

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 123

**COMPARAISON DU PIMOBENDANE ET DU
MELANGE AUBEPINE/ORTHOSIPHON EN
PHYTOTHERAPIE DANS LA GESTION DE LA
MALADIE VALVULAIRE DÉGÉNÉRATIVE DU CHIEN**

THESE

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

Et soutenue publiquement le 9 décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

LEVY Sarah

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 123

**COMPARAISON DU PIMOBENDANE ET DU
MELANGE AUBEPINE/ORTHOSIPHON EN
PHYTOTHERAPIE DANS LA GESTION DE LA
MALADIE VALVULAIRE DÉGÉNÉRATIVE DU CHIEN**

THESE

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

Et soutenue publiquement le 9 décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

LEVY Sarah

Liste des enseignants

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Dr	BECKER	Claire	Maître de conférences
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHAMEL	Gabriel	Maître de conférences
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Dr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Maître de conférences
Pr	DELINETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Dr	POUZOT-NEVORET	Céline	Maître de conférences
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements du jury

A Monsieur le Professeur Pascal Gaucherand,

Professeur à l'Université Claude Bernard Lyon 1 et chef du service d'obstétrique à l'hôpital femme mère enfant de Lyon.

Pour me faire l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Veillez trouver mes plus respectueux hommages.

A Madame le Professeur Caroline Prouillac,

Professeur de pharmacologie à VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté de m'aider dans ce travail en me dirigeant, pour ses conseils et sa disponibilité,

Je vous présente mes plus sincères remerciements pour votre soutien.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc Cadoré,

Professeur de médecine interne dans les domaines canin et équin à VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon.

Pour l'honneur fait de votre participation à mon jury de thèse et votre aide et disponibilité lors de la rédaction.

Je vous présente mes sincères remerciements.

Table des matières

Table des figures	11
Table des tableaux.....	12
Liste des abréviations et sigles	13
Table des annexes	14
Introduction.....	15
PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE DU CHIEN	16
I. Rappels anatomo-physiologiques	16
1. Anatomo-physiologie cardiaque	16
1.1 Organisation générale	16
1.2 Conformation interne.....	16
1.3 Histologie de la valve mitrale	17
1.4 Vascularisation	18
1.5 Innervation	19
2. Fonctionnement cardiaque	19
2.1 Fonctionnement d'une cellule myocardique	19
2.2 Le cycle cardiaque	20
2.2.1 Diastole.....	20
2.2.2 Systole	20
2.2.3 Le volume d'éjection systolique	20
2.2.4 Fonctionnement du flux sanguin physiologique à l'intérieur du cœur	21
2.3 Métabolisme cardiaque.....	21
2.4 L'auscultation cardiaque	22
II. Pathogénie de la maladie valvulaire dégénérative	23
1. Définition et étiologie de la MVDM.....	23
1.1 Définition de la maladie valvulaire dégénérative.....	23
1.2 Epidémiologie	23
2. Description historique de la MVDM.....	24
3. Etiologie et pathogénie de la MVDM : connaissances actuelles.....	25
3.1 Etiologie.....	25
3.2 Pathogénie.....	25
4. Conséquences systémiques de la MVDM	27
4.1 Adaptations fonctionnelles et structurelles du cœur lors de dégénération mitrale	27
4.2 Hypertension artérielle pulmonaire	27
4.3 Rupture de cordages	28
4.4 Le système cardio-rénal	28
4.5 Insuffisance cardiaque congestive	29

5.	Classification de la MVDM.....	30
5.1	Classification ACVIM.....	30
5.2	Score MINE	31
6.	Démarche diagnostique de la MVDM	32
6.1	Suspicion clinique	32
6.2	Analyses paracliniques	33
6.2.1	Radiographie thoracique.....	33
6.2.2	Echocardiographie.....	34
6.2.3	Examen ECG.....	36
6.2.4	Analyses sanguines.....	36
6.2.4.1	La troponine cardiaque	36
6.2.4.2	L'ANP	36
6.2.4.3	Dosage sérique du peptide NT-proBNP.....	36
7.	Traitements et prise en charge, selon les stades ACVIM	37
7.1	Stade A.....	37
7.2	Stade B.....	37
7.2.1	Traitement allopathique du stade B1.....	37
7.2.2	Traitement allopathique du stade B2.....	37
7.3	Stade C.....	37
7.3.1	Traitement d'une phase aiguë d'insuffisance cardiaque	38
7.3.2	Traitement d'une insuffisance cardiaque congestive chronique	39
7.3.3	Prise en charge hygiénique et nutritionnelle	39
7.4	Stade D	40
7.4.1	Traitement d'une MVDM de stade D prise en charge en hospitalisation.....	40
7.4.2	Traitement d'une MVDM de stade D prise en charge à domicile.....	41
7.4.3	Prise en charge hygiénique et nutritionnelle	41
8.	Pronostic.....	44
PARTIE II : PHARMACOLOGIE : LE PIMOBENDANE ET LE MELANGE AUBEPINE/ORTHOSIPHON POUR LA MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE.....		45
I.	Le pimobendane.....	45
1.	Présentation du produit	45
1.1	Présentation physico-chimique.....	45
1.2	Développement en médecine vétérinaire.....	46
2.	Propriétés pharmacocinétiques	47
2.1	Absorption	47
2.2	Distribution.....	47
2.3	Biotransformation	47
2.4	Excrétion.....	47

3.	Mode d'action du pimobendane.....	48
3.1	Inhibiteur des phosphodiesterases.....	48
3.2	Calcium sensibilisateur.....	49
3.3	Autres mécanismes d'inotropisme.....	49
3.4	Vasodilatation.....	50
3.5	Lusitropisme positif.....	50
3.6	Modifications neuro-hormonales.....	51
3.7	Activité orthosympathique.....	51
3.8	Action sur l'insuline.....	52
3.9	Effet anti-inflammatoire.....	52
4.	Toxicité et effets indésirables du pimobendane.....	53
4.1	Fonction rénale.....	53
4.2	Fonction cardiaque.....	53
4.3	Déséquilibres biochimiques.....	54
II.	La phytothérapie : mélange aubépine et orthosiphon.....	54
1.	Présentation de la phytothérapie.....	54
1.1	Définitions.....	54
1.2	Principes généraux de la phytothérapie.....	55
1.2.1	Interactions des principes actifs.....	55
1.2.2	Le tropisme de chaque plante.....	55
1.3	Formes galéniques disponibles et techniques d'extraction.....	55
1.3.1	Infusions et décoctions.....	55
1.3.2	Teintures mères.....	56
1.3.3	Huiles essentielles.....	56
1.3.4	Extraits de plantes standardisés (EPS).....	56
2.	Prescription en phytothérapie.....	57
2.1	Identification des cibles.....	57
2.2	Prescription.....	57
2.3	Réglementation.....	58
3.	L'aubépine et l'orthosiphon : mélange utilisé pour la prise en charge de MVDM.....	59
3.1	L'aubépine, une plante à tropisme cardiaque.....	59
3.1.1	Analyse botanique de l'aubépine.....	59
3.1.2	Principes actifs de l'aubépine.....	59
3.1.3	Propriétés pharmacologiques de l'aubépine.....	59
3.1.3.1	Action sur le système cardiovasculaire.....	59
3.1.3.2	Activité antiathérogène et anti hyper-lipémique.....	60
3.1.3.3	Action anti-hyperglycémique.....	60
3.1.3.4	Action anxiolytique.....	61

3.1.3.5	Action anti-inflammatoire et antihypertensive.....	61
3.1.3.6	Action gastro-protectrice	61
3.1.3.7	Action antioxydante	61
3.1.3.8	Action antimicrobienne.....	62
3.1.4	Interactions médicamenteuses	62
3.1.5	Toxicité et effets indésirables.....	62
3.2	L'orthosiphon	62
3.2.1	Etude botanique de l'orthosiphon	62
3.2.2	Principes actifs de l'orthosiphon	63
3.2.3	Propriétés pharmacologiques de l'orthosiphon.....	63
3.2.3.1	Action diurétique.....	63
3.2.3.2	Action sur la pression artérielle.....	63
3.2.3.3	Autres actions.....	64
3.2.4	Principales indications.....	64
3.2.5	Effets indésirables et toxicité	65
3.3	Notion de polythérapie	65
4.	Limites et avantages de l'utilisation de phytothérapie pour la MVDM	65
4.1	Doses	65
4.2	Défaut de connaissances.....	66
4.3	Toxicité	66
PARTIE III : USAGE DE LA PHYTOTHERAPIE DANS LA MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE A TRAVERS LA DIFFUSION D'UN QUESTIONNAIRE A DES VETERINAIRES PRATICIENS		
I.	Matériel et méthodes.....	67
II.	Résultats de l'enquête.....	67
1.	Description des vétérinaires ayant répondu	68
2.	Utilisation de la phytothérapie par les 17 vétérinaires ayant répondu au questionnaire	68
3.	Utilisation de l'allopathie par ces vétérinaires.....	70
4.	Suivi de la maladie par ces vétérinaires	70
III.	Discussion	72
Conclusion générale		74
Bibliographie		76
Annexes		87

Table des figures

- Figure 1 : La conformation interne du cœur d'un chien
- Figure 2 : Histologie de la valve mitrale
- Figure 3 : Système d'irrigation du cœur : type coronaire gauche
- Figure 4 : Naissance et propagation de l'excitation sur un cœur de mammifère
- Figure 5 : Schéma d'une valve sigmoïde
- Figure 6 : Projection acoustique des ostia cardiaques chez le chien
- Figure 7 : Diminution de la différenciation des cellules stromales en fibroblastes, des fibroblastes en cellules musculaires lisses et en myofibroblastes
- Figure 8 : Infiltration de GAG dans la couche fibreuse
- Figure 9 : Photographie du feuillet de la valve mitrale antérieure et des cuspidés commissurales chez un CKC de 8 ans atteint de MVDM
- Figure 10 : Courbes de Kaplan-Meier illustrant le temps de survie entre le diagnostic initial et le décès d'origine cardiaque pour chaque classe de gravité du score MINE
- Figure 11 : Mesure du VHS sur une radiographie thoracique
- Figure 12 : Mesure du VLAS sur une radiographie thoracique de chien
- Figure 13 : Vue apicale gauche à 4 cavités d'un chien atteint de MVDM
- Figure 14 : Formules chimiques du pimobendane
- Figure 15 : Mécanisme d'action du pimobendane
- Figure 16 : Pimobendane et saturation de la troponine C au calcium
- Figure 17 : Effet du pimobendane sur la pression intraventriculaire gauche
- Figure 18 : Effets du NO et des cytokines pro-inflammatoires sur les cellules cardiaques
- Figure 19 : Procédé d'extraction phytostandard
- Figure 20 : Cascade de prescription depuis le 23 mars 2022
- Figure 21 : Fleurs d'aubépine
- Figure 22 : Plant d'Orthosiphon stamineus

Table des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des stades ACVIM de MVDM

Tableau 2 : Tranche d'âge des vétérinaires ayant répondu au questionnaire

Tableau 3 : Statut professionnel des vétérinaires

Tableau 4 : Domaine d'exercice des vétérinaires

Tableau 5 : Décision d'utilisation de la phytothérapie pour la MVDM

Tableau 6 : Plantes utilisées

Tableau 7 : Posologie utilisée pour la phytothérapie

Tableau 8 : Stade de la maladie à partir duquel la phytothérapie est utilisée

Tableau 9 : Forme d'utilisation de la phytothérapie

Tableau 10 : Association de la phytothérapie au pimobendane dans le traitement de la MVDM

Tableau 11 : Posologie et stade d'initiation du pimobendane

Tableau 12 : Autres médicaments associés dans le cadre de la MVDM

Tableau 13 : Examens complémentaires utilisés pour évaluer l'efficacité de la phytothérapie

Tableau 14 : Fréquence des suivis effectués

Tableau 15 : Evaluation subjective de l'efficacité de la phytothérapie pour traiter la MVDM

Tableau 16 : Evaluation de l'observance des traitements de phytothérapie par les propriétaires

Tableau 17 : Adhésion des propriétaires à la phytothérapie

Tableau 18 : Effets indésirables semblant imputables à la phytothérapie

Tableau 19 : Effets indésirables semblant imputables à l'utilisation du pimobendane

Liste des abréviations et sigles

(Par ordre d'apparition)

MVDM = maladie valvulaire dégénérative mitrale
EIC = espace intercostal
ATP = adénosine triphosphate
VES = volume d'éjection systolique
VTD = volume télédiastolique
VTS = volume télésystolique
GAG = glycosaminoglycanes
CKC = cavaliers king charles
VHS = vertebral heart size
HTAP = hypertension artérielle pulmonaire
CRI = Constant Rate Infusion = perfusion à débit constant
SRAA = système rénine-angiotensine-aldostérone
DFG = débit de filtration glomérulaire
IECA = inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II
AG = atrium gauche
Ao = aorte
VLAS = vertebral left atrial score
VG = ventricule gauche
PVM = prolapsus de la valve mitrale
ECG = électrocardiogramme
ANP = peptide natriurétique de type a
BiD = deux fois par jour
TiD = trois fois par jour
PO = per os
ICC = insuffisance cardiaque congestive
kcal = kilocalories
kg = kilogramme
AMM = autorisation de mise sur le marché
MCD = cardiomyopathie dilatée
AMPc = adénosine monophosphate cyclique
NO = monoxyde d'azote
BNP = brain natriuretic peptid
GMPc = guanosine monophosphate cyclique
EPS = extrait de plante standardisé

Table des annexes

Annexe 1 : Questionnaire diffusé aux vétérinaires

Introduction

La maladie valvulaire dégénérative (MVD) est la maladie cardiaque chronique la plus fréquemment rencontrée chez les chiens aujourd'hui. Il s'agit d'une maladie reflétant la dégénérescence d'une valve cardiaque, à l'origine d'une perte progressive des fonctionnalités cardiaques, évoluant irrémédiablement vers une insuffisance cardiaque congestive pouvant être fatale pour le chien. L'étiologie de cette maladie est encore mal définie et bien que présente en majorité chez les chiens de plus de huit ans, certains jeunes chiens peuvent la déclarer. Les signes cliniques de cette affection étant variés et assez peu spécifiques au début, son diagnostic est souvent tardif, ce qui implique la mise en place d'un traitement assez puissant dès le début, afin de ralentir l'évolution de l'affection et de retarder l'apparition de l'insuffisance cardiaque, tout en maintenant une qualité de vie acceptable pour l'animal, dans un objectif de bien-être animal.

Le traitement majoritairement mis en place est un traitement à base de pimobendane, souvent associé à des diurétiques. L'association de ces traitements a pour objectif de soutenir la fonction cardiaque, tout en limitant les risques d'œdème pulmonaire, qui est la principale complication de MVDM. Cependant, ces traitements, comme tout traitement allopathique, possède des effets indésirables pouvant altérer l'état de santé de l'animal.

La phytothérapie, quant à elle, est une thérapeutique ancienne, ayant prouvé son efficacité dans certaines maladies et dont l'utilisation connaît aujourd'hui un essor, dans une société demandeuse de médecine plus « naturelle » pour ses animaux de compagnie. Elle est basée sur un principe de soigner l'individu dans son intégralité (thérapeutique dite holistique), en prenant en compte tous les aspects pathologiques, contrairement à la médecine allopathique qui est plutôt basée sur le traitement d'une dysfonction particulière.

Nous allons donc ici comparer l'utilisation de l'allothérapie (pimobendane) et de la phytothérapie (mélange aubépine/orthosiphon) dans la prise en charge de la MVDM chez le chien. Après avoir présenté la MVDM, nous présenterons les propriétés pharmacologiques du pimobendane, puis nous verrons les intérêts de l'utilisation du mélange aubépine/orthosiphon dans le contexte de cette maladie chronique. Enfin, nous analyserons la pratique de vétérinaires praticiens phytothérapeutes lorsqu'ils diagnostiquent une MVDM.

PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA MALADIE MALVULAIRE DEGENERATIVE DU CHIEN

I. Rappels anatomo-physiologiques

1. Anatomo-physiologie cardiaque

1.1 Organisation générale

La partie la plus crâniale du bord ventriculaire et l'atrium droit se placent en regard du troisième espace intercostal (EIC). La base du cœur se trouve sur une ligne allant du manubrium sternal à la pointe de l'épaule. Le bord caudal longe en projection le sixième espace intercostal et peut arriver en regard du bord crânial de la septième côte. L'apex se situe en regard du septième cartilage intercostal.

Ainsi, pour la plupart des mammifères, le cœur s'étend du troisième EIC au sixième EIC.

Les muscles latéraux d'attache des membres thoraciques compriment le thorax : le cœur droit est refoulé crânialement et le cœur gauche caudalement.

La paroi du cœur est composée de trois tuniques : l'endocarde, interne, en contact avec le sang, en continuité avec l'endothélium des vaisseaux et tapissant les cuspidés, le myocarde, central, musculaire, et l'épicarde, externe, correspondant au feuillet viscéral du péricarde.

Dans le myocarde, on retrouve une charpente fibreuse composée de quatre anneaux fibreux délimitant les ostia cardiaques. Le myocarde est composé du « myocarde banal », fibres musculaires atriales ou ventriculaires (sans faisceau musculaire reliant atria et ventricules), et du tissu nodal (tissu automatique du cœur).

1.2 Conformation interne

Le cœur du chien est divisé en quatre cavités : ventricules et atria respectivement droits et gauches, séparées par deux cloisons : le septum cardiaque, longitudinal (partie inter-atriale et partie inter-ventriculaire plus épaisse), et les ostia atrio-ventriculaire, transversaux, permettant la communication entre atria et ventricules respectivement droits et gauches et fonctionnant par un système de valves formées de cuspidés.

Chaque ostium est délimité par un anneau fibreux, auquel chaque cuspside adhère sur l'un de ses bords, l'autre bord étant libre et permettant le mouvement relatif d'ouverture et fermeture de la valve. La valve atrio-ventriculaire gauche, aussi appelée valve mitrale, est la structure d'intérêt dans l'étude de la MVDM et est bicuspside, présentant une cuspside pariétale et l'autre septale. La figure suivante illustre donc, sous la forme d'un schéma, la conformation interne d'un cœur de mammifère avec ses différentes valves et cavités.

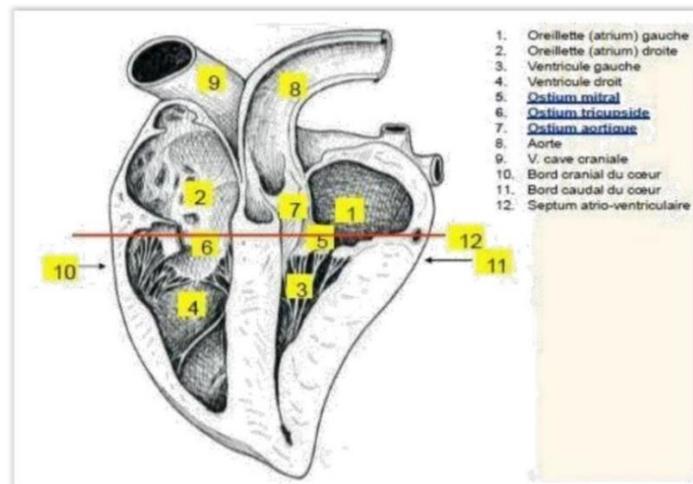


Figure 1 : La conformation interne du cœur d'un chien (1)

1.3 Histologie de la valve mitrale

L'anneau fibreux est constitué d'un réseau d'élastine, de fibres denses de collagène et de cartilage (2). Histologiquement, on retrouve quatre couches constituant la valve mitrale (3) : en allant de la face ventriculaire à la face atriale, on retrouve tout d'abord une couche riche en collagène et en fibres d'élastine, une couche fibreuse riche en fibres de collagène, une couche spongieuse contenant du collagène, des fibres d'élastine et des adipocytes et fibroblastes liés par une matrice riche en glycosaminoglycanes, et une couche atriale correspondant à une membrane basale où l'on retrouve des cellules musculaires lisses.

Dans la figure suivante, on observe ainsi les différentes couches histologiques de la valve mitrale : la couche atriale (a), la couche spongieuse (s), la couche fibreuse (f) et la couche ventriculaire (v).

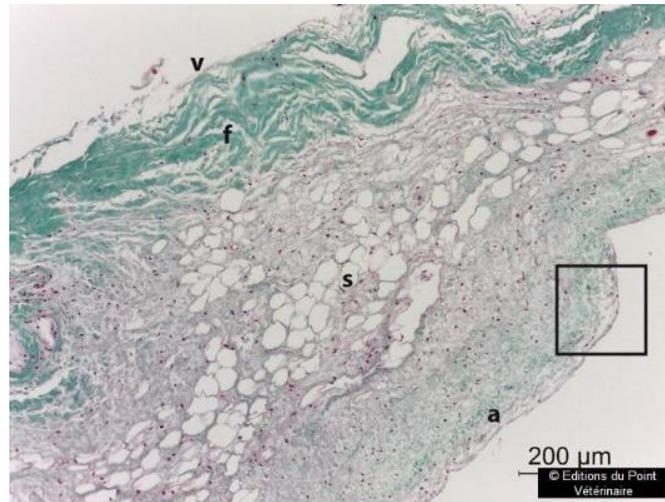


Figure 2 : Histologie de la valve mitrale (3)

1.4 Vascularisation

Le cœur est irrigué par les artères coronaires, gauches et droites, naissantes de l'aorte. Chez le chien, on retrouve le système coronaire gauche, où l'artère coronaire gauche est significativement plus volumineuse que la droite, ce qui lui permet d'irriguer une zone plus étendue. Cette artère se divise en deux branches : le rameau inter-ventriculaire paraconal irriguant les deux ventricules, et le rameau circonflexe gauche sur la face atriale du cœur.

Le drainage veineux du cœur s'effectue avec de nombreuses veines de tailles variables, abouchant dans l'atrium droit via le sinus coronaire. Ainsi, le système coronaire est illustré dans le schéma suivant, montrant le fonctionnement d'irrigation cardiaque chez les mammifères.

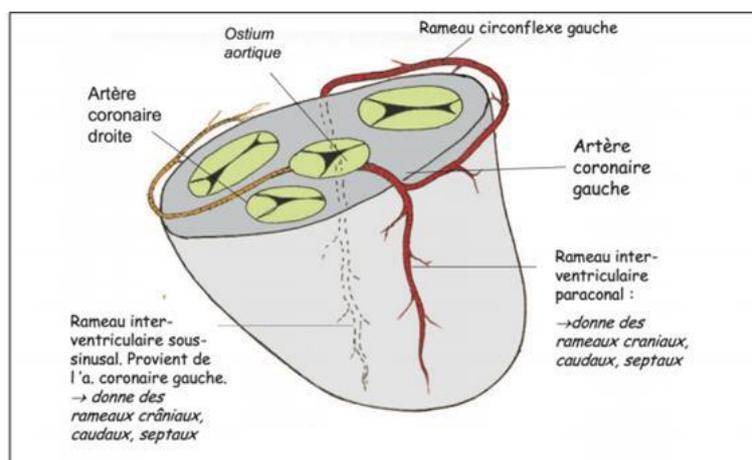


Figure 3 : Système d'irrigation du cœur : type coronaire gauche (1)

1.5 Innervation

Les stimuli prennent naissance au niveau des nœuds : sinu-atrial et atrio-ventriculaire et l'influx nerveux se propage grâce aux fibres nerveuses du faisceau de His, ce qui permet la propagation de la contraction vers la paroi des ventricules, et via les réseaux de Purkinje, dans les parois ventriculaires.

Le rythme sinusal, imposé par le nœud sinu-atrial (ou « pacemaker »), est contrôlé par le système nerveux autonome (para et orthosympathique), ainsi la contraction cardiaque est un mouvement nerveux involontaire. L'innervation parasympathique est cardio-modératrice et permet ainsi une diminution de la fréquence cardiaque. Elle fonctionne en parallèle de l'innervation orthosympathique, elle est cardio-accélératrice. Les filets nerveux parasympathiques et orthosympathiques s'emmêlent constituant des plexus cardiaques situés à la base du cœur.

Dans la figure suivante, nous pouvons voir les différentes étapes de la contraction cardiaque, suivant le chemin de propagation du potentiel d'action à partir du pacemaker.

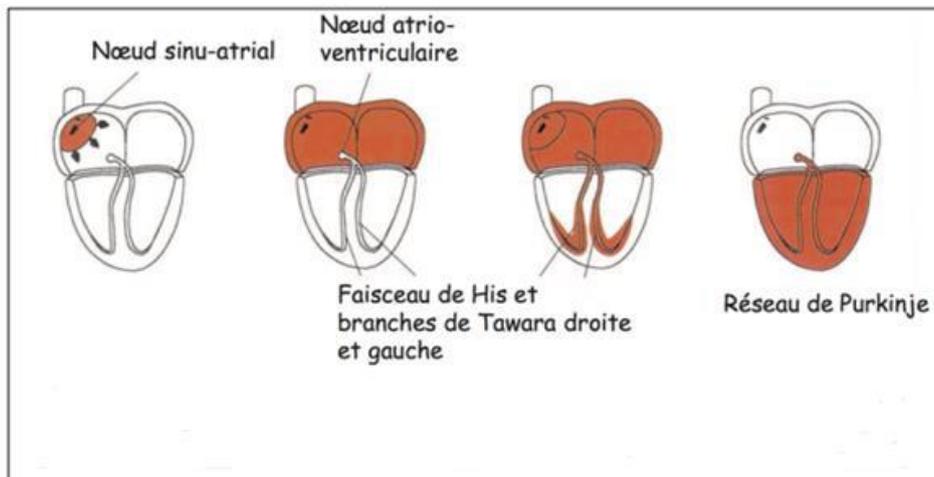


Figure 4 : Naissance et propagation de l'excitation sur un cœur de mammifère (1)

2. Fonctionnement cardiaque

2.1 Fonctionnement d'une cellule myocardique

Quand les cardiomyocytes sont stimulés, via un influx nerveux, cela provoque l'apparition d'un potentiel d'action qui va suivre différentes phases, sur lesquelles il est possible d'agir pour modifier la contractilité (ou inotropisme) du cœur. Tout d'abord, il se produit une dépolarisation avec une entrée de sodium dans le cœur, suivie de la contraction, dépendante des ions calciques qui vont entrer dans la cellule (plateau calcique) et se fixer à la troponine. Ceci provoque un changement de conformation de la myosine et donc un raccourcissement des fibres myocardiques. Ces étapes sont alors suivies d'une repolarisation des cellules via une sortie de potassium, puis d'un rééquilibrage des concentrations potassique et sodique via une pompe ATP-dépendante.

La régulation intrinsèque de la contraction cardiaque est représentée par la loi de Starling. Cette loi énonce le fait que lorsque le volume télédiastolique augmente, le volume d'éjection systolique augmente également. A une échelle cellulaire, cela implique qu'une augmentation de longueur du muscle modifie la contractilité du myocarde. Ainsi, un allongement prolongé du myocarde est un stimulus majeur de l'hypertrophie cardiaque (4).

2.2 Le cycle cardiaque

2.2.1 Diastole

Elle commence par la relaxation isovolumétrique, étape pendant laquelle la pression intraventriculaire diminue, sous l'effet de l'éjection du sang dans les artères, ce qui implique la fermeture des valvules sigmoïdes. Elle est suivie de la protodiastole : quand la pression intraventriculaire devient inférieure à la pression atriale, les valvules auriculo-ventriculaires s'ouvrent donc le sang afflue passivement dans le ventricule. (Cette étape correspond à 70% du remplissage ventriculaire). Par la suite, la mésodiastole correspond à une phase passive durant laquelle la pression intraventriculaire et la pression atriale s'équilibrent, ce qui permet un remplissage plus lent des ventricules. Enfin, durant la télédiastole ventriculaire, la contraction des oreillettes permet la complétion du remplissage ventriculaire.

2.2.2 Systole

La première étape est la contraction isovolumétrique, durant laquelle le cœur est rempli, les cellules myocardiques se contractent mais le volume de sang présent dans le cœur n'est pas modifié car les valvules sigmoïdes et atrio-ventriculaires restent fermées. On appelle alors précharge le volume intraventriculaire télédiastolique. Il se produit ensuite l'éjection systolique où les valvules sigmoïdes s'ouvrent par mécanisme passif et le sang est alors éjecté dans les artères (respectivement aorte et artère pulmonaire). On se réfère alors à la postcharge, soit la pression artérielle diastolique.

2.2.3 Le volume d'éjection systolique

Il correspond au volume sanguin éjecté à chaque cycle cardiaque. Il dépend alors du volume télédiastolique et du volume télésystolique ($VES = VTD - VTS$). La valeur du VES dépend de plusieurs facteurs :

- L'inotropisme du cœur, soit sa capacité à se contracter ;
- La précharge (pression de remplissage du ventricule) qui indique le degré d'étirement des fibres myocardiques donc la capacité de remplissage du cœur. A partir d'un certain volume, le ventricule est trop étiré, d'où une moindre efficacité de l'éjection : on parle alors d'insuffisance cardiaque : la surcharge n'est pas compensée par l'éjection systolique, ce qui diminue l'efficacité de la contraction cardiaque et donc l'apparition de signes cliniques) ;
- La postcharge, correspondant à la pression à atteindre dans le ventricule pour que le sang soit éjecté en systole donc pour que les valves sigmoïdes s'ouvrent.

2.2.4 Fonctionnement du flux sanguin physiologique à l'intérieur du cœur

Physiologiquement, les valves atrio-ventriculaires s'ouvrent en début de diastole, ce qui permet au sang de passer dans le ventricule, et se ferment en début de systole, empêchant ainsi un reflux sanguin du ventricule à l'atrium grâce aux valvules illustrées dans la figure suivante.

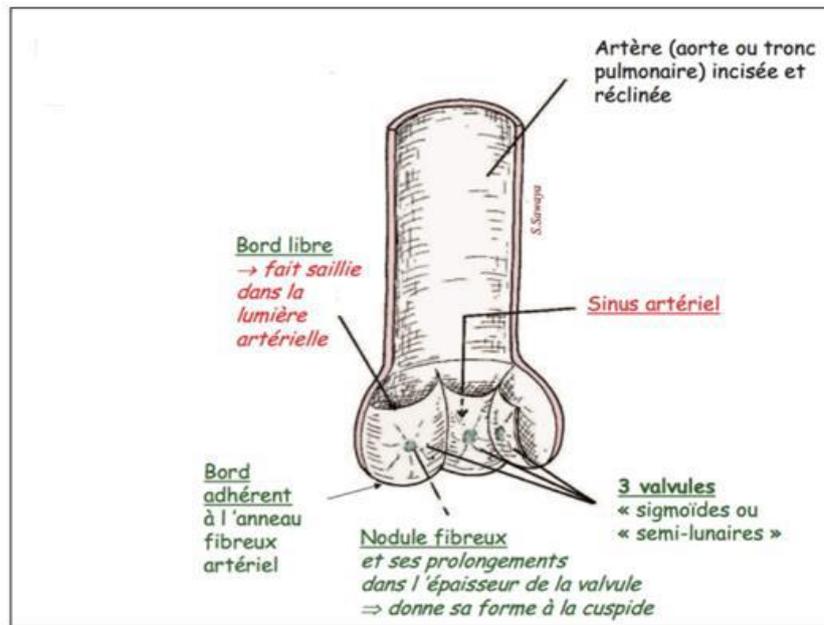


Figure 5 : Schéma d'une valve sigmoïde (1)

2.3 Métabolisme cardiaque

Les protéines contractiles principales sont l'actine et la myosine et les protéines régulatrices sont les troponines C, I et T et la tropomyosine. Le Ca^{2+} libre se lie à la troponine, ce qui permet la levée d'inhibition de la tropomyosine sur l'interaction actine-myosine. La contraction du muscle cardiaque peut alors se faire par formation de ponts entre l'actine et la myosine. Ainsi, l'activation des protéines contractiles se fait par une libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique, déclenchée par une entrée de calcium (processus calcium-induced calcium release) (5).

Le calcium entré dans la cellule lors du plateau du potentiel d'action et ayant permis la contraction cellulaire, en ressort lors de la diastole. Le calcium libre est alors recapté par la Ca^{2+} -ATPase du réticulum sarcoplasmique, enzyme qui peut être inhibée par le phospholamban. Pour la contraction suivante, l'AMPC, activée par le système β -adrénergique, phosphoryle le phospholamban et ainsi annule l'inhibition de la Ca^{2+} -ATPase et lui permettant de capter davantage de calcium. Par la suite, le calcium est alors stocké à nouveau dans le réticulum sarcoplasmique (5).

2.4 L'auscultation cardiaque

Chez le chien, lors de l'auscultation cardiaque du côté gauche, on peut écouter l'ostium pulmonaire en regard du troisième EIC au niveau de la ligne des articulations costo-chondrales, l'ostium aortique en regard du quatrième EIC légèrement dorsal à cette ligne, et l'ostium atrio-ventriculaire gauche (flux au niveau de la valve mitrale) en regard du cinquième EIC à hauteur des articulations costo-chondrales. Du côté droit, il est possible d'ausculter l'ostium aortique au niveau du quatrième EIC dans le tiers ventral du thorax, et l'ostium atrio-ventriculaire droit (flux au niveau de la valve tricuspide) dans le cinquième EIC à hauteur des articulations costo-chondrales.

Les différentes aires d'auscultation cardiaque sont illustrées dans un thorax de mammifère dans la figure suivante.

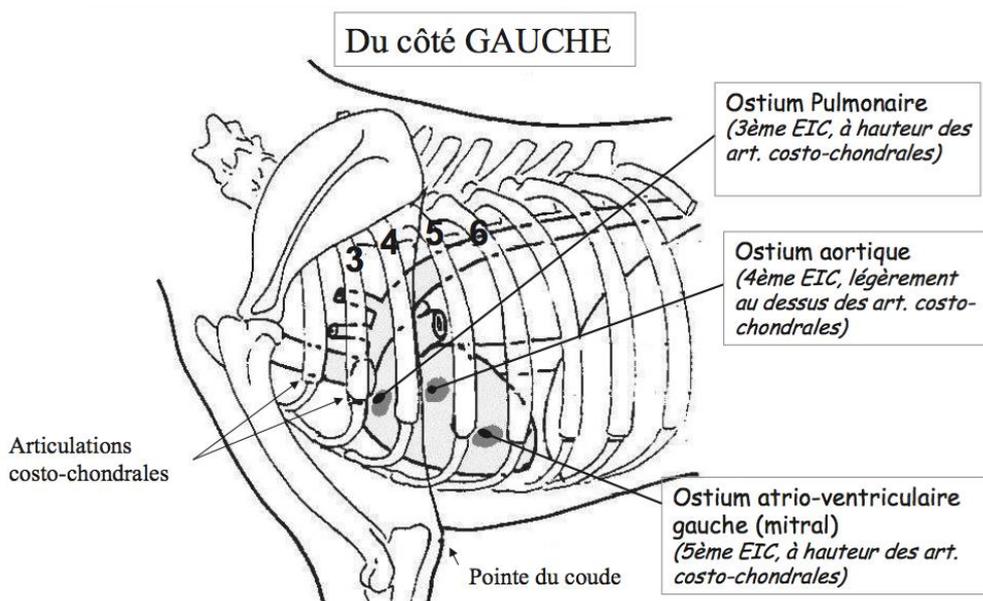


Figure 6 : Projection acoustique des ostia cardiaques chez le chien (1)

Lors de l'auscultation cardiaque, des anomalies peuvent être perçues, parmi lesquelles les souffles cardiaques. Un souffle cardiaque correspond à un flux de sang passant par un orifice étroit d'une cavité à haute pression à une cavité à basse pression. Il est entendu lors d'une auscultation cardiaque et peut être systolique ou diastolique. Les aires d'auscultation cardiaque vues plus haut permettent donc de localiser la valve à l'origine de ce reflux sanguin (6).

Les souffles cardiaques sont classifiés selon leur intensité du grade I au grade VI (6) :

- Un souffle de grade I/VI est un souffle focal, nécessitant une oreille expérimentée pour être détecté ;
- Un souffle de grade II/VI est discret et irradie au moins deux aires d'auscultation ;
- Un souffle de grade III/VI est modéré et audible dans trois aires d'auscultation ;
- Un souffle d'intensité IV/VI irradie toutes les aires d'auscultation mais on ne détecte pas de sensation de thrill ;

- Un souffle d'intensité V/VI est audible dans toutes les aires d'auscultation et un thrill est perceptible ;
- Un souffle d'intensité VI/VI est audible même en décollant le stéthoscope du thorax.

II. Pathogénie de la maladie valvulaire dégénérative

1. Définition et étiologie de la MVDM

1.1 Définition de la maladie valvulaire dégénérative

La maladie valvulaire dégénérative est la maladie cardiaque chronique la plus représentée et diagnostiquée chez le chien. En effet, elle représente 75% des cardiopathies canines et est la cause principale de mortalité et de morbidité chez le chien. Elle est également connue sous le nom d'endocardiose valvulaire (7,8).

Cette affection peut atteindre toutes les valves cardiaques, mais dans 62% des cas, seule la valve mitrale est affectée (2).

Elle se caractérise par une dégénérescence myxomateuse lente et progressive à partir de l'extrémité des valves mitrales, suivie d'une régurgitation de la valve mitrale et d'une dilatation auriculaire et ventriculaire gauche (7,9).

Nous ne traiterons donc ici que des cas où l'atteinte est mitrale. Les conséquences de la maladie restent identiques quelle que soit la valve affectée. La dégénérescence valvulaire est alors la cause d'un défaut de fermeture des cuspidés lors de la systole, ce qui provoque donc un reflux de sang dans l'atrium gauche. La quantification du volume régurgité dans l'atrium conditionne alors la sévérité de l'atteinte cardiaque.

Cette maladie étant chronique et aucun traitement ne permettant actuellement de la soigner, son pronostic sur le long terme est inéluctablement sombre. Cependant, la durée d'évolution de la maladie est variable selon les individus et selon le traitement mis en place et sa précocité (2).

1.2 Epidémiologie

10% des chiens présentés en clinique vétérinaire présentent un dysfonctionnement cardiaque. Cette affection touche 1,5 fois plus les mâles que les femelles et la prévalence est également supérieure pour les chiens de moins de vingt kilogrammes. Bien que lorsque les grandes races sont atteintes, la maladie tend à progresser plus rapidement et plus sévèrement, ce qui donne lieu à un pronostic plus réservé sur un plus court terme chez les chiens de moyenne race (8).

Les Cavaliers King Charles sont notablement prédisposés au développement de cette maladie. En effet, la MVDM montre une composante héritable dans certaines races, et sa sévérité semble également présenter un caractère génétique (8,10).

De plus, un lien a été établi entre la précocité d'apparition du souffle cardiaque et l'âge d'apparition de MVDM chez la descendance des individus (11).

La prévalence de la MVDM augmente significativement avec l'âge, particulièrement dans le cas des chiens de petite race (jusqu'à 85% des chiens montrant des signes de lésions valvulaires avant l'âge de treize ans). Cependant, la présence de ces lésions n'entraîne pas inéluctablement l'apparition de signes cliniques d'insuffisance cardiaque ou de régurgitation valvulaire cliniquement significative (8).

Des recherches génomiques actuelles montrent une certaine difficulté à identifier les composants héréditaires du développement de cette affection. Ces recherches en génétique suggèrent que la maladie connaît entre autres un mode de transmission polygénique. Les gènes systématiquement observés dans la recherche transcriptomique devraient aider à orienter l'identification des gènes candidats et la découverte de variantes des projets de cartographie (9,12).

2. Description historique de la MVDM

En 1817, Delabere Blaine rapporta pour la première fois la présence de MVDM chez un chien en décrivant la présence d'un thrill à l'auscultation cardiaque (13). Un thrill se traduit par une impression de frémissement ou de vibration ressentie lorsque l'on appose la main à plat sur la zone du choc précordial du chien (6).

L'étude de cas sur la maladie valvulaire (Endokarditis valvularis) chez 100 chiens à Munich en 1935 a confirmé que la maladie valvulaire chronique affectait principalement la valve mitrale, souvent en association avec une maladie valvulaire tricuspide chronique. Les lésions concerneraient la valve mitrale seule dans 27 % des cas et la valve mitrale en association avec la valve tricuspide dans 54 % des cas (13).

En 1967, Whitney a classé les lésions de MVDM en quatre types allant d'un petit épaissement nodulaire des feuillets de la valve mitrale sans implication des cordages tendineux (types 1 et 2) à un épaissement et un ballonnement plus sévères des cuspidés valvulaires (type 3) avec un épaissement des cordages tendineux et une rupture occasionnelle. (Type 4) (13).

Bretschneider a examiné les rapports d'autopsie de 3245 chiens de 1952 à 1961 et a trouvé des diagnostics « d'endocardite valvulaire » chez 688 chiens (21 %). Parmi ceux-ci, 83% ont été enregistrés comme ayant « Endokarditis chronica fibrosa nodosa » (13).

3. Etiologie et pathogénie de la MVDM : connaissances actuelles

3.1 Etiologie

L'étiologie précise de la MVDM reste encore inconnue. La dégénérescence mitrale serait due à une association entre des modifications de la matrice extracellulaire valvulaire et des prédispositions génétiques (2).

3.2 Pathogénie

Via l'acquisition par les cellules interstitielles de propriétés activatrices des myofibroblastes, les métalloprotéinases de la matrice dégradent le collagène et l'élastine valvulaires plus rapidement que les cellulaires valvulaires non activées ne sont capables d'en produire (8).

Le stade premier de la maladie se caractérise par des lésions au sein de la couche atriale. La lame basale se dédouble à certains endroits. Ces lésions sont constatées sur les bords libres de la valve, rendue moins souple, plus opaque et plus épaisse. Dans le stade plus avancé sont observées une augmentation de l'expression de protéoglycanes et de laminine, et une infiltration de collagène.

Histologiquement, on observe des modifications de chaque couche constituant la valve (3) :

- La couche spongieuse est hypertrophiée et œdématiée en lien avec une accumulation de glycosaminoglycanes (GAG),
- La couche fibreuse est amincie en raison de la désorganisation des fibres de collagène,
- On observe également une diminution de la différenciation des cellules stromales en fibroblastes, des fibroblastes en cellules musculaires lisses et en myofibroblastes, un polymorphisme des cellules de l'endothélium et une destruction de la membrane basale.
- Une désorganisation des fibres de collagène au niveau des cordages tendineux peut aussi aboutir à leur rupture.

Les deux figures suivantes permettent d'illustrer les différentes altérations histologiques observées sur des valves mitrales de chiens atteints de MVDM.

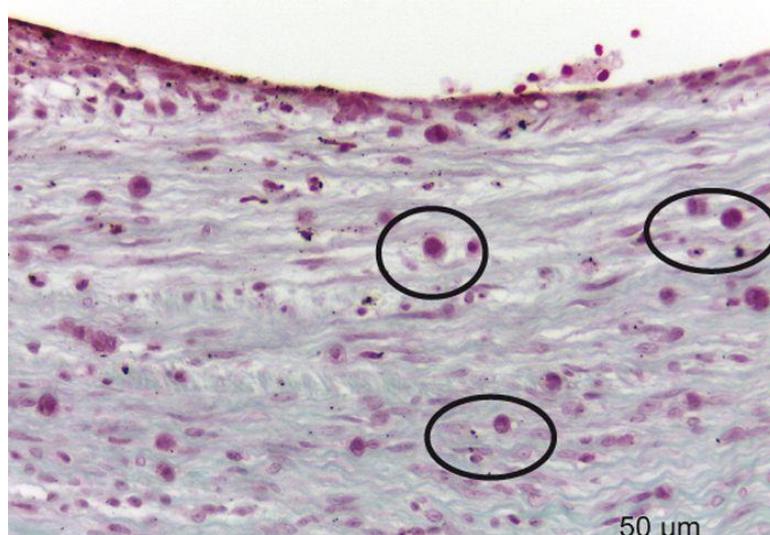


Figure 7 : Diminution de la différenciation des cellules stromales en fibroblastes, des fibroblastes en cellules musculaires lisses et en myofibroblastes (entourées) (3)



Figure 8 : Infiltration de GAG (entourée) dans la couche fibreuse (CKC 9 ans, MVDM). Les feuillets sont colorés au périodique acid schiff. L'intégralité de la valve d'un chien sain est visible au zoom x 10, alors que, pour un chien atteint de MVDM, le zoom x 4 suffit pour voir entièrement la valve (3)

La déformation progressive de la structure de la valve finit par empêcher une coaptation efficace, permettant la régurgitation (fuite de la valve). La régurgitation valvulaire progressive augmente le travail cardiaque, entraînant un remodelage ventriculaire, voire un dysfonctionnement ventriculaire (8).

4. Conséquences systémiques de la MVDM

4.1 Adaptations fonctionnelles et structurales du cœur lors de dégénération mitrale

La MVDM est, comme dit précédemment, à l'origine d'une surcharge volumique cardiaque, ce qui va provoquer une dilatation plus ou moins importante de l'atrium gauche, provoquant une cardiomégalie visible sur les examens d'imagerie. 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).

De plus, en raison de la régurgitation mitrale, le débit cardiaque est diminué, ce qui va provoquer une augmentation de la contraction ventriculaire, impliquant une augmentation de la précharge via une élévation du volume télédiastolique et donc, d'après la loi de Starling, une hausse du volume d'éjection systolique visant à maintenir le débit cardiaque (14).

On observe donc, via ces deux dilatations, une hypertrophie excentrique du myocarde, altérant donc sa contractilité.

Une étude a montré que lors de régurgitation mitrale chronique, l'atrium s'agrandit en taille et en poids, et devient également plus compliant. Tout ceci permet d'amortir l'élévation de pression dans l'atrium et de fournir au ventricule une quantité suffisante de sang (15).

Dans une seconde étude, on constate un lien entre la sévérité des remaniements cardiaques et l'avancée de la maladie. En effet, une augmentation de plusieurs valeurs significatives dans l'estimation de la taille du cœur (la dimension de l'atrium gauche, le diamètre ventriculaire gauche en fin de diastole (LVEDD) et en fin de systole (LVESD) et l'indice de Buchanan (VHS)), est particulièrement importante durant l'année précédant l'apparition de l'insuffisance cardiaque congestive (16).

Enfin, à un stade avancé de la maladie, des jets de régurgitation mitrale à grande vitesse peuvent également être observés, ce qui est à l'origine de lésions sur l'endocarde au niveau de l'atrium gauche (« jet lesions ») (2,16).

4.2 Hypertension artérielle pulmonaire

Dans le cas d'une MVDM, une hypertension pulmonaire peut être observée et due à l'augmentation de la pression veineuse pulmonaire qui se répercute alors en amont des capillaires pulmonaires, sur les artères. On parle d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) « post capillaires ». La mise en évidence d'une HTAP passe par la mesure de la vitesse du reflux tricuspide, conséquence directe de l'HTAP (17,18).

4.3 Rupture de cordages

Le feuillet antérieur mitral est le plus touché 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. Il s'agit d'un facteur de risque de décompensation (13,18).

Dans la photo suivante, on observe ainsi un épaissement majeur des feuillets valvulaires et la rupture de plusieurs cordages.



Figure 9 : Photographie du feuillet de la valve mitrale antérieure et des cuspides commissurales chez un CKC de 8 ans atteint de MVDM (13)

4.4 Le système cardio-rénal

Lors de MVDM, le débit cardiaque est amené à diminuer, ce qui provoque l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et du système nerveux sympathique dans le contexte du baroréflexe, ce qui peut conduire à une diminution de la perfusion rénale et ainsi des dommages structurels rénaux. De plus, d'après une étude d'Atkins et al. menée en 2002, certains médicaments indispensables à la prise en charge d'une MVDM peuvent avoir des effets indésirables sur la fonction rénale. En effet, l'utilisation de diurétiques, utiles dans un contexte de MVDM, entraîne une réduction du volume intravasculaire, conduisant également à l'activation du SRAA et du système nerveux sympathique, aboutissant à une aggravation des lésions rénales (19).

Par la suite, de la congestion du tissu rénal due à un mauvais fonctionnement cardiaque et à une pression veineuse systémique trop importante résulte une hausse de la pression capillaire, une diminution du débit de filtration glomérulaire via la vasoconstriction de l'artériole afférente au rein, et donc une altération de la fonction rénale (19,20).

En parallèle de la réduction du DFG, des lésions oxydatives provoquées par l'angiotensine II et la libération de cytokines pro-inflammatoires entraînent une inflammation rénale, à l'origine d'un assombrissement du pronostic de l'affection. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IECA) alors utilisés peuvent induire une diminution de la production d'érythropoïétine, ce qui peut déclencher une anémie centrale d'origine rénale concomitante

à la maladie cardiaque. Cette anémie peut également être aggravée par une hémolyse due à une urémie trop élevée (19,20).

Diagnostic du syndrome cardio-rénal : les marqueurs biologiques (19,20) :

- Urée et créatinine : une étude de Martinelli en 2016 a mis en évidence 25% des animaux atteints de MVDM présentaient une azotémie (augmentation simultanée de l'urémie et de la créatinémie), due à la baisse de la perfusion rénale associée à l'utilisation de diurétiques. Cette même étude montre que cette anomalie est associée à une moins bonne survie des animaux.
- Cystatine C : le dosage de cette molécule permet un diagnostic précoce de l'insuffisance rénale, avant la créatinine. Elle permet de détecter une diminution du DFG lors des stades précoces de développement du dysfonctionnement cardiaque.
- Diméthylarginine symétrique (SDMA) : son dosage permet de détecter une diminution de 30% du DFG et donc de diagnostiquer une atteinte rénale secondaire à une MVDM dès les stades précoces (B2 selon la classification ACVIM). Sa mesure précoce, dès l'initiation de l'utilisation de diurétiques, est donc intéressante pour trouver l'équilibre nécessaire entre l'emploi de ces médicaments et les dommages rénaux occasionnés.
- Lipocaline associée à la gélatinase des neutrophiles (NGAL) : la détection d'une augmentation sanguine de cette molécule permet d'identifier des dommages tubulaires et donc une diminution de la perfusion rénale et des dommages hypoxiques secondaires à l'atteinte cardiaque, sans atteindre un seuil de lésions affectant le DFG. Ainsi, d'après une étude de Jung en 2018, un syndrome cardio-rénal pourrait être repéré précocement par l'objectivation d'une augmentation de la NGAL dès l'admission d'un animal en insuffisance cardiaque due à une MVDM.

4.5 Insuffisance cardiaque congestive

30 % des chiens présentant une MVDM finissent par décompenser et présenter une insuffisance cardiaque congestive (21). En effet, la pression artérielle pulmonaire est maintenue pendant une période via les mécanismes de compensation cardiaque vus plus haut. Cependant, avec la progression de la maladie, la capacité de distension de l'atrium est franchie, ce qui provoque une augmentation importante de la pression atriale. On observe alors une augmentation de la pression pulmonaire, provoquant une extravasation de liquide vers le tissu interstitiel pulmonaire puis dans les alvéoles pulmonaires : c'est le mécanisme d'un œdème pulmonaire cardiogénique (22). Cet œdème peut alors aller jusqu'à provoquer une atelectasie de certains lobes pulmonaires, une perte de la compliance et une compression des petites bronchioles. Des signes respiratoires sont alors décrits par les propriétaires comme une tachypnée, de la toux, ou une détresse respiratoire (8,22).

Cependant, une toux dans un contexte de MVDM n'est pas toujours due à un œdème pulmonaire et donc décompensation. En effet, il est rapporté que la dilatation atriale gauche peut entraîner une compression des bronches souches, à l'origine de la toux (8).

Ainsi, la décompensation cardiaque peut être diagnostiquée par la mise en œuvre d'examens d'imagerie. Un des premiers signes radiographiques de congestion veineuse pulmonaire est la dilatation des veines pulmonaires. L'œdème pulmonaire est reconnu par une opacité alvéolo/interstitielle localisée en région péri hilare puis dans les lobes caudaux dorsaux s'il s'aggrave (8).

5. Classification de la MVDM

5.1 Classification ACVIM

En 2009, un consensus a adapté un système de gradation pour les maladies cardiaques et l'insuffisance cardiaque, et a cherché à lier la gravité des changements morphologiques et des signes cliniques aux traitements appropriés à chaque stade (8).

Ce système de stadification pour MVDM mitrale décrit 4 stades de base de la cardiopathie et de l'insuffisance cardiaque (8) :

- Le stade A classe les chiens à haut risque de développer une maladie cardiaque mais qui ne présentent actuellement aucun trouble structurel identifiable du cœur (par exemple, tous les Cavalier King Charles ou toute autre race prédisposée sans souffle cardiaque).
- Le stade B identifie les chiens avec une maladie cardiaque structurelle diagnostiquée (par exemple, un souffle caractéristique d'une régurgitation mitrale, accompagné d'une affection valvulaire visible), mais qui n'ont jamais développé de signes cliniques causés par une insuffisance cardiaque. Lors d'une modification des recommandations de 2009, un consensus encourage l'instauration d'un traitement pour retarder l'apparition des signes cliniques d'insuffisance cardiaque chez un sous-ensemble de patients de stade B avec des changements morphologiques cardiaques plus avancés.
 - Le stade B1 décrit les chiens asymptomatiques de maladie cardiaque, qui ne présentent aucune preuve radiographique ou échocardiographique de remodelage cardiaque en réponse à leur MVDM, ainsi que ceux chez lesquels des remodelages sont observables mais pas suffisamment importants pour justifier l'initiation d'un traitement allothérapeutique d'après les critères d'essais cliniques actuels (voir les critères spécifiques ci-dessous).
 - Le stade B2 identifie les chiens asymptomatiques qui présentent une régurgitation mitrale plus avancée, hémodynamiquement sévère et suffisamment ancienne pour causer des résultats radiographiques et échocardiographiques d'hypertrophie auriculaire et ventriculaire gauches répondant aux critères d'essai clinique utilisés pour identifier les chiens candidats pour bénéficier de l'initiation traitement pharmacologique pour retarder l'apparition de l'insuffisance cardiaque (critères spécifiques détaillés ci-dessous).
- Le stade C désigne les chiens présentant des signes cliniques actuels ou passés d'insuffisance cardiaque causée par la MVDM. En raison d'importantes différences de

traitement entre les chiens souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë nécessitant des soins hospitaliers et ceux dont l'insuffisance cardiaque peut être traitée en ambulatoire, ces questions ont été traitées séparément par le comité.

- Le stade D identifie les chiens atteints de MVDM en phase terminale, chez lesquels les signes cliniques d'insuffisance cardiaque sont réfractaires au traitement standard. Ces patients ont besoin de stratégies de traitement avancées ou spécialisées pour être stabilisés, jusqu'au moment où la seule technique thérapeutique bénéfique devient la réparation chirurgicale de la valve.

5.2 Score MINE

Score établi en 2020, pour compléter la classification ACVIM, il se base sur 4 critères échocardiographiques : AG/Ao (vue parasternale droite sur axe court), diamètre du ventricule gauche normalisé par rapport au poids corporel en fin de diastole (vue parasternale droite en M-mode sur axe court), fraction de raccourcissement du ventricule gauche (vue parasternale droite en M-mode sur axe court), et vitesse maximale de transmission de l'onde E (Doppler à onde pulsée sur vue apicale gauche à 4 chambres). Ces mesures permettent d'établir, par sommation, 4 classes de sévérité de la maladie : stade léger, modéré, sévère ou tardif (23). La sévérité de l'insuffisance mitrale évaluée avec le score MINE est associée à la durée de survie. Le score proposé est prédictif d'un décès lié au cœur. Le score MINE peut jouer un rôle pronostic utile dans la prise en charge des chiens atteints de MVDM, étant basé sur des données échocardiographiques faciles à acquérir, avec une bonne répétabilité, qui sont associées à la survie des chiens atteints de MVDM (23).

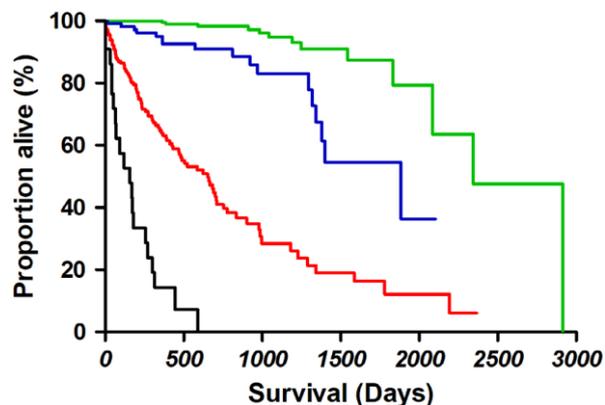


Figure 10 : Courbes de Kaplan-Meier illustrant le temps de survie entre le diagnostic initial et le décès d'origine cardiaque pour chaque classe de gravité du score MINE : légère (ligne verte), modérée (ligne bleue), sévère (ligne rouge) et stade avancé (ligne noire) (23)

Dans ce graphique, nous observons que le score MINE semble être un outils pronostic intéressant dans un contexte de MVDM, les chiens souffrant d'une atteinte légère présentant une durée de survie significativement supérieure aux chiens présentant une atteinte avancée.

Les objectifs de la gradation de cette maladie sont de :

- Développer des programmes de dépistage de MVDM chez les chiens connus à risque ;
- Mettre en œuvre des interventions susceptibles de réduire le risque de développement ou de progression de la maladie ;
- Identifier le plus précocement possible les chiens asymptomatiques atteints de MVD, afin qu'ils puissent être plus efficacement pris en charge médicalement en tant que patients atteints de maladies chroniques, voire être traités chirurgicalement ;
- Identifier les chiens symptomatiques présentant une insuffisance cardiaque avancée causée par la MVDM réfractaire au traitement médical conventionnel. Ces patients nécessitent des stratégies de traitement agressives ou nouvelles, pouvant inclure une intervention chirurgicale.

Il existe des différences significatives de durée de survie pour des chiens appartenant au même stade ACVIM mais présentant une classe de sévérité du score MINE différente. Cela pourrait indiquer l'utilité complémentaire potentielle du score MINE dans la prise en charge clinique des chiens atteints de MVDM (le score MINE pourrait être utile pour identifier les chiens B2 présentant un risque plus élevé de décès par cause cardiaque) (23).

6. Démarche diagnostique de la MVDM

6.1 Suspicion clinique

Dans la plupart des cas, le premier élément clinique menant à une suspicion de MVDM est l'apparition d'un souffle cardiaque systolique apexien gauche à l'auscultation, d'intensité variable (grade 1/6 à 6/6). Cette suspicion est alors renforcée si le chien fait partie d'une race prédisposée (Cavaliers King Charles, teckel). La plupart des chiens ne présentent aucun signe clinique avant la détection du souffle. Une toux peut être retrouvée, elle est alors due à la dilatation atriale gauche qui fait compression sur les bronches souches ou à la présence d'un œdème pulmonaire cardiogénique (8).

Pour le diagnostic des chiens de petite race, l'intensité du souffle a été corrélée à la sévérité de la MVDM dans certaines études. Cependant, cette observation n'est pas répétable pour les individus de grande race. Cette différence pourrait être due au fait que les chiens de grande race atteints de MVDM présentent plus fréquemment une fibrillation auriculaire et une insuffisance myocardique ; ces deux conditions pouvant influencer l'intensité du souffle (21).

Ainsi, les chiens de petite race, en particulier les races ayant une prédisposition connue à développer une MVDM (Cavalier King Charles, teckels) doivent subir des évaluations cardiaques régulières et plus poussées (a minima auscultation cardiaque très attentive à la recherche d'un souffle cardiaque authentifiant une régurgitation valvulaire) que d'autres races. Les animaux reproducteurs doivent être sortis du circuit de reproduction si un souffle ou une preuve échocardiographique de régurgitation mitrale est identifiée (8).

A un stade précoce de la maladie, il est possible de n'entendre à l'auscultation qu'un clic médio-systolique. Ce son est souvent intermittent et est considéré comme un indicateur fiable du prolapsus de la valve mitrale chez l'homme. Ce clic médio-systolique serait causé par la tension des cordes tendineuses redondantes et la décélération rapide du sang contre les valvules à leur prolapsus maximal dans l'oreillette gauche (21).

Bien que la présence d'un souffle systolique apexien gauche chez une race typique soit fortement évocatrice de la présence de MVDM, une confirmation du diagnostic est nécessaire pour exclure d'autres maladies cardiovasculaires entraînant une insuffisance mitrale, telles que la dysplasie de la valve mitrale (21).

6.2 Analyses paracliniques

6.2.1 Radiographie thoracique

À la suite d'une suspicion par auscultation d'un souffle cardiaque typique d'une régurgitation mitrale, il est recommandé d'effectuer une radiographie thoracique même si le chien est asymptomatique, afin d'établir un profil de base de cette image avant l'apparition de signes cliniques. Cet examen d'imagerie permet également de distinguer des maladies respiratoires concomitantes fréquemment présentes (trachéales ou bronchiques), ce qui permettrait de distinguer les causes d'apparition de signes cliniques tels qu'une toux. Deux mesures sont effectuables sur une radiographie thoracique afin d'évaluer une éventuelle cardiomégalie : le VHS présenté dans la figure 11, et le VLAS présenté sur la figure 12.

Des preuves radiographiques claires de cardiomégalie ($VHS \geq 11,5$, ou une VHS comparable « ajustée à la race » dans les cas où des valeurs normales VHS spécifiques à la race sont disponibles) ou des preuves d'augmentation du changement d'intervalle dans les schémas d'hypertrophie cardiaque radiographiques peuvent remplacer l'échocardiographie quantitative pour identifier et classer une MVDM (8,24,25).

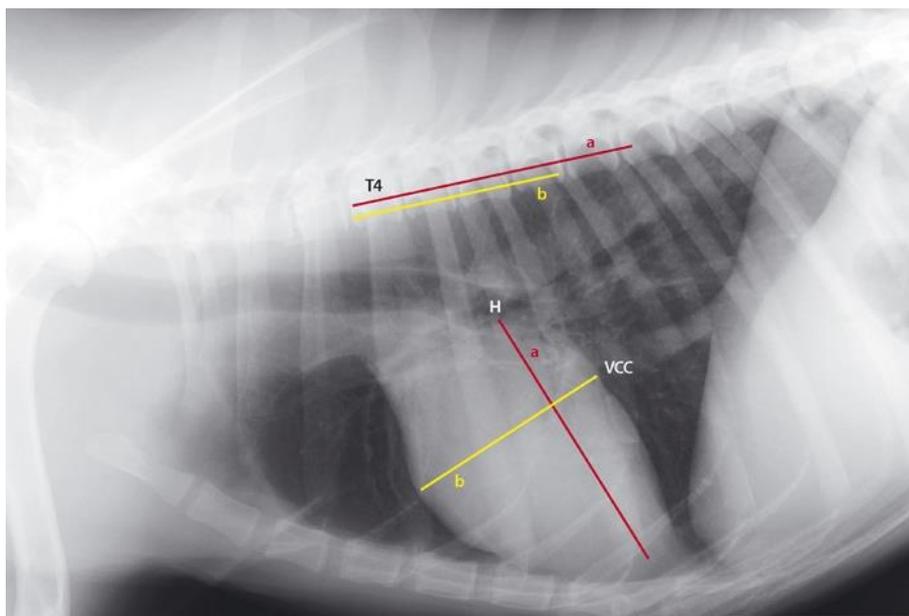


Figure 11 : Mesure du VHS sur une radiographie thoracique (26)

L'autre outil d'identification d'hypertrophie radiographique de l'oreillette gauche, le VLAS, fournit une méthode quantitative d'estimation de la taille de l'oreillette gauche. Mesuré sur la radiographie thoracique de profil, en traçant une ligne du centre de l'aspect le plus ventral de la carène à l'aspect le plus caudal de l'oreillette gauche où il croise le bord dorsal de la veine cave caudale, cette ligne est ensuite transposée au bord crânien du quatrième corps vertébral thoracique. Ainsi, les valeurs VLAS ≥ 3 identifieraient et permettraient de classer la maladie (8,24,25,27,28).

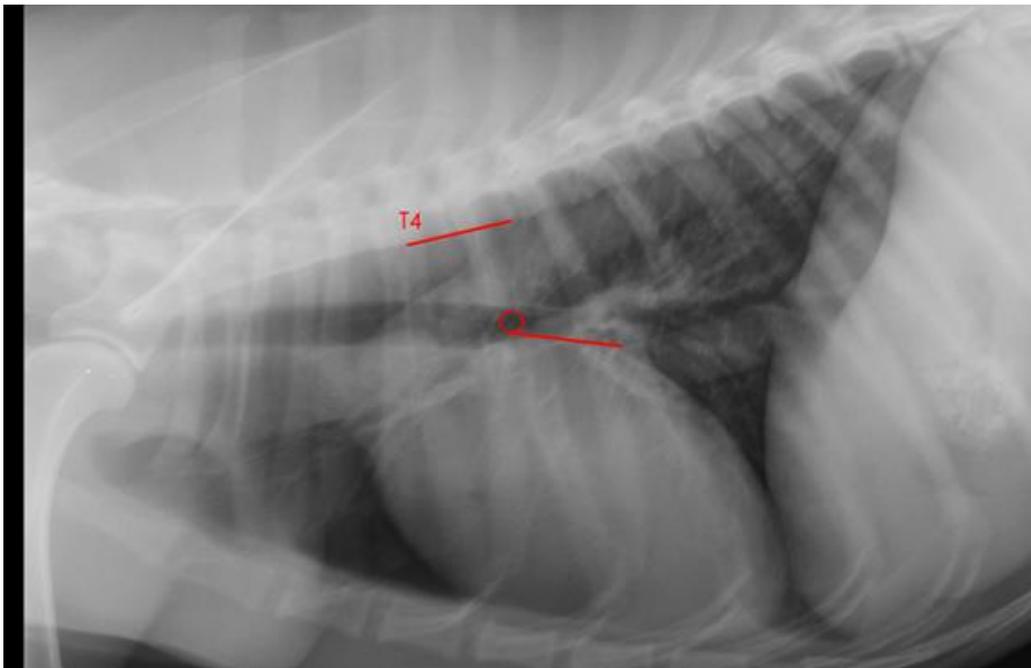


Figure 12 : Mesure du VLAS sur une radiographie thoracique de chien (29)

L'évaluation radiographique de la taille de l'oreillette gauche est plus facilement répétable malgré le changement d'observateur que l'évaluation de la taille du ventricule gauche chez les chiens atteints de MVDM, et cette mesure de l'oreillette gauche est la plus utile pour évaluer la taille du cœur et indirectement la gravité de la régurgitation mitrale sur les radiographies (21).

6.2.2 Echocardiographie

L'échocardiographie identifie la cause du souffle audible lors de l'auscultation, ainsi que la sévérité des remaniements de la silhouette cardiaque et d'éventuelles comorbidités (anomalies hémodynamiques du type hypertension pulmonaire ou augmentation de la pression auriculaire gauche, hypertrophie auriculaire ou ventriculaire gauche, par comparaison avec les valeurs usuelles de la race et mesurée par rapports bidimensionnels à axe long VG/Ao, AG/Ao, AG/VG) (8).

L'évaluation échocardiographique de la MVDM s'appuie sur plusieurs critères : la restructuration cardiaque avec une hypertrophie de l'atrium et du ventricule gauches, la mesure quantitative de la régurgitation mitrale via une mesure Doppler (largeur du jet de régurgitation, surface de l'orifice de régurgitation, contraction veineuse et volume total régurgité) et l'estimation de la pression de remplissage du ventricule gauche (temps de relaxation isovolumétrique, flux dans les veines pulmonaires, débit mitral, profil du jet régurgitant et variables d'écho Doppler tissulaire) (8,30).

Le prolapsus de la valve mitrale est caractérisé par un déplacement systolique anormal ou une courbure des valvules de la valve mitrale du ventricule gauche vers l'oreillette gauche. Chez le chien, certaines études suggèrent que la vue parasternale droite des 4 cavités en grand axe est la vue de référence pour identifier la présence de PVM. Cependant, la présence de PVM chez le chien doit être confirmée par au moins 2 vues échocardiographiques (21,31).

Certaines variables échocardiographiques peuvent être utiles pour identifier les personnes à risque accru de progression de la maladie. Parmi ces variables, l'hypertrophie auriculaire gauche semble représenter l'indicateur indépendant le plus fiable. En effet, le risque de décès par maladie cardiaque pour les chiens avec un rapport oreillette gauche/aorte $> 1,7$ était 2,1 fois supérieur à celui des chiens avec des oreillettes plus petites (21,30,31).

Sur la figure suivante, illustrant l'échocardiographie d'un chien atteint de MVDM, les flèches indiquent l'épaississement des feuillets de la valve mitrale.

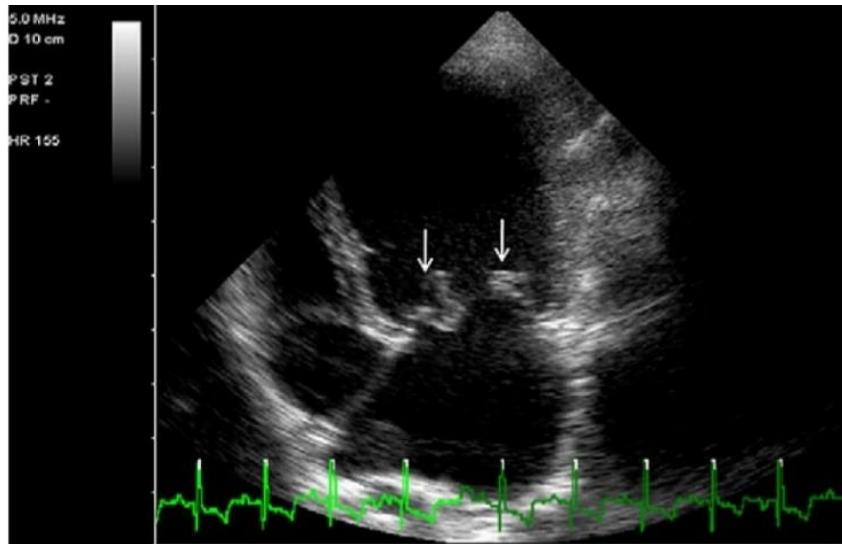


Figure 13 : Vue apicale gauche à 4 cavités d'un chien atteint de MVDM (21)

6.2.3 Examen ECG

Des arythmies ont été détectées avec plus de précision à l'aide de Holter que l'examen ECG conventionnel, en raison de la longue durée d'évaluation de la surveillance Holter. Chez les chiens atteints de MVDM, principalement ceux à un stade avancé de la maladie, une incidence élevée d'arythmies supraventriculaires a été diagnostiquée chez les chiens dont l'examen échocardiographique a révélé une hypertrophie auriculaire (32).

Les données ECG ont également indiqué que les chiens souffrant d'une insuffisance cardiaque secondaire à une MVDM avaient une tachycardie sinusale (32).

6.2.4 Analyses sanguines

6.2.4.1 La troponine cardiaque

Cette protéine cardiaque est utilisée comme un marqueur de lésions des cardiomyocytes. Plusieurs études montrent que ce marqueur sanguin est augmenté chez les chiens souffrant de MVDM et que sa concentration est corrélée à l'avancement de la maladie (33,34).

6.2.4.2 L'ANP

Les concentrations sanguines d'ANP sont plus élevées chez les chiens atteints de MVDM et ce quel que soit le stade de la cardiopathie, avec cependant une progression des concentrations d'ANP corrélables à la progression de l'affection, notamment vers les stades décompensés. Ainsi l'ANP peut être un élément intéressant pour le diagnostic précoce de la MVDM et pour statuer de la sévérité de la maladie et en assurer le suivi (33,35).

6.2.4.3 Dosage sérique du peptide NT-proBNP

Ce dosage peut aider à déterminer la cause des signes cliniques chez les chiens atteints de MVDM : en effet, les chiens présentant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque ont des concentrations sériques de NT-proBNP plus élevées que les chiens chez lesquels les signes cliniques sont causés par une maladie pulmonaire primaire ; ainsi, une concentration de peptide NT-proBNP normale chez un chien présentant de la toux, de la dyspnée ou de l'intolérance à l'effort suggère que l'insuffisance cardiaque n'est pas la cause des signes cliniques. Dans la démarche diagnostique d'insuffisance cardiaque, il est également intéressant de mesurer la pression artérielle systémique et un examen sanguin à la recherche de comorbidités comme des signes d'insuffisance rénale, fréquente secondairement à une insuffisance cardiaque (8).

7. Traitements et prise en charge, selon les stades ACVIM

Un tableau récapitulatif des traitements disponibles selon le stade ACVIM de la maladie est disponible plus loin.

7.1 Stade A

Aucun traitement ou recommandation nutritionnelle n'est nécessaire à ce stade (8).

7.2 Stade B

7.2.1 Traitement allopathique du stade B1

Aucun traitement, pharmacologique ou nutritionnel n'est recommandé car à ce stade de la maladie, la progression vers l'insuffisance cardiaque est incertaine, peu susceptible de se produire avant le prochain contrôle si celui-ci est au délai recommandé, et il n'y a aucune preuve que le médicament soit efficace à ce stade. Il faut cependant effectuer une réévaluation échocardiographique dans les six à douze mois suivants le diagnostic (8).

7.2.2 Traitement allopathique du stade B2

Certains critères sont nécessaires pour la mise en place d'un traitement : intensité minimale du souffle de III/VI ; rapport AG/Ao $\geq 1,6$ à l'échocardiographie dans la vue droite sur le petit axe en début de diastole ; diamètre interne du ventricule gauche en diastole normalisé pour le poids corporel (LVIDDN) $\geq 1,7$; et score cardiaque vertébral radiographique (VHS) $> 10,5$ (à ajuster en fonction de la race) (8).

Le pimobendane est recommandé à une posologie de 0,25 à 0,3 mg/kg par voie orale toutes les 12h.

Une prise en charge nutritionnelle est également recommandée avec une légère restriction alimentaire en sodium et la fourniture d'un régime riche en protéines et des calories adéquates pour maintenir une condition physique optimale (8).

Pour les patients diagnostiqués directement en stade B2 lors des premiers examens, ou lorsque l'atrium gauche augmente de taille de façon significative et très rapide, il peut être recommandé la mise en place d'IECA (résultats mitigés dans les études). Certains panélistes préconisent l'utilisation d'antitussifs lorsque la toux est considérée comme le résultat de la pression de l'hypertrophie cardiaque (sans œdème pulmonaire) sur les bronches adjacentes. Par ailleurs, une intervention chirurgicale au stade avancé B2 est prônée par certains panélistes pour accéder à une réparation de la valve mitrale, avec des taux de complications acceptables et des résultats efficaces et durables (8).

7.3 Stade C

Les recommandations pour les traitements diététique et pharmacologique de ces animaux existent à la fois pour la prise en charge d'une insuffisance cardiaque aiguë (donc prise en charge en hospitalisation) et pour la prise en charge chronique de l'affection à domicile (8).

Pour les stades C et D, les soins aigus de l'insuffisance cardiaque ont pour objectif de réguler l'état hémodynamique du patient et l'apport en oxygène aux tissus. Un monitoring attentif est alors réalisé et des mesures sont prises pour optimiser la précharge, la postcharge, la fréquence cardiaque, la contractilité et l'oxygénation du patient. La prise en charge chronique est axée sur l'amélioration des paramètres hémodynamiques tout en fournissant des traitements supplémentaires visant à ralentir la progression de la maladie, à diminuer les signes cliniques de l'insuffisance cardiaque afin d'améliorer la qualité de vie (8).

7.3.1 Traitement d'une phase aiguë d'insuffisance cardiaque

Il est recommandé d'effectuer une injection de furosémide 2 mg/kg par voie intraveineuse ou intramusculaire, suivi de 2 mg/kg toutes les heures jusqu'à ce que les signes respiratoires du patient soient sensiblement améliorés (c'est-à-dire que la fréquence et l'effort respiratoires diminuent), en cas d'œdème pulmonaire aggravant le pronostic (pas d'amélioration respiratoire après le bolus de furosémide), le diurétique peut également être administré sous forme de perfusion à débit constant (CRI) à 0,66-1mg/kg/heure après le bolus initial. Dès que le furosémide commence à faire un effet, l'animal doit avoir un accès libre à l'eau. Il est possible d'associer le furosémide à des IECA (énalapril), ce qui entraîne une amélioration significative de la pression capillaire pulmonaire par rapport à l'administration de furosémide seul (8).

Il est toujours nécessaire d'ajouter du Pimobendane, 0,25-0,3 mg/kg *per os* toutes les 12 heures. Si nécessaire, une supplémentation en oxygène peut être mise en place et en cas d'épanchements gênant la respiration, des traitements mécaniques (thoracocentèse, péricardiocentèse...) doivent être réalisés (8).

L'anxiété associée à la dyspnée doit également être traitée : des soins de confort doivent être apportés (positionnement, humidité et température ambiantes en particulier si le patient est placé en cage à oxygène), et le butorphanol 0,2 à 0,25 mg/kg en intramusculaire ou intraveineuse est la molécule la plus souvent utilisée à cette fin. Des précautions doivent être prises pour surveiller la pression artérielle et la réponse respiratoire (8).

La dobutamine (2,5-10 µg/kg/minute en CRI, en commençant à 2,5 µg/kg/minute et en augmentant progressivement la dose) peut être utilisée pour améliorer la fonction ventriculaire gauche chez les patients ne répondant pas à la mise en place des traitements cités ci-dessus. Une surveillance ECG continue est recommandée lorsqu'elle est disponible pendant la perfusion de dobutamine, avec une réduction de la posologie indiquée en cas de tachycardie ou de battements ectopiques (8).

Une CRI de nitroprussiate de sodium (de 1 à 15 µg/kg/minute) pendant jusqu'à 48 heures est souvent utile en cas d'œdème pulmonaire aggravant le pronostic. L'utilisation de dilatateurs artériels supplémentaires (amlodipine) peut toutefois être utile lorsque l'administration de nitroprussiate n'est pas disponible (8).

7.3.2 Traitement d'une insuffisance cardiaque congestive chronique

Lors de la phase chronique, il est nécessaire de poursuivre l'administration de furosémide PO, 2 mg/kg toutes les 12 heures, ou au besoin pour maintenir le confort du patient. Il est également possible de remplacer le furosémide par le torasémide (un puissant diurétique de l'anse à action prolongée) à 5 % à 10 % de la dose de furosémide, pour les soins à domicile chez les animaux chez qui durant l'hospitalisation, la prise en charge de l'ICC à l'aide de furosémide a été difficile ou n'a rencontré qu'un succès limité. La mesure de la créatinine sérique, de l'azote uréique du sang et des concentrations d'électrolytes 3 à 14 jours après le début du traitement au furosémide est recommandée (8).

Il faut également continuer le pimobendane, à la même posologie.

De plus, il est recommandé de continuer ou commencer les IECA (énalapril ou bédazépril, 0,5 mg/kg *per os* toutes les 12 heures). La mesure des concentrations sériques de créatinine et d'électrolytes 3 à 14 jours après le début de leur mise en place est recommandée (suspicion de développement d'une lésion rénale aiguë si les concentrations de créatinine sérique augmentent de $\geq 30\%$ de la concentration de base) (8).

La spironolactone (2 mg/kg *per os* toutes les 12 à 24 heures) est recommandée car on pense que le principal avantage est l'antagonisme de l'aldostérone (8).

Il est possible également d'utiliser la digoxine 2,5-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ *per os* toutes les 12 heures (utilisation hors AMM vétérinaire) dans les cas compliqués par de la fibrillation auriculaire persistante pour ralentir le taux de réponse ventriculaire (8).

7.3.3 Prise en charge hygiénique et nutritionnelle

Une surveillance du poids corporel, de l'appétit, de la respiration et de la fréquence cardiaque par le propriétaire est encouragée. Il est nécessaire de maintenir un apport calorique adéquat (l'apport calorique d'entretien au stade C doit être d'environ 60 kcal/kg de poids corporel) pour minimiser la perte de poids, et de traiter toutes les causes d'anorexie d'origine médicamenteuse ou identifiables qui surviennent tout en enregistrant le score d'état corporel et le poids exact du patient à chaque visite à la clinique et rechercher la cause des changements (8).

Un apport adéquat en protéines, à moins qu'une insuffisance rénale grave concomitante ne soit présente, est nécessaire.

Il faut également limiter l'apport en sodium, surveiller les concentrations d'électrolytes sériques, en particulier lorsque l'insuffisance cardiaque progresse et chez les chiens souffrant d'arythmies, et compléter le régime avec du potassium si une hypokaliémie est identifiée (plus fréquente chez les animaux recevant du torasémide), ou avec du magnésium dans les cas où une hypomagnésémie est identifiée (8).

Il est possible de supplémenter les chiens souffrant d'une perte d'appétit, d'une perte musculaire ou d'arythmie avec des acides gras oméga-3.

7.4 Stade D

Comme vu ci-dessus pour le stade C, les traitements diffèrent selon que la maladie soit prise en charge pour une présentation aiguë ou chronique à domicile.

7.4.1 Traitement d'une MVDM de stade D prise en charge en hospitalisation

En l'absence de signes d'insuffisance rénale sévère, du furosémide supplémentaire peut être administré aux patients dyspnéiques sous la forme d'un bolus intraveineux à 2 mg/kg suivi de bolus supplémentaires, ou d'une CRI de furosémide 0,66-1 mg/kg/heure, jusqu'à l'amélioration des signes respiratoires, ou pendant un maximum de quatre heures. Le torasémide peut être utilisé pour traiter les chiens qui ne répondent pas suffisamment au furosémide : en effet, la diurèse induite par le torasémide produit moins d'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone que des doses plus fréquentes de furosémide. Lors de la mise en place du diurétique, l'animal doit toujours avoir un libre accès à l'eau pour éviter une déshydratation (8).

De la même manière que pour le stade C, des centèses cavitaires peuvent être effectuées en cas d'épanchement important, afin de favoriser l'amélioration respiratoire.

En plus de la supplémentation en oxygène parfois nécessaire, l'assistance ventilatoire mécanique peut être utile pour améliorer le confort du patient et donner le temps à la dilatation de l'oreillette gauche de s'adapter aux augmentations soudaines de volume de régurgitation de la valve mitrale chez les patients présentant une exacerbation aiguë de MVDM (par exemple rupture des cordages tendineux avec œdème pulmonaire cardiogénique sévère) (8).

Chez les patients tolérants, une réduction de la postcharge par vasodilatation artérielle est recommandée, avec un suivi de la pression artérielle systémique (invasive si possible). Chez les chiens jugés trop atteints pour attendre les effets de la réduction de la postcharge PO (via par exemple l'amlodipine 0,05-0,1 mg/kg PO), une CRI intraveineuse de nitroprussiate de sodium (pour la réduction de la postcharge) et/ou de dobutamine (pour le soutien inotrope, en particulier chez les patients hypotendus) est recommandée, à 1 µg/kg/minute et augmentée toutes les 15-30 minutes jusqu'à un maximum d'environ 10-15 µg/kg/minute. Une surveillance continue de l'ECG et de la pression artérielle systémique est recommandée pour minimiser les risques de ce traitement (8).

Ces médicaments sont recommandés en complément d'un IECA et du pimobendane. La vigilance est nécessaire pour éviter une hypotension grave et prolongée (maintenir une pression artérielle systolique > 85 mmHg ou une pression artérielle moyenne > 60 mmHg). La concentration de créatinine sérique doit être réévaluée au plus tard 24 à 72 heures après le début de ces médicaments.

Le sildénafil (à partir de 1-2 mg/kg PO toutes les 8 heures, hors AMM vétérinaire) est utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque de stade D due à la MVDM compliquée par une hypertension pulmonaire clinique (8).

Il est parfois recommandé d'utiliser un traitement d'appoint avec des bronchodilatateurs dans le traitement de l'œdème pulmonaire cardiogénique chez les patients hospitalisés.

7.4.2 Traitement d'une MVDM de stade D prise en charge à domicile

La posologie du furosémide (ou du torasémide) doit être augmentée au besoin pour diminuer l'accumulation d'œdème pulmonaire ou d'épanchements de la cavité corporelle, s'ils ne sont pas limités par un dysfonctionnement rénal. L'inappétence peut augmenter le risque de développement d'azotémie associée aux médicaments contre l'insuffisance cardiaque. Tout comme pour les stades précédents, le torasémide peut être utilisé pour traiter les chiens qui ne répondent plus adéquatement au furosémide. L'hydrochlorothiazide a été recommandé comme traitement d'appoint au furosémide ou au torasémide, à des doses variantes selon les panélistes (8).

La spironolactone, si elle n'a pas déjà commencé comme recommandé au stade C, est indiquée pour le stade D, et la dose de pimobendane peut être augmentée (hors AMM) pour inclure une troisième dose quotidienne de 0,3 mg/kg (8).

Une réduction supplémentaire de la postcharge, à l'aide d'amlodipine ou d'hydralazine (également hors AMM vétérinaire), peut apporter un bénéfice hémodynamique supplémentaire et diminuer la fréquence de la toux. La digoxine, aux mêmes doses, est recommandée pour tous les patients au stade D, y compris ceux en rythme sinusal, sans contre-indication concrète (8).

Le sildénafil (1-2 mg/kg PO toutes les 8 heures) peut être utile dans la prise en charge des patients présentant des signes cliniques liés à l'effort et dans la prise en charge de l'ascite lorsqu'il existe des signes échocardiographiques d'hypertension pulmonaire modérée à sévère.

Les bêta-bloquants peuvent être utiles pour diminuer le taux de réponse ventriculaire dans la fibrillation auriculaire après stabilisation, mais il faut faire preuve de prudence en raison de leurs effets inotropes négatifs. Des antitussifs et des bronchodilatateurs sont recommandés pour traiter la toux chronique et réfractaire chez les patients en soins à domicile de stade D (8).

7.4.3 Prise en charge hygiénique et nutritionnelle

Toutes les mesures diététiques pour l'étape C doivent également être mises en place. De plus, chez les patients présentant des épanchements réfractaires aux divers traitements, l'apport alimentaire en sodium doit être diminué (si cela peut être fait sans compromettre l'appétit ou la fonction rénale) (8).

Tableau 1 : Récapitulatif des stades ACVIM de MVDM

Stade	Signes cliniques	Traitement	
A	Aucun	Aucun	
B1	Souffle audible, remodelage cardiaque discret	Aucun	
B2	Régurgitation mitrale hémodynamiquement sévère	<ul style="list-style-type: none"> - Pimobendane 0,25 à 0,3 mg/kg PO BiD - Régime alimentaire riche en protéines - (IECA) - (Antitussifs) 	
C	Signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive (toux, intolérance à l'effort...)	Phase aiguë	<ul style="list-style-type: none"> - Pimobendane 0,25-0,3 mg/kg PO BiD - Furosémide 2 mg/kg par voie intraveineuse ou intramusculaire - Furosémide 2 mg/kg toutes les heures - Oxygénation - (Butorphanol 0,2 à 0,25 mg/kg en intraveineux ou intramusculaire) - (Dobutamine (2,5-10 µg/kg/minute en CRI) - (Dilatateurs artériels type amlodipine 0,05-0,1 mg/kg PO)
		Phase chronique	<ul style="list-style-type: none"> - Furosémide 2 mg/kg PO BiD - Pimobendane 0,25-0,3 mg/kg PO BiD - IECA (énalapril ou bénazépril, 0,5 mg/kg PO BiD - (Spironolactone 2 mg/kg PO BiD) - (Digoxine 2,5-5 µg/kg PO BiD en cas de fibrillation atriale)
		Prise en charge hygiénique	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance du poids, de l'appétit, de la respiration et de la fréquence cardiaque - Accès permanent à l'eau - Apport journalier de 60 kcal/kg de poids corporel - (Limitation de l'apport en sodium) - (Ajout d'omégas 3)

D	Signes cliniques d'insuffisance cardiaque réfractaires au traitement	En hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> - Furosémide en bolus intraveineux à 2 mg/kg suivi de bolus ou d'une CRI à 0,66-1 mg/kg/heure - Oxygénation - Dilatateurs artériels type amlodipine 0,05-0,1 mg/kg PO - Pimobendane 0,25-0,3 mg/kg PO BiD - IECA (énalapril ou bénazépril) 0,5 mg/kg PO BiD - (Sildénafil (à partir de 1-2 mg/kg PO TiD en cas d'HTAP)
		A domicile	<ul style="list-style-type: none"> - Furosémide 2 mg/kg PO BiD - Pimobendane 0,3 mg/kg PO TiD - Spironolactone 2 mg/kg PO BiD - Digoxine 2,5-5 µg/kg PO BiD en cas de fibrillation atriale - Amlodipine 0,05-0,1 mg/kg PO - (Sildénafil (1-2 mg/kg PO TiD) - (Antitussifs et bronchodilatateurs)
		Prise en charge hygiénique	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance du poids, de l'appétit, de la respiration et de la fréquence cardiaque - Accès permanent à l'eau - Apport journalier de 60 kcal/kg de poids corporel - Limitation de l'apport en sodium - Ajout d'oméga 3

8. Pronostic

Certains éléments cliniques peuvent déjà donner une indication sur le pronostic. En effet, une augmentation de la fréquence cardiaque au repos est associée à des durées de survie inférieures. L'âge, la perte de l'arythmie sinusale respiratoire ou encore la présence d'une fibrillation atriale sont autant de facteurs pronostiques négatifs (36,37).

Les conséquences cardiaques de la surcharge volumique (principalement sur l'atrium et le ventricule), observables à l'échocardiographie, sont des indicateurs majeurs 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. Ainsi, l'ampleur de la dilatation atriale mesurée par le rapport AG/Ao constitue un facteur pronostique négatif. 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 (38).

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. 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 (36,38).

De plus, 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 MVDM (38).

Une concentration élevée de NT pro BNP est associée à un mauvais pronostic pour les chiens atteints de MVDM. Une corrélation positive a été mise en évidence entre les concentrations 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. Ainsi, 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% (8).

Il est également montré qu'une augmentation de la concentration de troponine cardiaque I est associée à un mauvais pronostic (39).

Enfin, une augmentation de la concentration sérique en troponine I est associée à un mauvais pronostic (37).

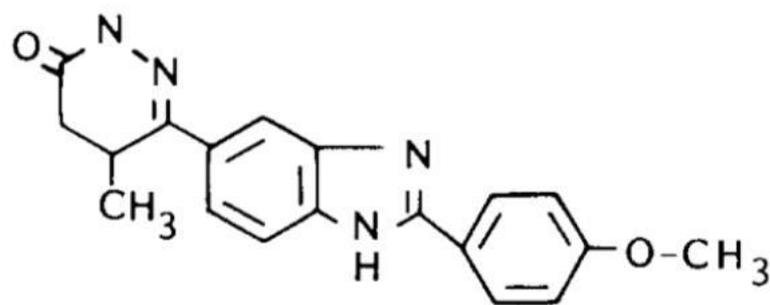
PARTIE II : PHARMACOLOGIE : LE PIMOBENDANE ET LE MELANGE AUBEPINE/ORTHOSIPHON POUR LA MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE

I. Le pimobendane

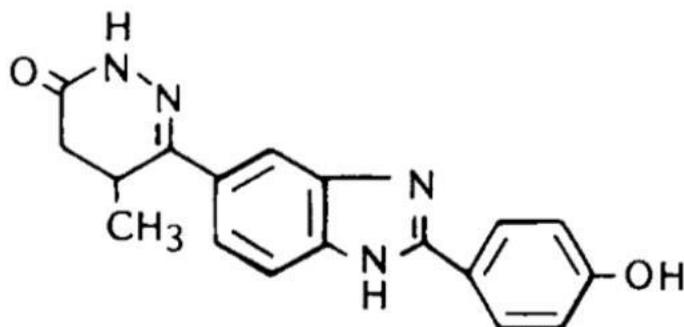
1. Présentation du produit

1.1 Présentation physico-chimique

Le pimobendane est un dérivé de la pyridazinonebenzimidazole, son nom scientifique est UD-CG 115 et son métabolite actif est l'UD-CG 212 (40). Il s'agit d'un mélange racémique des deux énantiomères ci-dessous :



Pimobendan (UD-CG 115 BS)



UD-CG 212 CL

Figure 14 : Formules chimiques du pimobendane (41)

Actuellement, le pimobendane possède une AMM uniquement chez le chien, dans le cas du traitement des MCD et des MVDM, qu'elles soient symptomatiques ou non. On retrouve plusieurs dénominations commerciales concernant le pimobendane seul : le Vetmedin® du laboratoire Boehringer Ingelheim, le Cardisure® du laboratoire Dechra et le Zelys® du laboratoire Ceva.

Le laboratoire Elanco produit un médicament associant le pimobendane à du bédazépril : le Fortekor Plus® car la combinaison de deux traitements en un comprimé permet d'améliorer l'observance.

1.2 Développement en médecine vétérinaire

Le pimobendane obtient une AMM européenne en 1997. Il peut alors être utilisé dans ce cadre pour traiter les insuffisances cardiaques congestives des chiens atteints de cardiomyopathies dilatées (42).

Dans une étude menée sur les cardiomyopathies dilatées des dobermans, on apprend que la posologie optimale tolérée pour traiter une insuffisance cardiaque congestive est entre 0,4 mg/kg/jour et 0,6 mg/kg/jour (41).

En 2001, une étude (PITCH pour Pimobendan and Its Use in Treating Canine Congestive Heart) compare le pimobendane au bédazépril dans des contextes de MVDM ou de cardiomyopathies dilatées sur un mois. On observe alors une amélioration significative des signes cliniques chez les chiens traités au pimobendane, avec ou sans association avec le bédazépril (43).

L'AMM en France pour l'utilisation du pimobendane dans un contexte de MVDM date de 2004, à la suite de deux études ayant montré qu'en comparaison avec des IECA, le pimobendane était mieux toléré et plus efficace pour traiter cette maladie (44,45).

En 2006, l'étude VetSCOPE (Veterinary Study for the Confirmation Of Pimobendan in canine Endocardiosis) est menée pour comparer le pimobendane et le bédazépril, cette fois ci dans un contexte de MVDM. Il a alors été montré que le pimobendane était également mieux toléré et plus efficace que le bédazépril pour traiter cette maladie (46). De plus, le pimobendane augmente la durée de survie de ces chiens atteints de MVDM et permet une amélioration de la cardiomégalie.

Par la suite en 2012, l'étude PROTECT (Pimobendan Randomized Occult DCM Trial to Evaluate Clinical symptoms and Time to heart Failure) a tenté d'évaluer l'efficacité du pimobendane d'un point de vue préventif dans l'apparition d'une ICC secondaire à des cardiomyopathies dilatées chez des dobermans asymptomatiques. Les résultats de cette étude prouvent qu'en monothérapie, le pimobendane permet une augmentation significative de la durée de la phase asymptomatique de la maladie, avant décompensation en insuffisance cardiaque, ainsi qu'une normalisation de la cardiomégalie due à l'affection, au niveau du ventricule gauche (47).

En 2013, l'étude QUEST arrive aux mêmes conclusions après expérience sur un plus grand nombre de chiens (48,49).

Enfin, en 2016, l'EPIC study (Evaluation of Pimobendan in dogs with Cardiomegaly) est menée et montre que les signes cliniques de développement d'une insuffisance cardiaque congestive secondaire à une MVDM apparaissaient significativement plus longtemps après le diagnostic si un traitement à base de pimobendane était mis en place (50,51). Les chiens ont alors moins de risque de présenter une décompensation cardiaque.

Ainsi, il a été montré au fil des années que dans un contexte de cardiopathie canine (cardiomyopathie dilatée ou MVDM), le pimobendane présentait un réel intérêt clinique, en comparaison avec les traitements qui étaient utilisés jusque-là, permettant d'améliorer le confort de vie en retardant la décompensation de la maladie en insuffisance cardiaque secondaire.

2. Propriétés pharmacocinétiques

2.1 Absorption

D'après Tonkin, après absorption orale, le pimobendane est bien absorbé et sa biodisponibilité absolue varie autour de 70%. Selon le patient, cette biodisponibilité varie de manière importante (de 2 à 115 µg/L.h) (42).

Cependant, l'absorption par voie orale est réduite durant l'heure suivant un repas, ce qui explique les recommandations des laboratoires de l'administrer environ 1 heure avant la prise alimentaire (52).

2.2 Distribution

Le pimobendane a un taux moyen de liaison aux protéines plasmatiques de 93 % avec un volume de distribution tissulaire de 2,6L/kg (52).

Des études ont été menées chez le rat pour évaluer les zones de distribution maximale du pimobendane et ces études ont montré que les concentrations étaient maximales dans les glandes surrénales, les reins et le foie (53).

De plus, *in vitro* sur du plasma canin, Shipley et al. en 2013 montrent que le pic moyen de concentration plasmatique du pimobendane et de son métabolite actif varie entre 2 et 3 heures après administration (54).

2.3 Biotransformation

La biotransformation du pimobendane se produit dans le foie, où le métabolite actif est formé : le UD-CG 212, un dérivé déméthylé du pimobendane (55).

2.4 Excrétion

Chez le chien, la demi-vie du pimobendane est d'une heure et celle du UD-CG 212 CL est de 2 heures. On obtient une clairance de 90L/min/kg (40,56). L'excrétion du pimobendane se fait majoritairement par voie fécale mais aussi par voie urinaire (56).

De plus, on note que les effets pharmacodynamiques du pimobendane durent quant à eux huit heures (56).

3. Mode d'action du pimobendane

Les premiers articles concernant les propriétés pharmacodynamiques du pimobendane ont été publiés en 1982.

Le pimobendane est un inotrope positif inhibiteur des phosphodiesterases calcium sensibilisateur : il favorise les contractions en augmentant l'affinité troponine-calcium.

Pendant la diastole, le pimobendane permet également au cœur d'avoir un volume de remplissage plus important, ainsi que des pressions moins fortes au niveau du myocarde (57).

En effet, lorsque la relaxation cardiaque est altérée, la surcharge est trop élevée. Les effets en découlant sont les suivants : une surcharge auriculaire, une dilatation progressive de l'oreillette et un risque de fibrillation auriculaire.

3.1 Inhibiteur des phosphodiesterases

La figure suivante illustre le mécanisme d'inhibition des phosphodiesterases par le pimobendane. L'inhibition de la phosphodiesterase-3 par le pimobendane entraîne une hausse de la concentration en AMPc. Ainsi, l'AMPc accroît le flux de calcium [1] ainsi que le relargage du calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique [2]. L'AMPc améliore en parallèle l'entrée du calcium au sein du réticulum sarcoplasmique [3], active l'échangeur Na/Ca [4] et diminue la sensibilité au calcium des protéines contractiles (58).

Ainsi, au niveau moléculaire, c'est via l'augmentation d'AMPc dans la cellule que la contractilité cardiaque est améliorée par le pimobendane.

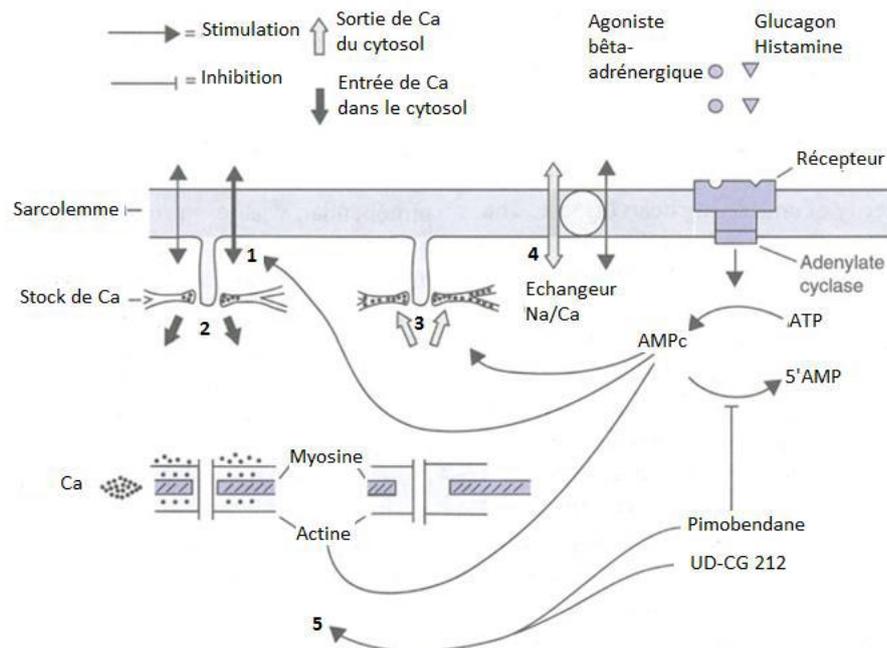


Figure 15 : Mécanisme d'action du pimobendane (58)

3.2 Calcium sensibilisateur

En 1989, Solaro démontre cet effet calcium-sensibilisateur. Les myofilaments répondent différemment au calcium en présence de pimobendane, qui se lie à la troponine C et augmente sa sensibilité au calcium par action sur son site régulateur. Sur le graphique suivant, on remarque une saturation plus importante de la troponine C au calcium en présence de pimobendane (59).

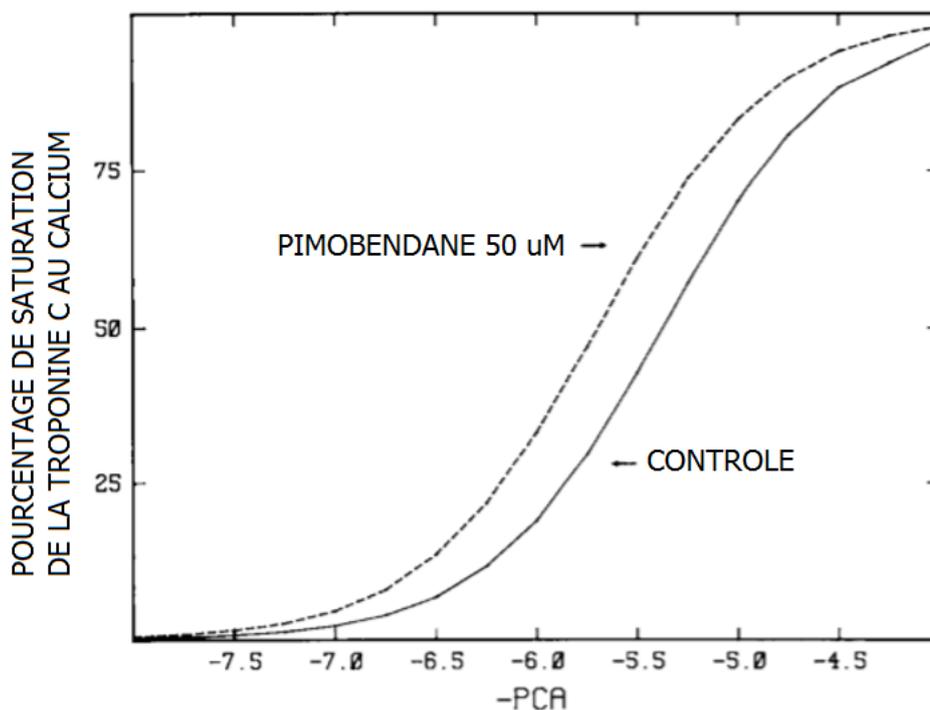


Figure 16 : Pimobendane et saturation de la troponine C au calcium (59)

Comme le pimobendane sensibilise la cellule au calcium, sans en augmenter la concentration mais en améliorant sa liaison à la troponine C, il n'y a pas de dépense d'énergie supplémentaire pour l'expulser de la cellule et ainsi, la consommation en oxygène n'augmente pas. De plus, la relaxation du cœur n'est pas entravée puisque la concentration en Ca^{2+} ne varie pas et les effets arythmogènes du pimobendane sont ainsi réduits par rapport à d'autres inotropes comme les β -mimétiques ou la digoxine (57,59–61).

3.3 Autres mécanismes d'inotropisme

L'effet inotrope du pimobendane et de son métabolite actif est aussi dû à son action antagoniste des récepteur A1 à l'adénosine. Ces récepteurs sont présents surtout dans le cœur et l'encéphale, ce sont des récepteurs par l'intermédiaire desquels l'adénosine inhibe l'activité de l'adénylcyclase. Leur inhibition entraîne alors une synthèse d'AMPC accrue (62).

Ainsi, l'inotropisme du pimobendane est dû d'une part à son action inhibitrice de la phosphodestérase-3 et d'autre part à son effet sensibilisateur au calcium, et est donc un inotrope positif multimodal.

3.4 Vasodilatation

La vasodilatation induite par le pimobendane est elle aussi multimodale.

En effet, comme vu plus haut, l'inhibition des phosphodiésterases, dans les cellules musculaires lisses vasculaires, induit une augmentation de la concentration en AMPc. En plus de l'effet inotrope positif, on obtient donc une augmentation de la concentration en NO, ce qui induit une vasodilatation systémique et donc diminue la postcharge (57,63).

D'autre part, par son action stimulatrice des canaux potassiques vasculaires, la sortie de potassium de la cellule musculaire lisse est alors augmentée, ce qui provoque une hyperpolarisation membranaire. Cet effet permet également une certaine cardioprotection via une meilleure oxygénation cardiaque (64).

Les canaux calciques voltage-dépendants se ferment alors, d'où une quantité moindre de calcium entrant dans la cellule. Il en résulte une relaxation des muscles lisses vasculaires, une vasodilatation (65).

Ainsi, cet effet vasodilatateur est très intéressant dans le cas d'une insuffisance cardiaque congestive, comme on en rencontre dans un contexte de MVDM (66) : la vasodilatation veineuse pulmonaire (qui est la plus intéressante, puisqu'elle mène à une diminution de la pression atriale gauche) entraîne une diminution de la précharge du ventricule gauche (67), la vasodilatation artérielle entraîne quant à elle une réduction de la postcharge et de la pression artérielle pulmonaire, et la vasodilatation coronarienne permet d'améliorer la perfusion et l'oxygénation du cœur, d'où une augmentation des flux sanguins transmyocardiques, endo et épicaux (67).

Via cette vasodilatation pulmonaire, une étude datant de 2016 a montré une diminution significative d'occurrence des œdèmes pulmonaires cardiogéniques chez les chiens atteints de MVDM, et ce selon un mécanisme dose-dépendant (68).

De plus, le ventricule gauche étant moins rempli, moins d'énergie sera nécessaire à dépenser lors de la contraction. La propriété vasodilatatrice réduit donc aussi la dépense énergétique du myocarde et se couple ainsi à l'action inotrope (69).

3.5 Lusitropisme positif

La capture du calcium par le réticulum sarcoplasmique étant plus efficace en présence de pimobendane, son stockage est accéléré entre deux contractions cardiaques, ce qui permet une meilleure relaxation du myocarde en diastole, et cette amélioration est estimée à 20 à 30% (70).

De plus, sur des chiens en état d'insuffisance cardiaque congestive, le volume de remplissage du ventricule gauche est augmenté si les chiens reçoivent du pimobendane, ce qui permet en parallèle une diminution de la surpression dans le myocarde, comme observé sur la figure suivante (71). Le pimobendane permet donc également par cet effet une diminution du niveau d'énergie et de la pression nécessaires pour une contraction cardiaque suffisante. Cet effet antihypertenseur, semblant être dose-dépendant, est illustré dans le graphique suivant.

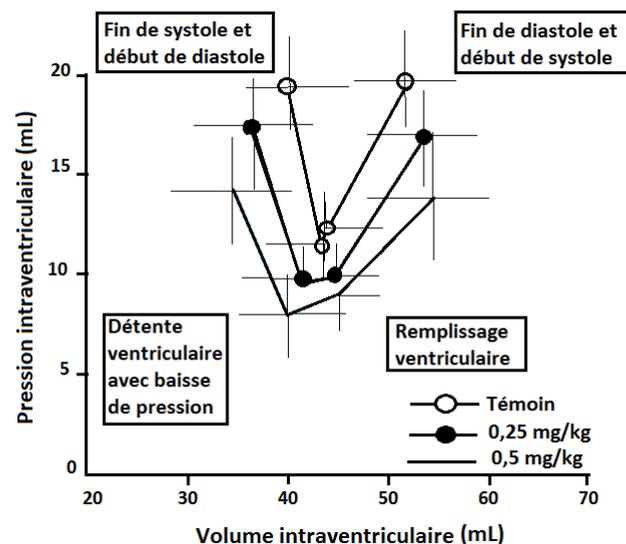


Figure 17 : Effet du pimobendane sur la pression intraventriculaire gauche (71)

3.6 Modifications neuro-hormonales

La restauration de la pression artérielle systémique induit ainsi une réduction de l'activité du système rénine-angiotensine II-aldostérone, une réduction de l'activité du système orthosympathique (donc une diminution de la concentration de noradrénaline plasmatique), une diminution de la synthèse d'endothéline 1 vasoconstrictrice et une diminution de la synthèse des facteurs ANP et BNP, qui sont des vasodilatateurs synthétisés par les cardiomyocytes (67).

3.7 Activité orthosympathique

Lors d'ICC chronique, le système orthosympathique est en hyperactivité et cela engendre des effets délétères.

Cependant, le pimobendane diminue la sensibilité du myocarde aux catécholamines ainsi que la sécrétion et la synthèse de ces molécules (46,72).

De plus, le pimobendane diminue significativement la concentration en noradrénaline plasmatique et abaisse donc l'hyperactivité du système orthosympathique (73,74).

Ainsi, le pimobendane réduit l'occurrence des effets secondaires liés à l'hyperactivité du système orthosympathique.

3.8 Action sur l'insuline

Le pimobendane ayant un effet calcium sensibilisateur au niveau systémique, le seuil de calcium nécessaire pour l'exocytose d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans est donc diminué, ce qui induit l'augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas, selon un modèle concentration-dépendant, en présence de pimobendane (75).

Ainsi, le pimobendane a également un effet insulinothéropique.

3.9 Effet anti-inflammatoire

En cas d'insuffisance cardiaque congestive, on observe comme lésion une inflammation du myocarde. Cette inflammation peut également être réduite, voire contrôlée, par l'utilisation de pimobendane via divers mécanismes.

En effet, le pimobendane inhibe la transcription du facteur NF- κ B, ce qui diminue la réponse inflammatoire et immunitaire lors d'insuffisance cardiaque congestive (76,77).

De plus, bien que, comme vu précédemment, le pimobendane induit une augmentation de la production de NO, il inhibe en parallèle la production de TNF- α (77). La figure suivante illustre les effets des cytokines et du NO sur la fonction cardiaque. Les cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-2, IL-6 et TNF- α entraînent à terme une diminution de la contractilité du myocarde, l'IL-1 et l'IL-6 peuvent provoquer une hypertrophie et l'IL-1 et le TNF- α a un effet pro-fibrosant. De plus, une accumulation de NO dans le myocarde engendre alors une augmentation de la quantité de GMPc, ce qui entraîne une baisse de contractilité (78).

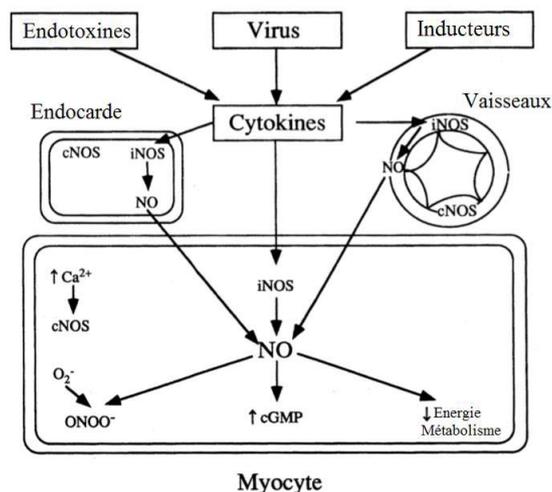


Figure 18 : Effets du NO et des cytokines pro-inflammatoires sur les cellules cardiaques (78)

Le pimobendane est donc un inodilatateur et effectue son action par de nombreux effets (inhibition des phosphodiésterases, sensibilisation des myofilaments au calcium), ce qui permet donc une contraction cardiaque plus efficace et couplée à une économie d'énergie dans un contexte d'insuffisance cardiaque congestive comme celle observée lors de MVDM chez le chien.

Cependant, d'autres effets parallèles et bénéfiques sont également permis par ce médicament, ce qui en fait le premier traitement de choix en allothérapie lors de MVDM.

4. Toxicité et effets indésirables du pimobendane

4.1 Fonction rénale

Comme vu dans la description du mode d'action du pimobendane, il inhibe les phosphodiésterases-3, ce qui induit une diminution des résistances artérielles de façon systémique, dont sur les artères rénales. Des études ont alors été menées pour établir d'éventuels effets indésirables sur la fonction rénale suite à une utilisation sur le long terme du pimobendane, et aucune modification de la fonction rénale n'est observée (79–81).

De plus, le pimobendane permet une amélioration de la perfusion rénale. Des atteintes rénales peuvent cependant être observées lors de mise en place de pimobendane mais elles sont dues à l'association avec des diurétiques de l'anse de Henlé (82).

4.2 Fonction cardiaque

En 1989, Hagemeyer montre dans son étude qu'une tachycardie transitoire pourrait être secondaire à la prise de pimobendane à une dose de 10mg/kg, à mettre en lien avec une activation du baroréflexe chez ces patients atteints d'une insuffisance cardiaque sévère (83).

De plus, une étude de 1994 a montré que sur le court terme, la prise de pimobendane augmentait le risque d'apparition d'extrasystoles ventriculaires, mais ce risque s'amenuise sur le long terme (84).

Utilisé à forte dose, le pimobendane comme d'autres inotropes positifs semble provoquer certaines lésions cardiaques chez le chien, comme des nécroses du muscle papillaire du ventricule gauche et des hémorragies au niveau de l'atrium droit (85).

Dans une étude de 2007, on apprend que le pimobendane provoquait davantage de lésions que d'autres médicaments utilisés lors de MVDM comme le bédazépril. En effet, il semble provoquer des hémorragies locales et des infiltrations des cordages par des GAG, ainsi qu'une augmentation de la vitesse du reflux mitral, ce qui favorise l'apparition de jets-lésions (86).

A long terme, le pimobendane pourrait donc, chez des chiens sans dysfonctionnement systolique, augmenter la régurgitation mitrale et l'hypertrophie du myocarde.

4.3 Déséquilibres biochimiques

D'après une étude de Walter, la moitié des animaux traités avec du pimobendane a présenté une thrombocytopénie transitoire et discrète (87,88).

De plus, un cas d'hypoglycémie a été décrit à la suite de l'administration de pimobendane en 2001 (89).

Ainsi, le pimobendane présente un intérêt dans le traitement de la maladie valvulaire dégénérative canine et est bien toléré aux doses thérapeutiques recommandées.

La pharmacovigilance européenne indique qu'en cas de surdosage, sont observées des tachycardies et des signes digestifs (vomissements) uniquement (52).

II. La phytothérapie : mélange aubépine et orthosiphon

1. Présentation de la phytothérapie

1.1 Définitions

La phytothérapie est classée dans les thérapeutiques non conventionnelles, souvent opposées aux thérapeutiques allopathiques. Ces techniques médicales sont aussi appelées thérapeutiques alternatives ou intégratives. Elles utilisent des approches différentes pouvant être utilisées en complément ou à la place de la médecine conventionnelle ou allopathique (90).

En opposition, l'allothérapie est un terme désignant la « thérapeutique conventionnelle, telle qu'elle est pratiquée par la grande majorité des médecins » (91).

La phytothérapie est une médecine utilisée depuis très longtemps et permet l'élaboration de la moitié des principes actifs des médicaments aujourd'hui utilisés, en médecine vétérinaire comme en médecine humaine, puisque de nombreuses substances présentes dans les plantes possèdent des propriétés pharmacologiques (92,93).

On retrouve, de plus, dans une même plante, de nombreux composants pouvant être extraits et utilisés comme principes actifs de médicaments : c'est le *totum* de la plante. La connaissance de la composition chimique des plantes a permis d'identifier les molécules à l'origine des effets thérapeutiques (94).

1.2 Principes généraux de la phytothérapie

1.2.1 Interactions des principes actifs

On observe différents mécanismes d'interaction entre les principes actifs présents dans une même plante : il peut y avoir synergie, antagonisme ou potentialisation (95).

Ainsi, on peut retrouver des interactions à différents niveaux d'action de ces principes actifs : au niveau des organes ou systèmes cibles qui peuvent être diversifiés en associant les principes actifs d'une même plante ou en associant plusieurs plantes à effets complémentaires, ou au niveau des effets indésirables qui peuvent être atténués ou au contraire cumulés par cette association (95). Cette possibilité d'association est à l'origine du principe de polythérapie que nous verrons plus loin.

1.2.2 Le tropisme de chaque plante

Chaque plante dans son intégralité, et même chaque principe actif possède un tropisme dans le corps, qui va déterminer (entre autres choses) son utilisation. Ainsi, lorsque l'ensemble des principes actifs entraîne une action thérapeutique ciblée sur un organe ou une fonction, on parle du tropisme d'une plante (96). Par exemple, l'aubépine, dont nous parlerons plus en détails plus loin, a un fort tropisme cardiaque, ce qui explique son utilisation dans la prise en charge de diverses maladies cardiaques.

1.3 Formes galéniques disponibles et techniques d'extraction

L'extraction a pour but de récupérer un ensemble de principes actifs des plantes, en prenant en compte le *totum* de la plante. La méthode d'extraction influence grandement la composition finale, si bien que deux produits obtenus par des techniques d'extraction différentes d'une même plante peuvent avoir des propriétés différentes.

La galénique est une science permettant de faciliter l'administration de substances actives en les associant à des excipients pour en faire des médicaments (97). Ainsi, en phytothérapie, la forme galénique est conditionnée par la méthode d'extraction des principes actifs de la plante.

Il est possible d'utiliser la plante entière, fraîche ou non, même si cela reste rare (98).

1.3.1 Infusions et décoctions

Ces deux méthodes sont des techniques d'extraction des principes actifs en utilisant de l'eau.

La décoction utilise de l'eau froide, puis portée à ébullition alors que la plante y est déjà immergée. Elle est donc utilisée pour les zones les moins sensibles de la plante (99).

L'infusion est, quant à elle, faite avec de l'eau bouillante versée sur la plante fragmentée, permettant l'extraction à la fois des principes actifs hydrosolubles mais aussi de ceux qui le sont moins (99).

1.3.2 Teintures mères

Les teintures sont des préparations obtenues à partir d'alcool, via une extraction hydroalcoolique de la drogue sèche avec un titre d'alcool entre 60° et 80° (99).

1.3.3 Huiles essentielles

Les huiles essentielles sont obtenues par « entrainement à la vapeur d'eau, par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage » (100). Elles sont très concentrées en principe actif, rendant leur toxicité plus importante, en particulier par voie systémique (96,99).

1.3.4 Extraits de plantes standardisés (EPS)

Les EPS représentent la forme galénique la plus utilisée en médecine vétérinaire actuellement. Leur méthode d'extraction est décrite sur la figure suivante. L'extrait final est alors conservé dans de la glycérine. Toutefois, il existe des EPS non glycérisés, ce qui est également intéressant dans la prise en charge thérapeutique, la glycérine pouvant avoir un effet laxatif (99). Les différentes étapes de l'extraction des principes actifs d'une plante pour former un EPS sont illustrées dans la figure suivante



Figure 19 : Procédé d'extraction phytostandard (101)

2. Prescription en phytothérapie

Comme nous l'avons vu précédemment, par exemple dans un contexte de MVDM ou de toute autre maladie chronique, les mécanismes mis en place lors de telles maladies sont multifactoriels et complexes. C'est pourquoi, l'utilisation de la phytothérapie dans ce contexte a du sens, l'objectif étant de traiter un patient dans son intégralité, tout en prenant en compte son environnement et son bien-être. On parle alors de phytothérapie clinique individualisée où un équilibre entre les différentes fonctionnalités de l'organisme et de chaque système est recherché (94). Il est donc nécessaire pour chaque vétérinaire phytothérapeute d'identifier les cibles thérapeutiques et de choisir les plantes les plus adaptées en fonction de celles-ci.

2.1 Identification des cibles

Lors du diagnostic, il est nécessaire d'établir si l'animal serait un bon candidat pour la phytothérapie, avant de déterminer quel mélange de plante pourrait être adapté à sa situation. Pour cela, il faut établir une liste des organes voire des systèmes atteints pour établir un mélange de plantes le plus efficace possible et le plus adapté au patient dans son ensemble. Il reste toutefois opportun de ne pas dépasser quatre plantes en association, pour limiter les effets indésirables en particulier.

Par exemple, dans un contexte de MVDM, il est nécessaire d'agir sur la contractilité du cœur, et d'essayer de traiter ou de prévenir (selon le stade de la maladie) les affections secondaires au reflux mitral que sont en priorité l'hypertension pulmonaire et l'œdème pulmonaire cardiogénique. Par la suite, en fonction de l'état général de l'animal et de ses éventuels autres symptômes ou affections, d'autres plantes pourront être utilisées en association, si leur principe actif présente une synergie avec les plantes principales à utiliser : il s'agit alors d'effectuer une hiérarchie dans la nécessité d'utiliser certaines plantes et on associe uniquement des plantes n'ayant pas d'effet antagoniste sur les plantes les plus bénéfiques au patient : c'est le principe de polythérapie que nous détaillerons plus loin (94).

2.2 Prescription

Plusieurs possibilités s'offrent au vétérinaire phytothérapeute pour sa prescription. En effet, après avoir choisi les plantes adaptées, il se tourne vers des spécialités vétérinaires contenant ces plantes ou doit réaliser lui-même une préparation magistrale. Pour des raisons de praticité, les EPS sont très utilisés car plus faciles d'emploi.

Le Code de la Santé Publique définit une préparation magistrale comme « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique adaptée ou disponible ». Le recours à ce type de préparations suit ainsi le principe de la cascade de prescription ci-dessous.

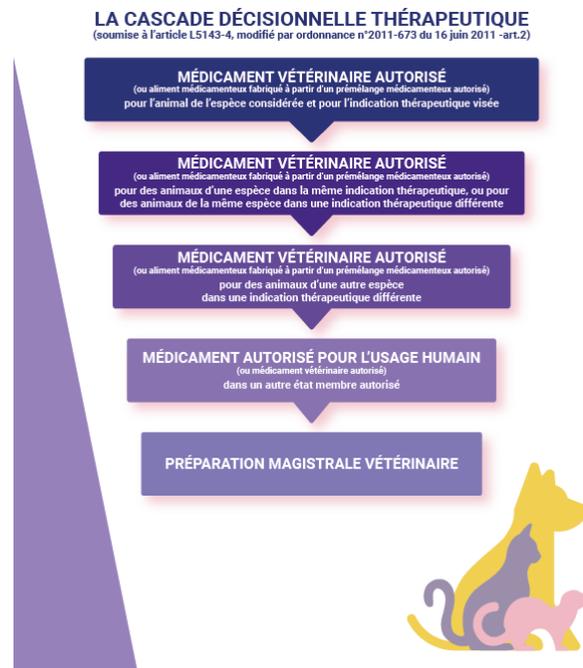


Figure 20 : Cascade de prescription depuis le 23 mars 2022 (102)

2.3 Réglementation

Les plantes médicinales sont, d'après le Code de la Santé Publique, définies par « tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes » (103). Lorsqu'une plante est définie comme une plante médicinale, elle est inscrite à la pharmacopée française et européenne. Ces deux pharmacopées sont complémentaires.

La vente de plantes médicinales est soumise à la présentation d'une prescription médicale honorée par le pharmacien. Toutefois, certaines plantes sont libérées de ce monopole. Il s'agit notamment d'aromates et d'épices (arrêté 2008-841 du 22 août 2008).

D'autres plantes figurant à la pharmacopée française, dans la liste B, sont des plantes considérées comme très dangereuses.

En 2013, l'ANSES publie une note exprimant que « **L'usage de produits à base de plantes (huiles essentielles, additifs alimentaires...) dans le cadre de médecines alternatives en lieu et place de médicaments chimiques, (...) entraîne de facto la classification de statut de médicament vétérinaire pour ces produits.** » (104), ce qui indique que ces produits sont des médicaments.

3. L'aubépine et l'orthosiphon : mélange utilisé pour la prise en charge de MVDM

3.1 L'aubépine, une plante à tropisme cardiaque

3.1.1 Analyse botanique de l'aubépine

L'aubépine, *Crataegus monogyna*, illustrée ci-dessous, est issue d'un arbre épineux à feuilles caduques de trois à quatre mètres de hauteur, à fleurs blanches à rosées et à distribution en Europe, Amérique du Nord et Asie occidentale (105). Les fleurs odorantes comptent cinq pétales et des étamines rose vif. Elles forment ensuite les fruits qui sont de petites drupes rouges appelées « cenelle ». En phytothérapie, on utilise à la fois les feuilles, les fleurs et les baies (mûres ou non) (98,105).



Figure 21 : Fleurs d'aubépine (106)

3.1.2 Principes actifs de l'aubépine

D'après les études, les principaux principes actifs présents dans l'aubépine sont les flavonoïdes (de 0,1 à 1 % dans les fruits, 1 à 2 % dans les feuilles et les fleurs) et les proanthocyanidines oligomères (1 et 3 % dans les fruits ou les feuilles avec fleurs) (105).

De plus, on y trouve, en moins grande quantité, des composés azotés (alcools aminés, amines aromatiques), des terpènes et des stéroïdes (98).

3.1.3 Propriétés pharmacologiques de l'aubépine

3.1.3.1 Action sur le système cardiovasculaire

L'aubépine agit de plusieurs façons au niveau cardiaque. Elle possède des effets inotrope positif, chronotrope négatif, dromotrope positif, et bathmotrope négatif (98).

L'effet cardiovasculaire de l'aubépine a été mis en évidence grâce à des expériences sur des cœurs de rats après injection d'arythmiques.

Tout d'abord, il a été montré qu'un extrait de feuilles d'aubépine et de ses fleurs améliorait les fonctions cardiaques et évitait les infarcti du myocarde pendant une ischémie prolongée et permettait donc une reperfusion cardiaque chez le rat (105).

Plus précisément, l'aubépine permet une diminution de moitié de la libération de lactates déshydrogénases ce qui aboutit à une régression des lésions provoquées par la reperfusion à la suite d'une ischémie (107).

De plus, une autre étude a montré que la fraction riche en procyanidine de l'extrait d'aubépine provoquait une relaxation du tonus vasculaire et une augmentation de la production de guanosine monophosphate cyclique dans l'aorte du rat, favorisant ainsi la contractilité cardiaque. En effet, grâce à sa teneur en procyanidine, elle améliore la relaxation endothéliale du système vasculaire grâce à l'augmentation de la production de NO, probablement en activant les canaux K⁺ sensibles au tétra-éthyl-ammonium, et permet ainsi de renforcer son rôle de barrière en diminuant l'hyperperméabilité (105,108).

L'action cardioprotectrice est également permise par une réduction de la lactate déshydrogénase pendant une ischémie, ce qui permet le maintien de la membrane cellulaire et ainsi la prévention de lésion myocardiques (105).

Enfin, une étude clinique en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo a indiqué que l'extrait présentait un effet positif significatif pour l'insuffisance cardiaque chronique en tant que traitement d'appoint et montrait et ce avec peu ou pas d'effets secondaires et indésirables (105).

3.1.3.2 Activité antiathérogène et anti hyper-lipémique

Tout d'abord, Shanti et al ont montré qu'une teinture mère d'aubépine pouvait réduire significativement une hyperlipémie plasmatique et une amélioration de la vacuolisation graisseuse dans le foie, en diminuant la synthèse hépatique de cholestérol et en stimulant sa dégradation en acides biliaires, dans une étude faite sur des rats chez qui une hyperlipémie était induite (105).

Dans une autre étude, on apprend que l'aubépine permet une diminution de la peroxydation lipidique, ainsi que de la teneur en α -tocophérol du foie, de l'aorte et du cœur. Le même extrait a également permis de limiter l'oxydation des lipoprotéines induite par l'ion cuivre et d'augmenter les niveaux d'enzymes antioxydantes (105).

3.1.3.3 Action anti-hyperglycémique

Une première étude a montré qu'un extrait de feuilles d'aubépine administré *per os* permettait une diminution significative et dose-dépendante de la glycémie chez des rats diabétiques, sans affecter l'insulinémie (105).

3.1.3.4 Action anxiolytique

Dans une étude menée en 2004, deux scores reflétant l'anxiété des patients ont été évalués à la suite d'un traitement à base d'aubépine. Le score total et le score somatique de l'échelle d'anxiété de Hamilton ont diminué au fil du temps, indiquant que les patients se sentaient moins anxieux sous traitement qu'auparavant. A la fin de l'étude, le bénéfice a été jugé supérieur au risque chez 90% des patients du groupe médicament à l'étude, contre 80% des patients traités par placebo (109).

3.1.3.5 Action anti-inflammatoire et antihypertensive

Dans une étude effectuée sur des lapins, il a été montré qu'un extrait d'aubépine permettait une inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, ce qui permet à la plante d'avoir un effet sur le SRAA et ainsi un effet antihypertensif (98,105).

De plus, Elango a montré que le traitement de rats avec un extrait d'aubépine pouvait entraîner une réduction des valeurs de cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines (IL)-1 β et -6, ou bien le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α]. Dans la même étude, l'extrait d'aubépine s'est également avéré diminuer l'activité de la myéloperoxydase, enzyme à l'origine de l'acide hypochloreux, qui nuit aux tissus du système nerveux central pendant une réaction inflammatoire. De plus, l'augmentation de production de lymphocytes T cytotoxiques chez les rats a été atténuée de 40 % par le traitement à l'aubépine (105).

Enfin, la concentration d'enzymes comme la créatine kinase a été évalué dans le sérum afin d'évaluer les effets antioxydants et anti-inflammatoires de l'extrait d'aubépine. Les mesures ont alors montré que ces valeurs étaient normalisées par cet extrait, ce qui peut suggérer une protection contre l'inflammation induite par l'isoprotérénol et l'infarctus du myocarde associé à l'apoptose (105).

3.1.3.6 Action gastro-protectrice

Un extrait d'aubépine a montré, dans les modèles d'ulcères de stress induits par l'éthanol chez le rat, une gastro-protection comparable à celle de la ranitidine (le médicament de référence) selon les scores de dommages gastriques (105).

3.1.3.7 Action antioxydante

Les fractions polyphénoliques riches en procyanidines obtenues à partir de l'écorce d'aubépine ont présenté un effet antioxydant faible à modéré dans le test d'oxydation de l'acide linoléique. En effet, cet extrait d'écorce s'est avéré avoir un effet antioxydant grâce à une augmentation du niveau d'acide ribonucléique messager (ARNm) et de protéines de plusieurs gènes (105).

3.1.3.8 Action antimicrobienne

L'extrait d'éthanol de baies d'aubépine a montré une activité antimicrobienne remarquable contre *Salmonella abony*, *Echerichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, par rapport à la référence (tétracycline) (105).

3.1.4 Interactions médicamenteuses

Vogel a rapporté que la co-administration de méthanol de *Viscum album L.* qui augmentait la perfusion coronaire dans des cœurs de cobayes avec l'extrait de méthanol d'aubépine conduisait à la potentialisation de l'inotropisme de l'aubépine.

De plus, un extrait contenant de la digoxine a été étudié dans un essai croisé randomisé. Selon les résultats, les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine n'ont pas été significativement affectés par l'administration de l'extrait d'aubépine (105).

3.1.5 Toxicité et effets indésirables

L'aubépine est rarement associée à des effets indésirables graves. Cependant, l'utilisation de ce médicament peut être associée à des effets indésirables, surtout s'il est administré avec des médicaments concomitants (110).

3.2 L'orthosiphon

3.2.1 Etude botanique de l'orthosiphon

O. stamineus est une plante herbacée vivace. Il s'agit, comme nous pouvons le voir sur la photo ci-dessous, d'une herbe à port dressé d'environ 30 à 60 centimètres de hauteur. Les feuilles sont opposées, velues sur les deux faces, vert foncé sur la face supérieure et vert plus clair sur la face inférieure. Les fleurs sont blanches et ont un calice court et une corolle à long tube avec des étamines filiformes plus longues que la corolle. L'herbe pousse dans les régions tempérées et tropicales telles que l'Inde, la Malaisie, la Chine, l'Australie et le Pacifique (111).



Figure 22 : Plant d'Orthosiphon stamineus (112)

3.2.2 Principes actifs de l'orthosiphon

Les feuilles d'orthosiphon sont très riches en nombreux principes actifs, ce qui explique leurs différentes actions pharmacologiques que nous détaillerons ci-après.

On y retrouve en effet des composés phénoliques tels que des acides phénols (à action anti-inflammatoire, inhibitrice enzymatique et antioxydante), des tanins (inhibiteurs enzymatiques et antimicrobiens) et des flavonoïdes (à action sur les vaisseaux, diurétiques, antioxydants et anti-inflammatoires) (98,111,113).

De plus, on y trouve des terpénoïdes, regroupant des iridoïdes (anti-inflammatoires et antimicrobiens), des titerpènes (tensio-actifs, antimicrobiens et antioxydants) et des diterpènes (antihypertensifs et antimicrobiens) (98,111,113).

3.2.3 Propriétés pharmacologiques de l'orthosiphon

3.2.3.1 Action diurétique

O. stamineus est très populaire dans la médecine populaire d'Asie du Sud-Est, où il est utilisé pour traiter les maladies rhumatoïdes, le diabète, l'hypertension, l'épilepsie, les calculs rénaux ou biliaires ou l'hépatite. *O. stamineus* est reconnu pour son effet diurétique important (111).

Une étude allemande sur les actions diurétiques des extraits éthanoliques à 50% et 70% d'*O. stamineus* (700 mg/kg) chez le rat a révélé que l'effet diurétique de l'extrait éthanolique à 50% était supérieur à celui du furosémide. Cette action était marquée par une excrétion plus élevée de sodium et une perte de potassium plus faible. D'autres études ont montré que l'administration *per os* de l'extrait hydroalcoolique d'*O. stamineus* (500, 1000 ou 2000 mg/kg) produisait des effets diurétiques, natriurétiques, kaliurétiques et hypo-uricémiques marqués chez des rats (Arafat et al.) (111).

Il a été constaté que *O. stamineus* induit la diurèse et la natriurèse en antagonisant les récepteurs de l'adénosine A1. De plus, l'administration orale d'un extrait aqueux d'*O. stamineus* (5 ou 10 mg/kg) avait une action diurétique dose-dépendante caractérisée par des augmentations mineures de l'excrétion de sodium et de chlore et une augmentation marquée de l'excrétion de potassium (111).

3.2.3.2 Action sur la pression artérielle

Chez des rats hypertendus, on observe une diminution de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et une vasodilatation associée (114).

Tout d'abord, cet effet peut s'expliquer par l'action vasodilatatrice de l'orthosiphon. En effet, une étude sur des rats a montré que l'orthosiphon provoquait une vasorelaxation, via des mécanismes impliquant l'endothélium vasculaire et mettant en jeu le monoxyde d'azote. Il agirait également en provoquant une diminution de la concentration calcique intracellulaire, ce qui est un moyen indirect de permettre la vasorelaxation par le biais d'inhibition de la libération de calcium hors du réticulum sarcoplasmique (111,115).

Cependant, il agit également au niveau du SRAA, par certains composés phénoliques comme les flavonoïdes. En effet, leur structure permet une interaction avec les ions zinc de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, ce qui les inhibe. De plus, les feuilles d'orthosiphon sont riches en composés phénoliques, et en flavonoïdes ce qui explique son action sur le SRAA (116,117).

3.2.3.3 Autres actions

Des études menées sur des rats diabétiques ont mis en évidence un effet hypoglycémiant et un effet anti-hyperglycémiant de l'orthosiphon, via un mécanisme augmentant la sécrétion d'insuline (118).

Par la suite, des activités anti-inflammatoires et analgésiques d'extrait standardisé à 50 % de méthanol d'*O. stamineus* ont été étudiées sur des rats et souris. Ainsi, l'administration orale jusqu'à 1000 mg/kg de l'extrait produisait un effet anti-inflammatoire via une réduction de l'œdème de la patte arrière chez les rats prétraités avec de la carraghénine. L'activité analgésique a été démontrée chez la souris et le rat. Il a donc été suggéré que *O. stamineus* a des actions antalgiques anti-inflammatoires mais aucune action narcotique (Yam et al.) (111).

L'action antipyrétique de l'orthosiphon a par la suite été étudiée et a montré une diminution significative de l'hyperthermie induite par les levures chez des rats, et ce durant quatre heures après l'administration. Cet effet antipyrétique est comparable à celui du paracétamol (Yam et al.) (111).

Diverses études au fil des années ont également montré de nombreux effets pharmacologiques bénéfiques des différents extraits d'orthosiphon, parmi lesquels des effets antioxydants, hépatoprotecteurs, néphroprotecteurs (contrairement aux diurétiques pharmaceutiques habituels qui peuvent avoir, à long terme, un effet délétère sur les reins), antihypertensifs, ou antibactériens (111).

3.2.4 Principales indications

La principale indication pour l'utilisation d'un traitement à base d'orthosiphon est lors de troubles de l'élimination urinaire (crises urémiques, insuffisance rénale aiguë ou chronique...).

Cependant, il peut également être utilisé dans des contextes de maladies provoquant des œdèmes, comme lors de MVDM, en prenant en compte son action drainante et pour gérer l'œdème pulmonaire secondaire à l'hypertension pulmonaire, et ce sans pour autant provoquer une atteinte rénale comme risquent de le faire certains diurétiques sur le long terme ou à dose importante (98).

3.2.5 Effets indésirables et toxicité

Lors des différentes études, menées majoritairement sur des rats, aucun effet indésirable ou aucune toxicité de l'orthosiphon n'ont été mis en évidence, d'un point de vue organique comme systémique (111).

3.3 Notion de polythérapie

La majorité des maladies chroniques (comme la MVDM), touchant les animaux comme les humains, sont multi-causales et peuvent être amenées à atteindre plusieurs organes voire système au cours de leur évolution. C'est la raison pour laquelle, depuis plusieurs années, il a été montré qu'une thérapie multimoléculaire était bien plus efficace qu'une thérapie basée sur l'utilisation d'une seule molécule (95).

De façon parallèle, la phytothérapie a pour concept de base la médecine globale, c'est-à-dire une médecine avec pour objectif la guérison (ou du moins le traitement) d'un patient dans son intégralité plutôt que le traitement d'une maladie diagnostiquée (96).

Ainsi, en mixant les deux notions décrites ci-dessus, on aboutit à un mélange de plantes comme étant l'utilisation majeure de la phytothérapie. En effet, il est rare de ne prescrire qu'un extrait d'une plante, puisque chaque plante a un tropisme et peut interagir au niveau de ses effets avec d'autres principes actifs (comme vu précédemment), ce qui explique l'intérêt de leur association.

C'est donc *in fine* une action jointe d'un mélange de plantes qui leur confère un effet biologique et une efficacité clinique. Le phytothérapeute choisit donc plusieurs plantes contenant plusieurs principes actifs qui pourront alors agir sur différentes cibles (94,98). : inotrope positif, cardioprotecteur, néphroprotecteur, antihypertenseur, diurétique, anti-inflammatoire, antioxydant, antimicrobien et anxiolytique

4. Limites et avantages de l'utilisation de phytothérapie pour la MVDM

4.1 Doses

La posologie de l'utilisation de la phytothérapie, en particulier sous la forme de préparation magistrale, n'est pas encore arrivée à un consensus chez les vétérinaires. En effet, il existe une théorie basée sur l'idée que l'effet thérapeutique des plantes n'est pas dose-dépendant (98).

Pour ce qui est de la posologie la plus fréquemment utilisée, car recommandée en matière de préparation magistrale, il s'agit de donner 1 millilitre pour 5 kilogrammes de poids vif de l'animal par jour, pouvant être réparti en une à trois prises dans la journée (98,119).

4.2 Défaut de connaissances

A l'heure actuelle, bien que le développement des connaissances des principes actifs présents dans les plantes utilisées soit en plein essor, la phytothérapie n'est pas encore une science totalement maîtrisée en médecine. En effet, le grand nombre de plantes et donc de principes actifs disponibles rend cette tâche longue et peu d'études existent à ce propos en médecine vétérinaire (94).

4.3 Toxicité

Certaines plantes possèdent des contre-indications ou des interactions, entre elles ou avec des molécules d'allopathie, ce qui explique la réglementation existante autour de la prescription de phytothérapie.

De plus, la forme galénique de certains produits de phytothérapie nécessite l'utilisation d'alcool pour l'extraction, ce qui est à utiliser avec précautions, en particulier pour les chats (98).

En ce qui concerne les effets indésirables imputables à la phytothérapie, ils sont décrits comme étant plutôt fréquent mais ne concernent que la sphère digestive (diarrhée, vomissements) et sont assez légers et gérables par l'ajout d'un traitement symptomatique ou la mise en place d'un prébiotique en prévention de ces effets. En particulier pour le sujet qui nous intéresse, ni l'aubépine ni l'orthosiphon ne présentent de toxicité connue, ni d'interactions médicamenteuses (98).

Ainsi, la phytothérapie, médecine naturelle, présente une efficacité certaine dans la prise en charge de certaines affections et son utilisation est aujourd'hui en essor, en lien avec la demande grandissante des propriétaires d'utiliser une médecine « plus naturelle » pour leurs animaux de compagnie. Les différentes études menées à son sujet ont permis d'acquérir une connaissance grandissante des interactions entre les plantes et donc d'optimiser sa prescription, dans une plus grande sécurité d'emploi.

De plus, par son approche globale de l'animal, la phytothérapie permet de traiter l'aspect multifactoriel d'une maladie, chronique comme aiguë, et peut remplacer ou du moins compléter les traitements allothérapeutiques traditionnels.

Pour la maladie valvulaire dégénérative, nous avons vu qu'un mélange aubépine/orthosiphon permettait, ces deux plantes ayant des effets synergiques, de limiter les effets cliniques et de ralentir l'évolution de la maladie. De plus, ce mélange peut être utilisé de façon précoce dans le diagnostic de la maladie, ce qui permet de retarder la mise en place d'un traitement traditionnel à base de pimobendane.

PARTIE III : USAGE DE LA PHYTOTHERAPIE DANS LA MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE A TRAVERS LA DIFFUSION D'UN QUESTIONNAIRE A DES VETERINAIRES PRATICIENS

Dans cette partie, nous étudierons la vision de différents vétérinaires pratiquant la phytothérapie sur les chiens de leur patientèle atteints de MVDM.

L'objectif est de préciser l'utilisation actuelle de la phytothérapie, en termes d'observance des propriétaires, des effets indésirables potentiellement observés, et de son effet bénéfique étudié par différentes méthodes de suivi médical.

I. Matériel et méthodes

La participation de vétérinaires pratiquant la phytothérapie a été sollicitée via la diffusion d'un questionnaire sur les réseaux sociaux.

Ce questionnaire comprenait 19 questions. Parmi ces questions sont demandées la fréquence d'utilisation de la phytothérapie dans un contexte de MVDM, ainsi que l'estimation de l'observance par les propriétaires et les effets indésirables pouvant alors être observés.

Des questions concernant l'utilisation de pimobendane sont également associées afin d'estimer la proportion de vétérinaires praticiens combinant la phytothérapie et l'allothérapie dans ce cadre.

Les réponses des différents vétérinaires ont ensuite été collectées et analysées.

II. Résultats de l'enquête

Le questionnaire a été envoyé à divers groupes de vétérinaires phytothérapeutes durant une période de huit mois. 17 réponses ont alors été reçues.

Certains vétérinaires ayant répondu au questionnaire n'ont pas répondu à l'ensemble des questions, ce qui explique que l'effectif total de réponse à chaque question ne soit pas forcément égal à 17.

Le nombre faible de réponses à ce questionnaire, pouvant être lié à la faible proportion actuelle de vétérinaires en France pratiquant la phytothérapie, constitue un biais trop important pour que les conclusions retenues soient considérées comme significatives.

Cependant, ces résultats peuvent constituer des pistes de réflexion à ce sujet.

1. Description des vétérinaires ayant répondu

Parmi les 17 réponses collectées, les profils des vétérinaires ont d'abord été établis dans les premières questions afin de constater une tranche d'âge ou un lieu géographique où la pratique de la phytothérapie serait plus utilisée. En ce qui concerne la localisation d'exercice, chaque vétérinaire ayant répondu exerçait dans un département différent.

Pour les trois autres questions au sujet de la description de ces vétérinaires, les résultats sont présentés dans les tableaux suivants.

Tableau 2 : Tranche d'âge des vétérinaires ayant répondu au questionnaire

30-40 ans	40-50 ans	50-60 ans	>60 ans
6	4	4	3

Tableau 3 : Statut professionnel des vétérinaires

Seul	Associé	Salarié	Itinérant
2	9	5	1

Tableau 4 : Domaine d'exercice des vétérinaires

Canine pure	Mixte canine/équine	Mixte canine/rurale	Mixte canine/NAC	>2 catégories d'animaux
10	2	1	2	2

Ainsi, la majorité des vétérinaires ayant répondu à ce questionnaire sont associés et pratiquent uniquement dans le domaine canin.

Cependant, la pratique semble également se développer dans d'autres domaines comme les Nouveaux Animaux de Compagnie ou la médecine des animaux de production, qui est également dans une optique de développer l'individualisation des traitements.

2. Utilisation de la phytothérapie par les 17 vétérinaires ayant répondu au questionnaire

Parmi les 17 réponses reçues, 16 vétérinaires pratiquent la phytothérapie pour traiter la MVDM. Cependant, leurs fréquence et méthode d'utilisation diffèrent, ce qui apparait dans les tableaux IV à VIII.

Tableau 5 : Décision d'utilisation de la phytothérapie pour la MVDM

Selon le stade de la maladie	Systématiquement en 1 ^{ère} intention	Si le propriétaire en fait la demande	Jamais
9	5	2	1

Tableau 6 : Plantes utilisées

Aubépine	Orthosiphon	Olivier	Autres (Gingko, ginseng, prêle...)
15	13	9	13

Tableau 7 : Posologie utilisée pour la phytothérapie

1mL/5kg SiD	1mL/5kg BiD	Autre (selon poids, individualisation...)
3	4	4

Tableau 8 : Stade de la maladie à partir duquel la phytothérapie est utilisée

A	B1	B2	C	Dès diagnostic, sans prise en compte du stade
6	4	1	1	3

Tableau 9 : Forme d'utilisation de la phytothérapie

EPS	Bourgeons	Extraits secs	Gemmothérapie	Autre (teinture mère, extraits fluides...)
12	2	3	2	3

Ainsi, d'une manière générale, les vétérinaires ayant répondu au questionnaire sont des vétérinaires pratiquant la phytothérapie. Une seule réponse provient d'un vétérinaire ne pratiquant pas cette technique thérapeutique.

De plus, chaque vétérinaire pratiquant la phytothérapie, ici dans le cadre de MVDM, utilise des méthodes différentes, que ce soit dans les mélanges de plantes utilisés, dans la forme galénique ou même dans la prise de décision de son utilisation. Cela peut nous orienter vers l'idée qu'aucun réel consensus n'a encore été décrit à ce propos.

Cela dit, nous voyons également ici l'importance dans la phytothérapie de l'individualisation de son utilisation en fonction du patient à traiter et la liberté d'utilisation que chaque vétérinaire peut en faire, à divers niveaux (galénique, posologie, stade de mise en place...).

3. Utilisation de l'allopathie par ces vétérinaires

Les vétérinaires phytothérapeutes peuvent parfois être amenés à combiner la phytothérapie à l'utilisation de méthodes thérapeutiques plus classiques afin d'optimiser les résultats cliniques et paracliniques obtenus. Les tableaux suivants illustrent donc cela.

Tableau 10 : Association de la phytothérapie au pimobendane dans le traitement de la MVDM

Oui	Non	Parfois
7	4	6

Tableau 11 : Posologie et stade d'initiation du pimobendane

0,25mg/kg PO BiD à partir du stade B2	0,25mg/kg PO BiD à partir du stade C	Autre : 0,25mg/kg SiD à partir de l'apparition des signes cliniques
5	2	3

Tableau 12 : Autres médicaments associés dans le cadre de la MVDM

Spironolactone	IECA (type Bénazépril)	Diurétiques (tora ou furosémide)	Oméga 3	Autres (compléments alimentaires)
5	7	6	4	4

Ainsi, une majorité des vétérinaires pratiquant la phytothérapie pour traiter la MVDM l'associent au moins au pimobendane. Cependant, les réponses concernant l'utilisation de cette molécule (posologie et stade de mise en place) étant peu nombreuses, il est difficile de déterminer une tendance chez ces vétérinaires.

De plus, le pimobendane n'est pas la seule molécule utilisée en association avec la phytothérapie dans ce contexte, ce qui semble en adéquation avec le principe de plurithérapie que l'on retrouve également dans l'utilisation de la phytothérapie.

4. Suivi de la maladie par ces vétérinaires

Pour évaluer l'efficacité des traitements mis en place, quels qu'ils soient, les vétérinaires interrogés ont des méthodes et des fréquences de suivis cliniques et paracliniques différents. C'est ce que nous verrons enfin dans cette partie.

Tableau 13 : Examens complémentaires utilisés pour évaluer l'efficacité de la phytothérapie

Echocardiographie	Radiographie	Evaluation clinique
4	6	8

Tableau 14 : Fréquence des suivis effectués

Au minimum 2 fois par an	A adapter selon le matériel ou le cas
7	4

Les méthodes de suivi sont donc partagées entre les vétérinaires, prenant en compte également les compétences et le matériel qui leur est disponible, entre des examens d'imagerie médicale, et des évaluations cliniques et auscultatoires de l'évolution du patient. Dans tous les cas, le suivi est effectué régulièrement, ce qui permet l'évaluation de l'efficacité du traitement et de l'avancée de la maladie, qui évolue inéluctablement à l'heure actuelle, quelle que soit la pratique thérapeutique utilisée.

Tableau 15 : Evaluation subjective de l'efficacité de la phytothérapie pour traiter la MVDM

< 20%	20-50%	50-75%	>75%
1	5	5	1

Globalement, les vétérinaires pratiquant la phytothérapie semblent satisfaits et souhaitent continuer à l'utiliser et à la développer. Même si pour certains vétérinaires la demande ne semble pas très forte, d'une manière générale leur clientèle semble demandeuse.

Tableau 16 : Evaluation de l'observance des traitements de phytothérapie par les propriétaires

Bonne à très bonne	Moyenne à mauvaise
15	1

Tableau 17 : Adhésion des propriétaires à la phytothérapie

Très bonne à excellente	Satisfaisante	Moyenne à mauvaise
9	6	2

Parmi la clientèle des vétérinaires pratiquant la phytothérapie, l'observance des traitements est très bien respectée, ce qui est en adéquation avec le tableau suivant montrant une globale adhésions de ces propriétaires à cette méthode thérapeutique. L'un des vétérinaires interrogés à par ailleurs ajouté dans sa réponse une précision, expliquant que certains propriétaires étaient devenus des clients plus réguliers et assidus depuis la mise en place de la phytothérapie, en comparaison à la période où leurs animaux étaient uniquement traités par allothérapie. Cela peut être considéré comme un indicateur de la demande croissante des propriétaires d'adapter davantage les pratiques thérapeutiques à leurs animaux domestiques comme individus, et d'utiliser principalement des médecines plus naturelles, ce qui sont deux principes de la phytothérapie.

Tableau 18 : Effets indésirables semblant imputables à la phytothérapie

Troubles digestifs (diarrhée, vomissements)	Aucun
8	7

Tableau 19 : Effets indésirables semblant imputables à l'utilisation du pimobendane

Troubles digestifs	Atteinte de l'état général	Aucun
2	4	6

Enfin, les effets indésirables imputables à ces pratiques thérapeutiques semblent comparables, autant dans leur nature que dans leur fréquence d'observation, et ces techniques ne provoquent pas d'altération sévère de l'état clinique des animaux, ce qui justifie leur utilisation si l'on considère la balance bénéfico-risque qui doit primer dans leur prescription.

III. Discussion

La phytothérapie utilisée dans le traitement de la MVDM chez le chien est une thérapeutique alternative prometteuse et émergente dans une société exprimant une demande grandissante d'utilisation de moyens naturels pour traiter leurs animaux.

D'après ce questionnaire, il ressort que la phytothérapie est souvent utilisée plus précocement après le diagnostic de MVDM que le pimobendane ou d'autres médicaments allopathiques comme les diurétiques. Son efficacité est cependant suivie régulièrement, et selon les mêmes méthodes que les suivis habituels de MVDM après mise en place d'un traitement.

Ceci a amené à un développement important de cette pratique au cours des années, essor s'accompagnant du développement d'utilisations différentes selon les praticiens, à de nombreux niveaux. En effet, les formes galéniques disponibles sont variées, et les vétérinaires utilisent la phytothérapie à des doses et des stades de la maladie divers.

De plus, bien que les effets indésirables du pimobendane et de la phytothérapie soient comparables, l'atteinte de l'état générale parfois observée lors de la mise en place de pimobendane chez les chiens atteints de MVDM n'a jamais été citée comme effet indésirable imputable à la phytothérapie, ce qui est un paramètre encourageant pour permettre l'adhésion des propriétaires à cette pratique, peut-être plus précocement dans la maladie, comme ce qui est communément pratiqué par ces vétérinaires, si l'on compare les tableaux VII et X.

L'usage variant de la phytothérapie, associé à la complexité des substances présentes dans chaque plante utilisée et à sa pratique encore peu répandue bien qu'en expansion, impliquent qu'un biais important est présent dans cette étude et que les résultats ne peuvent pas être considérés comme représentatifs, bien que des pistes de réflexions puissent alors être considérées.

Il est donc possible d'envisager, bien qu'à l'heure actuelle aucune étude ne le montre, que la phytothérapie permet de retarder dans le temps la prise de médicaments, qui se fera alors à vie.

Conclusion générale

La MVDM présente de nombreuses problématiques, de la nécessité de précocité du diagnostic à la mise en place de traitements efficaces, d'autant que l'étiologie de cette pathologie est encore mal connue. Elle a, de plus, de nombreuses conséquences systémiques pouvant être fatales pour le chien. Il est donc nécessaire d'étendre les études afin de trouver un traitement qui soit le plus efficace possible, tout en prenant en compte la balance bénéfice-risque dans sa mise en place.

En effet, le traitement à base de pimobendane, actuellement majoritairement utilisé, est efficace pour soulager le cœur par son effet inotrope positif, mais il n'est mis en place qu'à partir du stade B2 de la maladie selon la classification ACVIM. De plus, bien que ses effets indésirables soient rares, ils semblent être dose-dépendants, ce qui implique que son utilisation soit surveillée par des suivis réguliers, et qu'en cas d'efficacité insuffisante, sa dose ne puisse être augmentée afin d'en potentialiser les effets. Enfin, les traitements allopathiques à base de pimobendane ne permettent pas de limiter la progression de la maladie ou d'augmenter la durée de vie des animaux.

C'est pourquoi de plus en plus de vétérinaires se tournent vers l'usage de la phytothérapie (ou d'autres thérapeutiques complémentaires), pour une prise en charge plus précoce et plus globale de leurs animaux, avec des traitements parfois mieux tolérés. La connaissance des propriétés des plantes et leur pharmacologie connaissent donc un essor ces dernières années.

Pour ce qui est de l'aubépine et de l'orthosiphon, de nombreuses études existent aujourd'hui et montrent leur synergie. Ainsi, leurs divers effets bénéfiques peuvent être additionnés lorsque ces plantes sont mélangées, ce qui est intéressant dans la prise en charge d'une MVDM. Les autres avantages de ce mélange sont qu'il permet de retarder l'évolution de la maladie, et ne possède aucune contre-indication. Cependant, de la même manière que le pimobendane, ce mélange ne permet pas une guérison de la maladie, et l'insuffisance cardiaque congestive ne peut être évitée sur le long terme.

Si nous analysons les réponses des vétérinaires exerçant la phytothérapie, il semble que le mélange aubépine/orthosiphon mis en place à une phase précoce de la maladie (stade A selon la classification ACVIM), permettrait de prolonger ce stade sans altération clinique de l'animal. En effet, selon eux, la mise en place du pimobendane peut être différée dans le temps grâce à l'usage de la phytothérapie, ce qui montre un meilleur confort des chiens atteints de cette maladie au début. Par la suite, le pimobendane est ajouté à la prise en charge, sans pour autant arrêter la phytothérapie, ce qui potentialise donc les effets de chaque médicament.

Il semblerait donc qu'à l'heure actuelle, la meilleure prise en charge de la MVDM chez le chien d'après les vétérinaires pratiquant la phytothérapie, serait la mise en place d'un traitement de phytothérapie à base d'aubépine et d'orthosiphon (plus ou moins d'autres plantes selon les pratiques) de façon précoce, et l'ajout de pimobendane lorsque l'évolution de la maladie le nécessite (arrivée au stade B2 selon la classification ACVIM).

CONCLUSION

La MVDM présente de nombreuses problématiques, de la nécessité de précocité du diagnostic à la mise en place de traitements efficaces, d'autant que l'étiologie de cette pathologie est encore mal connue. Elle a, de plus, de nombreuses conséquences systémiques pouvant être fatales pour le chien. Il est donc nécessaire d'étendre les études afin de trouver un traitement qui soit le plus efficace possible, tout en prenant en compte la balance bénéfice-risque dans sa mise en place.

En effet, le traitement à base de pimobendane, actuellement majoritairement utilisé, est efficace pour soulager le cœur par son effet inotrope positif, mais il n'est mis en place qu'à partir du stade B2 de la maladie selon la classification ACVIM. De plus, bien que ses effets indésirables soient rares, ils semblent être dose-dépendants, ce qui implique que son utilisation soit surveillée par des suivis réguliers, et qu'en cas d'efficacité insuffisante, sa dose ne puisse être augmentée afin d'en potentialiser les effets. Enfin, les traitements allopathiques à base de pimobendane ne permettent pas de limiter la progression de la maladie ou d'augmenter la durée de vie des animaux.

C'est pourquoi de plus en plus de vétérinaires se tournent vers l'usage de la phytothérapie (ou d'autres thérapeutiques complémentaires), pour une prise en charge plus précoce et plus globale de leurs animaux, avec des traitements parfois mieux tolérés. La connaissance des propriétés des plantes et leur pharmacologie connaissent donc un essor ces dernières années.

Pour ce qui est de l'aubépine et de l'orthosiphon, de nombreuses études existent aujourd'hui et montrent leur synergie. Ainsi, leurs divers effets bénéfiques peuvent être additionnés lorsque ces plantes sont mélangées, ce qui est intéressant dans la prise en charge d'une MVDM. Les autres avantages de ce mélange sont qu'il permet de retarder l'évolution de la maladie, et ne possède aucune contre-indication. Cependant, de la même manière que le pimobendane, ce mélange ne permet pas une guérison de la maladie, et l'insuffisance cardiaque congestive ne peut être évitée sur le long terme.

Si nous analysons les réponses des vétérinaires exerçant la phytothérapie, il semble que le mélange aubépine/orthosiphon mis en place à une phase précoce de la maladie (stade A selon la classification ACVIM), permettrait de prolonger ce stade sans altération clinique de l'animal. En effet, selon eux, la mise en place du pimobendane peut être différée dans le temps grâce à l'usage de la phytothérapie, ce qui montre un meilleur confort des chiens atteints de cette maladie au début. Par la suite, le pimobendane est ajouté à la prise en charge, sans pour autant arrêter la phytothérapie, ce qui potentialise donc les effets de chaque médicament.

Il semblerait donc qu'à l'heure actuelle, la meilleure prise en charge de la MVDM chez le chien d'après les vétérinaires pratiquant la phytothérapie, serait la mise en place d'un traitement de phytothérapie à base d'aubépine et d'orthosiphon (plus ou moins d'autres plantes selon les pratiques) de façon précoce, et l'ajout de pimobendane lorsque l'évolution de la maladie le nécessite (arrivée au stade B2 selon la classification ACVIM).

Bibliographie

1. Sawaya S. Le coeur des mammifères domestiques. In: Département d'Anatomie. VetAgro Sup; 2016.
2. Fox PR. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology* [Internet]. mars 2012 [cité 13 sept 2022];14(1):103-26. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1760273412000215>
3. Rock T. La maladie valvulaire dégénérative chez le cavalier king charles : apport de l'histologie. *Le point vétérinaire*. 1 mai 2017;(375):64-70.
4. Han J, Taberner AJ, Loiseau DS, Tran K. Cardiac efficiency and Starling's Law of the Heart. *The Journal of Physiology* [Internet]. 10 sept 2022 [cité 12 sept 2022];JP283632. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/JP283632>
5. Fabiato A. Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* [Internet]. 1 juill 1983 [cité 12 sept 2022];245(1):C1-14. Disponible sur: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpcell.1983.245.1.C1>
6. Cadoré JL. *Sémiologie des affections cardio-vasculaires et circulatoires*. 2019.
7. Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [Internet]. nov 2009 [cité 21 sept 2022];23(6):1142-50. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x>
8. Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med* [Internet]. mai 2019 [cité 12 sept 2022];33(3):1127-40. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.15488>
9. O'Brien MJ, Beijerink NJ, Wade CM. Genetics of canine myxomatous mitral valve disease. *Animal Genetics* [Internet]. août 2021 [cité 13 sept 2022];52(4):409-21. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/age.13082>
10. Madsen MB, Olsen LH, Haggstrom J, Hoglund K, Ljungvall I, Falk T, et al. Identification of 2 Loci Associated with Development of Myxomatous Mitral Valve Disease in Cavalier King Charles Spaniels. *Journal of Heredity* [Internet]. 1 sept 2011 [cité 13 sept 2022];102(Suppl 1):S62-7. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jhered/article-lookup/doi/10.1093/jhered/esr041>
11. Swenson L, Häggström J, Kwart C, Juneja RK. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. *J Am Vet Med Assoc*. 15 juin 1996;208(12):2009-12.
12. Meurs KM, Friedenbergs SG, Williams B, Keene BW, Atkins CE, Adin D, et al. Evaluation of genes associated with human myxomatous mitral valve disease in dogs with familial myxomatous mitral valve degeneration. *The Veterinary Journal* [Internet]. févr 2018 [cité 13 sept 2022];232:16-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090023317302459>

13. Borgarelli M, Buchanan JW. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* [Internet]. mars 2012 [cité 3 oct 2022];14(1):93-101. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1760273412000239>
14. Lakatta EG. Starling's law of the heart is explained by an intimate interaction of muscle length and myofilament calcium activation. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. nov 1987 [cité 3 oct 2022];10(5):1157-64. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109787803613>
15. Kihara Y, Sasayama S, Miyazaki S, Onodera T, Susawa T, Nakamura Y, et al. Role of the left atrium in adaptation of the heart to chronic mitral regurgitation in conscious dogs. *Circ Res* [Internet]. mars 1988 [cité 16 sept 2022];62(3):543-53. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.62.3.543>
16. Lord P, Hansson K, Kvarn C, Häggström J. Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *Journal of Small Animal Practice* [Internet]. avr 2010 [cité 16 sept 2022];51(4):210-8. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2010.00910.x>
17. Franchini A, Borgarelli M, Abbott JA, Menciotti G, Crosara S, Häggström J, et al. The Longitudinal Outcome Of Canine (K9) myxomatous mitral valve disease (LOOK-Mitral registry): Baseline characteristics. *Journal of Veterinary Cardiology* [Internet]. août 2021 [cité 12 sept 2022];36:32-47. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1760273421000497>
18. Häggström J, Höglund K, Borgarelli M. An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice* [Internet]. sept 2009 [cité 12 sept 2022];50:25-33. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2009.00800.x>
19. DUQUE CARRASCO J, BARRERA CHACÓN R, CARO VADILLO A, DAZA GONZÁLEZ A. Le syndrome cardio-rénal chez le chien et le chat. Paris: Éditions Med'com; 2021.
20. Pouchelon JL, Atkins CE, Bussadori C, Oyama MA, Vaden SL, Bonagura JD, et al. Cardiovascular–renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. *J Small Anim Pract* [Internet]. sept 2015 [cité 13 sept 2022];56(9):537-52. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jsap.12387>
21. Borgarelli M, Häggström J. Canine Degenerative Myxomatous Mitral Valve Disease: Natural History, Clinical Presentation and Therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* [Internet]. 1 juill 2010 [cité 12 sept 2022];40(4):651-63. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561610000367>
22. Serres F. L'axe cardiopulmonaire : interactions physiopathologiques. *Le point vétérinaire*. (314):56-62.
23. Vezzosi T, Grosso G, Tognetti R, Meucci V, Patata V, Marchesotti F, et al. The Mitral INSufficiency Echocardiographic score: A severity classification of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med* [Internet]. mai 2021 [cité 12 sept 2022];35(3):1238-44. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.16131>

24. Lam C, Gavaghan BJ, Meyers FE. Radiographic quantification of left atrial size in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med* [Internet]. mars 2021 [cité 15 sept 2022];35(2):747-54. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.16073>
25. Vezzosi T, Puccinelli C, Citi S, Tognetti R. Two radiographic methods for assessing left atrial enlargement and cardiac remodeling in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* [Internet]. avr 2021 [cité 15 sept 2022];34:55-63. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1760273421000023>
26. Laborde A, Fusellier M. Évaluation du cœur chez le chien. *Le point vétérinaire*. 1 nov 2010;(310).
27. Malcolm EL, Visser LC, Phillips KL, Johnson LR. Diagnostic value of vertebral left atrial size as determined from thoracic radiographs for assessment of left atrial size in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* [Internet]. 15 oct 2018 [cité 15 sept 2022];253(8):1038-45. Disponible sur: <https://avmajournals.avma.org/doi/10.2460/javma.253.8.1038>
28. Mikawa S, Nagakawa M, Ogi H, Akabane R, Koyama Y, Sakatani A, et al. Use of vertebral left atrial size for staging of dogs with myxomatous valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* [Internet]. août 2020 [cité 12 sept 2022];30:92-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1760273420300576>
29. Mauchlen S. Vertebral Left Atrial Score (VLAS) [Internet]. IMV imaging. 2021 [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.imv-imaging.ie/veterinary-learning/journal-club/vertebral-left-atrial-score-vlas/>
30. Mencioti G, Borgarelli M, Aherne M, Wesselowski S, Häggström J, Ljungvall I, et al. Mitral valve morphology assessed by three-dimensional transthoracic echocardiography in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* [Internet]. avr 2017 [cité 15 sept 2022];19(2):113-23. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1760273417300322>
31. Hezzell MJ, Boswood A, Moonarmart W, Elliott J. Selected echocardiographic variables change more rapidly in dogs that die from myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* [Internet]. mars 2012 [cité 12 sept 2022];14(1):269-79. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1760273412000197>
32. Oliveira MS, Muzzi RAL, Araújo RB, Muzzi LAL, Ferreira DF, Silva EF. Heart rate variability and arrhythmias evaluated with Holter in dogs with degenerative mitral valve disease. *Arq Bras Med Vet Zootec* [Internet]. avr 2014 [cité 15 sept 2022];66(2):425-32. Disponible sur: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352014000200015&lng=en&tlng=en
33. Hori Y, Iguchi M, Hirakawa A, Kamiya Z, Yamano S, Ibaragi T, et al. Evaluation of atrial natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations for assessment of disease severity in dogs with naturally occurring mitral valve disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* [Internet]. 1 févr 2020 [cité 15 sept 2022];256(3):340-8. Disponible sur: <https://avmajournals.avma.org/doi/10.2460/javma.256.3.340>
34. Polizopoulou ZS, Koutinas CK, Dasopoulou A, Patsikas M, York M, Roman I, et al. Serial analysis of serum cardiac troponin I changes and correlation with clinical findings in 46 dogs with mitral valve disease. *Vet Clin Pathol* [Internet]. juin 2014 [cité 15 sept 2022];43(2):218-25. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vcp.12124>

35. Ebisawa T, Ohta Y, Funayama M, Yamano S, Mizuno M, Mizuno T, et al. Plasma atrial natriuretic peptide is an early diagnosis and disease severity marker of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Research in Veterinary Science* [Internet]. juin 2013 [cité 15 sept 2022];94(3):717-21. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034528812003591>
36. Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli RA, Chiavegato D, Poggi M, et al. Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Mitral Regurgitation Attributable to Myxomatous Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [Internet]. janv 2008 [cité 16 sept 2022];22(1):120-8. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2007.0008.x>
37. Hezzell MJ, Boswood A, Chang YM, Moonarmart W, Souttar K, Elliott J. 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* [Internet]. mars 2012 [cité 16 sept 2022];26(2):302-11. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2012.00894.x>
38. Sargent J, Muzzi R, Mukherjee R, Somarathne S, Schranz K, Stephenson H, et al. Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* [Internet]. mars 2015 [cité 12 sept 2022];17(1):1-12. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1760273414000824>
39. Chan IP, Wu SY, Chang CC, Chen WY. Serial measurements of cardiac troponin I in heart failure secondary to canine mitral valve disease. *Veterinary Record* [Internet]. sept 2019 [cité 16 sept 2022];185(11):343-343. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1136/vr.105265>
40. Plumb DC. *Plumb's veterinary drug handbook*. Ninth edition. Stockholm, Wisconsin: Pharma Vet Inc; 2018.
41. Verdouw PD, Levinsky L, Duncker DJ, Marita Rutteman A, Saxena PR. Cardiovascular effects of UD-CG 212 CL, a metabolite of pimobendan, in anaesthetized pigs. *European Journal of Pharmacology* [Internet]. juin 1987 [cité 17 sept 2022];137(2-3):219-26. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0014299987902251>
42. Gustin E. HISTOIRE DU PIMOBENDANE EN MEDECINE HUMAINE ET VETERINAIRE. *VetAgro Sup*; 2019.
43. Serrano B, Pradelli D, Bussadori C. First clinical experiences on the use of pimobendan intravenously in acute heart failure in dogs. *1 août 2015*;29:53-9.
44. Smith PJ, French AT, Israël N, Smith SGW, Swift ST, Lee AJ, et al. Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice* [Internet]. mars 2005 [cité 21 sept 2022];46(3):121-30. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00302.x>
45. Woolley R, Smith P, et al. Effects of treatment type on vertebral heart size in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*. 2007;5.
46. Baumann G, Ningel K, Permanetter B. Clinical efficacy of pimobendan (UD-CG 115 BS) in patients with chronic congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;14 Suppl 2:S23-30.
47. Summerfield NJ, Boswood A, O'Grady MR, Gordon SG, Dukes-McEwan J, Oyama MA, et al. Efficacy of Pimobendan in the Prevention of Congestive Heart Failure or Sudden Death in

- Doberman Pinschers with Preclinical Dilated Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* [Internet]. nov 2012 [cité 25 sept 2022];26(6):1337-49. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2012.01026.x>
48. Häggström J, Boswood A, O'Grady M, Jöns O, Smith S, Swift S, et al. Effect of Pimobendan or Benazepril Hydrochloride on Survival Times in Dogs with Congestive Heart Failure Caused by Naturally Occurring Myxomatous Mitral Valve Disease: The QUEST Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [Internet]. sept 2008 [cité 21 sept 2022];22(5):1124-35. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2008.0150.x>
 49. Häggström J, Boswood A, O'Grady M, Jöns O, Smith S, Swift S, et al. Longitudinal Analysis of Quality of Life, Clinical, Radiographic, Echocardiographic, and Laboratory Variables in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease Receiving Pimobendan or Benazepril: The QUEST Study. *J Vet Intern Med* [Internet]. nov 2013 [cité 12 sept 2022];27(6):1441-51. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.12181>
 50. Boswood A, Gordon SG, Häggström J, Wess G, Stepien RL, Oyama MA, et al. Longitudinal Analysis of Quality of Life, Clinical, Radiographic, Echocardiographic, and Laboratory Variables in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease Receiving Pimobendan or Placebo: The EPIC Study. *J Vet Intern Med* [Internet]. janv 2018 [cité 12 sept 2022];32(1):72-85. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.14885>
 51. Boswood A, Häggström J, Gordon SG, Wess G, Stepien RL, Oyama MA, et al. Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study—A Randomized Clinical Trial. *J Vet Intern Med* [Internet]. nov 2016 [cité 12 sept 2022];30(6):1765-79. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.14586>
 52. RCP VETMEDIN 2,5 MG COMPRIME A CROQUER POUR CHIENS [Internet]. Anses. 2020 [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=VETMEDIN+2%2c5+MG+COMPRIME+A+CROQUER+POUR+CHIENS>
 53. Senda C, Shibata T, et al. Pharmacokinetic Studies on Pimobendan (UD-CG 115 BS). (I). Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion after Single Administration in Rats. In: *Japanese Pharmacology and Therapeutics*. 1992. p. 1669-84.
 54. Shipley EA, Hogan DF, Fiakpui NN, Magee AN, Iii HWG, Sederquist KA. In vitro effect of pimobendan on platelet aggregation in dogs. *ajvr* [Internet]. mars 2013 [cité 21 sept 2022];74(3):403-7. Disponible sur: <https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/74/3/ajvr.74.3.403.xml>
 55. Hagemeyer F, Roth W, Brand HJ. Correlations between the cardiovascular effects of pimobendan and plasma concentrations of the parent compound and of its major active metabolite, UD-CG 212 CL, in patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;14 Suppl 2:S57-64.
 56. Chu KM, Shieh SM, Hu OYP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enantiomers of pimobendan in patients with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure after single and repeated oral dosing. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. juin 1995 [cité 21 sept 2022];57(6):610-21. Disponible sur: [http://doi.wiley.com/10.1016/0009-9236\(95\)90223-6](http://doi.wiley.com/10.1016/0009-9236(95)90223-6)
 57. Bonnet JM. Les inotropes positifs. In *VetAgro Sup*; 2019.

58. Scholz H, Meyer W. Phosphodiesterase-inhibiting properties of newer inotropic agents. *Circulation*. mars 1986;73(3 Pt 2):III99-108.
59. Solaro RJ, Fujino K, Sperelakis N. The positive inotropic effect of pimobendan involves stereospecific increases in the calcium sensitivity of cardiac myofilaments. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;14 Suppl 2:S7-12.
60. Rüegg JC. Effects of new inotropic agents on Ca⁺⁺ sensitivity of contractile proteins. *Circulation*. mars 1986;73(3 Pt 2):III78-84.
61. Hagemeyer F. Calcium sensitization with pimobendan: pharmacology, haemodynamic improvement, and sudden death in patients with chronic congestive heart failure. *European Heart Journal* [Internet]. 2 avr 1993 [cité 21 sept 2022];14(4):551-66. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/14.4.551>
62. Parsons WJ, Ramkumar V, Stiles GL. The new cardiostimulant agent sulmazole is an A1 adenosine receptor antagonist and functionally blocks the inhibitory regulator, Gi. *Mol Pharmacol*. avr 1988;33(4):441-8.
63. Matsumori A, Okada I, Shioi T, Furukawa Y, Nakamura T, Ono K, et al. Inotropic agents differentially inhibit the induction of nitric oxide synthase by endotoxin in cultured macrophages. *Life Sciences* [Internet]. août 1996 [cité 22 sept 2022];59(10):PL121-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0024320596003785>
64. Verdouw PD, Hartog JM, Duncker DJ, Roth W, Saxena PR. Cardiovascular profile of pimobendan, a benzimidazole-pyridazinone derivative with vasodilating and inotropic properties. *European Journal of Pharmacology* [Internet]. juill 1986 [cité 22 sept 2022];126(1-2):21-30. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0014299986907338>
65. Chen CH, Nakaya Y, Minami K, Kubo M. Effects of Pimobendan and Its Active Metabolite, UD-CG 212 Cl, on Ca²⁺-Activated K⁺ Channels in Vascular Smooth-Muscle Cells. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* [Internet]. déc 1997 [cité 22 sept 2022];30(6):739-43. Disponible sur: <http://journals.lww.com/00005344-199712000-00007>
66. van Meel JC, Diederer W. Hemodynamic profile of the cardiostimulant agent pimobendan. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;14 Suppl 2:S1-6.
67. Suzuki S, Fukushima R, Ishikawa T, Hamabe L, Aytemiz D, Huai-Che H, et al. The Effect of Pimobendan on Left Atrial Pressure in Dogs with Mitral Valve Regurgitation. *J Vet Intern Med* [Internet]. nov 2011 [cité 17 sept 2022];25(6):1328-33. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2011.00800.x>
68. Mizuno M, Yamano S, Chimura S, Hirakawa A, Takusagawa Y, Sawada T, et al. Efficacy of pimobendan on survival and recurrence of pulmonary edema in canine congestive heart failure. *The Journal of Veterinary Medical Science* [Internet]. 2017 [cité 21 sept 2022];79(1):29-34. Disponible sur: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/79/1/79_16-0069/_article
69. Hasenfuss G, Holubarsch C, Heiss HW, Ratter B, Just HJ. Influence of the calcium-sensitizer UDCG-115 on hemodynamics and myocardial energetics in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Comparison with nitroprusside. *Basic Res Cardiol* [Internet]. déc 1989 [cité 22 sept 2022];84(1):225-33. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/BF02650362>

70. Remme WJ, Wiesfeld AC, Look MP, Kruyssen HA. Hemodynamic effects of intravenous pimobendan in patients with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;14 Suppl 2:S41-44.
71. Asanoi H, Ishizaka S, Kameyama T, Ishise H, Sasayama S. Disparate inotropic and lusitropic responses to pimobendan in conscious dogs with tachycardia-induced heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* févr 1994;23(2):268-74.
72. Toyohira Y, Kubo T, Watanabe M, Uezono Y, Ueno S, Shinkai K, et al. Selective blockade of nicotinic acetylcholine receptors by pimobendan, a drug for the treatment of heart failure: reduction of catecholamine secretion and synthesis in adrenal medullary cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol [Internet].* févr 2005 [cité 22 sept 2022];371(2):107-13. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00210-005-1020-3>
73. Renard M, Walter M, Liebens I, Dresse A, Bernard R. Pimobendane (UD-CG115 BS) in Chronic Congestive Heart Failure. *Chest [Internet].* juin 1988 [cité 22 sept 2022];93(6):1159-64. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216318128>
74. Sasaki T, Kubo T, Komamura K, Nishikimi T. Effects of long-term treatment with pimobendan on neurohumoral factors in patients with non-ischemic chronic moderate heart failure. *J Cardiol.* juin 1999;33(6):317-25.
75. Fujimoto S, Ishida H, Kato S, Okamoto Y, Tsuji K, Mizuno N, et al. The Novel Insulinotropic Mechanism of Pimobendan: Direct Enhancement of the Exocytotic Process of Insulin Secretory Granules by Increased Ca sensitivity in β -Cells. *Endocrinology [Internet].* mars 1998 [cité 22 sept 2022];139(3):1133-40. Disponible sur: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/endo.139.3.5771>
76. Iwasaki A, Matsumori A, Yamada T, Shioi T, Wang W, Ono K, et al. Pimobendan inhibits the production of proinflammatory cytokines and gene expression of inducible nitric oxide synthase in a murine model of viral myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology [Internet].* avr 1999 [cité 22 sept 2022];33(5):1400-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109798006925>
77. Matsumori A, Ono K, Sato Y, Shioi T, Nose Y, Sasayama S. Differential Modulation of Cytokine Production by Drugs: Implications for Therapy in Heart Failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology [Internet].* déc 1996 [cité 22 sept 2022];28(12):2491-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022282896902412>
78. Matsumori A. The use of cytokine inhibitors. *International Journal of Cardiology [Internet].* déc 1997 [cité 22 sept 2022];62:S3-12. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527397002064>
79. Hauf GF, Grom E, Jähnchen E, Roskamm H. Acute and long-term hemodynamic effects of pimobendan (UD-CG 115 BS) in comparison with captopril. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;14 Suppl 2:S49-56.
80. Hagemeyer F. Intractable heart failure despite angiotensin-converting enzyme inhibitors, digoxin, and diuretics: Long-term effectiveness of add-on therapy with pimobendan. *American Heart Journal [Internet].* août 1991 [cité 23 sept 2022];122(2):517-22. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000287039191010K>

81. Gordon SG, Miller MW, Saunders AB. Pimobendan in Heart Failure Therapy – A Silver Bullet? *Journal of the American Animal Hospital Association* [Internet]. 1 mars 2006 [cité 23 sept 2022];42(2):90-3. Disponible sur: <https://meridian.allenpress.com/jaaha/article/42/2/90/176016/Pimobendan-in-Heart-Failure-Therapy-A-Silver>
82. Fusellier M, Desfontis JC, Le Roux A, Madec S, Gautier F, Thuleau A, et al. Effect of short-term treatment with meloxicam and pimobendan on the renal function in healthy beagle dogs. *J Vet Pharmacol Ther* [Internet]. avr 2008 [cité 23 sept 2022];31(2):150-5. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2007.00934.x>
83. Hagemeyer F, Brand HJ, van Mechelen R. Hemodynamic effects of pimobendan given orally in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* [Internet]. mars 1989 [cité 23 sept 2022];63(9):571-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002914989909016>
84. FOR THE PIMOBENDAN-ENALAPRIL STUDY GROUP, Remme WJ, Krayenbühl HP, Baumann G, Frick MH, Haehl M, et al. Long-term efficacy and safety of Pimobendan in moderate heart failure: A double-blind parallel 6-month comparison with enalapril. *European Heart Journal* [Internet]. 1 juill 1994 [cité 23 sept 2022];15(7):947-56. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/15/7/947/465338>
85. Dogterom P, Zbinden G, Reznik GK. Cardiotoxicity of Vasodilators and Positive Inotropic/Vasodilating Drugs in Dogs: An Overview. *Critical Reviews in Toxicology* [Internet]. janv 1992 [cité 23 sept 2022];22(3-4):203-41. Disponible sur: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10408449209145324>
86. Chetboul V, Lefebvre HP, Sampedrano CC, Gouni V, Saponaro V, Serres F, et al. Comparative adverse cardiac effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild degenerative mitral valve disease: a prospective, controlled, blinded, and randomized study. *J Vet Intern Med*. août 2007;21(4):742-53.
87. Walter M, Liebens I, Goethals H, Renard M, Dresse A, Bernard R. Pimobendane (UD-CG 115 BS) in the treatment of severe congestive heart failure. An acute haemodynamic cross-over and double-blind study with two different doses. *Br J Clin Pharmacol*. mars 1988;25(3):323-9.
88. Boyle KL, Leech E. A review of the pharmacology and clinical uses of pimobendan.: Pimobendan. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* [Internet]. août 2012 [cité 21 sept 2022];22(4):398-408. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-4431.2012.00768.x>
89. Ako J, Eto M, Watanabe T, Ouchi Y. A case of severe hypoglycemia due to pimobendan. *International Journal of Cardiology* [Internet]. août 2001 [cité 23 sept 2022];80(1):83-4. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527301004612>
90. Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? [Internet]. National center for Complementary and integrative health. 2017. Disponible sur: <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name>
91. Définition allopathie [Internet]. Dictionnaire médical. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/570-allopathie/>

92. Fleurentin J, Hayon JC. Plantes médicinales : traditions et thérapeutique. Rennes: Éd. Ouest-France; 2008.
93. Russo R, Autore G, Severino L. Pharmacotoxicological aspects of herbal drugs used in domestic animals. *Nat Prod Commun.* déc 2009;4(12):1777-84.
94. Zeppa P. Comment intégrer la phytothérapie à sa pratique quotidienne ? *Le point vétérinaire.* 1 oct 2014;(349):2-7.
95. Wagner H, Ulrich-Merzenich G. Synergy research : Approaching a new generation of phytomedicines. *Phytomedicine* [Internet]. mars 2009 [cité 26 sept 2022];16(2-3):97-110. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711308002559>
96. Morel JM. *Traité pratique de phytothérapie : remèdes d'hier pour médecine de demain.* Paris: Grancher; 2008. (Le corps et l'esprit).
97. Définition galénique [Internet]. Dictionnaire médical. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/163-galenique>
98. May P. *Guide pratique de phyto-aromathérapie pour les animaux de compagnie.* Paris: Éditions Med'com; 2014.
99. Ollier C. *Le conseil en phytothérapie.* 2e éd. Rueil-Malmaison: Éd. Pro-officina; 2011. (Pro-officina).
100. Définition des huiles essentielles [Internet]. *agronomie.info.* Disponible sur: <https://agronomie.info/fr/definition-des-huiles-essentielles-3/>
101. Comprendre le procédé d'extraction Phytostandard® [Internet]. PiLeJe. Disponible sur: <https://produits.pileje.ch/qualite-innovation/comprendre-le-procede-d'extraction-phytostandard>
102. Législation [Internet]. *EasyPrep vétérinaire.* 2022. Disponible sur: <https://easyprepveterinaire.fr/legislation-2/>
103. Code de la santé publique [Internet]. *Legifrance.gouv.* 2022. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/pdf/LEGITEXT000006072665.pdf/LEGI>
104. Note sur le statut juridique du médicament vétérinaire au regard des produits à base de plantes [Internet]. *Anses.* 2013. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-2013-09-25-medicaments-et-produits-frontieres.pdf>
105. Orhan IE. Phytochemical and Pharmacological Activity Profile of *Crataegus oxyacantha* L. (Hawthorn) - A Cardiotonic Herb. *CMC* [Internet]. 7 janv 2019 [cité 30 sept 2022];25(37):4854-65. Disponible sur: <https://www.eurekaselect.com/145602/article>
106. Aubépine : propriétés, bienfaits et recherches [Internet]. *Naturelab.* 2012. Disponible sur: <https://www.naturelab.fr/blog/aubepine-proprietes-bienfaits-et-recherches/>
107. Al Makdessi S, Sweidan H, Müllner S, Jacob R. Myocardial protection by pretreatment with *Crataegus oxyacantha*: an assessment by means of the release of lactate dehydrogenase by the ischemic and reperfused Langendorff heart. *Arzneimittelforschung.* janv 1996;46(1):25-7.

108. Tauchert M. Efficacy and safety of crataegus extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure. *American Heart Journal* [Internet]. mai 2002 [cité 1 oct 2022];143(5):910-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870302597672>
109. Hanus M, Lafon J, Mathieu M. Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. *Current Medical Research and Opinion* [Internet]. janv 2004 [cité 30 sept 2022];20(1):63-71. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/030079903125002603>
110. Daniele C, Mazzanti G, Pittler MH, Ernst E. Adverse-Event Profile of *Crataegus* Spp. : A Systematic Review. *Drug Safety* [Internet]. 2006 [cité 30 sept 2022];29(6):523-35. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.2165/00002018-200629060-00005>
111. Ameer OZ, Salman IM, Asmawi MZ, Ibraheem ZO, Yam MF. *Orthosiphon stamineus*: traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *J Med Food*. août 2012;15(8):678-90.
112. Almatar M, Rahmat Z. Identifying the developmental stages and optimizing the sample preparation for anatomical study of *Orthosiphon stamineus*. *J Pharm Sci* [Internet]. 2014 [cité 26 sept 2022];66-74. Disponible sur: https://japsonline.com/abstract.php?article_id=1213&sts=2
113. Shafaei A, Sultan Khan MS, F A Aisha A, Abdul Majid AMS, Hamdan MR, Mordi MN, et al. Flavonoids-Rich *Orthosiphon stamineus* Extract as New Candidate for Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibition: A Molecular Docking Study. *Molecules*. 9 nov 2016;21(11):E1500.
114. Matsubara T, Bohgaki T, Watarai M, Suzuki H, Ohashi K, Shibuya H. Antihypertensive Actions of Methylripariochromene A from *Orthosiphon aristatus*, an Indonesian Traditional Medicinal Plant. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* [Internet]. 1999 [cité 26 sept 2022];22(10):1083-8. Disponible sur: http://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb1993/22/10/22_10_1083/_article
115. Yam MF, Tan CS, Ahmad M, Ruan S. Vasorelaxant Action of the Chloroform Fraction of *Orthosiphon stamineus* via NO/cGMP Pathway, Potassium and Calcium Channels. *Am J Chin Med*. 2016;44(7):1413-39.
116. Al Shukor N, Van Camp J, Gonzales GB, Staljanssens D, Struijs K, Zotti MJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitory Effects by Plant Phenolic Compounds : A Study of Structure Activity Relationships. *J Agric Food Chem* [Internet]. 4 déc 2013 [cité 26 sept 2022];61(48):11832-9. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf404641v>
117. Guerrero L, Castillo J, Quiñones M, Garcia-Vallvé S, Arola L, Pujadas G, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme activity by flavonoids : structure-activity relationship studies. *PLoS One*. 2012;7(11):e49493.
118. Mohamed EAH, Mohamed AJ, Asmawi MohdZ, Sadikun A, Ebrika OS, Yam MF. Antihyperglycemic Effect of *Orthosiphon Stamineus* Benth Leaves Extract and Its Bioassay-Guided Fractions. *Molecules* [Internet]. 4 mai 2011 [cité 26 sept 2022];16(5):3787-801. Disponible sur: <http://www.mdpi.com/1420-3049/16/5/3787>
119. Bone K. Dosage and dosage forms in herbal medicine [Internet]. *Basic medical key*. 2013. Disponible sur: <https://basicmedicalkey.com/dosage-and-dosage-forms-in-herbal-medicine/>

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire diffusé aux vétérinaires : EVALUATION DE LA PRATIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA MVDM CANINE : INTERET DE LA PHYTOTHERAPIE

Informations sur la collecte de données : les informations recueillies via ce formulaire sont enregistrées dans un fichier informatisé par Sarah Levy, étudiante en 5ème année à Vetagro Sup campus vétérinaire de Lyon dans le cadre de sa thèse d'exercice portant sur le traitement de la Maladie Mitrale Valvulaire Dégénérative (MVDM) chez le chien, par allothérapie ou phytothérapie.

Les données collectées seront communiquées aux personnes encadrant ce travail et serviront à la rédaction du manuscrit. Les données seront conservées pendant 1 an.

Conformément au règlement UE du 27 avril 2016 dit Règlement général sur la protection des données et la loi du 6 janvier 1978 modifiée dite Informatique et Libertés, vous êtes en droit d'accéder aux données vous concernant, les rectifier, demander leur effacement ou exercer votre droit à la limitation du traitement de vos données.

Pour exercer ces droits ou pour toute question sur le traitement de vos données dans ce dispositif, vous pouvez contacter Sarah LEVY via l'e-mail : sarah.levy@vetagro-sup.fr.

NOM Prénom

Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?

20-30 ans

30-40 ans

40-50 ans

50-60 ans

60-70 ans

Quel est votre statut professionnel ?

Etudiant jusqu'à la 3ème année

Etudiant en 4ème ou 5ème année

Vétérinaire salarié

Vétérinaire associé

Vétérinaire seul

Vétérinaire itinérant

Autre

Quel est votre département d'exercice ?

Type d'exercice

Canine pure

Mixte canine (à préciser dans la rubrique Autre)

Autre

Avez-vous recours à la phytothérapie dans le traitement de la MVDM ?

Systématiquement en première intention

Uniquement en cas d'échec thérapeutique par un traitement conventionnel

Si le propriétaire m'en fait la demande

Selon le stade de la maladie

Autre

Quelles plantes utilisez-vous pour traiter la MVDM ?

A quelle posologie utilisez-vous la phytothérapie dans le traitement de la MVDM ?

A partir de quel stade de MVDM utilisez-vous la phytothérapie ?

Sous quelle forme avez-vous recours à la phytothérapie ?

EPS

Extraits secs nébulisats

Extraits fluides

Teintures mère

Dilutions

Autre

Associez-vous la phytothérapie au pimobendane ?

Si vous avez répondu Oui à la question précédente : à quelle dose utilisez-vous le pimobendane, durant combien de temps et à partir de quel stade de la maladie ?

Quels autres moyens thérapeutiques utilisez-vous en parallèle ? (Préciser dose, durée de traitement et stade de la maladie ?)

Quels examens complémentaires utilisez-vous pour évaluer l'efficacité clinique de la phytothérapie ?

Selon vos réponses, il est possible que l'étudiante entre en contact avec vous pour collecter, avec votre accord, des informations complémentaires sur vos résultats, des images de radiographies etc.

Radiographie

Echocardiographie

ECG

Doppler

Evaluation de l'évolution de l'état général de l'animal

Autre

Comment quantifieriez-vous votre taux de réussite de la phytothérapie dans le traitement de la MVDM ?

A quelle fréquence avez-vous recours à ces différents examens complémentaires ?

Avez-vous l'impression que l'observance de vos prescriptions est correctement respectée dans votre patientèle ?

Comment qualifieriez-vous l'adhésion générale des propriétaires aux traitements à base de phytothérapie ?

Avez-vous noté l'apparition d'effets indésirables imputables à l'utilisation des plantes ? Si oui lesquels (citer les 3 les plus fréquemment rencontrés avec une fréquence approximative).

Avez-vous noté l'apparition d'effets indésirables imputables à l'utilisation du pimobendane ? Si oui lesquels (citer les 3 les plus fréquemment rencontrés avec une fréquence approximative).

Merci pour le temps dédié à répondre à ce questionnaire !

Comparaison du Pimobendane et du mélange aubépine/orthosiphon en phytothérapie dans la gestion de la maladie valvulaire dégénérative du chien

Auteur

LEVY Sarah

Résumé

La maladie valvulaire dégénérative mitrale du chien est la cardiopathie canine la plus répandue actuellement, et ce surtout à partir d'un certain âge. Cette maladie présente de graves complications, pouvant être fatales pour le chien, et aucun traitement n'existe encore à ce jour permettant de la guérir. De plus, sa prise en charge nécessite l'utilisation de nombreux médicaments, dont l'observance est parfois compliquée. Une hospitalisation est, de plus, souvent nécessaire.

D'autre part, la demande en phytothérapie connaît depuis quelques années un essor parmi les propriétaires d'animaux domestiques. Cette thérapeutique peut donc constituer une alternative intéressante dans la prise en charge de la maladie valvulaire dégénérative mitrale du chien. Il s'agit en effet d'une thérapeutique présentant très peu d'effets indésirables aux doses recommandées.

Nous nous sommes intéressés dans une première partie à la description de la maladie valvulaire dégénérative mitrale du chien. Par la suite, nous nous sommes penchés sur l'utilisation du pimobendane et de la phytothérapie dans la prise en charge d'une maladie valvulaire dégénérative mitrale canine. Enfin, nous avons analysé l'avis de plusieurs vétérinaires praticiens, utilisant ou non la phytothérapie sur leurs habitudes dans la prise en charge de cette maladie.

Mots-clés

Aubépine, orthosiphon, phytothérapie, pimobendane, cardiologie, maladie valvulaire dégénérative canine, comparaison

Jury

Président du jury : **Pr GAUCHERAND Pascal**

Directeur de thèse : **Pr PROUILLAC Caroline**

1er assesseur : **Pr PROUILLAC Caroline**

2ème assesseur : **Pr Cadoré Jean-Luc**