existantes assez rapidement.

v. Conclusion sur les outils de notation

Il est intéressant de noter que les meilleures études, quelles que soient la grille ou la méthode de notation utilisées sont toutes les mêmes ce qui est rassurant, notamment pour valider la grille de notation que nous avons conçu. Bien sûr, le faible nombre d'études ne permet pas de conclure que ces outils sont équivalents et on peut très bien imaginer qu'il y aurait des différences avec un plus grand nombre d'étude ou avec un évaluateur différent. L'outil RoB 2 a d'ailleurs vu le jour car les membres de la collaboration Cochrane ont constaté que l'outil utilisé pour attester de la qualité des études influait sur les résultats et les conclusions des revues systématiques (153)

Tous les systèmes de notation comportent une part de subjectivité importante. Il n'existe pas d'outil parfaitement objectif, et l'esprit critique de l'évaluateur doit toujours être utilisé, quel que soit l'outil qu'il utilise. De plus, dans tous les outils, la notation dépend en grande partie de ce qui est écrit dans le rapport. Il faut ainsi faire confiance aux auteurs car il n'y a aucun moyen pour vérifier que ce qu'ils ont écrit a été correctement appliqué. Par exemple, lorsque les auteurs mentionnent l'aveuglement des participants et détaillent le protocole utilisé, il n'y a pas d'autre solution que de considérer que cela s'est effectivement passé comme il est écrit dans le rapport, car nous n'étions pas là pour vérifier la mise en œuvre dudit protocole.

Un dernier point qu'il est important de soulever concernant les outils de notation et plus particulièrement celui que nous avons construit, concerne l'objectif de ces outils. En effet, nous avons vu que notre outil permettait une discrimination fine entre les études, aucune n'ayant reçu la même note. Cependant, il faut bien noter que cela n'a que peu d'intérêt dans le cadre de la conception d'une revue systématique. En effet, on cherche simplement à identifier les études de bonne et de moins bonne qualité de manière à en tenir compte dans l'analyse des résultats. Dans la démarche d'une revue systématique, un « poids » est attribué à chaque étude en fonction de son niveau de qualité et il est ensuite possible soit d'exclure les études présentant le moins bon niveau soit de pondérer leur influence dans l'expression des résultats et des conclusions. En général, il est préférable d'éviter d'exclure des études lorsqu'il n'y en a pas beaucoup.

g) Extraction des données

C'est l'étape au cours de laquelle est réalisée la collecte et la retranscription des données des études incluses pour répondre aux questions clefs de recherche. Il s'agira de décrire les études incluses dans la revue et d'en faire l'analyse et la synthèse. La méthode d'extraction des données fait la plupart du temps appel à un formulaire de collecte de données qui permet de standardiser cette étape. Il existe des formulaires types (comme le Cochrane data collection form for intervention review) qui doivent cependant être testés afin de vérifier qu'ils sont adaptés aux objectifs de la revue.

h) Synthèse et analyse des données

Les objectifs de cette étape sont de résumer les résultats de chaque étude incluse dans la revue pour chaque question clef de recherche.

Dans tous les cas, il faut effectuer une synthèse narrative des études et ce quel que soit le type d'études ou de données. Les informations extraites des études (caractéristiques cliniques et méthodologiques des études, tendances observées selon l'ensemble des études, pertinence et robustesse des résultats) sont résumées dans des tableaux de synthèse accompagnés d'un texte mettant en lumière les éléments principaux se dégageant des différentes études.

Ensuite, plusieurs méthodes de synthèse sont possibles, et elles doivent avoir été spécifiées dans le protocole de la revue. On distingue les synthèses quantitatives, semi quantitatives ou descriptives, on ne détaillera ici que la méthode d'une synthèse quantitative.

Il s'agit de réaliser une combinaison statistique des résultats pour une même mesure d'au moins 2 études ou bien de réaliser des « statistiques de statistiques » afin de ne retenir qu'un résultat « moyen » concernant la mesure étudiée. On parle alors de méta analyse. Cette méthode n'est possible que pour des études relativement homogènes sur le plan clinique et méthodologique et présentant des résultats de nature quantitative. Une méta analyse demande un niveau élevé dans le domaine des statistiques. Ainsi nous ne rentrerons pas ici dans les détails de sa réalisation. Les résultats d'un tel travail sont la plupart du temps présentés sous la forme d'un « forest plot », qui est un graphique comportant une ligne verticale correspondant à une absence d'effet et autant de lignes horizontales qu'il y a d'études. L'effet (du traitement par exemple) estimé de chaque étude est alors représenté par un rectangle associé à un trait horizontal représentant l'intervalle de confiance de cet effet. Si ce trait coupe la ligne verticale, on peut considérer que l'effet estimé du traitement pour l'étude considéré est non significatif. L'aire de chaque rectangle est proportionnelle au poids de l'étude dans l'analyse statistique, dépendant notamment de la taille de la population ou de sa qualité. Finalement, un losange représente l'effet commun, la « conclusion » de la méta analyse concernant l'effet étudié. De la même manière que précédemment, si ce losange croise la ligne verticale, alors la conclusion est que l'effet n'est pas significatif.

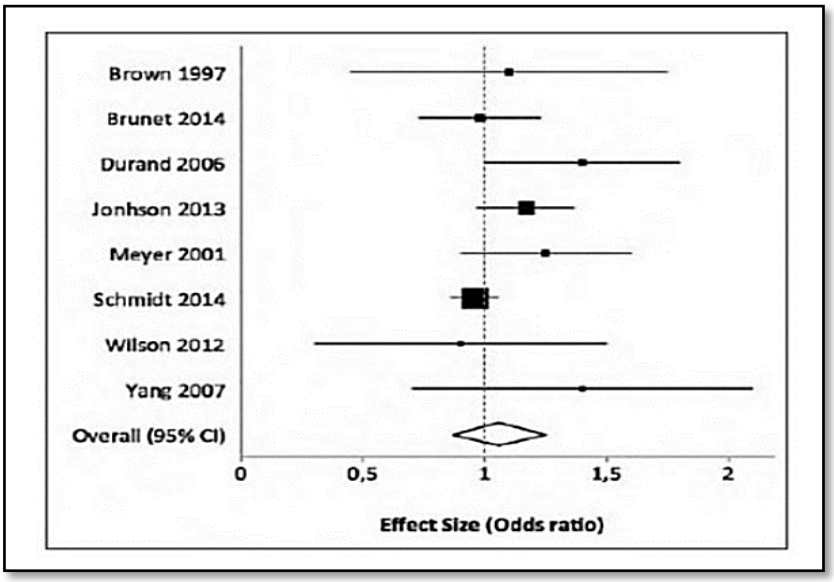


Figure 50 : Exemple de Forest Plot fictif ne montrant pas d'effet significatif de l'intervention étudiée ici (146)

Dans le cadre de notre travail, une simple ébauche de synthèse narrative a été effectuée. Elle a permis de dégager les conclusions principales des différentes études. Aucune synthèse quantitative n'a été effectuée ce qui implique que nous ne puissions pas répondre avec rigueur à la question posée initialement. Une méta analyse des 2 études très similaires (études 2 et 4) et par ailleurs ayant obtenu la meilleure note aurait pu être intéressante pour essayer de dégager un effet global. Cependant, les résultats de ces études en termes d'effet de l'Enalapril étant opposés, il y a de fortes chances pour que l'effet global mis en évidence ait été non significatif. L'analyse narrative des études auraient cependant pu être réalisée.

B. ELABORATION DE RECOMMANDATIONS

Les recommandations sont définies comme étant des « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données » (145). Elles sont établies par une équipe pluridisciplinaire.

Les revues systématiques sont à la base de l'élaboration de recommandations puisque ces dernières sont directement tirées des résultats et conclusions de revues systématiques.

Les recommandations sont en général établies avec une « force » donnée qui dépend de nombreux paramètres. Par exemple, pour l'utilisation d'un traitement dans le cadre d'une maladie, la force de la recommandation dépendra de l'importance de l'effet du traitement, du nombre et de la gravité des effets secondaires constatés, des contraintes inhérentes au traitement ainsi que le cout de celui-ci.

Si un traitement a montré un effet important et constant dans de nombreux essais cliniques randomisés de haute qualité avec très peu d'effets secondaires, d'inconvénients et à un coût faible alors ce traitement doit être proposé à tous les patients sans hésitation. Le niveau de recommandation sera donc fort. A l'inverse, si le bénéfice du traitement a été établi à partir d'études observationnelles de faible qualité avec de nombreux effets secondaires constatés, la recommandation de son utilisation sera faible et devra être le fruit d'une discussion éclairée entre le clinicien et le patient. (155)

Le système GRADE (Grading of Recommandations, Assessment, Development and Evaluations) propose un cadre de travail permettant d'élaborer des recommandations de manière claire et transparente. Cet outil est de plus en plus utilisé dans ce but avec plus de 100 organisations dans le monde utilisant ce système. (156)

La particularité de ce système est qu'il distingue la « force de la recommandation », qui peut être forte ou faible, avec le niveau de preuve de cette recommandation qui peut être élevé, modéré, faible ou très faible et qui dépend de la qualité des études prises en compte pour la recommandation. Ainsi, un niveau de preuve élevé n'est pas forcément associé à une recommandation forte et une recommandation forte peut provenir d'un niveau de preuve faible. Par exemple, des essais cliniques contrôlés randomisés ont permis de montrer que, chez les patients ayant subi un épisode de thrombose veineuse sans élément déclencheur clairement identifié, continuer la warfarine (un anticoagulant) au long terme permettait de réduire les risques de récidiver. Cependant, ce traitement augmente le risque de saignement spontané et peut ainsi gêner le confort de vie de certains patients. Ainsi, la décision sera très dépendante des préférences du patient. Le niveau de recommandation sera donc faible malgré un niveau de preuve élevé.

Le consensus ACVIM 2019 sur la MVD s'est servi d'un système similaire afin d'établir ses recommandations concernant la maladie. Si on s'intéresse à l'utilisation des IECA pour les stades compensés de MVD, le consensus ne recommande pas de mettre en place une thérapeutique pour le stade B1 avec une recommandation forte mais un niveau de preuve très faible. Pour le stade B2,

l'utilisation des IECA est conseillée avec une force de recommandation modérément forte et un niveau de preuve faible.

Ainsi, on voit que le consensus ACVIM rencontre les mêmes limites et apporte les mêmes conclusions que notre travail, à savoir qu'il n'existe pas de preuves suffisantes à l'heure d'aujourd'hui pour pouvoir trancher avec certitude quant au bénéfice d'utiliser ces molécules pour les stades compensés de MVD.

CONCLUSION

La maladie valvulaire dégénérative et la cardiomyopathie dilatée sont les cardiopathies les plus fréquentes du chien. Bien que très différentes, aussi bien en termes d'épidémiologie que d'étiologie, elles ont des répercussions hémodynamiques comparables, à savoir une baisse du débit cardiaque en aval et une surcharge volumique en amont des cavités concernées. Ces changements hémodynamiques sont perçus par l'organisme et un ensemble de mécanismes compensateurs, parmi lesquelles le SRAA, sont mis en place. Ils permettent de compenser les conséquences directes de la cardiopathie en rétablissant le débit cardiaque et en normalisant les pressions en amont des cavités. Cependant, ils sont délétères à long terme et précipitent l'apparition de la phase décompensée, qui coïncide avec l'apparition des signes cliniques. De plus, l'apparition de la décompensation assombrit le pronostic en diminuant nettement la durée de vie des sujet atteints.

C'est ainsi que l'utilisation d'inhibiteurs de ces mécanismes compensateurs dès les stades compensés, tels que les IECA, peuvent apparaitre intéressants pour ralentir la progression de la maladie et retarder la survenue de la décompensation.

L'approche par la médecine factuelle réalisée dans ce travail n'a cependant pas permis de corréler ces suppositions théoriques aux preuves cliniques actuelles. Les différentes études menées sur le sujet sont pour une grande partie d'entre elles d'une qualité insuffisante. De plus, les résultats sont souvent contradictoires, même entre des études au protocole similaire. Cependant, peu d'effets secondaires d'une thérapeutique aux IECA se dégage de l'analyse de ces études et le rapport bénéfice risque semble légèrement pencher en faveur de leur utilisation. Ainsi, la dernière étape de la médecine factuelle doit s'appliquer et la discussion doit s'établir entre le clinicien et le propriétaire, ce dernier devant pouvoir prendre la meilleure décision au vu des données actuelles et de ses préférences. Des essais cliniques contrôlés randomisés de haute qualité devraient être menés dans le futur pour permettre de lever définitivement le voile qui entoure cette question.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ware WA. (2007). *Cardiovascular disease in small animal medicine*. London: Manson Publishing Ltd, 396 p.

2. Sawaya S. (2016). *Le coeur des mammifères domestiques*. Département d'anatomie, Vetagro-sup.

3. Fox PR, Sisson D, Moïse NS. (1999) *Textbook of Canine and Feline Cardiology Principles and Clinical Practice*. 2.ed. Philadelphia: Saunders. 955 p

4. König HE, Aurich C, Liebich H-G, (2014) *Veterinary anatomy of domestic mammals: textbook and colour atlas ; with 53 tables*. 6th, rev.extended ed. Stuttgart New York, NY: Schattauer, 804 p.

5. Lerebours G. (2007) *Le rythme sinusal : Mécanisme et fonction* [en ligne]. Médecine/sciences. 23(6-7): pp 657-62. Disponible sur http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20072367657 [consulté le 10 avril 2020]

6. Abbou DA. Electrophysiologie cardiaque [en ligne]. URL : https://fmed13.weebly.com/uploads/1/0/8/0/108036529/2-_electrophysiologie_cardiaque.pdf [consulté le 5 mai 2020]

7. Augère B, Beaux J-F, Cariou F, Carrère P, Van der Rest C, Dupin J-M, et al. (2014). *Biologie tout-en-un : BCPST 2e année*. Paris : Dunod. 657 p.

8. ROUBIN C. (2011). *Etude rétrospective (1995-2011) de la correction des sténoses pulmonaires chez le chien par valvuloplastie (dilatation par ballonnet) effectuée par l'unité de cardiologie d'alfort et l'imm recherche*. Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine, Créteil, 110 p.

9. Unisciel. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions [en ligne]. URL : https://res-sources.unisciel.fr/physiologie/co/grain2f2a.html [consulté le 10 mai 2020]

10. Louzier.V. (2016). *Le coeur*. Département de physiologie, Vetagro-sup.

11. Goldsmith SR, Gheorghiade M. (2005). Vasopressin Antagonism in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*.; 46(10), pp.1785-91.

12. MOREL B. (2007). *Le systeme renine-angiotensine aldosterone chez le chien sain et le chien insuffisant cardiaque.* Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse, 165 p.

13. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. (2017). Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother*., 94, pp. 317-25.

14. Atlas SA. (2007). The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. *J Manag Care Pharm*.,13(8 Supp B), pp 9-20.

15. Michel J-B. (2004). Système rénine-angiotensine et remodelage vasculaire. *médecine/sciences*., 20(4), pp 409-13.

16. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. (2019). The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med*., 33(2), pp 363-82.

17. Oudart N. (2005). Le système rénine-angiotensine : données actuelles. *Ann Pharm Fr*., 63(2), pp 144-53.

18. Kobayashi M, Furukawa Y, Chiba S. (1978). Positive chronotropic and inotropic effects of angiotension II in the dog heart. *Eur J Pharmacol*., 50(1), pp 17-25.

19. Gaillard RC. (2006) Aldostérone et cœur - Aldosterone and the heart. *Métabolismes Horm Diabètes Nutr*. pp 10.

20. Nambi P, Clozel M, Feuerstein G. (2001). Endothelin and heart failure. *Heart Fail Rev*., 6(4), pp 335-40.

21. Kohan DE. (1997). Endothelins in the normal and diseased kidney. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*., 29(1), pp 2-26.

22. Motte S, van Beneden R, Mottet J, Rondelet B, Mathieu M, Havaux X, et al. (2003). Early activation of cardiac and renal endothelin systems in experimental heart failure. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*., 285(6), pp H2482-91.

23. Ruskoaho H. (2003). Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev*., 24(3), pp 341-56.

24. Sagnella GA, MacGregor GA. (1984). Physiology: cardiac peptides and the control of sodium excretion. *Nature*., 309(5970), pp 666-7.

25. Corvoisier P, Lopes M-émilie, Aptecar E, Hittinger L, Su JB. (2000). Bradykinines : facteurs protecteurs vasculaires. *Sang Thromb Vaiss.*, 12, pp 157-63.

26. Duka I, Duka A, Kintsurashvili E, Johns C, Gavras I, Gavras H. (2003). Mechanisms Mediating the Vasoactive Effects of the B_1 Receptors of Bradykinin. *Hypertension*., 42(5), pp 1021-5.

27. Hamid S, Rhaleb IA, Kassem KM, Rhaleb N-E. (2020). Role of Kinins in Hypertension and Heart Failure. *Pharmaceuticals*., 13(11), pp 347.

28. Katori M, Majima M. (1997). Role of the renal kallikrein-kinin system in the development of hypertension. *Immunopharmacology*., 36(2-3), pp 237-42.

29. Wary.C. (2020). *Médecine comparative de l'insuffisance mitrale chez l'homme et chez le chien.* Thèse de doctorat vétérinaire, Claude Bernard Lyon 1, 202 p.

30. Pedersen HD, Schutt T, Søndergaard R, Qvortrup K, Olsen LH, Kristensen AT. (2003). Decreased Plasma Concentration of Nitric Oxide Metabolites in Dogs with Untreated Mitral Regurgitation. *J Vet Intern Med*., 17(2), pp 178-84.

31. Cunningham SM, Rush JE, Freeman LM. (2012). Systemic inflammation and endothelial dysfunction in dogs with congestive heart failure. *J Vet Intern Med*., 26(3), pp 547-57.

32. Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, et al. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med*., 33(3), pp 1127-40.

33. Selvais, P.L. ; Robert, Annie ; Rousseau, L. ; Van Linden, F. ; Ahn,, S. ; Van Beneden, R. ; Ketelslegers, Jean-Marie ; Rousseau, Michel. (2000). Les marqueurs hormonaux de la décompensation cardiaque. *Louvain Med*., (119), pp 8-14.

34. Kvart C, Häggström J, Pedersen HD, Hansson K, Eriksson A, Järvinen A-K, et al. (2002). Efficacy of Enalapril for Prevention of Congestive Heart Failure in Dogs with Myxomatous Valve Disease and Asymptomatic Mitral Regurgitation. *J Vet Intern Med*., 16(1), pp 80-8.

35. Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, et al. (2009). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *J Vet Intern Med*., 23(6), pp 1142-50.

36. Centre Hospitalier - clinique vétérinaire Cordeliers à Meaux. *Traitement de l'insuffisance cardiaque : principales classes thérapeutiques* [en ligne], URL : https://www.chvcordeliers.com/traitement-insuffisance-cardiaque-principales-classes-therapeutiques/ [consulté le 10 mai 2020]

37. Penn Medicine. *Heart Failure Classification - Stages of Heart Failure and Their Treatments* [en ligne], URL: https://www.pennmedicine.org/updates/blogs/heart-and-vascular-blog/2014/september/heart-failure-classification--stages-of-heart-failure-and-their-treatments [consulté le 15 mars 2021]

38. Grassi G, Quarti-Trevano F, Esler MD. (2021). Sympathetic activation in congestive heart failure: an updated overview. *Heart Fail Rev*., 26(1), pp 173-82.

39. Grassi Guido, Seravalle Gino, Cattaneo Bianca M., Lanfranchi Antonio, Vailati Sabrina, Giannattasio Cristina, et al. (1995). Sympathetic Activation and Loss of Reflex Sympathetic Control in Mild Congestive Heart Failure. *Circulation*., 92(11), pp 3206-11.

40. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. (2014). *Circ Res*., 114(11), pp 1815-26.

41. Floras JS. (2009) Sympathetic Nervous System Activation in Human Heart Failure. *J Am Coll Cardio*l. juill2009, 54(5), pp 375-85.

42. Riegger GAJ, Liebau G, Holzschuh M, Witkowski D, Steilner H, Kochsiek K. (1984). Role of the renin-angiotensin system in the development of congestive heart failure in the dog as assessed by chronic converting-enzyme blockade. *Am J Cardiol*., 53(4), pp 614-8.

43. Lohmeier TE, Mizelle HL, Reinhart GA, Montani JP. (2000). Influence of angiotensin on the early progression of heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physio*l., 278(1), pp 74-86.

44. Hsu CH, Kurtz TW, Slavicek JM. (1980). Effect of exogenous angiotensin II on renal hemodynamics in the awake rat. Measurement of afferent arteriolar diameter by the microsphere method. *Circ Res*., 46(5), pp 646-50.

45. Mochel JP, Peyrou M, Fink M, Strehlau G, Mohamed R, Giraudel JM, et al. (2013). Capturing the dynamics of systemic Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) peptides heightens the understanding of the effect of benazepril in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*., 36(2), pp 174-80.

46. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. (2000). Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*., 35(3), pp 569-82.

47. Weber KT, Brilla CG. (1991). Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*., 83(6), pp 1849-65.

48. Fakrach M. (2018). *Entresto® et insuffisance cardiaque. P*our le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Picardie jules verne. Faculté de pharmacie, 94 p.

49. Riegger AJG, Liebau G. (1982). The Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Antidiuretic Hormone and Sympathetic Nerve Activity in an Experimental Model of Congestive Heart Failure in the Dog. *Clin Sci.*, 62(5), pp 465-9.

50. Riegger AJG. (1988). Role of vasopressin in experimental heart failure. *Eur Heart J*., 9(suppl H), pp 7-10.

51. Mancia G. (1990). Neurohumoral activation in congestive heart failure. *Am Heart J*., 120(6), pp 1532-7.

52. Tikkanen I, Metsärinne K, Fyhrquist F, Leidenius R. (1985). Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac disease and during infusion in healthy volunteers. *The Lancet*., 326(8446), pp 66-9.

53. Schrier RW. (1990). Body Fluid Volume Regulation in Health and Disease: A Unifying Hypothesis. *Ann Intern Med*. 113(2), pp 155.

54. Riegger GA, Elsner D, Kromer EP. (1989). Circulatory and renal control by prostaglandins and renin in low cardiac output in dogs. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*., 256(4), pp 1079-86.

55. Roche BM, Schwartz D, Lehnhard RA, McKeever KH, Nakayama T, Kirby TE, et al. (2002). Changes in concentrations of neuroendocrine hormones and catecholamines in dogs with myocardial failure induced by rapid ventricular pacing. *Am J Vet Res*., 63(10), pp 1413-7.

56. Hori Y, Iguchi M, Hirakawa A, Kamiya Z, Yamano S, Ibaragi T, et al. (2020). Evaluation of atrial natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations for assessment of disease severity in dogs with naturally occurring mitral valve disease. *J Am Vet Med Assoc*., 256(3), pp 340-8.

57. Perrella MA, Schwab TR, O'Murchu B, Redfield MM, Wei CM, Edwards BS, et al. (1992). Cardiac atrial natriuretic factor during evolution of congestive heart failure. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*., 262(4), pp 1248-55.

58. Oyama MA, Rush JE, Rozanski EA, Fox PR, Reynolds CA, Gordon SG, et al. (2009). Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. *J Am Vet Med Assoc*., 235(11), pp 1319-25.

59. Eriksson AS, Häggström J, Pedersen HD, Hansson K, Järvinen A-K, Haukka J, et al. (2014). Increased NT-proANP predicts risk of congestive heart failure in Cavalier King Charles spaniels with mitral regurgitation caused by myxomatous valve disease. *J Vet Cardiol*., 16(3), pp 141-54.

60. Misbach C, Chetboul V, Concordet D, Gruet P, Speranza C, Hoffmann A-C, et al. (2013). Basal plasma concentrations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in clinically healthy adult small size dogs: effect of body weight, age, gender and breed, and reference intervals. *Res Vet Sci*., 95(3), pp 879-85.

61. Sjöstrand K, Wess G, Ljungvall I, Häggström J, Merveille A-C, Wiberg M, et al. (2014). Breed differences in natriuretic peptides in healthy dogs. *J Vet Intern Med*., 28(2), pp 451-7.

62. Eisner D, Müntze A, Kromer EP, Riegger GAJ. (1992). Prostaglandin E2 in Dogs with Heart Failure: Hemodynamic, Hormonal, and Renal Effects. *J Cardiovasc Pharmacol*., 20(4), pp 547-53.

63. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, Zornoff LAM. (2016). Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment [en ligne]. *Arq Bras Cardiol*, 106 (1). Disponible sur : https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016000100062

64. Kraft E. (2018). Insuffisance cardiaque et hypertension artérielle systémique. Département de médecine des carnivores, Vetagro-sup.

65. Tidholm A, Jönsson L. (2005). Histologic Characterization of Canine Dilated Cardiomyopathy. *Vet Pathol*., 42(1), pp 1-8.

66. Contassot S. (2010). Prise en charge médicale d'un chien atteint de maladie valvulaire dégénérative. Vetagro-sup campus vétérinaire de Lyon: Claude-bernard Lyon 1.

67. Fox PR. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *J Vet Cardiol*., 14(1), pp 103-26.

68. Swenson L, Häggström J, Kvart C, Juneja RK. (1996). 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*., 208(12), pp 2009-12.

69. Madsen MB, Olsen LH, Haggstrom J, Hoglund K, Ljungvall I, Falk T, et al. (2011). Identification of 2 Loci Associated with Development of Myxomatous Mitral Valve Disease in Cavalier King Charles Spaniels. *J Hered*., 102(Suppl 1), pp 62-7.

70. ROCQ.T. (2017). La maladie valvulaire dégénérative chez le cavalier king charles : apport de l'histologie. *Point Vét*., (375), pp 64-70.

71. Han RI, Black A, Culshaw GJ, French AT, Else RW, Corcoran BM. (2008). Distribution of myofibroblasts, smooth muscle–like cells, macrophages, and mast cells in mitral valve leaflets of dogs with myxomatous mitral valve disease. *Am J Vet Res*., 69(6), pp 763-9.

72. NICOLLE.A. (2019). *Maladie valvulaire dégénérative canine*. Cours de CEAV de médecine interne présenté à vetagro-sup.

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

74. Kihara Y, Sasayama S, Miyazaki S, Onodera T, Susawa T, Nakamura Y, et al. (1988). Role of the left atrium in adaptation of the heart to chronic mitral regurgitation in conscious dogs. *Circ Res*., 62(3), pp 543-53.

75. Lord P, Hansson K, Kvart C, Häggström J. (2010). Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *J Small Anim Pract*. 51(4), pp 210-8.

76. Borgarelli M, Haggstrom J. (2010). Canine Degenerative Myxomatous Mitral Valve Disease: Natural History, Clinical Presentation and Therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 40(4), pp 651-63.

77. Serres F. (2011). L'axe cardiopulmonaire : interactions physiopathologiques. *Point Vét*., (314), pp 56-63.

78. Boswood A. (2008). La maladie valvulaire dégénérative chez le chien. *Veterinary focus*., 18(3), pp 25-31

79. Chetboul V, Tissier R, Villaret F, Nicolle A, Déan E, Benalloul T, et al. (2004). 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 Rev Vét Can*., 45, pp 1012-5.

80. Oliveira MS, Muzzi RAL, Araújo RB, Muzzi LAL, Ferreira DF, Nogueira R, et al. (2012). Heart rate variability parameters of myxomatous mitral valve disease in dogs with and without heart failure obtained using 24-hour Holter electrocardiography. *Vet Rec*., 170(24), pp 622-622.

81. Rasmussen CE, Falk T, Zois NE, Moesgaard SG, Häggström J, Pedersen HD, et al. (2012). Heart Rate, Heart Rate Variability, and Arrhythmias in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *J Vet Intern Med*., 26(1), 76-84.

82. FORGET J. (2008). L'Echocardiographie : principes, réalisation de l'examen et diagnostic des principales cardiopathies acquises dans l'espèce canine. *Faculte de medecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie de dakar.*

83. Chetboul V et Taton C. (2018). *Encyclopédie animée d'imagerie cardiovasculaire ultrasonore du chien et du chat*. Elsevier Masson. 782p.

84. Ebisawa T, Ohta Y, Funayama M, Yamano S, Mizuno M, Mizuno T, et al. (2013). Plasma atrial natriuretic peptide is an early diagnosis and disease severity marker of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Res Vet Sci*., 94(3), pp 717-21.

85. Häggström J, Hansson K, Kvart C, Karlberg BE, Vuolteenaho O, Olsson K. (1997). 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*., 58(1), pp 77-82.

86. Chetboul V, Serres F, Tissier R, Lefebvre HP, Sampedrano CC, Gouni V, et al. (2009). 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*., 23(5), pp 984-94.

87. Chan I-P, Wu S-Y, Chang C-C, Chen W-Y. (2019). Serial measurements of cardiac troponin I in heart failure secondary to canine mitral valve disease. *Vet Rec*., 185(11), pp 343-343.

88. Sargent J, Muzzi R, Mukherjee R, Somarathne S, Schranz K, Stephenson H, et al. (2015). Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol*., 17(1), pp 1-12.

89. Baron Toaldo M, Romito G, Guglielmini C, Diana A, Pelle NG, Contiero B, et al. (2018). Prognostic value of echocardiographic indices of left atrial morphology and function in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.*, 32(3), pp 914-21.

90. Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli RA, Chiavegato D, Poggi M, et al. (2008). Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Mitral Regurgitation Attributable to Myxomatous Valve Disease. *J Vet Intern Med*., 22(1), pp 120-8.

91. Hezzell MJ, Boswood A, Chang Y-M, Moonarmart W, Souttar K, Elliott J. (2012). The Combined Prognostic Potential of Serum High-Sensitivity Cardiac Troponin I and N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide Concentrations in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease. *J Vet Intern Med*., 26(2), pp 302-11.

92. Simpson S, Edwards J, Ferguson-Mignan TFN, Cobb M, Mongan NP, Rutland CS. (2015). Genetics of Human and Canine Dilated Cardiomyopathy. *Int J Genomics*., 2015, pp 1-13.

93. Stern JA, Ueda Y. (2019). Inherited cardiomyopathies in veterinary medicine. *Pflüg - Eur J Physiol*., 471(5), pp 745-53.

94. Tidholm A, Häggström J, Borgarelli M, Tarducci A. (2001). Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Part I: Aetiology, Clinical Characteristics, Epidemiology and Pathology. *Vet J.,* 162(2), pp 92-107.

95. O'Grady MR, O'Sullivan ML. (2004). Dilated cardiomyopathy: an update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*., 34(5), pp 1187-207.

96. Diquelou A. (2019). *Affections myocardiques canines*. Cours de CEAV de médecine interne présenté à Vetagro-sup campus vétérinaire de Lyon.

97. McCauley SR, Clark SD, Quest BW, Streeter RM, Oxford EM. (2020). Review of canine dilated cardiomyopathy in the wake of diet-associated concerns. *J Anim Sci*., 98(6), pp 155-165.

98. Wess G, Schulze A, Butz V, Simak J, Killich M, Keller LJM, et al. (2010). Prevalence of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers in Various Age Groups. *Journal of Veterinary Internal Medicine*., 24, pp 533-8

99. Borgarelli M, Tarducci A, Tidholm A, Häggström J. (2001). Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Part II: Pathophysiology and therapy. *Vet J*., 162(3), pp 182-95.

100. O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL. (2007). Plasma Big Endothelin-1, Atrial Natriuretic Peptide, Aldosterone, and Norepinephrine Concentrations in Normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*., 21(1), pp 92-9.

101. Kraft E. (2018). *Les myocardiopathies du chien.* Cours magistral présenté à Vetagro-sup campus vétérinaire de Lyon.

102. Martin MWS, Stafford Johnson MJ, Celona B. (2009). Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases. *J Small Anim Pract*., 50(1), pp 23-9.

103. Pérez JM, Alessi C, Grzech-Wojciechowska M. (2020). Diagnostic methods for the canine idiopathic dilated cardiomyopathy: A narrative evidence-based rapid review. *Res Vet Sci*., 128, pp 205-16.

104. Wess G, Domenech O, Dukes-McEwan J, Häggström J, Gordon S. (2017). European Society of Veterinary Cardiology screening guidelines for dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Cardiol*., 19(5), pp 405-15.

105. Tidholm A, Svensson H, Sylvén C. (1997). Survival and prognostic factors in 189 dogs with dilated cardiomyopathy. *J Am Anim Hosp Assoc*., 33(4), pp 364-8.

106. Bonnet JM. (2018). *Les inotropes positifs*. Cours magistral présenté à Vetagro-sup campus vétérinaire de Lyon.

107. LadyofHats. Exemple de transport actif primaire [en ligne], URL : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Scheme_sodium-potassium_pump-fr.svg [consulté le 03 mars 2021]

108. Bonnet JM. (2018). *Modificateurs des vaisseaux*. Cours magistral présenté à Vetagro-sup campus vétérinaire de Lyon.

109. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. (1999). The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med*., 341(10), pp 709-17.

110. Schuller S, Van Israël N, Vanbelle S, Clercx C, McENTEE K. (2011). Lack of efficacy of low-dose spironolactone as adjunct treatment to conventional congestive heart failure treatment in dogs: Spironolactone and heart failure. *J Vet Pharmacol Ther*., 34(4), pp 322-31.

111. Bernay F, Bland JM, Häggström J, Baduel L, Combes B, Lopez A, et al. (2010). Efficacy of Spironolactone on Survival in Dogs with Naturally Occurring Mitral Regurgitation Caused by Myxomatous Mitral Valve Disease. *J Vet Intern Med*., 24(2), pp 331-41.

112. Gorre F, Vandekerckhove H. (2010). Beta-blockers: focus on mechanism of action Which beta-blocker, when and why? *Acta Cardiol*., 65(5), pp 565-70.

113. Oliver E, Mayor Jr F, D'Ocon P. (2019). Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*., 72(10), pp 853-62.

114. Saponaro V. (2019). *Electrocardiographie du chien et du chat.* Unité de Cardiologie d'Alfort, Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

115. Cowley AJ, Wynne RD, Stainer K, Rowley JM, Hampton JR. (1986). Symptomatic assessment of patients with heart failure: double-blind comparison of increasing doses of diuretics and captopril in moderate heart failure. *The Lancet*., 328(8510), pp 770-2.

116. Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, Parameshwar J, Poole-Wilson PA, Sutton GC. (1987). Double-blind comparison of captopril alone against frusemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet Lond Engl*., 2(8561), pp 709-11.

117. Chetboul V, et al. (2017). Short-Term Efficacy and Safety of Torasemide and Furosemide in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: The TEST Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*., 31, pp 1629-42.

118. Bonnet JM. (2018). Les diurétiques. Cours magistral présenté à Vetagro-sup campus vétérinaire de Lyon.

119. Summerfield NJ, Boswood A, O'Grady MR, Gordon SG, Dukes-McEwan J, Oyama MA, et al. (2012). Efficacy of Pimobendan in the Prevention of Congestive Heart Failure or Sudden Death in Doberman Pinschers with Preclinical Dilated Cardiomyopathy (The PROTECT Study). *J Vet Intern Med*., 26(6), pp 1337-49.

120. Oyama MA, Sisson DD, Prošek R, Bulmer BJ, Luethy MW, Fuentes VL. (2007). Carvedilol in Dogs with Dilated Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*., 21(6), pp 1272-9.

121. The Bench (BENazepril in Canine Heart disease) Study group. (1999). 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*., 1(1), pp 7-18.

122. Ettinger SJ, Benitz AM, Ericsson GF, Cifelli S, Jernigan AD, Longhofer SL, et al. (1998). Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *J Am Vet Med Assoc*., 213(11), pp 1573-7.

123. Woodfield JA. (1995). Controlled Clinical Evaluation of Enalapril in Dogs With Heart Failure: Results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group The COVE Study Group. *J Vet Intern Med*., 9(4), pp 243-52.

124. Sisson DD. (1995). Acute and Short-Term Hemodynamic, Echocardiography, and Clinical Effects of Enalapril Maleate in Dogs With Naturally Acquired Heart Failure: Results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril Study: The IMPROVE Study Group. *J Vet Intern Med*., 9(4), pp 234-42.

125. Calvert CA, Brown J. (2004). Influence of Antiarrhythmia Therapy on Survival Times of 19 Clinically Healthy Doberman Pinschers With Dilated Cardiomyopathy That Experienced Syncope, Ventricular Tachycardia, and Sudden Death (1985–1998). *J Am Anim Hosp Assoc*., 40(1), pp 24-8.

126. Claridge JA, Fabian TC. (2005). History and Development of Evidence-based Medicine. *World J Surg*., 29(5), pp 547-53.

127. Akobeng AK. (2005). Principles of evidence-based medicine. *Arch Dis Child*., 90(8), pp 837-40.

128. Vandeweerd J-M, Saegerman C. (2009). *Guide pratique de médecine factuelle vétérinaire: de la preuve scientifique à la décision clinique*. Maisons-Alfort: Point vétérinaire.

129. INSERM. Le MeSH bilingue anglais- français [en ligne], URL : http://mesh.inserm.fr/FrenchMesh/ [consulté le 10 mai 2020]

130. Cohendet C. Plaidoyer pour l'utilisation de la médecine factuelle au sein des GP. *La médecine fondée sur les preuves au sein des groupes de pairs (GP)*. pp 4

131. Grimes DA, Schulz KF. (2002). An overview of clinical research: the lay of the land. *The Lancet*., 359(9300), pp 57-61.

132. Djulbegovic B, Guyatt GH. (2017). Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *The Lancet.*, 390(10092), pp 415-23.

133. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. (2011). The Levels of Evidence and Their Role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg.*128(1), pp 305-10.

134 Almont T. Les Biais en Épidémiologie [en ligne], URL : http://www.theral.fr [consulté le 28 mars 2020]]

135. Ayerbe C, Missonier A. (2007). Validité interne et validité externe de l'étude de cas : principes et mise en œuvre pour un renforcement mutuel. *Rev Finance Contrô Strat*., 10, pp 37-62.

136. Hori Y, Nakamura K, Kanno N, Hitomi M, Yamashita Y, Hosaka S, et al. (2018). Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor alacepril in dogs with mitral valve disease. *J Vet Med Sci*., 80(8), pp 1212-8.

137. Pouchelon J-L, Jamet N, Gouni V, Tissier R, Serres F, Carlos Sampedrano C, et al. (2008). 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*., 22(4), pp 905-14.

138. Atkins CE, Keene BW, Brown WA, Coats JR, Crawford MA, DeFrancesco TC, et al. (2007). 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*., 231(7), pp 1061-9.

139. Borgarelli M, Ferasin L, Lamb K, Bussadori C, Chiavegato D, D'Agnolo G, et al. (2020). DELay of Appearance of sYmptoms of Canine Degenerative Mitral Valve Disease Treated with Spironolactone and Benazepril: the DELAY Study. *J Vet Cardiol*., 27, pp 34-53.

140. Chompoosan C, Buranakarl C, Chaiyabutr N, Chansaisakorn W. (2014). Decreased sympathetic tone after short-term treatment with enalapril in dogs with mild chronic mitral valve disease. *Res Vet Sci*., 96(2), pp 347-54.

141. Moesgaard SG, Pedersen LG, Teerlink T, Häggström J, Pedersen HD. (2005). Neurohormonal and Circulatory Effects of Short-Term Treatment with Enalapril and Quinapril in Dogs with Asymptomatic Mitral Regurgitation. *J Vet Intern Med*., 19(5), pp 712-9.

142. Franco RP, Pereira GT, Camacho AA. (2011). Clinical evaluation of enalapril maleate and furosemide usage in dogs with degenerative myxomatous mitral valve, CHF functional class Ib. *Pesqui Veterinária Bras*., 31, pp 791-7.

143. O'Grady MR, O'Sullivan ML, Minors SL, Horne R. (2009). Efficacy of benazepril hydrochloride to delay the progression of occult dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med*., 23(5), pp 977-83.

144. Vollmar AC, Fox PR. (2016). Long-term Outcome of Irish Wolfhound Dogs with Preclinical Cardiomyopathy, Atrial Fibrillation, or Both Treated with Pimobendan, Benazepril Hydrochloride, or Methyldigoxin Monotherapy. *J Vet Intern Med*., 30(2), pp 553-9.

145. Renaud J, Martin V, Dagenais P. (2013). Les normes de production des revues systématiques : guide méthodologique. Montréal: Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

146. Zaugg V, Savoldelli V, Sabatier B, Durieux P. (2014). Améliorer les pratiques et l'organisation des soins : méthodologie des revues systématiques. *Sante Publique (Bucur)*., 26(5), pp 655-67.

147. Critical Appraisal Skills Programme. CASP_RCT_Checklist_PDF_Fillable_Form.pdf [en ligne]., URL : https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2020/10/CASP_RCT_Checklist_PDF_Fillable_Form.pdf. [Consulté le 16 mars 2021]

148. Critical Appraisal Skills Programme. CASP-Cohort-Study-Checklist-2018_fillable_form.pdf [en ligne], URL : https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/03/CASP-Cohort-Study-Checklist-2018_fillable_form.pdf. [Consulté le 16 mars 2021]

149. Gerlier JL. (2002). Quelques (er) en de méthodologie. *Acupuncture & moxibustion., 1(1-2), pp 66-7.*

150. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*., 17(1), pp 1-12.

151. Berger VW, Alperson SY. (2009). A General Framework for the Evaluation of Clinical Trial Quality. *Rev Recent Clin Trials.,* 4(2), pp 79-88.

152. Tuech JJ. (2002). Utilisation de la qualité de vie dans les essais de phase iii en cancérologie : qualité méthodologique et éthique. DEA d'éthique médicale et biologique. Université René Descartes, Paris 5e. 58 p.

153. Cochrane Bias Method Group. Considering bias and conflicts of interest among the included studies [en ligne], URL : https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-07. [consulté le 28 mars 2021]

154. RoB 2 Development Group. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (rob 2) SHORT VERSION (CRIBSHEET) [en ligne], URL : https://drive.google.com/file/d/1Q4Fk3HCuBRwIDWTGZa5oH11OdR4Gbhdo/view?usp=embed_facebook [consulté le 28 mars 2021]

155. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*., 336(7650), pp 924-6.

156. BMJ Best Practice. What is GRADE? [en ligne], URL : https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/what-is-grade/ [consulté le 14 mars 2021]

APPROCHE FACTUELLE DE L'UTILISATION DES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE DANS LES PRISES EN CHARGE THERAPEUTIQUES DES STADES COMPENSES DE MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE ET DE CARDIOMYOPATHIE DILATEE CHEZ LE CHIEN

Auteur

PORTE Baptiste

Résumé

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées en médecine vétérinaire, notamment en cardiologie. Cependant, leur utilisation lors des stades compensés de cardiopathie est largement débattue et aucun consensus clair ne se dégage. Ce travail a pour but d'évaluer, par une approche de médecine factuelle, l'intérêt de cette classe thérapeutique dans le traitement des stades compensés des deux maladies cardiaques les plus répandues chez le chien que sont la maladie valvulaire dégénérative (MVD) et la cardiomyopathie dilatée (CMD). Pour se faire, une recherche exhaustive des études menées sur le sujet a été réalisée et une méthode d'analyse de la qualité de ces études a été élaborée afin de pouvoir répondre à cette question.

Mots-clés

Cardiologie, Thérapeutique, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, Insuffisance mitrale, Cardiomyopathie, Médecine basée sur les preuves, Chien

Jury

Président du jury	:	**Professeur**	**COCHAT Pierre**
Directeur de thèse	:	**Professeur**	**CADORE Jean-Luc**
2nd assesseur	:	**Professeur**	**BERNY Philippe**

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup