Année 2008

# LA CARDIOMYOPATHIE DILATÉE DU DOBERMAN

THÈSE

Pour le

# DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Le

par

# France ANDRÉ

Née le 10 mars 1981 à Paris

**JURY** 

Président : M. Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

**Membres** 

Directeur : M. Pouchelon Professeur de cardiologie à L'ENVA

Assesseur: M. Crespeau

Professeur d'anatomie-pathologique à l'ENVA

Année 2008

# LA CARDIOMYOPATHIE DILATÉE DU DOBERMAN

THÈSE

Pour le

# DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Le

par

# France ANDRÉ

Née le 10 mars 1981 à Paris

**JURY** 

Président : M. Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

**Membres** 

Directeur : M. Pouchelon Professeur de cardiologie à L'ENVA

Assesseur : M. Crespeau

Professeur d'anatomie-pathologique à l'ENVA

#### LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professe ur COTARD Jean-Pierre

Directeurs hono raires: MM. les Professe urs MOR AILLON Robert, PARODI And r'-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard Professe urs hono raires: MM. BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques

### DEPARTE MENT DES SCIENCES BIOLO GIQUES ET PHARMACEUT IQUES (DSBP)

Chef du d'p artement : M. BOULOUI S Henri-Jean, Professeur - Adjoint : M. DE GUEURC E Christophe, Professeur E DÕANA TOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES - UNITE DÕHISTOLOGIE , ANA TOMIE PATHOLO GIQUE

-UNITE DÕANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professe ur M. DEGUEURCE Christophe , Professe ur\* Mlle ROBERT C'line, Ma"tre de conf" rences M. CHATEAU Henri, Ma"tre de conf" renc es

-UNITE D E PATHOLO GIE GENER ALE, MICROBI OLOGIE, IMM UNOLO GIE

Mme QUINTIN-COLON NA Fran"o ise, Professe ur\* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professe ur

-UNITE D E PHYSIOLO GIE ET THERAPEUTIQUE

M. BRUGERE Henri, Professe ur Mme COMBRISSON H\*1,ne, Professe ur\* M. TIRET Laurent, Ma"tre de conf" rences

-UNITE D E PHARMACIE ET TOXICOLO GIE

Mme ENR IQUEZ Brigitte, Professe ur M. TISSIER Renaud, Ma"tre de conf" rences M. PERROT S'b astien, Ma"tre de conf' rences

-UNITE: BIOCHI MIE

M. MICH AUX Jean-Michel, Ma"tre de conf" rences M. BELLIER Sylvain, Ma"tre de conf' rences

M. CRESPEAU Franco is, Professe ur. M. FONTAINE Jean-Jacques, Professe ur \* Mme BERNEX Florence, Ma"tre de conf" rences Mme CORDON NIER-LEFORT Nathalie, Ma"tre de conf' rences

- UNITE DE VIROLO GIE

M. ELOIT Marc, Professe ur \*

Mme LE PODER Sophie, Ma'tre de conf' rences

-DISCIPLI NE : PHYSI QUE ET CHI MIE BIOLO GIQUES ET MEDIC ALES

M. MOUTHON Gilbert, Professe ur

-DISCIPLI NE : GENETI QUE MEDIC ALE ET CLINI QUE

M. PANTHIER Jean-Jacques, Professe ur Mlle ABITBOL Mari e, Ma"tre de conf" rences

-DISCIPLI NE : ETHOLO GIE M. DEPUTTE Bertrand, Professe ur

DISCIPLI NE : ANGLAIS

Mme CON AN Muri el, Ing'n ieur Professe ur agr'g' certifi'

#### DEPARTE MENT DÕELEVAGE ET DE PATHO LOGIE DES EQU IDES ET DES CARNIVORES (DEPEC) Chef du d'p artement : M. FAYOLLE Pascal, Professeur - Adjoint : M. POUCHELO N Jean-Louis , Professeur

- UNITE DE MEDECINE

M. POUCHELON Jean-Louis, Professe ur\* Mme CHETBOUL Val\*rie, Professe ur M. BLOT St'ph ane, Ma"tre de conf' rences M. ROSENBER G Charles, Ma"tre de conf" rences

Mme MAUREY Christelle, Ma'tre de conf' rences contractuel

- UNITE DE CLINI QUE EQUINE

M. DENOI X Jean-Marie, Professe ur M. AUDIGIE Fabrice, Ma"tre de conf' rences \*

Mme GIR AUD ET Aude, Professe ur contractuel Mme MESPOULHES-RIVIERE C'1 ine, Ma'tre de conf´ rences con tractuel

M. PICCOT-CREZOLLET Cyrille, Ma"tre de conf" rences contractuel

-UNITE D E REPRODU CTION ANIMALE

Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Ma'tre de conf' rence s\* (ratta ch'e au DPASP)

M. NUDELMANN Nicolas, Ma"tre de conf' rences

M. FONTBONNE Alain, Ma"tre de conf" rences

M. REMY Dominique, Ma"tre de conf" rences (ratta ch" au DPASP)

M. DESBOIS Christophe, Ma"tre de conf' rences
Mlle CONSTANT Fabienne, Ma"tre de conf' rences (ratta ch'e au

Mlle LEDO UX Doroth'e, Ma"tre de conf' rences contractuel (ratta ch'e au DP AS P)

- UNIT E DE PATHOLO GIE CHIRUR GICALE

M. FAYOLLE Pascal, Professe ur \*
M. MAILHAC Jean-Marie, Ma'tre de conf´ rences

M. MOISSONN IER Pierre, Professe ur

Mme VIATEAU-DUVAL V ronique, Ma"tre de conf rences

Mlle RAVARY B rang, re, Ma"tre de conf rences (rattach e au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Ma"tre de conf rences contractuel

M. HIDALGO Antoine, Ma"tre de conf" rences contractuel

- UNITE DE RADIOLO GIE

Mme BEGO N Dominique, Professe ur\*

Mme STAMBOULI Fouzia, Ma"tre de conf" rences contractuel

-UNITE DÕOPHTALMOLOGIE

M. CLERC Bernard, Professe ur

Mlle CHAHORY Sa bine, Ma"tre de conf" rences contractuel

- UNITE DE PARA SITOLO GIE ET MALADIES PARASITAIRES

M. CHERMETTE Ren\*, Professe ur

M. POLACK Bruno, Ma"tre de conf' rences \*

M. GUILLOT Jacques, Professe ur

Mme MARIGN AC Genevi, ve , Ma"tre de conf $^{'}$  rences contractuel Mlle HALOS L $^{'}$ n a•g, Ma"tre de conf $^{'}$  rences

-UNITE D E NUTRITION -ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professe ur \*

M. GRANDJE AN Dominique, Professe ur

#### DEPARTE MENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPAS P) Chef du d'p artement : M. MAILLARD Renaud, Ma"tre de confrences - Adjoint : Mme DUFOU R Barbara, Ma"tre de conf rence

-UNITE D ES MALADIES CONT AGIEUSES

M. BENET Jean-Jacques, Professe ur Mme HADDAD/ HOANG-XUAN Nadia, Ma"tre de conf' rences

Mme DUFOUR Barbara, Ma"tre de conf' rences

-UNITE DÕHYGIENE ET INDU STRIE DES ALIMEN TS DÕORIGINE ANIMALE

M. BOLNOT Fran"o is, Ma"tre de conf rences \*
M. CARLIER Vincent, Professe ur

Mme COLMIN Cat herine, Ma'tre de conf' rences

M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Ma"tre de conf' rences

- DISCIPLINE: BIOSTATISTIQUES

M. SANAA Moez, Ma"tre de conf" rences

- UNITE DE ZOOT ECHNIE, ECONO MIE RUR ALE

M. COURREAU Jean-Fran o is, Professe ur

M. BOSSE Philippe, Professe ur

Mme GRIMARD-BALLIF B'n'd icte, Professe ur

Mme LEROY I sabelle, Ma"tre de conf" rences

M. ARNE Pascal, Ma"tre de conf' rences

M. PONTER And rew, Ma"tre de conf rences \*

- UNITE DE PATHOLO GIE MEDIC ALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

M. MILLEMANN Yves, Ma"tre de conf' rence s\*

Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professe ur (ratta ch'e au DSBP)

M. MAILLARD Renaud, Ma"tre de conf" rences

M. ADJOU Karim, Ma"tre de conf" rences

### **Remerciements**

A Monsieur le professeur de la faculté de Médecine de Créteil, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur Pouchelon, Professeur en cardiologie à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort, qui m'a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse.

Remerciements sincères.

A Monsieur le Professeur Crespeau, Professeur en anatomie pathologique à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort, qui m'a fait l'honneur d'accepter le rôle d'assesseur pour ce travail.

Aux professeurs et enseignants de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort pour l'enseignement que j'ai reçu.

A François Serres et Anne-Sophie Bedu pour leur aide dans la récolte des images échographiques et radiographiques.

A tous ceux qui ont contribué à ma formation hors scolaire ; Dr Drouet, Sophie, toute l'équipe du CHV Frégis, des infirmières aux associés, et enfin à Manuel Daniel-Lacombe (et à son indispensable Isabelle!) qui a bien voulu me faire confiance pour ma première collaboration.

A mes grands-mères, en particulier Mic, pour leur amour et leur soutien.

A ma marraine Catherine, toujours présente pour moi dans les moments durs.

A mes parents pour leur amour, leur soutien, leur aide ; je ne vous remercierai jamais assez.

A mes frère, sœur, beau-frère et belle-sœur, Jean-Baptiste, Marion, Benjamin et Adeline, pour la complicité et la facilité de relations entre nous tous. Merci pour ça.

A mes nièces, Céleste, Clarisse et Léonie, pour l'entraînement intensif de future mère de famille...!

Aux Poufs, Aurélie, Christine, Delphine et Lili pour les rigolades, les longues discussions, les vacances à Théoule et votre soutien sans faille. Je sais définitivement que je peux compter sur vous.

A Aymeric qui sait être présent à chaque instant de ma vie, merci pour ton amour, je sais que tu me combleras de bonheur toute ma vie.

A Carmen et Nunuchat qui me rappellent à chaque instant ma condition de « propriétaire » et me forcent à l'empathie.

# Table des matières

INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES	3
INTRODUCTION	5
1.PRESENTATION	7
1.1. CARDIOMYOPATHIES PRIMITIVES OU SECONDAIRES  1.1.1. Les cardiomyopathies primitives 1.1.2. Les cardiomyopathies secondaires  1.2. CLASSIFICATION  1.2.1. Les cardiomyopathies dilatées 1.2.2. Les cardiomyopathies hypertrophiques 1.2.3. Les cardiomyopathies restrictives  1.3. LES CARDIOMYOPATHIES DILATEES CANINES	7 7 7 7 7 8 8 8
2. EPIDEMIOLOGIE	11
2.1. LA PREVALENCE 2.2. LA TAILLE ET LA RACE 2.3. LE SEXE 2.4. L'AGE 2.5. LE PEDIGREE	11 11 12 12 13
3. ETIOLOGIE	15
3.1. L-CARNITINE 3.2. TAURINE 3.3. AUTRES INFLUENCES NUTRITIONNELLES 3.4. COENZYME Q <sub>10</sub> 3.5. UNE DEFICIENCE EN MYOGLOBINE CHEZ LE DOBERMAN 3.6. UNE CMD A MEDIATION IMMUNE 3.7. TOXIQUES OU MEDICAMENTS 3.8. AGENTS INFECTIEUX 3.9. UNE ANOMALIE MITOCHONDRIALE 3.10. UNE DIMINUTION DE LA CONCENTRATION EN POMPES NA/K DANS LE MYOCARDE 3.11. L'HYPOTHYROÏDIE 3.12. UNE TACHYCARDIE PROLONGEE	23 23 23 24 24 24 24 25 25 25
4. PHYSIOPATHOLOGIE	26
4.1. LES MECANISMES COMPENSATEURS  4.1.1 Régulation des performances cardiaques  4.1.2 Mécanismes neuro-hormonaux  4.2. LA DECOMPENSATION  4.3. LE ROLE DE L'INSUFFISANCE VALVULAIRE  4.4. LE ROLE DES ARYTHMIES  4.5. LE ROLE DE L'HYPOXIE	27 27 27 29 29 29
5. ANATOMIE PATHOLOGIQUE	31
5.1. MACROSCOPIE 5.1.1. Modifications cardiaques 5.1.2. Modifications extra-cardiaques 5.2. HISTOLOGIE 5.2.1. Modifications cardiaques 5.2.2. Modifications extra-cardiaques 5.2.3. Modifications extra-cardiaques	31 23 23 24 24
5.2.3. Importance des lésions histologiques 5.3. ETUDE SUR LE COLLAGENE	25 <b>25</b>

6. ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE	35
6.1. MOTIFS DE CONSULTATION 6.1.1. Catégorie 1 : Les Doberman asymptomatiques 6.1.2. Catégorie 2 : Les Doberman présentant des syncopes 6.1.3. Catégorie 3 : Les Doberman insuffisants cardiaques 6.2. EXAMEN CLINIQUE 6.2.1. Inspection et palpation	35 35 35 36 36 36
6.2.2 Auscultation	37
7. DIAGNOSTIC	39
7.1. Radiographie thoracique 7.1.2. Radiographie abdominale 7.2. ELECTROCARDIOGRAMME 7.2.1. Fréquence 7.2.2. Rythme 7.2.3. Défaut de conduction 7.2.4. Morphologie 7.2.5. Variation circadienne 7.3. ECHOCARDIOGRAPHIE 7.3.1. Intérêt de l'échocardiographie 7.3.2. Les mesures échocardiographiques 7.3.3. Mesures dans le cas d'une CMD 7.4. EXAMENS DE LABORATOIRES 7.4.1. Paramètres hépatiques 7.4.2. Paramètres rénaux 7.4.3. Les gaz du sang 7.4.4. Les hormones thyroïdiennes 7.4.5. La numération formule sanguine 7.4.6. Les enzymes de la dégradation musculaire	39 39 42 43 43 44 46 46 47 48 48 51 56 56 56 56 57
8. TRAITEMENT ET PRONOSTIC	59
8.1. AGENTS THERAPEUTIQUES 8.1.1. Inotropes positifs 8.1.2. Vasodilatateurs 8.1.3. β-bloquants 8.1.4. Diurétiques 8.1.5. Antiarythmiques 8.1.6. Autres traitements 8.2. CONDUITE DU TRAITEMENT 8.2.1. Doberman de catégorie 1 8.2.2. Doberman de catégorie 2 8.2.3. Doberman de catégorie 3 8.3. PRONOSTIC 8.3.1. Pronostic lors de la phase occulte 8.3.2. Pronostic d'une CMD décompensée 8.3.3. Traitements et pronostic	59 59 64 67 68 70 71 72 72 73 74 74 74 74 75
CONCLUSION	77
BIBLIOGRAPHIE	71

# Index des tableaux et figures

# <u>Figures :</u>

•	<b>Figure n°1 :</b> Vue oblique à 50° antérieure gauche du cœur dans les différents types de cardiomyopathie en fin de systole et en fin de diastole9
•	<b>Figure n°2:</b> Prévalence des CMD selon les races et en fonction des cas présentés à l'université de Purdue entre 1986 et 1991
•	Figure n°3: Prévalence de la CMD canine selon l'âge
•	<b>Figure n°4:</b> Activation du Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone dans l'insuffisance cardiaque
•	Figure n°5 : Pourcentage de collagène dans le ventricule gauche de différentes catégories de chiens
•	Figure n°6 : Radiographies thoraciques d'un Doberman atteint de CMD31
•	<b>Figure n°7 :</b> Radiographie thoracique en vue ventro-dorsale d'un Beauceron atteint de CMD
•	Figure n°8 : Radiographies thoraciques d'un Labrador atteint de CMD
•	Figure n°9: Radiographie thoracique en vue latérale droite d'un Cocker anglais atteint de CMD
•	Figure n°10 : Tachycardie ventriculaire
•	Figure n°11 : Extrasystoles ventriculaires
•	Figure n°12 : Fibrillations atriales
•	Figure n°13 : ECG d'un Doberman présentant un épanchement péricardique important39
•	<b>Figure n°14 :</b> Nombre de Doberman en bonne santé, ne présentant pas d'anomalie à l'échocardiographie, qui présentent des anomalies (ESV, pause sinusale) à l'ECG selor l'heure de la journée
•	<b>Figure n°15 :</b> Coupe 2D quatre cavités en voie parasternale droite d'un Doberman atteint de CMD
•	Figure n°16: Echocardiographie en mode TM transventriculaire d'un Doberman atteint de CMD
•	Figure n°17 : Coupe 2D quatre cavités en voie parasternale droite d'un Doberman atteint de CMD
•	Figure n°18 : Echocardiographie en mode TM transmitral d'un Doberman atteint de CMD
•	Figure n°19: Distribution de la fraction de raccourcissement chez 189 chiens atteints de CMD
•	<b>Figure n°20 :</b> Coupe en mode Doppler quatre cavités en voie parasternale droite d'ur Doberman atteint de CMD
•	<b>Figure n°21 :</b> Analogie entre le traitement de l'insuffisance cardiaque et un cheval malade51
	Tableaux :
•	Tableau n°1 : Causes de maladie myocardique pouvant entraîner une insuffisance myocardique chez le chat et le chien
•	Tableau n°2 : Principaux symptômes observés sur des chiens atteints de CMD
•	Tableau n°3 : Signes radiographiques observés sur 189 chiens atteints de CMD35
•	Tableau n°4 : Pourcentage de Doberman en bonne santé, ne présentant pas
	d'anomalie à l'échocardiographie, qui présentent des ESV sur 24h d'un
_	enregistrement Holter
•	<b>Tableau n°5 :</b> Comparaison de mesures échocardiographiques de deux groupes (Un sain et un atteint de CMD) de Doberman mâles

# **Introduction**

Le chien de race Doberman est le chien le plus prédisposé aux cardiomyopathies dilatées (CMD). La cardiomyopathie du Doberman est de forme « dilatée », cependant nous devrions parler « des » cardiomyopathies du Doberman puisqu'il est susceptible de développer deux formes de cardiomyopathie dilatée :

- a. La forme « classique » des chiens de grandes races
- b. La forme propre à la race Doberman dite de « forme Doberman »

Ce document propose une rétrospective bibliographique de toutes les connaissances actuelles sur la cardiomyopathie dilatée du Doberman ; seront traités l'épidémiologie, l'étiologie, la physiopathologie, l'anatomie pathologique, la clinique, le diagnostic, les traitements et le pronostic de la maladie en précisant les particularités de la cardiomyopathie dite « de forme Doberman ».

## 1. Présentation

Les cardiomyopathies regroupent l'ensemble des maladies du muscle cardiaque soit primitives, soit secondaires à une affection systémique.

### 1.1. Cardiomyopathies primitives ou secondaires

### 1.1.1. Les cardiomyopathies primitives

Les cardiomyopathies désignent des maladies du myocarde associées à un dysfonctionnement cardiaque qui ne peuvent s'expliquer par des affections valvulaires, péricardiques ou coronariennes, acquises ou congénitales, et qui ne peuvent être consécutives à des troubles d'autres organes comme le foie et le rein. Elles sont classées selon leur morphologie ; dilatée, hypertrophique ou restrictive.

On peut également utiliser le terme de myocardiopathie.

Les anglais parlent de « cardiomyopathy » ou de « primary myocardial disease »

### 1.1.2. Les cardiomyopathies secondaires

Les anglo-saxons les appellent « specific cardiomyopathies » ou encore « secondary myocardial disease ». Elles sont secondaires à l'évolution d'une maladie systémique. Chez l'homme, de nombreuses affections sont susceptibles de provoquer une cardiomyopathie : la dystrophie musculaire de Duchenne, la maladie de Chaga's, l'alcoolisme...

Chez le chat, l'hyperthyroïdie entraîne fréquemment une cardiomyopathie de type hypertrophique.

### 1.2. Classification

Les cardiomyopathies humaines sont classées selon l'OMS selon leur dominante physiopathologique. Il peut en être de même pour les chiens comme le montre la figure n°1 page 9.

### 1.2.1. Les cardiomyopathies dilatées

Elles sont caractérisées par une dilatation et une altération de la contraction du ventricule gauche ou des deux ventricules. Leur origine est très divers (idiopathique, auto-immune, virale etc.)

Cliniquement, le malade présente généralement une insuffisance cardiaque souvent progressive et quelque soit le stade de la maladie, des complications d'arythmie et de mort soudaine sont susceptibles de se produire.

### 1.2.2. Les cardiomyopathies hypertrophiques

Habituellement asymétrique, cette hypertrophie du myocarde intéresse un ou deux ventricules, ainsi que le septum interventriculaire. Typiquement, le volume ventriculaire est réduit et la pression sanguine systolique est augmentée à l'intérieur de la cavité ventriculaire.

Arythmies et mort soudaine précoce sont communes.

### 1.2.3. Les cardiomyopathies restrictives

La fonction systolique et la morphologie cardiaque restent normales ou quasi normales, alors que le remplissage ventriculaire et le volume diastolique se trouvent réduits.

Elles sont idiopathiques ou associées à une autre maladie (amyloïdose ou endocardiopathie)

(Richardson P. et al. 1996)

### 1.3. Les cardiomyopathies dilatées canines

Les cardiomyopathies canines sont très largement de forme dilatée. On distingue :

- Les CMD de forme classique, rencontrées chez les grandes races voire races géantes.
  - Les CMD du Boxer
  - Les CMD du Cocker anglais et américain
  - Les CMD du Doberman

Le Doberman est susceptible de développer la forme classique des CMD en tant que grand chien mais présente également une prédisposition à une forme particulière de CMD où les principaux troubles sont des arythmies ventriculaires avec une dilatation cavitaire moindre que dans la forme classique. Parallèlement, les signes de décompensation cardiaque sont inconstants et les Doberman sont plus fréquemment sujets à une mort brutale que les races atteintes de la forme classique.

Le Boxer présente également une forme de CMD spécifique à sa race se rapprochant de celle du Doberman. On parle alors de « cardiomyopathie de forme Doberman ».

L'élément physiopathologique réellement constant dans toutes les formes de CMD précédemment citées est une diminution des performances contractiles du cœur aboutissant à une insuffisance cardiaque congestive. (*Chetboul V. 1993*)

Figure n°1 :
Vue oblique à 50° antérieure gauche du cœur dans les différents types de cardiomyopathies en fin de systole et en fin de diastole. (Gooding JP. et al. 1985)

•	SYSTOLE	DIASTOLE
COEUR NORMAL		
CARDIOMYOPATHIE CONGESTIVE = DILATÉE		
CARDIOMYOPATHIE RESTRICTIVE		
CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE		

## 2. Epidémiologie

### 2.1. La prévalence

Dans l'ensemble de l'espèce canine, la cardiomyopathie dilatée est la troisième maladie cardiaque, venant après les maladies valvulaires et la dirofilariose cardiaque très importante dans certaines régions du globe. Elle représente 99% des maladies du muscle cardiaque chez le chien. La prévalence de la maladie est de 0,5% sur l'ensemble de la population canine (étude sur 342 152 chiens). Elle représente de 10 à 40% des cas de consultation en cardiologie. La prévalence dépend bien sûr de la popularité de certaines races prédisposées selon la mode régionale. Elle semble également augmentée ces dernières années sans doute grâce aux connaissances et aux moyens diagnostiques de plus en plus fiables et performants. (*Calvert CA. 1986, 7*)

### 2.2. La taille et la race

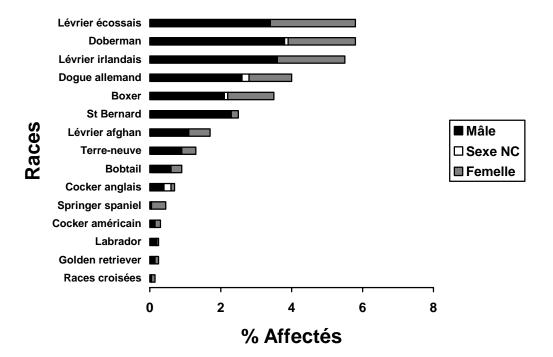
La cardiomyopathie dilatée touche préférentiellement les grandes races de chien (Dogue Allemand, Retriever, Lévrier Irlandais etc.) mais aussi des races moyennes (Cocker, Dalmatien) et beaucoup plus rarement des petites races comme le West Highland White Terrier. Sur l'ensemble de la population canine, 92% des individus atteints ont un poids supérieur à 15 kg. Certaines races présentent des formes bien spécifiques de la CMD avec une prévalence très élevée ; c'est le cas du Boxer et du Doberman. (*Calvert CA. 1986, 7*) La figure n°2 page 12 met en évidence cette prévalence chez les grands chiens.

La première race atteinte est le Doberman; en effet, 57% des cas de cardiomyopathie dilatée sont des Doberman. Cependant, ceci dépend de l'importance et de la popularité de la race dans le pays d'étude; en effet, une étude en Suède ne la plaçait qu'en troisième position après le Terre-Neuve et le Cocker. (Sisson D. et al. 1999)

### Figure n°2:

Prévalence des cardiomyopathies dilatées selon les races et en fonction des cas présentés à l'université de Purdue entre 1986 et 1991 (Sisson D. et al. 1999)

NC = Non Connu



### 2.3. Le sexe

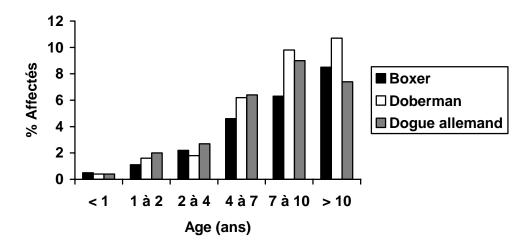
Chez le Doberman, 50% des mâles sont atteints et 30% des femelles. (*O'Grady MR.*, *O'Sullivan ML. 2004*)

Il existe une prédisposition des mâles puisque seulement 13% des chiens atteints sont des femelles. Ceci s'explique peut-être par le fait que les grands formats sont plus atteints puisque la moyenne des poids est de 36 kg avec des extrêmes à 22 et 47 kg et que les mâles sont en moyenne plus grands que les femelles. (Calvert *CA. 1986, 7*)

### 2.4. L'âge

La moyenne d'âge des Doberman atteints est de 6,5 ans avec des extrêmes à 2,5 et 14,5 ans. (*Calvert CA. 1986*, 7) Cependant les femelles atteintes le sont plus tardivement que les mâles avec une différence d'apparition de 2 ans. (*O'Grady MR., O'Sullivan ML. 2004*) La CMD atteint des chiens de tous âges mais le risque s'accroît avec l'âge. Selon une étude menée par Calvert, 25% des Dobermans âgés de 10 ans et plus manifestent des signes cliniques de CMD. (*Calvert CA. 1986, 7*) Selon David Sisson le pourcentage de Doberman de plus de 10 ans atteints par la maladie serait moindre, voir la figure n°3 page 13.

<u>Figure n°3 :</u> Prévalence de la CMD canine selon l'âge (*Sisson D. et al. 1999*)



### 2.5. Le pedigree

La parenté semble un facteur important car lorsque l'on regarde le pedigree des individus atteints, on observe de nombreux croisements intra-familiaux et la présence d'individus atteints eux aussi. Ceci laisse supposer un facteur génétique intervenant dans l'apparition de la maladie (*Calvert CA. 1986, 7*)

Une étude menée de 1986 à 1991 a montré que la prévalence de la maladie était de 0,65% sur l'ensemble de la population de chiens de pure race alors qu'elle n'était que de 0,16% lorsque l'on ne considère que les chiens croisés. Dans une étude sur 1314 chiens atteints de CMD, 1183 soit 90% étaient des chiens de pure race. Une autre étude de l'université de Californie a montré que seuls 16 cas sur 260 étaient des chiens croisés. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*) Ces différentes études montrent bien l'importance de l'hérédité dans l'étiologie de la maladie.

## 3. Etiologie

L'étiologie chez le Doberman est inconnue, mais une origine héréditaire est fortement suspectée étant donnée l'existence de forme familiale.

Cependant plusieurs origines peuvent être suspectées dans le cadre de cardiomyopathie primitive ou secondaire. Un tableau récapitulatif est présenté page 18 (tableau n°1).

### 3.1. L-Carnitine

Une diminution de la concentration en L-Carnitine, amine quaternaire soluble, dans le myocarde chez le Boxer, le Doberman et le Cocker Américain, par fuite au niveau des myocytes peut entraîner une déficience du myocarde. Il s'agit d'un cofacteur du transport des acides gras et des déchets métaboliques à travers la membrane mitochondriale. Une supplémentation entraîne un effet positif sur la fonction cardiaque.

D'après les études de KEENE, 17 à 60% des chiens atteints de CMD présenteraient un déficit en carnitine myocardique, cependant la déficience primaire est considérée comme rare. De plus, globalement peu de chiens répondent à la supplémentation, ainsi selon l'hypothèse la plus probable, la déficience en L-Carnitine serait consécutive à l'insuffisance cardiaque. (*Keene BW. 1991*)

### 3.2. Taurine

Une déficience en Taurine et L-Carnitine chez le Cocker américain et anglais a été suspectée comme cause d'une maladie myocardique. Les effets d'une supplémentation n'ont pas été rigoureusement étudiés, mais contrairement au chat, les CMD canines semblent être rarement liées à une carence en taurine. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*)

### 3.3. Autres influences nutritionnelles

Le rôle de la Thiamine, du Sélénium, du Cobalt, du Phosphore et du Fer n'est pas encore démontré, mais pourrait être important dans l'étiologie nutritionnelle de la maladie. (*Calvert CA. 2001, 16*)

### 3.4. Coenzyme Q<sub>10</sub>

Le coenzyme  $Q_{10}$  ou ubiquinone est un élément essentiel de la chaîne respiratoire mitochondriale. Sa supplémentation peut être bénéfique en médecine vétérinaire chez des patients atteints de CMD.

Chez des patients humains atteints de CMD, la concentration plasmatique et myocardique en coenzyme  $Q_{10}$  est fortement diminuée. La supplémentation en

médecine humaine a montré une augmentation de la fraction de raccourcissement de 40% à 60%, mais l'étude manque de comparaison avec un placebo pour être vraiment valable. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*)

### 3.5. Une déficience en myoglobine chez le Doberman (Koch J. et al. 1995)

Elle peut être parfois due à une déficience en hémoglobine également.

### 3.6. Une CMD à médiation immune

Une CMD à médiation immune est due à la présence d'anticorps dirigés contre les protéines du myocarde. (Calvert CA. 2001, 16)

Chez l'homme, des anti-corps anti béta-récepteurs dont la production est sous contrôle génétique, ont été mis en évidence. Or, chez le chien et notamment chez le Doberman, on retrouve cette raréfaction des béta-récepteurs ce qui laisse supposer la présence de ces mêmes anticorps. (*Lamenta-Ginhoux I. 1994*)

### 3.7. Toxiques ou médicaments

Certains toxiques peuvent être à l'origine de la maladie, notamment la Doxorubicine ou Cyclophosphamide anti-cancéreux très utilisé nécessitant un suivi échocardiographique régulier et une administration limitée puisque le nombre d'injection maximal est de six. Au-delà de 250 mg/m², la CMD est absolument inévitable. Chez les chiens de races prédisposées comme le Doberman, le nombre maximal d'administration n'est que de quatre et si une CMD est présente, le traitement ne doit pas être mis en place. (Fox PR. 1989)

Cette molécule perturbe la synthèse et la transcription de l' ADN en empêchant le déroulement de la double hélice. Sa cardiotoxicité serait due à la formation de radicaux libres toxiques pour les membranes cellulaires. Cette toxicité est cumulative d'où le nombre limité d'injection lors d'un protocole chimiothérapeutique à l'Adriblastine®. (Delisle F. 1990)

### 3.8. Agents infectieux

Certains agents infectieux comme le Parvovirus, Distemper virus, herpesvirus, Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Piroplasme etc. sont mis en cause.

Des études expérimentales et cliniques on montré qu'une infection néonatale au Parvovirus canin peut induire une forme de CMD apparaissant avant l'âge de un an. L'examen histologique révèle une infiltration lymphocytaire et plasmocytaire sévère et diffuse avec dégénérescence myocytaire et parfois des inclusions virales nucléaires basophiles. (*Monier C. 2001*)

L'infection à Tripanosoma cruzi appelée maladie de Chagas du nom du premier scientifique a avoir décrit la maladie, entraîne l'apparition de myocardite dans sa phase aigue, mais est indistinguable d'une CMD échocardiographiquement dans sa phase chronique. (Kittleson MD., Kienle RD. 1998)

Cocxsackie B virus est impliqué dans la pathogénie de CMD chez l'homme et Borrelia burgdorferi responsable de la maladie de Lyme a été isolé dans des cas de cardiomyopathie humaine mais une relation causale n'a pas été encore prouvée. (Cobb MA. 1992)

Chez le chien, la découverte d'une myocardite active lors de CMD est rare. En revanche, une infection latente, notamment virale, pourrait aboutir à une cardiomyopathie par des modifications génétiques ou des réponses immunes dans le myocarde. L'intérêt de la Polymerase Chain Reaction est ici majeur. Cette technique de détection, amplification et identification des gènes viraux qui pourraient être présents dans les échantillons myocardiques de chiens atteints permettrait de connaître une éventuelle contamination antérieure. (*Monier C. 2001*)

### 3.9. Une anomalie mitochondriale

Des anomalies ultrastructurales et biochimiques des mitochondries myocardiques ont été découvertes lors des études post-mortem sur des chiens et des hommes atteints de CMD mais on ne sait pas encore s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la maladie.

# 3.10. Une diminution de la concentration en pompes Na/K dans le myocarde

Cette diminution significative est retrouvée dans le myocarde de tous les individus atteints lors de l'autopsie. (*Cobb MA*. 1992)

### 3.11. L'hypothyroïdie

Près de 30% des chiens atteints de CMD sont atteints simultanément d'hypothyroïdie mais aucune relation causale n'a pu être mise en évidence. Cependant, on sait que les hormones thyroïdiennes ont une influence directe sur la béta-stimulation donc sur la contractilité cardiaque et que leur carence due à l'hypothyroïdie induit une baisse de la contractilité. (*Lamenta-Ginhoux I.1994*)

### 3.12. Une tachycardie prolongée

C'est une méthode expérimentale très utilisée pour induire artificiellement des insuffisances cardiaques par lésions du myocarde. Ceci intervient dés lors que le cœur est maintenu à plus de 240 battements par minute sur une durée de trois ou quatre semaines. (Calvert CA., Wall M. 2001, 17)

<u>Tableau n°1 :</u>
Causes de maladie myocardique pouvant entraîner une insuffisance myocardique chez le chat et le chien (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*)

Agents infectieux	Virus Parvovirus, Distemper virus, Herpes virus Levures Rickettsies Ehrlichia canis, Rickettsia rickettsii, Bartonella elizabethae Spirochètes Borrelia burgdorferi Parasites Tripanosoma cruzi, toxoplasma gondii, toxacara canis
Endocrinologie	Hypothyroïdisme, hyperthyroïdisme, phéochromocytome
Drogues et toxiques	Adriamycine, cobalt
Traumatisme physique	Choc électrique, coup de chaleur
Carence nutritionnelle	Taurine, carnitine
Ischémie/infarctus	Embolie artères coronaires, atherosclérose
Dystrophie musculaire	Maladie de Duchêne
Autres	Déficience en myoglobine, anomalie mitochondrial, immunité, défaut en pompe Na/K

## 4. Physiopathologie

La maladie est d'évolution chronique, insidieuse et lente.

### 4.1. Les mécanismes compensateurs

### 4.1.1 Régulation de la performance cardiaque

La maladie commence par une diminution de la contractilité du myocarde qui peut évoluer d'un stade modéré à un stade avancé en quelques mois à quelques années. Cette baisse de la contractilité entraîne une diminution de la pression ventriculaire (dp/dt) et des indices d'éjection (fraction d'éjection, fraction de raccourcissement), et une augmentation du volume post-systolique et de la précharge. La fonction diastolique est évaluée par la compliance du ventricule gauche qui se trouve modifiée lors de CMD. (Sisson D. et al. 1999) L'augmentation de la précharge au niveau de l'atrium gauche entraîne une dilatation atriale. (Calvert CA. 1986, 7)

En premier lieu, le coeur compense cette diminution de contractilité en augmentant la taille des chambres ventriculaires entraînant une augmentation de la pré-charge et une diminution du débit cardiaque ; cette hypertrophie compensatrice apparaît secondairement à plusieurs facteurs.

### 4.1.2 Mécanismes neuro-hormonaux

L'augmentation du sodium plasmatique et la rétention d'eau par le rein et le Système Rénine Angiotensine Aldostérone ou SRAA, accroissent les volumes sanguin et intracardiaque. Ceci détend le myocarde en stimulant les myocytes qui s'allongent, entraînant un élargissement des chambres cardiaques. La conséquence est une augmentation de la pré-charge. A ce stade, l'augmentation de la taille des chambres cardiaques compense et le volume d'éjection reste constant.

L'augmentation des catécholamines par le système nerveux sympathique entraîne une augmentation de la contractilité et une vasoconstriction. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998* et *Calvert CA. 2001, 16*)

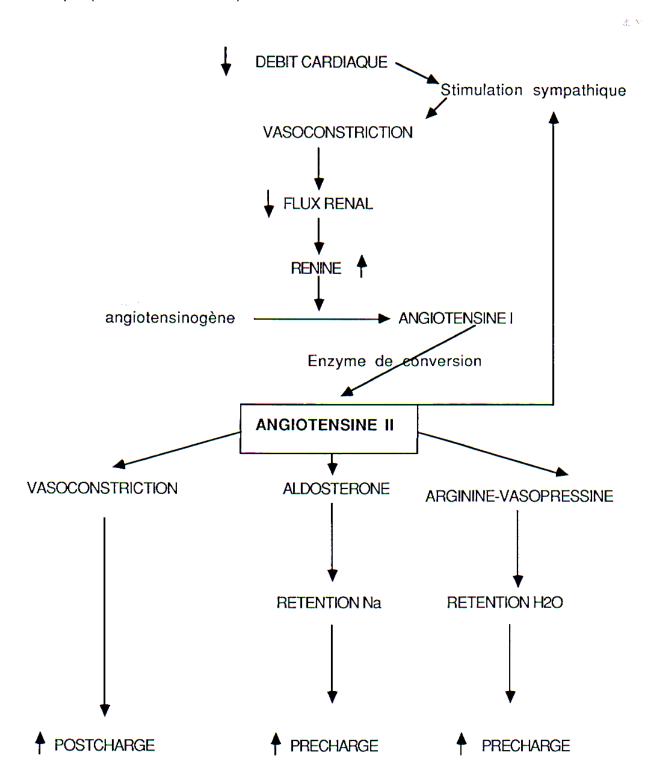
D'autres substances limitent les mécanismes compensateurs; Facteur Atrial Natriurétique, prostaglandines, Dopamine, Bradykinine, peptide intestinal vasoactif, facteur de relaxation endothélial. Tous ces facteurs contribuent à une vasodilatation et l'élimination des sels et de l'eau, mais pas suffisamment pour compenser l'action du SRAA. (Koch J. et al. 1995)

Une étude montre également qu'il existe une diminution significative de la production oxydative d'ATP dans les myocytes de Dobermans atteints de CMD entraînant une réduction de 50% du transport électronique mitochondrial et de 90% de la concentration en myoglobine myocardique. La même étude a également montré une diminution de l'activité de la créatine-phosphokinase myocardique. Tout ceci a pour but de montrer que la contraction et la relaxation cardiaques, phénomènes nécessitant de l'énergie, s'en trouvent forcément altérées chez les individus atteints de CMD, et notamment le Doberman. (Sisson D. et al. 1999)

La figure n°4 page 20 récapitule l'activité du SRAA.

### Figure n°4:

Activation du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone dans l'insuffisance cardiaque (*Pouchelon JL. 1994*)



### 4.2. La décompensation

Les mécanismes compensateurs permettent souvent l'absence d'expression symptomatique de la baisse de contractilité mais ce nouvel équilibre est instable et conduit le cœur à travailler constamment dans un système moins performant. La rupture de cet équilibre est l'insuffisance cardiaque; les cavités cardiaques ne peuvent plus s'élargir et les réponses neuro-humorales initialement bénéfiques deviennent néfastes. La pression post-diastolique dans le ventricule gauche s'accroît et un œdème pulmonaire apparaît. Si le cœur droit est également très remanié, la pression post-diastolique du ventricule droit augmente et apparaît alors un ascite.

Le volume d'éjection diminue alors du à l'augmentation de la post-charge, la fréquence cardiaque augmente pour compenser mais le rendement cardiaque s'en trouve fortement altéré.

Au stade terminal de la maladie, le rendement cardiaque décroît au point que même avec une augmentation des résistances vasculaires périphériques, la pression artérielle systémique diminue à un niveau cliniquement significatif ; c'est ce que l'on appelle le choc cardiogénique. (*Calvert CA. 2001, 16*)

### 4.3. Le rôle de l'insuffisance valvulaire

Une régurgitation mitrale est très commune chez les animaux atteints de CMD. En effet, la valve mitrale (ou tricuspide à une fréquence moins élevée) se dilate et les muscles papillaires se déplacent en même temps que le ventricule gauche s'élargit, entraînant une fermeture incomplète de la valve durant la systole. Cependant, la contribution d'une insuffisance valvulaire dans le développement d'une insuffisance cardiaque lors de CMD est probablement minime. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*)

### 4.4. Le rôle des arythmies

Les arythmies, très importantes dans la pathogénie de la CMD et notamment chez le Doberman, peuvent également jouer un rôle dans le développement d'une insuffisance cardiaque. Elles sont dues à l'augmentation presque paroxystique des catécholamines dans le sang.

Les fibrillations atriales sont sans doute les plus incriminées. Elles entraînent une diminution du débit cardiaque de près de 25% chez des chiens en bonne santé auxquels on a induit artificiellement une fibrillation atriale. Ceci aboutit à une compensation cardiaque par augmentation de sa fréquence. Or, il est bien connu que le maintien de la fréquence cardiaque à plus de 180 battements par minute entraîne des lésions irréversibles du myocarde. Donc, diminuer la fréquence cardiaque en dessous des 170 battements par minute lors de fibrillation atriale chez un chien présentant déjà une insuffisance myocardique est une absolue nécessité si l'on veut conserver la fonction cardiaque, quitte à diminuer le débit.

Outre les fibrillations atriales, les tachycardies ventriculaires peuvent également compromettre la fonction ventriculaire si elles sont maintenues un certain temps. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998 et Calvert CA. 2001, 16*)

### 4.5. Le rôle de l'hypoxie

L'oxygène délivrée au myocarde apparaît inadéquate pour la consommation myocardique normale chez les chiens atteints de CMD.

Ceci a été vérifié par la mesure de la pression veineuse en oxygène dans les sinus coronaires sur cinq chiens atteints de CMD. La pression normale se situe entre 24 et 29 mmHg, et l'on considère que la diffusion cellulaire d'oxygène est fortement compromise lorsque la pression en oxygène dans les sinus coronaires est inférieure à 21 mmHg. Sur les cinq chiens de l'étude, les pressions mesurées étaient de 13, 15, 17, 18, 23 mmHg. Le dernier chien était le seul ne présentant pas encore d'insuffisance cardiaque et ayant une fraction de raccourcissement supérieure à 15%.

Cette étude met en évidence que le myocarde des chiens atteints de CMD est sévèrement hypoxique. Cette hypoxie est la conséquence des modifications du myocarde, mais est certainement un facteur d'aggravation de la fonction myocardique entraînant une diminution du temps de survie. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*)

### 5. Anatomie pathologique

### 5.1. Macroscopie

### 5.1.1 Modifications cardiaques

L'autopsie révèle un cœur globuleux par une dilatation très importante des cavités atriales et surtout ventriculaires souvent prédominante pour le ventricule gauche chez le Doberman atteint de CMD. Cependant, chez le Doberman cette dilatation est moindre que chez les autres chiens atteints de la forme classique de la maladie.

Dans une étude sur onze grands chiens (dont sept sont des Dogues Allemands), la valeur absolue du poids du cœur est élevée par rapport au groupe de chiens témoins. En pourcentage par rapport au poids du corps, cinq chiens sur onze présentent un cœur de poids augmenté (> 0,80% du poids du corps). (*Van Vleet JF. et al. 1981*) Cette augmentation du poids indique une hypertrophie de la masse myocardique globale. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*)

Les parois ventriculaires sont anormalement amincies, en particulier la paroi libre du ventricule gauche. Cet amincissement est évalué en faisant le rapport épaisseur des parois/diamètre de la cavité, et celui-ci se trouve fortement diminué. (Sisson D. et al. 1999 et Kittleson MD., Kienle RD. 1998)

La dilatation cavitaire est associée à un élargissement progressif de l'anneau fibreux valvulaire mitral, les valves restant normales au début. Avec l'âge des chiens, les valves et même les cordages peuvent s'épaissir et s'allonger, mais ces modifications restent moindres comparées à celles présentes chez les chiens âgés atteints d'une maladie valvulaire chronique sénile. (Sisson D. et al. 1999)

Le myocarde est pâle et flasque et présente de nombreux foyers de nécrose sous-endocardiques. L'endocarde est opacifié par des zones de fibrose associée à l'ischémie.

On peut également observer une thrombose intracavitaire, plus fréquemment dans l'atrium gauche. Cette thrombose est une conséquence de la stase sanguine post-systolique.

### 5.1.2 Modifications extra-cardiagues

Sont observés fréquemment :

- Une congestion pulmonaire plus ou moins sévère dans 85% des cas
- Une stase hépatique dans 67% des cas
- Un épanchement pleural dans 28% des cas
- Une ascite dans 30% des cas
- Un épanchement péricardique dans 9% des cas
- Des modifications (infarctus) du foie, du poumon, des reins et de la rate.
   (Tidholm A., Jönsson L. 1997, étude sur 189 cas de CMD dont 79 ont fait l'objet d'un examen nécropsique)

### 5.2. Histologie

Les modifications histologiques observées chez les chiens atteints de CMD sont mineures comparées à la gravité clinique de la maladie. (*Sisson D. et al. 1999*)

### 5.2.1. Modifications cardiaques

### • Modifications en microscopie photonique

Il existe des foyers de nécrose myocardique, généralement sousendocardiques, parfois identifiables comme des micro-infarctus myocardiques, surtout autour des muscles papillaires de la paroi du ventricule gauche. Les cellules myocardiques sont anormales : certaines sont hypertrophiées, d'autres atrophiées, d'autres encore ont subi une cytolyse. Les espaces intercellulaires sont le siège d'une fibrose collagène. Dans une étude sur 32 chiens de race Doberman, les lésions caractéristiques de CMD ont été retrouvées uniquement sur la paroi libre du ventricule gauche. (*Everett RM. et al. 1999*)

Les lésions spécifiques de la CMD du Doberman sont essentiellement retrouvées alignées le long du grand axe de la paroi libre du ventricule gauche. On retrouve, à la place du myocarde, du tissu conjonctif fibreux et plus rarement du tissu adipeux. (*Calvert CA. et al. 1997, 12*) Du collagène plus ou moins riche en fibroblastes est entremêlé avec des cardiomyocytes dégénérés et atrophiés et des enclaves lipidiques. Dans les cas les plus sévères, les lésions sous- épicardiques sont étendues; les vaisseaux sont tortueux et dilatés. (*Koch J. et al. 1995*) Des lésions inflammatoires chroniques focales et multifocales ainsi que des lésions de nécrose myocardique sont aussi retrouvées dans la paroi libre du ventricule gauche. (*Everett RM. et al. 1999*)

### • Modifications en microscopie électronique

Les mitochondries, en nombre généralement augmenté, sont pour beaucoup d'entre elles de taille réduite, pour d'autre dilatées ; elles peuvent contenir des grains de glycogène. Des vacuoles autophagiques contenant des mitochondries désintégrées sont visibles près des pôles nucléaires dans des cellules cardiaques intactes. (Van Vleet JF. et al. 1981)

Chez l'homme, la maladie comparable est caractérisée par l'absence de lésions des artères coronaires, alors que chez le chien, on a décrit un épaississement de la paroi des artères coronaires de petite et moyenne taille avec hyperplasie des cellules musculaires de la media ou parfois de l'intima. Les lésions sténotiques sont fréquentes. (*Calvert CA. 1986, 7*)

### 5.2.2. Modifications extra-cardiaques

#### Foie

Une étude menée sur 20 chiens mâles Doberman morts des suites d'une CMD, six présentaient une stase hépatique; trois des six foies en stase présentaient également une fibrose hépatique centro-lobulaire.

### • Glandes thyroïdes

La même étude a montré que 5 chiens sur les 20 étudiés présentaient des glandes thyroïdes anormales contenant des foyers de minéralisations. Un chien de cette série présentait une atrophie thyroïdienne évidente. (*Calvert CA. et al. 1982*)

### 5.2.3. Importance des lésions histologiques

20 à 30% des Doberman atteints de CMD meurent de mort brutale ; l'étude histologique du cœur de ces animaux ne rend pas compte de leur mort soudaine. Les modifications histologiques ne sont pas en rapport avec la sévérité cardiologique observée des CMD du Doberman. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*)

L'inventaire des altérations histologiques n'est pas spécifique des CMD; ces altérations sont retrouvées dans d'autres maladies cardiaques chroniques chez le chien comme chez l'homme.

Cependant, en 1997, Tidholm et Jönsson ont découvert une anomalie pathognomonique des CMD canines. Il s'agit de la présence de cardiomyocytes de taille nettement diminuée et de forme anormale. La localisation préférentielle de ces cardiomyocytes anormaux est la paroi du ventricule gauche, surtout la région sous-endocardique. Ces cardiomyocytes anormaux ne sont pas observés chez des individus atteints d'autres cardiopathies, même lorsque celles-ci entraînent également une dilatation des cavités.

### 5.3. Etude du collagène

Le collagène cardiaque est le composant majeur de la matrice extracellulaire déterminant l'architecture et la fonction myocardique.

Une étude menée par le *Collagen Research Group* des universités de Bristol et Cardiff a comparé les différents types antigéniques de collagènes présents et leur localisation dans le myocarde chez des chiens normaux, chez des Doberman sains et chez des Doberman atteints de CMD. Le but était de montrer pourquoi les Doberman sont prédisposés à cette maladie et en quoi le collagène est une explication probable des différences entre les races

Chez les chiens normaux, le collagène de type I est prédominant, le type III se retrouve dans les mêmes localisations que le type I mais est surtout abondant autour des petits capillaires. Le collagène de type IV est localisé au niveau de la membrane basale des cardiomyocytes et des artères. Le collagène de type VI est présent en faible quantité au niveau de l'adventice des petites artères. L'étude ne concernait pas le collagène de type V.

Les observations suivantes ont été faites :

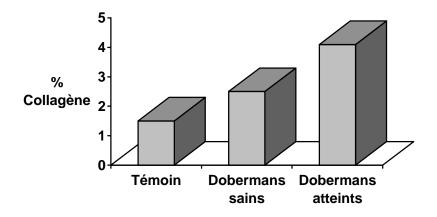
- a. Les cardiomyocytes des Doberman sains sont hypertrophiés. Le collagène, bien qu'en quantité supérieur, présente la même distribution que chez les chiens d'autres races.
- b. Chez les Doberman atteints de CMD, de nombreux cardiomyocytes sont hypertrophiés et la fibrose semble due à une accumulation des collagènes de type I et III dans la matrice.

La quantité totale de collagène est accrue chez les Doberman atteints de CMD par rapport au groupe témoin. Elle est également accrue chez les Doberman sains mais de manière statistiquement non significative, comme le montre la figure n°5 page 26. Cependant, il a été caractérisé chez les Doberman malades une diminution de la quantité totale de collagène présent entre les groupe de cardiomyocytes hypertrophiés. (*Gilbert SJ. et al. 2000*)

### Figure n°5:

Pourcentage de collagène dans le ventricule gauche de différentes catégories de chiens (*Gilbert SJ. et al. 2000*).

Le pourcentage est exprimé par rapport au poids du cœur lyophilisé.



### 6. Aspects cliniques de la maladie

La CMD du Doberman est une maladie d'apparition insidieuse et à progression lente. Elle entraîne une insuffisance cardiaque gauche de préférence qui apparaît au moins un an après les premiers signes électrocardiographiques ou échocardiographiques. (Sisson D. et al. 1999)

### 6.1. Motifs de consultation

Voir le tableau n°2 page 30

On regroupe les Doberman en trois catégories selon le motif de consultation.

### 6.1.1. Catégorie 1 : Les Doberman asymptomatiques

Ces chiens sont détectés fortuitement à l'occasion d'un examen de routine ou lors d'une consultation pour un tout autre motif. Le seul signe est détecté à l'auscultation par la présence d'arythmies qui amènent à mener plus loin les investigations.

Une intolérance à l'effort peut être présente quelques mois avant la décompensation cardiaque et l'insuffisance de la fonction cardiaque. (Calvert CA. 2001, 16)

La phase silencieuse dure deux à quatre ans si la maladie est détectée assez tôt. (O'Grady MR., O'Sullivan ML. 2004)

### 6.1.2. Catégorie 2 : Les Doberman présentant des syncopes

Ces chiens sont amenés en consultation suite à un ou plusieurs épisodes de faiblesse, d'ataxie des membres postérieurs ou de syncope, apparaissant fréquemment pendant un effort ou une excitation.

Des syncopes récidivantes sont rares chez le Doberman ; ces chiens meurent souvent au premier épisode de syncope.

En effet, une mort soudaine est souvent le premier et dernier signe visible de la maladie ; 20 à 30% des Doberman atteints meurent de façon brutale et inattendue lors du premier ou second épisode de syncope. (Sisson D. et al. 1999) Elle est plus fréquemment rapportée chez le Doberman et le Boxer que chez les autres races atteintes de CMD, et semble toucher les femelles de façon plus importante que les mâles. Cette mort soudaine est due à une tachycardie ventriculaire paroxystique conduisant à une fibrillation ventriculaire. La présence d'une tachycardie ventriculaire soutenue (> 30 secondes) est une bonne valeur prédictive d'une mort soudaine chez le Doberman. Une bradycardie peut également précéder une mort soudaine à une fréquence moins élevée. (O'Grady MR., O'Sullivan ML. 2004)

Les Doberman qui meurent de façon brutale sont globalement plus jeunes que ceux atteints d'insuffisance cardiaque. (*Calvert CA. 1986, 7*)

Ces morts soudaines arrivent fréquemment lors d'un effort physique, d'un stress mais également pendant le sommeil ou une activité d'intensité faible voire très faible. (Calvert C.A. et al. 1997, 13)

### 6.1.3. Catégorie 3 : Les Doberman insuffisants cardiaques

Les individus concernés peuvent présenter des âges très divers, de 2 à 14 ans. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*)

Les symptômes de cette phase correspondent aux symptômes classiques d'une insuffisance cardiaque, gauche la plupart du temps ou bilatérale.

Lors d'insuffisance cardiaque gauche, les symptômes rapportés sont une toux souvent nocturne d'intensité très variable (courte ou paroxystique) qui est toujours sèche (*Koch J. et al. 1995*), une dyspnée avec tirage costal et expiration abdominale forcée possibles, une tachypnée (> 70 mouvements par minute), une intolérance à l'effort, une faiblesse, une perte de poids et une amyotrophie d'autant plus dramatiques que l'individu est malade depuis plusieurs mois, une cyanose, dues à la présence d'un œdème pulmonaire chronique ou aigu, voire d'un épanchement pleural. (*O'Grady MR., O'Sullivan ML. 2004*) Peuvent également être présents, une perte d'appétit et une polydypsie. (*Tidholm A., Jönsson L. 1997*)

Lors d'insuffisance cardiaque globale, ces symptômes s'associent à une distension abdominale et éventuellement à des oedèmes des membres, présents sur 13% des chiens dans une étude sur 39 Doberman. (*Calvert CA. 1986, 7*) Ces symptômes d'insuffisance cardiaque droite sont moins fréquents chez le Doberman et le Boxer que chez les autres races atteintes de CMD. (*Sisson D. et al. 1999*)

Une insuffisance cardiaque droite uniquement est extrêmement rare chez le Doberman suite à une CMD.

Une mort soudaine intervient dans 30 à 50% des cas lors de cette phase de la maladie chez le Doberman et est également due à une tachycardie ventriculaire paroxystique. (O'Grady MR., O'Sullivan ML. 2004)

### 6.2. Examen clinique

Voir le tableau n°2 page 30

### 6.2.1. Inspection et palpation

### Doberman de catégorie 1 et 2 :

L'examen général ne présente la plupart du temps aucun signe en relation avec une maladie cardiaque. Éventuellement, un choc précordial augmenté et irrégulier, voire un déficit pulsatile, parfois une cyanose associée à des troubles du rythme peuvent être détectés. Les sujets à syncopes peuvent présenter un état apathique et une perte de poids.

#### • Doberman de catégorie 3 :

Chez ces chiens, léthargie, amaigrissement et toux sont nettement plus constants. La toux peut être déclenchée par palpation trachéale.

Lors d'insuffisance cardiaque globale, les individus présentent en plus une distension abdominale liée à une hépatomégalie, une splénomégalie, et/ou une ascite. Une distension des veines jugulaires est également remarquable voire un pouls jugulaire. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998 et Fox PR. 1989*)

Les muqueuses sont pâles et le temps de recoloration capillaire allongé, souvent associés à des troubles du rythme détectable par palpation du choc précordial et du pouls fémoral faible, lent (70 à 120 pulsations par minute), asynchrone et irrégulier. Celui-ci sera l'indication d'une tachycardie supraventriculaire ou ventriculaire, d'une fibrillation atriale, d'une fibrillation ventriculaire, voire d'un arrêt cardiaque si le pouls fémoral n'est plus du tout palpable. (*Monnet E.* 1999)

Les extrémités froides (bout des pattes, oreilles etc.) peuvent être la conséquence de cette baisse de perfusion périphérique.

Quand cette hypoperfusion est également profonde, l'animal est en hypothermie et présente donc une température rectale diminuée, (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*) ainsi qu'une déshydratation visible à un pli de peau persistant. (*Lesueur S. 1991*)

Cependant, dans une étude sur 61 chiens, 34% présentaient une élévation de la température rectale. (*Tidholm A., Jönsson L. 1997*)

A la palpation, le choc précordial est dévié vers la gauche et vers le bas, signe de cardiomégalie (*Lamenta-Ginhoux I. 1994*).

Si l'arrière-train est élevé, les individus atteints d'œdème pulmonaire foudroyant peuvent avoir du sang qui coule ou jaillit par la bouche ou le nez. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*)

## 6.2.2 Auscultation

Le premier signe remarquable à l'auscultation est une tachycardie qui peut être supérieure à 200 battements par minute.

A l'auscultation, un bruit de galop peut être rapporté correspondant aux troisième (le plus fréquent) ou quatrième bruits cardiaques, soient les bruits présystolique et protodiastolique.

Sont également audibles des arythmies. Les plus fréquemment rencontrées chez le Doberman sont les arythmies ventriculaires et notamment les tachycardies ventriculaires, contrairement aux individus de races géantes présentant plus fréquemment des fibrillations atriales. Ces deux exemples d'arythmies ont pour conséquences une diminution et une asynchronie du pouls fémoral. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*) L'incidence des arythmies précoces dans la phase occulte de la maladie doit approcher les 100%. (*Calvert CA. 1986, 7*)

L'auscultation peut également révélée un souffle systolique le plus souvent apexien gauche car résultant d'une régurgitation mitrale, de grade 1 à 3/6. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*) Un souffle systolique est audible chez environ la moitié des chiens atteints de CMD. (*Sisson D. et al. 1999*)

A l'auscultation, les bruits cardiaques peuvent être assourdis dus à une baisse de la contractilité et à la présence d'un épanchement pleural et/ou péricardique, et des crépitements sont audibles lors de la présence d'un œdème pulmonaire. (*Sisson D. et al. 1999 et Fox PR. 1989*) Ce dernier est très souvent associé à l'apparition d'une fibrillation atriale chez les grands chiens atteints de cardiomyopathie dilatée. (*Monnet E. 1999*)

<u>Tableau n° 2 :</u>
Principaux symptômes observés sur des chiens atteints de CMD (*Tidholm A., Jönsson L. 1997*)

Motif de consultation	Pourcentage de cas (n=189)
Toux	60
Apathie	47
Anorexie	35
Dyspnée	29
Perte de poids	23
Syncope	17
Polydipsie	16
Examen clinique	Pourcentage de cas (n=189)
Dyspnée	57
Pouls fémoral filant	39
Hyperthermie	34
Arythmie	31
Bruits de galop	25
Ascite	18
Muqueuses pâles	12

# 7. Diagnostic

#### 7.1. Radiographie

Voir le tableau récapitulatif n°3 page 35

## 7.1.1 Radiographie thoracique

La radiographie thoracique permet d'évaluer la taille et la forme de la silhouette cardiaque, ainsi que les conséquences d'une insuffisance de la fonction du cœur ; pour se faire, on évalue la densité du champ pulmonaire et les signes d'épanchement thoracique. (*Monnet E. 1999*)

## • Signes cardiaques

Avant le dépistage quasi systématique, la majorité des Dobermans atteints de cardiomyopathie dilatée étaient au stade d'insuffisance cardiaque lors du diagnostic. Une dilatation atriale gauche et une dilatation des veines pulmonaires crâniales sont donc visibles radiographiquement sur un grand nombre de chiens insuffisants cardiaques et sur environ la moitié des individus sujets à des épisodes de syncope.

Une étude sur 20 Doberman insuffisants cardiaques suite à une CMD décompensée, montre que 15 d'entre eux présentent une dilatation atriale gauche radiologiquement visible, comme le montrent les photos de la figure n°6 page 31, quatre présentent une dilatation ventriculaire gauche et seulement un chien présente une dilatation du cœur droit. (*Calvert CA. et al. 1982*)

#### Figure n°6:

Radiographies thoraciques d'un Doberman atteint de CMD.

Noter la dilatation atriale gauche ainsi que la présence d'un œdème pulmonaire modéré.

ENVA = Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort



Vue latérale droite



Vue ventro-dorsale

(Service d'imagerie de l'ENVA)

Sur les Doberman asymptomatiques, une plus faible proportion de chiens présente ces dilatations radiologiquement visibles. Comme attendu, la taille du cœur est plus fréquemment normale ou plus petite chez les animaux asymptomatiques que chez ceux insuffisants cardiaques dont celle-ci est en générale augmentée. (*Harpster NK. 1991*)

Cependant, en règle générale, l'augmentation de la taille de la silhouette cardiaque sur les radiographies thoraciques de Doberman est moindre que sur celles des chiens de race géante comme le Dogue Allemand, qui présentent une cardiomégalie globale que l'on ne retrouve que plus rarement chez le Doberman. Voir la figure n°7 page 32

#### Figure n°7:

Radiographie thoracique en vue ventro-dorsale d'un Beauceron atteint de CMD. Noter la cardiomégalie globale, majeure et la présence d'un œdème pulmonaire important.



(Service d'imagerie de l' ENVA)

Chez le Doberman, le signe le plus fréquent est une dilatation atriale gauche. (*Calvert CA. 1986, 7 et 2001, 16*) Cette dernière est visible par une impression de diminution de la taille du cœur caudal et un soulèvement de la trachée sur la vue latérale, et par une augmentation de la convexité du cœur gauche sur la vue ventrodorsale comme le montre la figure n°6 page 31. (*Harpster NK. 1991*)

La dilatation atriale radiographiquement observable chez le Boxer et le Doberman a deux origines selon l'avancée de la maladie. Chez les individus atteints de CMD débutante, la dilatation atriale radiologique est due à un défaut de compliance du ventricule gauche, tandis qu'à un stade plus avancé de la maladie myocardique, la dilatation ventriculaire gauche associée à une insuffisance de la valve mitrale sont les facteurs les plus importants contribuant à la dilatation atriale. (Harpster NK. 1991)

Les races géantes et le Cocker américain présentent fréquemment une cardiomégalie sévère. Lorsqu'elle est présente, les Doberman présentent plutôt une cardiomégalie faible à moyenne alors que la dilatation échocardiographique est souvent sévère, ceci certainement à cause de la configuration de leur thorax mais aussi car ils sont moins sujets que les autres races à une dilatation du cœur droit. Il en est de même pour les Boxers. (Kittleson MD., Kienle RD. 1998)

Actuellement, le diagnostic des CMD du Doberman se fait de façon quasi systématique sur l'ensemble des individus, grâce aux connaissances actuelles sur les prédispositions de la race. La radiographie est donc beaucoup moins utilisée pour établir le diagnostic de CMD, cependant, elle a plutôt une valeur pronostic ; on dit que la dilatation atriale apparaît environ un an avant l'apparition des premiers symptômes de décompensation cardiaque, et la congestion des veines pulmonaires environ quelques jours à quelques semaines. (Calvert CA. 2001, 16) Malgré ces observations cliniques et pratiques, la mesure de la taille du cœur ne doit pas être un argument à prendre en compte pour la sévérité de l'atteinte myocardique. (Sisson D. et al. 1999)

# Signes extra-cardiaques

Chez le Doberman, l'insuffisance cardiaque droite ou même globale étant moins fréquente que dans les autres races de chiens atteints par la CMD, les images d'épanchement pleural (voir la figure n°8 page 33) ou péricardique sont également moins fréquentes. (*Calvert CA. 1986, 7*)

#### Figure n°8:

Radiographies thoraciques d'un Labrador atteint de CMD.

Noter la présence d'un épanchement pleural majeur qui masque presque en totalité la silhouette cardiaque.



Vue ventro-dorsale



Vue latérale droite

(Service d'imagerie de l'ENVA)

Les signes extracardiaques les plus fréquents chez le Doberman sont les images d'œdème pulmonaire qui peut être débutant (œdème péri-hilaire et interstitiel) ou à un stade plus avancé (œdème plus ou moins généralisé sur l'ensemble du champ pulmonaire et alvéolaire) selon la gravité de celui-ci comme le montre la figure n°9 page 34. (*Calvert CA. 2001, 16, Lesueur S. 1991 et Koch J. et al. 1995*) Chez le Doberman ainsi que le Cocker anglais, l'œdème pulmonaire est

fréquemment diffus et alvéolaire due à la sévérité de l'insuffisance cardiaque. (Fox PR. 1989)

# Figure n°9:

Radiographie thoracique en vue latérale droite d'un Cocker anglais atteint de CMD.

Noter la présence d'un œdème pulmonaire important.



(Service d'imagerie de l'ENVA)

Dans une étude sur 189 chiens atteints de CMD dont 153 ont subis une radiographie du thorax, sans que ne soient précisés ni la race, ni le stade de la maladie, 94% des chiens présentent une cardiomégalie, 29% une dilatation atriale, 86% un œdème pulmonaire et 11% un épanchement pleural. (*Tidholm A., Jönsson L. 1997*)

Une étude menée sur 20 Doberman insuffisants cardiaques suite à une CMD décompensée, dont des radiographies thoraciques ont été réalisées, montre que 14 d'entre eux présentent à la fois une congestion des veines pulmonaires crâniales et un œdème alvéolaire (soit 70% d'entre eux). Dix chiens présentent un épanchement pleural et dix présentent une insuffisance cardiaque gauche isolée ce qui montre que l'insuffisance cardiaque globale est malgré tout relativement fréquente. Sur les dix chiens présentant des signes d'insuffisance cardiaque droite, seulement un ne présente pas d'insuffisance cardiaque globale mais seulement une insuffisance cardiaque droite. (Calvert CA. et al. 1982)

## 7.1.2. Radiographie abdominale

Dans l'étude sur 189 chiens, 21 radiographies de l'abdomen ont été réalisées (sans que ne soient précisés la race ni le stade de la maladie), 95% montrent la présence d'une ascite. (*Tidholm A., Jönsson L. 1997*)

Sont observables également, une dilatation de la veine cave caudale, une hépatomégalie et dans une moindre mesure, une splénomégalie. Cependant, ces modifications sont moins fréquentes chez le Doberman plus rarement sujet aux insuffisances cardiaques droites à l'origine de ces signes radiographiques. (Sisson D. et al. 1999)

# Tableau n°3:

Signes radiographiques observés sur 189 chiens atteints de CMD (*Tidholm A., Jönsson L.* 1997)

Signes radiographiques	Pourcentage des cas (n=189)
Cardiomégalie	94
Dilatation de l'atrium gauche	29
Œdème pulmonaire	86
Epanchement pleural	11
Dilatation veine du lobe crânial	85
Ascite	20
Epanchement péricardique	3

# 7.2. Electrocardiogramme (ECG)

Chez la plupart des individus asymptomatiques, les arythmies sont très intermittentes. Auscultation et électrocardiographie de routine s'avèrent des examens peu sensibles pour pouvoir écarter ou confirmer des troubles du rythme chez des races sujettes à des arythmies transitoires. En effet, deux minutes d'enregistrement correspondent seulement à 0,14% de l'activité électrocardiographique quotidienne. Le tableau n°4 page 35 montre bien la nécessité d'un enregistrement Holter pour mettre en évidence des troubles du rythme chez un chien atteint de CMD de façon occulte.

De nombreux auteurs préconisent un enregistrement électrocardiographique par monitoring Holter. (*Calvert CA., Wall M. 2001, 17*)

#### Tableau n°4:

Pourcentage de Doberman en bonne santé, ne présentant pas d'anomalie échocardiographique, qui présentent des extrasystoles ventriculaires (ESV) sur 24 heures d'un enregistrement Holter . (Calvert CA. et al. 2000, 14)

	Nombre d'ESV				
Age	0	1-10	11-50	51-100	>100
<4 ans	70%	19%	3%	3%	5%
4-6 ans	32%	47%	15%	4%	2%
>6 ans	47%	40%	6,5%	0%	6,5%

## 7.2.1. Fréquence

Une étude a pratiqué des enregistrements Holter sur 114 Doberman asymptomatiques (atteints de CMD ou pas); les résultats ci-dessous ont été trouvés :

- La fréquence moyenne est de 80 ± 9,8 battements/minute
- La fréquence maximale est de 229 ± 29,6 battements/minute
- La fréquence minimale est de 40 ± 11 battements/minute
- Aucune différence significative n'a été notée entre les mâles et les femelles

La fréquence varie de façon très significative en fonction du moment de la journée;
 la fréquence la plus basse a été enregistrée entre trois et sept heures du matin.
 (Calvert CA. et al. 2000, 15)

## 7.2.2. Rythme

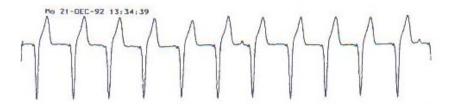
La plupart des Doberman atteints présente un rythme sinusal à l'électrocardiogramme avec des degrés variables de tachyarythmie ventriculaire. Dans une étude sur vingt Doberman insuffisants cardiaques suite à une CMD décompensée, seize soit 80% présente un ECG avec un rythme sinusal. (*Calvert CA. et al. 1982*)

# • Arythmies ventriculaires

Le Boxer et le Doberman sont les deux races présentant des troubles majoritairement ventriculaires lors d'une CMD. Parallèlement, il s'agit des deux races les plus affectées de mort soudaine.

Des tachycardies ventriculaires paroxystiques entraînent communément des épisodes de faiblesse voire de syncope. Les morts brutales sont d'ailleurs le résultat de ces tachycardies ventriculaires engendrant souvent des fibrillations ventriculaires, voir figure n°10 page 36.

<u>Figure n°10 :</u> Tachycardie ventriculaire (TV) (*Koch J. et al. 1995*)



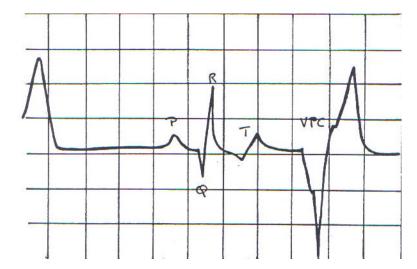
Des extrasystoles ventriculaires (voir figure n°11 page 37) peuvent être détectées maximum quinze mois avant l'apparition des premiers symptômes de décompensation cardiaque. Elles sont rarement détectées pendant un électrocardiogramme de routine, c'est-à-dire dans un laps de temps très court, mais plus fréquemment observées lors d'une échocardiographie avec électrocardiogramme ou pendant un enregistrement Holter. (*Calvert CA. 1986, 7*)

Chez le Doberman ou le Boxer, on considère que plus de cent extrasystoles ventriculaires sur 24 heures ou une extrasystole ventriculaire sur un ECG court (de quelques minutes maximum) est un signe très fortement évocateur d'une CMD, en l'absence de toute autre cause d'arythmie ventriculaire connue. (*Calvert CA., Wall M. 2001, 17*) Cependant, il est noté que les Doberman échographiquement atteints présentent toujours un enregistrement Holter contenant plus de 50 extrasystoles ventriculaires. Le nombre et la complexité de celles-ci sont des signes de progression de la maladie. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*) Dans deux études sur

193 et 103 Doberman asymptomatiques, les extrasystoles ventriculaires représentent respectivement 13,5 et 14% d'un ECG maintenu un certain temps. Il semblerait que lors d'un enregistrement Holter ces pourcentages sont encore plus élevés. (*Sisson D. et al.* 1999)

Le nombre d'extrasystoles est significativement relié à l'âge. En effet, un chien entre quatre et six ans a cinq fois plus de risques de développer des extrasystoles ventriculaires qu'un chien de moins de 4 ans. (*Calvert CA. et al. 2000, 14*)

<u>Figure n°11 :</u> Extrasystole ventriculaire (ESV)



## • Arythmies supra-ventriculaires

Les fibrillations atriales (voir figure n°12 page 38) ont une moindre incidence chez le Doberman (7 sur 39 chiens) que chez les races géantes, où environ 75 à 80% des chiens atteints de CMD présentent des fibrillations atriales au moment du diagnostic (souvent à un stade avancé de CMD). (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*) Et lorsqu'elles sont observées, les tachyarythmies ventriculaires sont alors moins fréquentes. (*Calvert CA. 1986, 7*) Une étude a montré que seulement 15 à 30% des Dobermans présentaient des fibrillations atriales à l'ECG. (*Sisson D. et al. 1999*)

Des extrasystoles supra-ventriculaires sont parfois détectées chez certains patients ayant un rythme sinusal, mais précède de quelques jours à quelques semaines une fibrillation atriale. (*Calvert CA. 1986, 7*) Des tachycardies supra-ventriculaires paroxystiques sont également observables. (*Harpster NK. 1991*)

Une fibrillation atriale persistante entraîne une fréquence cardiaque de 200 à 240 battements par minute et une insuffisance cardiaque s'installe alors rapidement, due aux battements cardiaques rapides et à une perte de la systole atriale. (*Calvert CA. 1986, 7*)

# Figure n°12:

Fibrillation atriale (FA)





(Koch J. et al. 1995)

## 7.2.3. Défaut de conduction

Les défauts de conduction sont peu fréquents au sein de cette entité pathologique. Sont observés malgré tout, des blocs de branche gauches et des blocs atrioventriculaires (BAV) de deuxième ou troisième degré, mais le défaut de conduction le plus fréquent est le bloc sino-atrial. (*Harpster NK. 1991*)

#### 7.2.4. Morphologie

Bien que les ondes QRS et P soient souvent modifiées, ces anomalies ne sont pas spécifiques et contribuent rarement au diagnostic. (*Kittleson MD., Kienle RD.* 1998)

L'amplitude de l'onde R est rarement supérieure à 2,5 mV. La moyenne est de 2,0 mV. (*Calvert CA. 1986, 7*) Ceci est spécifique du Doberman et du Boxer, dans les autres races atteintes, le voltage de l'onde R est au contraire augmenté en parallèle à l'augmentation des chambres ventriculaires.

Un bas voltage des complexes QRS (<1,0 mV) est également observé lors d'épanchement pleural ou péricardique sévère comme le montre la figure n°13 page 39. (Koch J. et al. 1995 et Fox PR. 1989)

#### Figure n°13:

ECG d'un Doberman présentant un épanchement péricardique important. (Koch J. et al. 1995)

Notez le bas voltage des complexes QRS.



Le complexe QRS est long (>0,07 secondes) chez 19 chiens sur 20 ainsi que l'onde P (>0,04 secondes) chez 94% des chiens présentant un rythme sinusal. (Calvert CA. et al. 1982, étude sur 20 Dobermans à CMD décompensée et 2001, 16)

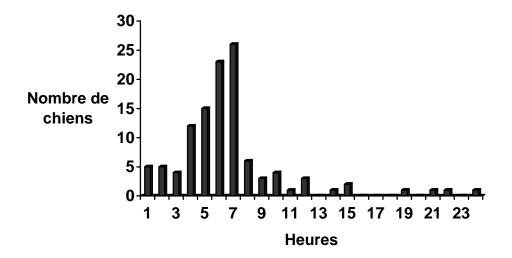
Il semblerait que contrairement au Boxer, les extrasystoles chez le Doberman prennent source dans le ventricule gauche (ventricule droit pour le Boxer), ceci est visible sur l'ECG par une amplitude négative du complexe QRS (positive chez le Boxer) sur la plupart des dérivations. (*Calvert CA. et al 1982*)

#### 7.2.5. Variation circadienne

Dans une étude sur trois boxers, on a montré que 20% des extrasystoles avaient lieu durant les premières heures du matin, tandis que seulement 2% avaient lieu la nuit. Cependant, il est noté malgré tout que la plupart des extrasystoles ont lieu pendant que l'animal dort, comme le montre la figure n°14 page 39. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*)

## Figure n°14:

Nombre de Doberman en bonne santé, ne présentant pas d'anomalie à l'échocardiographie, qui présentent des anomalies (ESV, pause sinusale) à L'ECG selon l'heure de la journée. (Calvert CA. et al. 2000, 14)



# 7.3. Echocardiographie

# 7.3.1. Intérêt de l'échocardiographie

L'échocardiographie est le seul examen complémentaire permettant d'affirmer ou d'infirmer la présence d'une cardiomyopathie dilatée avec certitude. De nos jours, il est quasi systématique chez les individus appartenant aux races prédisposées comme le Doberman. (Calvert CA., Brown J. 1986, 8)

C'est également le meilleur moyen d'écarter la présence d'autres maladies cardiaques qui pourraient être responsables des mêmes symptômes. (Sisson D. et al. 1999)

L'échocardiographie peut évaluer la fonction ventriculaire et l'importance des dilatations cavitaires dans un but pronostique et thérapeutique.

Elle permet également d'identifier des séquelles secondaires à une cardiomyopathie dilatée telles qu'une régurgitation valvulaire, un thrombus atrial ou un épanchement péricardique. (*Koch J. et al. 1995*)

## 7.3.2. Les mesures échocardiographiques

#### Position

La position debout procure une fenêtre échocardiographie très satisfaisante. La surface explorée peut être augmentée en avançant légèrement le membre antérieur vers l'avant et par la flexion de l'encolure de l'animal du côté opposé à celui de l'opérateur.

Cette contention présente l'avantage d'être mieux acceptée par l'animal, surtout lors de dyspnée (qui peut être fréquente chez les individus atteints de pathologies cardiaques) ou chez les animaux nerveux, que la position en décubitus latéral.

Elle présente également l'avantage de ne nécessiter aucun matériel supplémentaire que l'échographe lui-même, contrairement à la position en décubitus latéral qui nécessite une table perforée. (*Chetboul V. et al. 1999, 19*)

#### Sonde

Il est important de prendre en considération le choix de la fréquence; la profondeur d'exploration et la résolution de l'image en dépendent directement. Bien que ces deux paramètres évoluent en sens inverse, la perte de résolution ne constitue pas un handicap majeur en échocardiographie, les structures étudiées étant proches de la sonde.

Les animaux ayant des tailles variables, l'idéal est de disposer de sondes ayant des fréquences allant de 2 à 10 MHz. Le coût limite souvent ces acquisitions. S'il fallait n'en choisir qu'une, une sonde de 5 MHz est un bon compromis.

Plus l'animal est petit et plus la fréquence de la sonde doit être grande. En ce qui concerne nos Doberman, les sondes idéales sont celles de 3,5 MHz pour les femelles ou petits formats (15 à 35 kg), et 2,5 MHz pour les grands mâles (35 à 70 kg).

Ces fréquences peuvent être changées au cours de l'examen échocardiographique selon le but recherché; augmenter la qualité de l'image ou au contraire la pénétration et la puissance du faisceau. (*Chetboul V. et al. 1999, 19*)

#### Mode bidimensionnel

Le mode 2D permet la réalisation d'une coupe de cœur en utilisant un faisceau plan d'ultrasons.

Ce mode fait appel à un balayage automatique et cyclique de la surface d'exploration par le faisceau d'ultrasons émis par la sonde.

Les mouvements du cœur sont ainsi visualisés en temps réel et en deux dimensions.

L'intérêt de ce mode 2D est multiple :

- Visualisation des structures cardiaques en deux dimensions avec possibilité d'effectuer le diagnostic et la localisation d'une modification morphologique du cœur
- Evaluation chiffrée de la taille de certaines cavités cardiaques telle que l'aorte et l'atrium gauche
- Appréciation visuelle de la contractilité cardiaque
- Contrôle et orientation du faisceau linéaire de la coupe TM choisie.

## Les différentes coupes possibles sont :

- En voie parasternale droite : coupe grande axe, coupe grand axe 4 cavités, coupe grand axe 5 cavités, coupe petit axe, coupe apicale, transpapillaire, transventriculaire, transmitrale, transaortique.
- En voie parasternale gauche: coupes apexiennes ou caudales gauches (4 ou 5 cavités), coupes basales ou crâniales gauches (coupe petit axe et coupe grand axe) (*Chetboul V. et al. 1999, 20*)

## Mode Temps-Mouvements

Le mode TM fait appel à un faisceau linéaire d'ultrasons, permettant l'obtention d'une image du cœur en une seule dimension. La coupe TM consiste à visualiser le défilement de l'image ultrasonique linéaire au cours du temps et ceci à vitesse constante.

Ce mode permet donc d'effectuer une étude dynamique du fonctionnement cardiaque grâce à l'analyse des mouvements des différentes structures en fonction du temps.

L'axe de tir en mode TM est positionné sur l'écran grâce au mode bidimensionnel selon les coupes choisies.

Le mode TM permet aussi d'effectuer une étude chiffrée et par là même objectiver de la taille ou de l'épaisseur des différentes structures cardiaques (parois, cavités, valvules) et de la fonction cardiaque. (Chetboul V. et al. 1999, 20)

Différentes mesures sont réalisées, répertoriées dans le tableau n°5 page 43.

#### Mode Doppler

L'examen Doppler permet l'analyse précise des flux sanguins ; leur vitesse, leur direction, leur caractère (turbulent ou laminaire), et enfin leur durée. Il complète ainsi les informations fournies par l'échographie 2D et TM.

Trois systèmes d'enregistrement Doppler, parfaitement complémentaires, sont utilisés en cardiologie ; le Doppler continu, le Doppler pulsé et le Doppler couleur (forme particulière du Doppler pulsé). (*Chetboul V. et al. 1999, 20*)

Le Doppler Tissulaire permet d'identifier une maladie cliniquement occulte plus précocement que les paramètres échocardiographiques classiques. (*O'Grady MR., O'Sullivan ML. 2004*). Une étude portant sur 26 chiens dont 14 sont atteints de CMD (les douze autres étant des chiens en bonne santé, de taille et d'âge comparables) a mis en évidence par Doppler Tissulaire une altération de la contraction du ventricule gauche ainsi que des fonctions systolique et diastolique chez les animaux atteints de CMD en comparaison avec les animaux sains. (*Chetboul V. et al. 2007, 23*)

#### Mode « 2D strain »

Ce mode d'échocardiographie également appelé « speckle tracking », littéralement, suivi de pixel, consiste à identifier les petites hétérogénicités du muscle cardiaque et à en suivre le déplacement. Ceci est permis par l'amélioration de la qualité d'image des appareils d'échographie récents. La mesure de la déformation (« strain ») et de la vitesse de déformation (« strain rate ») myocardique par ce mode échographique apporte une solution aux besoins actuels de quantification de la fonction cardiaque globale et segmentaire, et peut s'appliquer aux deux ventricules. Elle semble particulièrement utile au diagnostic des maladies myocardiques et à l'évaluation de la réponse thérapeutique. (*Marwick T.H. 2006*)

Dans l'étude sur 26 chiens dont 14 sont atteints de CMD, des mesures sont également réalisées par échocardiographie en mode 2D strain; ces mesures permettent d'aboutir aux mêmes conclusions qu'à l'aide du doppler tissulaire. Des études sont nécessaires pour comparer la sensibilité des deux modes échographiques dans la détection précoce des CMD. (Chetboul V. et al. 2007, 23)

Une étude menée par l'unité de cardiologie de l'ENVA sur des chiens sains a permis de mettre en évidence à la fois la reproductibilité et la répétabilité des mesures échographiques (strain et strain rate) par le mode « speckle tracking » et à la fois une bonne corrélation entre les mesures faites par doppler tissulaire et par « speckle tracking ». L'association des deux techniques laisse envisager une nouvelle approche dans l'évaluation de la fonction systolique chez le chien. (Chetboul V. et al. 2007, 24)

#### Principaux indices

- Fraction de raccourcissement (FR): FR= (Dd-Ds)/Dd où Dd est le diamètre télédiastolique du ventricule gauche et Ds son diamètre systolique. Les valeurs usuelles chez le chien sont comprises entre 29 et 45%. Cet indice permet d'évaluer de façon simple la fonction ventriculaire gauche
- Fraction d'éjection (FE) : FE= (Vd-Vs)/Vd où Vd est le volume télédiastolique du ventricule gauche et Vs son volume systolique
- Pourcentage d'épaississement (%E): %E= (Es-Ed)/Es où Es est l'épaisseur systolique et Ed l'épaisseur diastolique. Cet indice s'applique au septum interventriculaire mais aussi à la paroi libre du ventricule gauche. Ce pourcentage chez l'animal normal est toujours supérieur à 30%

- Rapport Atrium gauche/ Aorte (AG/AO): il est calculé préférentiellement sur la coupe 2D petit axe transaortique en télédiastole ventriculaire. L'augmentation de ce rapport signe soit une dilatation atriale gauche soit une chute du débit cardiaque, soit les deux combinées. La valeur usuelle est comprise entre 0,88 et 1,79 chez le chien
- Rapport PEP/LVET: où PEP= temps de pré-éjection et LVET= temps d'éjection, deux intervalles de temps systoliques. Sa valeur normale chez le chien est de 0,24. une valeur supérieure à 0,3 permet de suspecter une altération de la fonction myocardique systolique (Chetboul V. et al. 1999, 20)

## 7.3.3. Mesures dans le cas d'une CMD

Voir tableau de mesures comparatif n°5 page 47.

#### Sont notés :

- Une hypokinésie du ventricule gauche, généralement aisément détectable au mode 2D et objectivé au mode TM par une augmentation du diamètre systolique et une diminution de la fraction de raccourcissement comme le montrent les figures n°15 page 43 et n°16 page 44. Une augmentation du diamètre ventriculaire systolique sans augmentation diastolique associée caractérise le stade précoce de la maladie.

# Figure n°15:

Coupe 2D quatre cavités en voie parasternale droite d'un Doberman atteint de CMD.

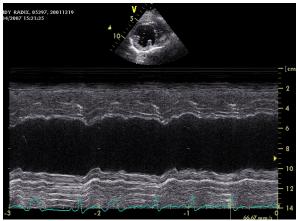
Noter la dilatation du ventricule gauche et surtout de l'atrium gauche.



(Service de cardiologie de l'ENVA)

# Figure n°16:

Echographie en mode TM transventriculaire d'un Doberman atteint de CMD. *Noter la faible fraction de raccourcissement visible sur cette image.* 



(Service de cardiologie de l'ENVA)

- Une dilatation ventriculaire gauche en diastole avec ou sans dilatation atriale gauche. L'insuffisance mitrale est fréquente lors de dilatation diastolique importante, secondaire à la distension de l'anneau valvulaire comme on peut le voir sur la figure n°17 page 44. Notons que pour le Doberman, un diamètre interne du ventricule gauche supérieur en diastole à 46 mm et en systole à 38 mm est en faveur d'une cardiomyopathie dilatée cliniquement occulte

# Figure n°17:

Coupe 2D quatre cavités en voie parasternale droite d'un Doberman atteint de CMD.

Noter la distension des valves mitrales.

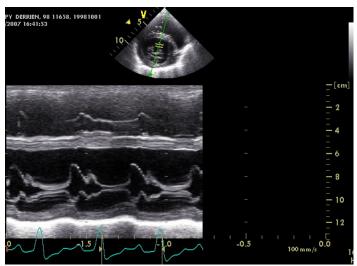


(Service de cardiologie de l'ENVA)

- Une augmentation de la distance E-septum (>7 mm) sur la coupe TM transmitrale, indiquant une dilatation ventriculaire gauche avec réduction de débit. Cette augmentation de la distance E-septum est une modification précoce lors de CMD. Le point E étant le point d'ouverture maximale de la valve mitrale en protodiastole. Voir la figure n°18 page 45.

# Figure n°18:

Echographie en mode TM transmitral d'un Doberman atteint de CMD. *Noter l'augmentation de la distance ES.* 



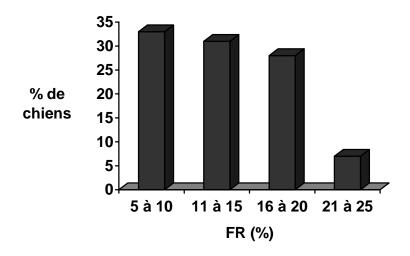
(Service de cardiologie de l'ENVA)

- Une diminution de la fraction d'éjection
- Une disparition de l'onde A lors de fibrillation atriale sur la coupe TM transmitrale
- Une fermeture retardée de la valve mitrale avec apparition d'une encoche « B » entre les points A et C (coupe TM transmitrale) témoignant d'une augmentation de la pression télédiastolique gauche
- Une visualisation anormalement bonne du feuillet postérieur mitral en raison de la dilatation cavitaire gauche
- Un ventricule droit de taille normale ou augmentée, idem pour l'atrium droit (souvent normales chez le Doberman)
- Une diminution du pourcentage d'épaississement systolique des parois ventriculaires gauche et septale secondairement à l'altération de la fonction systolique du ventricule gauche
- Une réduction des mouvements systoliques antérieurs de l'aorte sur la coupe TM transaortique lors d'importante réduction du débit cardiaque
- Un temps de pré-éjection et un rapport PEP/LVET (temps de pré-éjection/temps d'éjection) augmentés. Des valeurs normales n'excluent cependant pas l'hypothèse d'une CMD (Chetboul V. et al. 1999, 21 et Lombard CW. 1984)
- Une diminution de plus de 50% (souvent 60 à 70%) de la fraction de raccourcissement (Calvert CA. 2001, 16) comme le montre la figure n°19 page 46.

# Figure n°19:

Distribution de la Fraction de Raccourcissement (FR) chez 189 chiens atteints de CMD. (Calvert CA. 2001, 16)

(Moyenne et médiane = 13%)

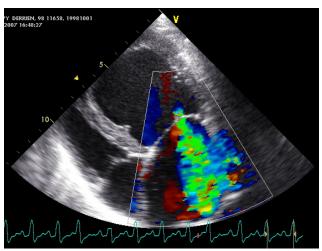


- Les signes Doppler d'une régurgitation mitrale comme le montre la figure n°20 page 46. (Sisson D. et al. 1999)

# Figure n°20 :

Coupe en mode Doppler quatre cavités en voie parasternale droite d'un Doberman atteint de CMD.

Noter l'importance de la régurgitation mitrale.



(Service de cardiologie de l'ENVA)

Plusieurs études ont montré que les indices échocardiographiques et plus particulièrement la FR n'étaient pas de bons indices pronostiques lors de CMD. (*Chetboul V. et al. 1999, 21*) Cependant, en pratique, on remarque que la fraction de raccourcissement diminue avec l'avancé de la maladie ; de 20 à 25%, la FR est signe de maladie débutante, de 15 à 20% d'atteinte modérée, et inférieure à 15% d'atteinte sévère. Un chien insuffisant cardiaque des suites d'une CMD

décompensée, présente toujours une FR inférieure à 15%. Si ce n'est pas le cas, le diagnostic de CMD doit être reconsidéré. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*)

Dans une étude portant sur 14 Doberman morts soudainement et présentant a posteriori une CMD (groupe 1), et sur 40 Doberman insuffisants cardiaques suite à une CMD (groupe 2), la comparaison des mesures échocardiographiques entre le groupe 1 et le groupe 2 est sans équivoque ; le groupe 1 présente une FR entre 18 et 22% tandis que dans le groupe 2, tous les individus présentent une FR inférieure à 15% ; dans le groupe 1, Dd est compris entre 48 et 58 mm, dans le groupe 2 Dd est toujours supérieur à 58 mm ; la distance E-septum est comprise entre 10 et 16 mm dans le groupe 1 et est supérieure à 16 mm dans le groupe 2. Bien que ces mesures soient modifiées dans les deux groupes, les modifications sont d'autant plus importante dans le groupe des individus présentant une CMD décompensée que dans celui des individus totalement asymptomatiques avant leur mort brutale. (Calvert CA. et al. 1997, 13)

Des études humaines sur la cardiomyopathie dilatée, suggèrent que certaines anomalies échocardiographiques de la fonction diastolique telles que l'allongement du temps de relaxation et l'augmentation du rapport E/A, sont associés significativement avec une réduction de la tolérance à l'effort et un pronostic à court terme très réduit. (Sisson D. et al. 1999)

# Tableau n°5:

Comparaison de mesures échographiques de deux groupes (un sain et un atteint de CMD) de Doberman mâles. (Calvert CA. et al. 1982)

PPVG = Paroi Postérieur du Ventricule Gauche VG = Ventricule Gauche

	Normal (n=6)	CMD (n=9)
Critères	, ,	. ,
Poids	36	36
SIV (mm)		
Systole	16,5	11,1
Diastole	10,5	9,4
Epaississement (%)	36,5	14,5
PPVG (mm)		
Systole	16,2	10,8
Diastole	10,8	8,9
Epaississement (%)	33,2	16,8
Diamètre cavité VG (mm)		
Systole	33,8	57,1
Diastole	49,7	65,3
Changement (%)	31,8	13,8
E-Septum (mm)	4,3	27,7

#### 7.4. Examens de laboratoires

Les examens sanguins sont souvent normaux mais peuvent refléter le faible débit cardiaque entraînant un défaut de perfusion de certains organes. Cependant, ces variations sanguines ne peuvent constituer à elles seules les éléments du diagnostic.

## 7.4.1. Paramètres hépatiques

Une augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, PAL, ASAT, γGT) et une diminution des produits de l'activité hépatique (protéines totales et notamment albumine, glucose etc.) surtout lors d'insuffisance cardiaque droite, peuvent être observées. Une faible diminution en amylase sanguine peut également être notée. Ces modifications sont le reflet de la congestion hépatique et/ou d'un défaut de perfusion de l'organe. (Sisson D. et al. 1999)

## 7.4.2. Paramètres rénaux

A cause du faible débit cardiaque, une insuffisance rénale pré-rénale peut s'installer ayant pour conséquence une augmentation des paramètres rénaux, urée surtout et créatinine moins fréquemment. (Calvert CA. 2001, 16)

Cette insuffisance peut également être d'origine rénale en particulier lors de traitement à long terme aux diurétiques. Une augmentation de l'urémie est souvent le signe d'une diminution du débit cardiaque. Si cela est possible, la posologie des diurétiques doit être diminuée. Cependant, si une insuffisance cardiaque sévère est installée, la dose des diurétiques doit être maintenue en dépit de l'insuffisance rénale tant que l'animal boit et mange correctement. Une insuffisance rénale modérée ne causera pas la mort du patient et n'entraînera que très rarement des signes cliniques, contrairement à une insuffisance cardiaque. (Kittleson MD., Kienle RD. 1998)

Une hyponatrémie avec ou sans hyperkaliémie peut être présente, mimant ainsi une maladie d'Addison. (*Calvert CA. 2001, 16*) L'hyponatrémie chez un patient ne recevant pas de diurétiques est presque toujours signe d'insuffisance cardiaque sévère et est de mauvais pronostic. Une hypokaliémie est peu fréquente chez les chiens qui conservent un appétit normal. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*)

#### 7.4.3. Les gaz du sang

La concentration sanguine en lactate peut être augmentée chez les animaux présentant une forte diminution du débit cardiaque. La pression veineuse en oxygène peut également être diminuée chez ces patients. (*Kittleson MD., Kienle RD.* 1998) Les gaz du sang sont particulièrement intéressants dans le monitoring de patients sévèrement atteints d'insuffisance cardiaque. (*Sisson D. et al.* 1999)

## 7.4.4. Les hormones thyroïdiennes

Nous avons vu dans le chapitre sur l'étiologie de la maladie que l'hypothyroïdie est souvent associée à une CMD sans que l'explication ne soit réellement avancée.

Une diminution des hormones thyroïdiennes peut donc être détectée chez certains patients. Une étude sur 58 cas de chiens atteints de CMD (toutes races confondues) a montré que 17% d'entre eux présentaient un taux en T<sub>4</sub> plus faible que les normes usuelles. Cette diminution s'accompagne souvent d'une hypercholestérolémie. (*Tidholm A., Jönsson L. 1997 et Lombard CW. 1984*)

# 7.4.5. La numération formule sanguine

À la numération formule sanguine des modifications sont notables bien que très modérées ; une lymphopénie et une neutrophilie sont les plus fréquentes.

#### 7.4.6. Les enzymes de la dégradation musculaire

La souffrance myocardique provoque une élévation des enzymes de dégradation musculaire représentées surtout par la créatine-phosphokinase (CPK) et la lacticodéshydrogénase (LDH). (Sisson D. et al. 1999)

# 8. Traitement et pronostic

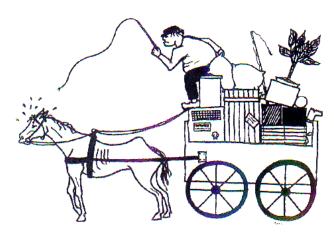
## 8.1. Agents thérapeutiques

Le traitement de l'insuffisance cardiaque peut être comparée au traitement que l'on pourrait réserver à un cheval de trait refusant de tirer la charrette, voir le dessin de la figure n°21 page 51 :

- Fouetter le cheval => Inotrope positif
- Décharger la charrette => Vasodilatateur et diurétique
- Diminuer la vitesse de la charrette => β-bloquant
- « Réparer » le cheval => IECA
- Arrêter la charrette => Repos
- Acheter un tracteur => Cardiomyoplastie
- Acheter un nouveau cheval => Transplantation cardiaque (Koch J. et al. 1995)

# Figure n°21:

Analogie entre le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive et un cheval malade. (Koch J. et al. 1995)



# 8.1.1. Inotropes positifs

Un Inotrope augmente la contractilité cardiaque en intervenant sur le couplage excitation-contraction par augmentation de l'entrée du Calcium dans les cellules myocardiques.

#### Digoxine

La Digoxine est la molécule la plus utilisée en médecine vétérinaire. Elle appartient à la famille des hétérosides cardiotoniques.

#### Mécanisme d'action

Les digitaliques dont fait partie la Digoxine inhibent l'activité de l'ATPase Na/K dépendante et provoquent une accumulation cytoplasmique de sodium, responsable à son tour d'une élévation du taux de calcium intracellulaire grâce à un mécanisme d'échange Na/Ca. (*Pouchelon JL. 1994*)

Ce sont les seules substances à avoir à la fois une action inotrope positive et à la fois une action chronotrope négative. La Digoxine présente donc des effets :

- Chronotrope négatif : Ralentissement de la fréquence sinusale par effet vagal et direct sur le transport Na/K
- Dromotrope négatif : Ralentissement de la conduction atrioventriculaire
- Bathmotrope négatif : Diminution de l'excitabilité atriale et jonctionnelle (effet anti-arythmique)
- Bathmotrope positif : Augmentation de l'excitabilité ventriculaire (favorise les ESV)
- Inotrope positif : Augmentation de la résistance du myocarde à la rétention et renforcement des contractions cardiaques
- Tonotrope positif: Diminution du volume diastolique (*Dumas S. 1994*)

#### Pharmacocinétique

Sa bonne résorption digestive permet une administration orale, mais elle se trouve diminuée lors de repas simultané.

La Digoxine est faiblement métabolisée par le foie. Peu liposoluble, son élimination principalement rénale est réalisée par la filtration glomérulaire. Il convient de réaliser un bilan rénal et électrolytique au préalable et de réduire la posologie de 50% lors d'insuffisance rénale.

Parallèlement, en présence d'ascite, la dose doit être réduite de 10, 20 ou 30% selon si elle est légère, modérée ou sévère, car la Digoxine ne diffuse pas dans ce liquide. (*Monier C. 2001*)

#### Toxicité

Les signes de toxicité générale sont la fatigue, l'asthénie, l'anorexie et les vomissements. Ils apparaissent précocement et permettent d'intervenir rapidement avant que des symptômes plus important, notamment cardiaque, n'apparaissent. Un traitement symptomatique contre les vomissements est alors préconisé, sans pour autant qu'il y ait intoxication.

Les signes de toxicité cardiaque sont des tachycardies ventriculaires grave pouvant entraîner la mort de l'animal. La Digoxine peut entraîner des ESV, des échappements jonctionnels, des arrêts sinusaux, des BAV1 ou autres arythmies.

Une dose massive peut entraîner une hyperkaliémie et parfois une hyponatrémie.

Pour éviter ces toxicités, on propose de faire un dosage de la digoxinémie. Le taux sérique souhaité est de 1 à 2 ng/mL; une concentration inférieure est inefficace et le seuil toxique est de 2,5 ng/mL. Ce dosage s'effectue dix jours après le début du traitement et 8 heures après la dernière prise. (*Dumas S. 1994*)

#### Utilisation chez le Doberman atteint de CMD

Après de nombreuses polémiques, il semble clair que les digitaliques sont efficaces lors d'insuffisance cardiaque congestive avec fibrillation atriale et utiles lors d'insuffisance cardiaque avec rythme sinusal en cas de dilatation ventriculaire et de diminution de la fraction de raccourcissement (<20%). Ils sont notamment

recommandés dans le traitement des cardiomyopathies dilatées, et particulièrement lors de fibrillation atriale par son effet vagal. (*Pouchelon JL. 1994*)

Du fait de ses propriétés arythmogène, son utilisation lors de tachyarythmie ventriculaire doit s'effectuer avec prudence.

La posologie est de 0,015 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes. Chez les grands chiens ayant une surface corporelle proportionnellement moins grande que chez les petites races, on peut se référer à la posologie suivante : 0,44 mg/m² en deux prises. (*Monier C. 2001*)

La Digoxine peut également être utilisée en urgence par voie intraveineuse à la dose de 0,01 mg/kg lors de fibrillation atriale soutenue. (Koch J. et al. 1995)

Nous estimons que seulement 20 à 30% des chiens atteints de CMD répondent significativement au traitement à la Digoxine. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*)

#### Dopamine ou Dobutamine

La Dopamine est un précurseur de la Norépinéphrine, ces effets sur le système cardiovasculaire sont très variables, c'est pourquoi elle n'est pas utilisée en pratique et on lui préfère de loin la Dobutamine

#### Mécanisme d'action

La Dobutamine est une catécholamine de synthèse ; elle stimule les récepteurs  $\beta$ 1-adrénergiques, augmentant la contractilité myocardique. Elle est administrée par voie veineuse dans le traitement de l'insuffisance cardiaque grave et aiguë. Elle élève le débit cardiaque par augmentation de volume d'éjection systolique et non par augmentation de la fréquence, elle est donc moins arythmogène que les autres sympathomimétiques.

#### Utilisation

Les doses recommandées sont 5 à 15 μg/kg/min, dans une perfusion de glucose 5%. La dose initiale doit être de 2,5 à 5 μg/kg/min et la dose doit être augmentée de 2,5 μg/kg/min toutes les deux heures jusqu'à ce que la fréquence cardiaque baisse de façon excessive, que le nombre d'ESV augmente de 20% ou que la dose atteigne 15 μg/kg/min. La seule administration possible est la perfusion car la demi-vie plasmatique de la Dobutamine est de deux minutes, cependant son effet bénéfique semblerait se prolonger après l'arrêt de la perfusion. Au-dessus de 20 μg/kg/min, des tachycardies ou des arythmies peuvent apparaître. (*Dumas S. 1994, Monier C. 2001 et Sisson D. et al. 1999*)

#### Inhibiteurs de la Phosphodiestérase III

#### Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de la phosphodiestérase III augmente la concentration calcique intra-myocytaire car cette enzyme inactive l'AMP cyclique. Ils présentent des propriétés inotropes positives plus importantes et plus rapides que la Digoxine, ainsi que des effets vasodilatateurs. On les nomme aussi « inodilatateurs ». (Sisson D. et al. 1999)

#### Utilisation

Les deux molécules utilisées sont l'Amrinone et la Milrinone. Leur efficacité n'est plus à démontrer dans le cadre de thérapie courte par voie intraveineuse chez des patients humains insuffisants cardiaques. (Sisson D. et al. 1999)

Chez le chien, l'Amrinone en perfusion augmente la contractilité cardiaque de 40 à 200% et le débit cardiaque de 80%. Cette molécule n'est pas usuellement utilisée sauf pour des administrations à court terme dans le cadre d'insuffisance cardiaque réfractaire à différents traitements. La dose initiale est de 1 à 3 mg/kg en IV lente suivie d'une perfusion de 10 à 100 µg/kg/min.

La Milrinone est un dérivé de l'Amrinone. Cette molécule est environ 15 fois plus puissante que l'Amrinone et a moins d'effets secondaires. La dose utilisée est de 0,5 à 1 mg/kg deux fois par jour par voie orale et augmente significativement la contractilité cardiaque. La fréquence d'administration peut passer de deux à trois voire quatre fois par jour chez certains chiens. (*Fox P.R. 1989*) En revanche, la Milrinone par voie orale a bien été testée avec succès chez des chiens atteints de CMD, mais aucune étude n'a été publiée sur l'utilisation par voie veineuse. (*Sisson D. et al. 1999*)

#### Toxicité

La toxicité paraît nettement moindre que la Digoxine notamment. Elle existe surtout chez les individus sains.

Cependant une étude sur la toxicité de ce groupe de molécules (voie orale, à long terme) sur des patients humains insuffisants cardiaques (8400) a montré que bien que les agents pharmacologiques utilisés diminuent de façon non significative l'expression clinique de l'insuffisance cardiaque, ils augmentent de façon significative le taux de mortalité de 17% (mort soudaine ou pas). Ils augmentent également les arythmies et les vertiges. (*Amsallem E. et al. 2005*)

C'est pourquoi, ils sont préférentiellement utilisés par voie intraveineuse et à très courte durée.

#### Sensibilisateurs du Calcium

Nous traiterons dans cette partie les molécules dérivées Benzimidazole-Piridazinone comme le Pimobendane qui ont, en plus de leur action spécifique, une action également d'inhibiteurs de la Phosphodiestérase III (20 à 30% de l'action inotrope positive totale). Le chapitre précédent s'applique donc aussi à ce type de molécules.

#### Mécanisme d'action

Leur action spécifique consiste à augmenter la sensibilité des protéines contractiles du myocarde, notamment la Troponine C, au calcium présent dans la cellule. (*Fujino K. et al. 1988*)

Les autres inotropes positifs augmentent la contractilité en augmentant le taux de calcium intracellulaire ce qui a un effet délétère à long terme en affectant la consommation myocardique en oxygène. Les sensibiliseurs du Calcium sont un nouveau moyen d'augmenter la contractilité sans ces effets néfastes sans accroître la consommation en énergie. Ils minimisent également le risque d'arythmies. (Hasenfuss G. et al. 1989 et Holubarsh C. et al. 1989)

Le Pimobendane possède un effet lusitrope, c'est-à-dire qu'il améliore la relaxation du myocarde; en activant les pompes calciques du réticulum sarcoplasmique, il améliore le stockage du calcium entre deux contractions.

In vitro, il semble que le Pimobendane possède également un effet antithrombotique par inhibition de la production de Thromboxane  $A_2$  par les plaquettes. (*Bélanger A., Carioto L. 2003*)

Des études ont également montré les effets hémodynamiques du Pimobendane ; il réduit significativement l'hyperactivité du système sympathique et réduit la production des hormones du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone. (Renard M. et al. 1989 et Erlemeir H.et al. 1991) Il diminue également la sensibilité du myocarde aux catécholamines. (Baumann G. et al. 1989)

#### Utilisation et bénéfices

Le Pimobendane est la molécule de choix dans cette classe de molécules. Sa posologie est de 0,2 à 0,5 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes par voie orale. L'administration doit être faite une heure avant le repas car l'ingestion de nourriture diminue considérablement la biodisponibilité du Pimobendane. Il peut être combiné avec un diurétique, un IECA ou la Digoxine. (*Luis Fuentes V. 2004*)

Certaines études ont montré le bénéfice du traitement au Pimobendane en comparaison avec un placebo. Notamment, une étude sur dix Doberman insuffisants cardiaques dont cinq ont reçu la molécule et cinq le placebo (en plus d'un traitement classique : Furosémide, Enalapril et Digoxine). Non seulement la qualité de vie est significativement améliorée mais la survie est également allongée (329 jours contre 50 pour le groupe placebo). (Luis Fuentes V. et al. 2002)

Une étude sur 109 chiens dont 60 ont reçu du Pimobendane et 49 de la Digoxine à des doses thérapeutiques montre que le groupe traité au Pimobendane montre une nette amélioration de leur qualité de vie avec une diminution des symptômes comme la toux, la dyspnée, et l'anorexie. De plus, le taux de mort brutale est significativement plus bas dans ce même groupe; en résumé, le succès thérapeutique a été jugé bon dans 86,7% des cas dans le groupe traité au Pimobendane contre 20,4% dans le groupe traité à la Digoxine. (*Kleeman R. et al.* 1998)

Le Levosimendane est le plus puissant des sensibilisateurs calciques. Il combine seulement deux mécanismes d'action ; une propriété inotrope positive via une sensibilisation au calcium et une propriété vasodilatatrice via des canaux potassiques ATP-dépendants. (*Perrone SV, Kaplinsky EJ. 2005*)

#### Toxicité

Des études utilisant des doses élevées de Pimobendane ont montré une bonne réponse des animaux et une absence d'effets néfastes. La marge de sécurité du Pimobendane est donc très élevée. (*Justus C. et al. 1998*)

Le Pimobendane n'a pas d'action défavorable sur les reins. Au contraire, il améliore le débit de perfusion rénale. Gérard Le Bobinnec souligne que lors d'insuffisance rénale, le coupable numéro 1 est bien souvent le diurétique, comme le Furosémide, auquel il est associé (Santaner G. 2003).

Le Pimobendane semble bénéfique lors d'insuffisance systolique ventriculaire gauche à la fois chez l'homme et chez le chien. Toutefois, des études ont démontré l'apparition possible d'effets indésirables lors d'un traitement au Pimobendane à long terme chez des chiens sans dysfonctionnement systolique comme une dégénérescence valvulaire myxoïde. Ces effets indésirables sont l'augmentation de la régurgitation mitrale et une hypertrophie myocardique. (*Tissier R. et al. 2005*). Une étude sur douze chiens de race Beagle atteints d'insuffisance mitrale asymptomatique dont six sont traités au Pimobendane et six au Bénazépril pendant 512 jours, a montré que, dans le groupe traité au Pimobendane, la fonction systolique était augmentée, parallèlement à une augmentation du pic de vélocité de la régurgitation mitrale (évaluation par Doppler Tissulaire), alors que ces variables sont stables dans le groupe traité au Bénazépril. À l'autopsie, le grade lésionnel des valves mitrales est également plus élevé dans le groupe traité au Pimobendane que dans celui traité à l'IECA. (*Chetboul V. et al. 2007, 22*)

## 8.1.2. Vasodilatateurs

Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) est un important mécanisme compensateur dans l'insuffisance cardiaque congestive, contribuant à une vasoconstriction excessive et à un déséquilibre hydro-électrolytique important. Des vasodilatateurs et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine sont apparus comme un important aspect du traitement médical d'une CMD. (*Cobb MA. 1992*)

# • <u>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine I ou IECA</u>

Ils doivent être prescrits dés qu'il existe un signe électrocardiographique, radiographique ou échocardiographique de dilatation atriale ou ventriculaire. (*Calvert CA. 2001, 16*)

#### Mécanisme d'action

Les IECA diminuent la concentration en Angiotensine II et en Aldostérone. Ceci a pour conséquences :

- Une diminution des résistances périphériques => Réduction de la post-charge
- Une diminution de la consommation du myocarde en oxygène
- Une augmentation de l'excrétion d'eau et de sels par les reins associée à une diminution de l'excrétion en potassium
- Une diminution du volume extracellulaire
- Une diminution de la pré-charge par dilatation veineuse
- Une diminution du tonus vago-sympathique
- Une diminution de l'ADH (Koch J. et al. 1995)

Cela augmente d'une part l'éjection systolique et la perfusion tissulaire, et diminue d'autre part le volume ventriculaire diastolique et par conséquent l'hypertension pulmonaire. (Cobb MA. 1992)

#### Utilisation et bénéfices

De nombreuses molécules existent ; Enalapril, Lisinopril, Bénazépril, Quinapril, Ramipril et Captopril. (Sisson D. et al. 1999)

En Europe les deux IECA majeurs sont :

- Enalapril (Mirapril®, Enalapril®, Rénitec®): 0,5 mg/kg en une ou deux prises par jour par voie orale.
- Bénazépril (Fortekor®, Cibacène®) : 0,25 mg/kg en une prise par jour par voie orale.

Il est possible de diminuer la dose d'Enalapril de 25% si les symptômes congestifs ont disparus après l'instauration du traitement. A l'inverse, en l'absence d'amélioration notable, il est possible de doubler la dose par une administration biquotidienne. (*Monier C. 2001*)

La différence majeure qui existe entre ces deux molécules est leur mode d'élimination ; le Bénazépril sera préféré chez les insuffisants rénaux car il présente une élimination à 50% hépatique. (*Pouchelon JL. 1994*)

Une étude comparant les effets de l'Enalapril versus placebo en combinaison avec un diurétique (Furosémide) et de la Digoxine a montré une nette augmentation de l'espérance de vie (158 jours contre 58) et une nette amélioration de la qualité de vie jusqu'au décès de l'animal.

Une même étude a comparé les effets du Bénazépril versus placebo. Les résultats trouvés ont été identiques mais avec une plus grande différence d'espérance de vie encore (394 jours contre 164). Les auteurs ont également étudié le temps que met l'insuffisance cardiaque à s'aggraver; le groupe traité au Bénazépril voit les symptômes d'une insuffisance cardiaque sévère apparaître au bout de 341 jours, tandis que le groupe placebo voit ceux-ci apparaître au bout de 51 jours. Il est donc intéressant de noter que le temps de survie est plus long chez les animaux traités au Bénazépril que ceux traités à l'Enalapril.

Une étude a également montré les bénéfices apportés par les IECA lors de la phase occulte d'une CMD (cardiomyopathie compensée et asymptomatique pour le propriétaire), et le temps entre le début de l'étude et le développement des symptômes d'insuffisance cardiaque est significativement plus long dans le groupe qui a reçu un traitement aux IECA (601 jours contre 314). (O'Grady MR., O'Sullivan ML. 2004)

Il a été montré que les IECA et en particulier l'Enalapril réduit non seulement les signes cliniques d'une insuffisance cardiaque mais également les signes radiographiques (cardiomégalie, œdème pulmonaire etc.) et échocardiographiques (dilatation cavitaire, diminution des performances ventriculaires etc.). (*Allworth MS. et al. 1995*)

#### Toxicité

Les principaux effets néfastes connus des IECA sont l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'urémie.

L'hypotension se produit rarement aux doses préconisées. Cependant lors d'une insuffisance cardiaque majeure et lorsque est associé à l'IECA un autre vasodilatateur, les risques sont nettement accrus surtout en début de traitement. Il faudra donc éviter ces associations à l'instauration du traitement.

Les risques d'hyperkaliémie sont plus importants lors d'association aux diurétiques épargneurs potassiques de la classe des Spironolactones. Les IECA

renforcent cet effet en diminuant la filtration glomérulaire et la concentration plasmatique d'Aldostérone. Une surveillance de la kaliémie doit être effectuée chez les chiens traités par ces deux molécules.

Enfin, les IECA peuvent induire une élévation de l'urémie par diminution de la perfusion rénale (insuffisance pré-rénale). Cependant, aux doses thérapeutiques ce phénomène reste marginal et concerne surtout les chiens à insuffisance cardiaque sévère, hypotendus et déshydratés. Lorsque ceci arrive, l'augmentation de l'urémie reste faible. Un contrôle de la fonction rénale avant puis une semaine après la mise en place du traitement permet d'adapter les doses. Il est d'autant plus nécessaire lors d'association avec des diurétiques. Les doses de Furosémide supérieures à 4,4 mg/kg sont à interrompre lors de la mise en place d'un IECA. (Sisson D. et al. 1999)

# Vasodilatateurs artériels

#### Inhibiteurs du canal calcique

Parmi les substances connues, on retrouve le Vérapramil, le Diltiazem et l'Amlodipine. L'Amlodipine semble être la seule molécule de cette famille n'entraînent pas une augmentation de la morbidité cardiaque. La dose initiale doit être de 0,05 mg/kg/jour et peut aller jusqu'à 0,2 mg/kg/jour. L'Amlodipine a prouvé ces effets positifs sur la prolongation de la vie de patients humains atteints de CMD. (Sisson D. et al. 1999)

#### <u>Hydralazine</u>

Cette molécule diminue les résistances des artères rénales, coronaires, cérébrales et mésentériques. En augmentant le débit artériel rénal, elle augmente l'excrétion de la Digoxine et du Furosémide, cependant son élimination ne se fait que par la voie hépatique.

La dose initiale doit être de 0,5 à 1 mg/kg deux fois par jour puis on augmente progressivement jusqu'à apparition d'une réponse clinique (maximum 3 mg/kg).

L'indication majeure de l'Hydralazine reste l'insuffisance mitrale avec régurgitation importante pour son action sur la post-charge.

Les effets néfastes sont vomissements, tachycardie mais surtout hypotension (fatigue, dépression). (Sisson D. et al. 1999)

#### Vasodilatateurs mixtes

#### Vasodilatateurs à action directe

Le Nitroprussiate de sodium ou Nitroprusside est un vasodilatateur mixte extrêmement puissant et rapide, utilisable dans les situations d'œdème pulmonaire aigu menaçant la vie de l'animal. Il doit être administré dans une perfusion de dextrose 5% au rythme initial de 1  $\mu$ g/kg/min pouvant aller jusqu'à 10  $\mu$ g/kg/min. (*Sisson D. et al. 1999*)

#### Antagonistes neuro-hormonaux

La Prazosine est un α-bloquant. Les effets de la molécule n'ont pas été démontrés en médecine vétérinaire, en revanche chez l'homme, elle est utilisée pour diminuer la pression ventriculaire, les oedèmes et augmenter le débit cardiaque.

La dose est de 1 mg trois fois par jour pour un chien de moins de 15 kg et 2 mg trois fois par jour pour un chien de plus de 15 kg. (Sisson D. et al. 1999)

Le Carvédilol et le Labétolol sont des  $\alpha\beta$ -bloquants et sont des vasodilatateurs mixtes. Ils seront traités dans le chapitre des  $\beta$ -bloquants.

Les IECA font également parti de cette catégorie.

#### Vasodilatateurs veineux

La Nitroglycérine et les dérivés nitrés relâchent les muscles lisses du système veineux, diminuant le volume cardiaque et ainsi la congestion pulmonaire.

En France, on utilise une pommade qui agit en percutanée contenant 2% de Trinitrine. Sa posologie est de 1 dose soit 15 mg de Trinitrine pour 15 à 20 kg de poids. On l'applique en générale sur une zone sans poil comme la face interne du pavillon auriculaire.

Il existe une pommade à 2% de Nitroglycérine qui agit également en transcutanée mais son efficacité est plus ou moins contestée.

Le Dinitrate d'Isosobide s'administre soit en sublingual soit per os à la dose de 0,5 à 2 mg/kg en deux prises quotidiennes. (Sisson D. et al. 1999)

#### 8.1.3. β-bloquants

## • Classification et mécanismes d'action

<u>Première génération</u>: Propranolol => bloquent les récepteurs  $\beta$ 1 et  $\beta$ 2 de façon non sélective.

<u>Deuxième génération</u>: Aténolol, Métoprolol, Bisoprolol etc. => bloquent sélectivement les récepteurs β1, ce qui n'entraîne pas une bronchodilatation.

<u>Troisième génération</u>: Carvédilol, Labétolol, Bucindolol => bloquent les récepteurs  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  et  $\alpha 1$  entraînant une vasodilatation.

Le mécanisme améliorant les patients sous  $\beta$ -bloquants n'est pas connu avec certitude. Les sympatholytiques exercent une inhibition compétitive des catécholamines par fixation sur les récepteurs myocardiques. Lors d'insuffisance cardiaque, leur densité diminue consécutivement à leur stimulation chronique par le système nerveux orthosympathique à savoir les catécholamines. Les  $\beta$ -bloquants conduiraient à une augmentation du nombre de ces récepteurs et donc des capacités contractiles du cœur, notamment une amélioration de la capacité d'éjection ventriculaire gauche. (*Abott JA. 2004*)

## • <u>Utilisation et bénéfices</u>

Les β-bloquants sont indiqués dans les cas de dysfonctionnement systolique. Ils préservent la fonction myocardique, c'est pourquoi ils sont particulièrement indiqués dans les cas de CMD. (*Abott JA. 2004*)

Le Propranolol est prescrit à la dose de 0,2 à 2 mg/kg trois fois par jour PO. C'est la molécule la plus utilisée chez le chien jusqu'à maintenant.

L'Aténolol est utilisé à la dose de 0,5 mg/kg une à deux fois par jour.

Les β-bloquants de troisième génération n'ont pas encore leur utilisation en médecine vétérinaire. (*Monier C. 2001*)

Une étude sur des chiens dont l'insuffisance cardiaque a été artificiellement induite, portant sur le Métoprolol a montré que, en comparaison avec le groupe placebo, les chiens ayant reçu la molécule présente une augmentation de la fraction d'éjection, une diminution du volume systolique ventriculaire et une diminution de la fibrose myocardique.

Cependant, les animaux concernés sont souvent présentés à la consultation en insuffisance cardiaque avancée. Or, les bénéfices des  $\beta$ -bloquants ne se font sentir qu'au bout de trois mois. Il est donc probable qu'une proportion non négligeable de patients meure avant d'avoir pu profiter des effets positifs de ces molécules. Dans le cas de la CMD du Doberman, les cas sont détectés de plus en plus tôt en raison de l'augmentation de la prévention, donc les bénéfices apportés par les  $\beta$ -bloquants se font de plus en plus sentir. (*Abott JA. 2004*)

#### Toxicité

Bradycardie, fatigue, hypotension et aggravation des signes de congestion sont les possibles effets secondaires des β-bloquants, bien qu'ils soient peu fréquents.

Quand ces complications apparaissent, il est recommandé de diminuer la dose des β-bloquants ou d'augmenter celle des diurétiques associés. (*Abott JA. 2004*)

#### 8.1.4. Diurétiques

En cardiologie vétérinaire, les diurétiques sont utilisés lors d'insuffisance cardiaque quelle que soit son origine.

## • <u>Diurétiques de l'anse</u>

Le Furosémide est la molécule la plus couramment utilisée pour sa rapidité d'action, son efficacité même lorsque la fonction rénale est compromise et ses effets sur la vasodilatation et sur la réduction de la pré-charge. (Koch J. et al. 1995)

#### Mécanisme d'action

Le Furosémide inhibe la réabsorption du sodium et du chlore dans la partie ascendante de l'anse de Henlé. On sait désormais que son action diurétique n'est pas le premier effet de la molécule. Ses premiers effets sont une vénodilatation, un transfert du sang des poumons vers la périphérie provoquant une baisse de volume sanguin, des oedèmes et de la pression capillaire pulmonaire. Ensuite seulement

apparaît l'action diurétique, diminuant le volume sanguin général et réduisant la précharge et le risque d'œdème pulmonaire. (*Pouchelon JL. 1994*)

#### Utilisation

Son effet puissant et rapide permet une utilisation en urgence par voie intraveineuse à la dose de 6 à 8 mg/kg toutes les une à deux heures en cas d'œdème aigu du poumon. En général, le traitement est poursuivi même si les symptômes respiratoires ont disparu. Lorsque la fréquence respiratoire est descendue en deçà de 20 mouvements par minute, la dose préconisée est de 4 mg/kg toutes les 4 à 6 heures.

Le traitement peut ensuite être poursuivi par voie orale à la dose de 1 à 2 mg/kg trois fois par jour en dehors des repas. (*Kittleson MD., Kienle RD. 1998*)

## **Toxicité**

Le Furosémide est susceptible de provoquer hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésie et hyponatrémie, ainsi qu'un hyperaldostéronisme, une hypovolémie voire une déshydratation.

De plus, il potentialise la néphrotoxicité de certaines molécules ; aminosides, Digoxine et IECA. Leur association nécessite un suivi rigoureux des paramètres rénaux. (*Pouchelon JL. 1994*)

La dose de Furosémide doit également être réduite proportionnellement à la baisse de la prise de boisson et de nourriture, sinon le déséquilibre électrolytique peut devenir dangereux pour la vie de l'animal. (*Dumas S. 1994*)

#### Thiazidiques

Ils provoquent une forte concentration urinaire en sodium mais agissent peu sur le volume urinaire. Ils sont notamment inefficaces lors de flux sanguin rénal très bas ce qui explique leur manque de bénéfices lors d'insuffisance cardiaque grave. C'est pourquoi ils sont souvent utilisés en association avec un diurétique d'épargne potassique.

La Chlorothiazide est utilisée par voie orale à la dose de 20 à 40 mg/kg deux fois par jour.

L'Hydrochlorothiazide est utilisée à une dose dix fois plus faible.

Il existe un médicament contenant l'association thiazidique = Altizide 15 mg/Spironolactone 20 mg, soit un comprimé d'Aldactazine® pour 20 kg. (*Dumas S. 1994 et Monier C. 2001*)

## <u>Diurétiques d'épargne potassique</u>

Les Spironolactones inhibent l'action de l'Aldostérone sur les cellules du tube contourné distal. Ils évitent, contrairement au Furosémide, la stimulation de libération d'Aldostérone et représentent une bonne alternative lors d'insuffisance cardiaque réfractaire au Furosémide. (Sisson D. et al. 1999)

Lors d'administration concomitante avec les IECA, une surveillance de la kaliémie est nécessaire car celle-ci peut augmenter en cas d'hypoaldostéronisme secondaire. (*Pouchelon JL. 1994*)

La posologie de la Spironolactone est de 2 mg/kg/jour chez le chien. Les diurétiques d'épargne potassique sont souvent associés à un thiazidique (Altizide) ce qui augmente l'action diurétique tout en diminuant les risques d'hypokaliémie. (Sisson D. et al. 1999)

## 8.1.5. Antiarythmiques

#### Classe I

On les appelle les « stabilisateurs de membranes ». Les molécules agissent principalement en bloquant les courants sodiques mais aussi calciques et potassiques.

## Sous-classe IA:

- Quinidine: C'est un anti-arythmique supra-ventriculaire et ventriculaire métabolisé par le foie et éliminé par le rein. Son efficacité semble accrue lorsqu'elle est associée à la Digoxine. En Urgence, elle peut être administrée par voie veineuse à la dose de 8 à 10 mg/kg/2h, jusqu'à quatre fois si les arythmies persistent. Ses propriétés inotropes négatives, vasodilatatrices et hypotensives nécessitent une administration sous monitoring. A haute dose, elle peut causer une mort soudaine. La posologie par voie orale est de 8 à 16 mg/kg trois fois par jour.
- o <u>Procaïnamide</u>: C'est un anti-arythmique supra-ventriculaire mais surtout ventriculaire qui n'est plus commercialisé. La posologie orale est de 5 à 15 mg/kg trois à quatre fois par jour. Par voie intraveineuse, les doses sont comprises entre 5 et 10 mg/kg soit en perfusion 30 à 50 μg/kg/min.
- o <u>Disopyramide</u>: C'est un anti-arythmique ventriculaire ou supraventriculaire. (*Muir WW. 1991*)

#### Sous-classe IB:

- <u>Lidocaïne</u>: Elle agit surtout sur les fibres du réseau de Purkinje et réduit l'excitabilité ventriculaire, c'est donc un anti-arythmique ventriculaire. Elle est considérée comme le traitement de choix des tachyarythmies ventriculaires en urgence. Elle s'administre par voie veineuse d'abord par bolus de 2 mg/kg toutes les dix minutes jusqu'à un maximum de 8 mg/kg. Ensuite, un débit de 50 μg/kg/min peut être maintenu par perfusion. (*Pouchelon JL. 1994*)
- <u>Tocaïnide et Méxilétine</u>: Ces deux molécules sont indiquées dans le traitement de toutes les arythmies ventriculaires (ESV, tachycardie, fibrillation). La dose per os de Tocaïnide est de 5 à 10 mg/kg 3 à 4 fois par jour, la Méxilétine a la même posologie à la fréquence de 2 à 3 fois par jour. Cette dernière a une efficacité accrue et des effets secondaires amoindris lors d'association avec l'Aténolol. (Calvert CA. et al. 1996, 10)
- o <u>Phénytoïne</u>: C'est un anti-arythmique supra-ventriculaire.

## Sous-classe IC:

 <u>Flécaïne, Eucaïnide, Propafénone</u>: Ils sont des anti-arythmiques ventriculaires et supra-ventriculaires en ralentissant la conduction des impulsions cardiaques. (*Muir WW. 1991*)

## Classe II

Ce sont les  $\beta$ -bloquants traités dans le chapitre 8.1.3. Ils sont utilisés dans le traitement des arythmies supra-ventriculaires.

## • Classe III

L'Amiodarone est le principal représentant de la classe. Elle réduit l'automaticité du nœud sinusal et prolonge le potentiel d'action et la période réfractaire. Associée à des anti-arythmique de classe IA ou IC, elle a des effets anti-arythmiques ventriculaires et supra-ventriculaires.

La posologie chez le chien est de 5 à 15 mg/ kg per os, 3 à 4 fois par jour. (*Muir WW. 1991*)

#### Classe IV

Ce sont les inhibiteurs calciques traités dans le chapitre 8.1.2. Ils sont utilisés dans le traitement des arythmies supra-ventriculaires.

#### Digoxine

Elle est traitée dans le chapitre 8.1.1. Elle est utilisée dans le traitement des arythmies supra-ventriculaires et notamment les fibrillations atriales.

#### 8.1.6. Autres traitements

## Oxygénothérapie

Celle-ci peut être associée à une thoracocentèse si l'épanchement pleural est trop important voir même une abdominocentèse si l'ascite entraîne une gêne respiratoire. (Fox PR. 1989)

## Régime hyposodé

L'objectif du régime hyposodé est de diminuer la volémie. Si son intérêt est évident lorsque l'insuffisance cardiaque est avérée, en revanche son utilité n'a pas été démontrée avant que la décompensation s'opère. Attention cependant à garder son appétence à l'aliment (proportionnel à l'apport en sel) afin de conserver un appétit correct du patient sur lequel une anorexie pourrait avoir des conséquences néfastes. (Sisson D. et al. 1999)

#### Supplémentation en L-Carnitine

Des études ont montré que 17 à 60% des chiens atteints de CMD présentent une déficience en L-Carnitine myocardique. Il paraît donc logique de supplémenter ces individus afin d'améliorer la fonction cardiaque.

Une étude sur 18 Doberman présentant ou non cette déficience et recevant tous une supplémentation en L-Carnitine, a montré que les chiens présentant un déficit en L-Carnitine ont alors une espérance de vie plus longue.

Une autre étude a comparé les espérances de vie de Doberman déficients en L-Carnitine, supplémentés ou non. Le groupe de chiens supplémentés présente une espérance de vie plus élevée que le groupe non supplémenté.

Les recommandations sont de 50 mg/kg deux fois par jour. L'amélioration clinique se produit à partir de la douzième semaine de traitement. (*Keene BW. 1991*)

## 8.2. Conduite du traitement

La conduite du traitement dépend du stade de la maladie.

#### 8.2.1. Doberman de catégorie 1

#### Thérapeutique anti-arythmique

Chez les patients totalement asymptomatique, une thérapie anti-arythmique et préconisée dés lors que sont observés sur un ECG de routine :

- Des ESV isolées dont la fréquence est supérieure à 20 par minute
- Des couples d'ESV
- Des ESV polymorphes
- Une tachycardie paroxystique (ventriculaire ou supra-ventriculaire). (*Harpster NK. 1991*)

Les anti-arythmiques utilisés sont la Lidocaïne ou la Procaïnamide, la Quinidine et les β-bloquants comme le Propanolol en cas d'échec des molécules précédentes. (*Keene BW. 1996*)

# Autres thérapeutiques

Dés que des signes de CMD sont notables à l'auscultation (tachycardie, arythmie, bruits de galop, asynchronie du pouls fémoral etc.), à l'électrocardiographie, et à l'échographie (fraction de raccourcissement < 20%, dilatation cavitaire etc.), une thérapeutique doit être mise en place.

IECA, β-bloquants et Digoxine sont préconisés afin de contrecarrer les effets néfastes de la compensation du système cardiovasculaire. (*Keene BW. 1996*)

### 8.2.2. Doberman de catégorie 2

Les individus de ce groupe sont présentés pour des épisodes de faiblesse voire de syncope résultant de bradyarythmies et plus fréquemment de tachyarythmies. Il s'agit le plus souvent de tachycardie ventriculaire.

Après avoir éliminé toutes les causes non cardiaques possibles, il convient de faire un ECG ou mieux un monitoring Holter afin de capter un maximum d'épisodes d'arythmies. (*Harpster NK. 1991*)

### • Arythmies ventriculaires

Seules les tachycardies ventriculaires qui présentent un risque de fibrillation ventriculaire font l'objet d'un traitement. Sont concernées les ESV uniformes avec une fréquence cardiaque supérieure à 140 battements par minute, les ESV polymorphes et les ESV avec un court intervalle TR.

La Lidocaïne (et dans une moindre mesure la Procaïnamide), est utilisée dans ces cas, par voie intraveineuse en bolus de 1 à 2 mg/kg. Si ce n'est pas suffisant, la Lidocaïne peut être associée à un β-bloquant comme le Propanolol ou l'Esmolol par voie intraveineuse également.

Lorsque la fibrillation ventriculaire est présente, le seul traitement efficace est la défibrillation électrique. Si celle-ci est un succès, la Lidocaïne doit être administrée pour éviter une rechute suivie par du Mannitol et de la Dexaméthasone. (*Monnet E.* 1999)

#### Fibrillation atriale

Il existe deux manières de contrôler une fibrillation atriale :

- Restaurer et maintenir un rythme sinusal par un traitement électrique ou pharmacologique :

Le sulfate de Quinidine (IV ou IM) est le produit de choix pour la conversion de la fibrillation atriale en rythme sinusal. Elle peut être utilisée en association avec un inhibiteur des canaux calciques, un β-bloquant ou la Digoxine.

La conversion électrique transthoracique peut être utilisée seule ou en association avec des anti-arythmiques de classe IC ou III mais ses bénéfices en médecine humaine comme vétérinaire sont limités. (*Gelzer ARM., Kraus MS. 2004*)

- Contrôler la fréquence cardiaque et ventriculaire par des antiarythmiques :

Le premier choix de traitement est la Digoxine. Les effets de la Digoxine ne se font sentir que 3 à 5 jours après le début du traitement et ne peut constituer à elle seule un traitement d'urgence. (*Keene BW. 1996*) Lui est fréquemment associé un inhibiteur des canaux calciques comme le Diltiazem et un β-bloquant comme le Propanolol. Chez des chiens dont la tachycardie est réfractaire au traitement précédent, l'Amiodarone (anti-arythmique de classe III) ; bien que moins efficace, la

molécule a moins d'effet secondaire comme l'hypotension qui peut être fatale chez des patients critiques. (*Gelzer ARM., Kraus MS. 2004*)

### 8.2.3. Doberman de catégorie 3

Les chiens de catégorie 3 sont en insuffisance cardiaque avérée. Outre les arythmies, le traitement consiste à limiter l'avancée de l'insuffisance cardiaque ; régime hyposodée, vasodilatateurs, diurétiques, IECA. Les molécules inotropes positives doivent en revanche être utilisées avec beaucoup de précaution car pouvant entraîner d'importantes arythmies et on leur préfèrera parfois les β-bloquants. Cependant, le Pimobendane, molécule récemment mise sur le marché des médicaments vétérinaires en France, a fait ses preuves et est de plus en plus utilisée de façon systématique chez les Dobermans atteints par une CMD décompensée. (*Harpster NK. 1991*)

### 8.3. Pronostic

Le pronostic d'une cardiomyopathie dilatée chez le Doberman est souvent sombre.

### 8.3.1. Pronostic lors de la phase occulte

Le pronostic dépend beaucoup de la précocité du diagnostic et de la mise en place d'un traitement. Lorsque la FR est inférieure à 20%, les premiers signes d'insuffisance cardiaque apparaissent dans l'année qui suit, en revanche si elle est comprise entre 20 et 30%, la décompensation cardiaque a lieu entre 1 et 3 ans après l'échocardiographie.

Une mort brutale intervient dans 30 à 50% des cas chez le Doberman pendant la phase occulte de la maladie et souvent après une chute de plus de 25% de la FR. Les risques de mort soudaine sont associés avec :

- Une tachycardie ventriculaire soutenue
- Une insuffisance myocardique modérée à sévère
- Un ECG anormal
- Une ou plusieurs syncopes

Le taux de mort soudaine est beaucoup plus élevé chez le Doberman et le Boxer que chez les autres races sujettes également au CMD. (*Calvert CA. et al.* 1996, 11)

Il est montré que le jeune âge du patient au moment du diagnostic est un facteur de mauvais pronostic. (Sisson D. et al. 1999)

### 8.3.2. Pronostic d'une CMD décompensée

Le Doberman semble être la race dont le pronostic est le plus défavorable lorsque l'insuffisance cardiaque est avérée. (Calvert CA. et al. 1996, 11)

Une étude sur 66 Dobermans atteints de CMD décompensée dont 38% étaient traités aux IECA, a montré que 64 d'entre eux était décédé des suites de la maladie, dont 30 ont subi une euthanasie.

La mort est survenue brutalement pour 20% d'entre eux, entre 2 et 26 semaines après la décompensation cardiaque.

Le temps de survie moyen dans cette étude est de 9,7 semaines. Cinq des 66 chiens survivent 6 mois ou plus et seulement 2 ont survécu plus d'un an.

Cette étude a également montré que les individus présentant une fibrillation atriale ont un temps de survie plus faible, et ceux présentant une insuffisance cardiaque globale vivent moins longtemps que ceux présentant une insuffisance cardiaque gauche. (*Calvert CA. 1997. 12*)

Les signes de mauvais pronostic sont une persistance des muqueuses pâles, une hypothermie, une fatigue ininterrompue, une urémie, une hypotension et des bruits de galop.

Les patients survivants au premier épisode d'œdème aigu du poumon présente dans les mois qui suivent une exacerbation des signes d'insuffisance cardiaque et meurent en général au second épisode d'œdème. (*Calvert CA. 1986, 7*)

Le manque d'observance du traitement de la part des propriétaires du à un défaut d'explication par le clinicien, à la complexité du traitement et aux restrictions alimentaires imposées, peut être un facteur de mauvais pronostic. La bonne observance du traitement nécessite un respect mutuel, une confiance mutuelle et une bonne coopération des deux parties. (*Keene BW. 1996*)

### 8.3.3. Traitements et pronostic

Un traitement à base de Digoxine, diurétique et Enalapril donne une espérance de vie de 3 mois chez le Doberman, (6 mois chez d'autres races). Si les IECA ne sont pas utilisés, l'espérance de vie perd 1 mois. (*Calvert CA. et al. 1996, 11*)

La Digoxine, bien qu'améliorant la qualité de vie des patients n'a pas démontré d'effets positifs sur la survie de ceux-ci.

L'utilisation de Milrinone a démontré, dans une étude sur des êtres humains, qu'elle avait des effets néfastes sur la survie des patients et augmentait le taux de mortalité.

En revanche, les IECA et les β-bloquants, bien que ces derniers présentent un risque de détérioration de la fonction ventriculaire à court terme, sont les seuls à réellement avoir fait leur preuve en ce qui concerne la survie des patients. (*Calvert CA. 1991*)

Peu d'études ont montré le bénéfice d'une thérapie dés la phase asymptomatique de la CMD sur la survie des patients.

# **Conclusion**

Le Doberman est susceptible de développer deux formes de cardiomyopathie dilatée, la forme classique des chiens de grande race et la forme spécifique du Doberman, héréditaire. Celle-ci atteint préférentiellement les individus mâles d'âge moyen.

La maladie semble essentiellement héréditaire mais des cas de CMD du Doberman liés à une déficience en L-Carnitine ont été observés comme chez le Cocker.

Cliniquement, une syncope voire même une mort soudaine peut être la première et seule expression de la maladie, expression faisant suite à des troubles du rythme tels qu'une tachycardie ventriculaire. Les altérations perceptibles par l'examen histologique n'expliquent pas la mort brutale.

Cependant, la maladie étant un véritable fléau dans la race Doberman, le diagnostic précoce par dépistage systématique se démocratise et les chiens sont de plus en plus suivis avant que le moindre symptôme ne s'exprime.

Le traitement, en plus du traitement classique d'une insuffisance cardiaque, consiste à contrôler ces arythmies dont les conséquences sont souvent fatales. Cependant, le pronostic d'une CMD reste sombre malgré tout l'arsenal thérapeutique mis à la disposition du clinicien ; le traitement permet surtout d'améliorer la qualité de vie du patient, plutôt que d'augmenter son espérance de vie.

# **Bibliographie**

- 1- ABOTT JA. (2004) Beta-blockade in the management of systolic dysfunction, *Vet. Clin. Small Anim.* **34**. 1157-1170.
- 2- ALLWORTH MS. et al. (1995) Effect of enalapril in dogs with pacing-induced heart failure, *Am. Journ. Vet. Res.* **56(1)**. 85-95.
- 3- AMSALLEM E. et al. (2005) Phosphodiesterase III inhibitors for heart failure (Review), *The Cochrane Collaboration*.1-9.
- 4- BAUMANN G. et al. (1989) Cardiovascular profile of pimobendan and reversibility of catecholamine subsentivity in severe congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy, *Journ. of Cardiovascular Pharmacol.* **13**. 730-738.
- 5- BELANGER A., CARIOTO L. (2003) L'utilisation du pimobendane lors d'insuffisance cardiaque congestive chez le chien, *Le Méd. Vét. Du Québec.* **33(3)**. 126-127.
- 6- CALVERT CA. et al. (1982) Congestive cardiomyopathy in doberman pinshers dogs, *Journ. of the Am. Vet. Med. Ass.* **181(6)**. 598-602.
- 7- CALVERT CA. (1986) Dilated congestive cardiomyopathy in doberman pinshers, *Comp. On Cont. Educ. for the Pract. Vet.* **8(6)**. 417-430.
- 8- CALVERT CA., BROWN J. (1986) Use of M-mode echocardiography in the diagnosis of congestive cardiomyopathy in doberman pinshers, *Journ. of the Am. Vet. Med. Ass.* **189(3)**. 293-297.
- 9- CALVERT CA. (1991) Effect of medical therapy on survival of patients with dilated cardiomyopathy, *Vet. Clin. of North Am. : Small Anim. Pract.* **21(5)**. 919-928.
- 10- CALVERT CA. et al. (1996) Efficacy and toxicity of tocainide for the treatment of ventricular tachyarrhythmias in doberman pinshers with occult cardiomyopathy, *Journ. of Vet. Int. Med.* **10(4)**. 235-240.
- 11- CALVERT CA. et al. (1996) Bradycardia-associated episodic weakness, syncope, and aborted sudden death in cardiomyopathic doberman pinshers, *Journ. of Vet. Int. Med.* **10(2)**. 88-93.
- 12- CALVERT CA. et al. (1997) Clinical and pathologic findings in doberman pinshers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984-1991), *Journ. of the Am. Vet. Med. Ass.* **210(4)**. 505-511.
- 13- CALVERT CA. et al (1997) Signalment, survival and prognosis factors in doberman pinshers with end-stage cardiomyopathy, *Journ. of Vet. Int. Med.* **11(6)**. 323-326.

- 14- CALVERT CA. et al. (2000) Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of doberman pinshers, *Journ. of the Am. Vet. Med. Ass.* **216(1)**. 34-40.
- 15- CALVERT CA., JACOBS GJ. (2000) Heart rate variability in doberman pinshers with and without echocardiographic evidence dilated cardiomyopathy, *Am. Journ. Vet. Res.* **61(5)**. 506-511.
- 16- CALVERT CA. (2001) Canine cardiomyopathy *In : TILLEY LP., GOODWIN JK., editors. Manual of canine and feline cardiology, 3<sup>rd</sup> ed. 137-170.*
- 17- CALVERT CA., WALL M. (2001) Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy doberman pinshers with equivocal echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy, *Journal of the Am. Vet. Med. Ass.* **219(6)**. 782-784.
- 18- CHETBOUL V. (1993) Affections du myocarde. *Encyclopédie vétérinaire*, *Cardiologie 0800*. 1-12.
- 19- CHETBOUL V. et al. (1999)Technique d'obtention des images échographiques : position de l'animal et choix de la sonde en fonction de l'animal *In : Echocardiographie et écho-doppler du chien et du chat- atlas en couleur*, Paris : Masson. 9-10. 152p.
- 20- CHETBOUL V. et al. (1999) Examen échocardiographique normal : mode bidimensionnel, mode Temps-Mouvements et examen Doppler normal *In : Echocardiographie et écho-doppler du chien et du chat- atlas en couleur*, Paris : Masson. 23-58. 152p.
- 21- CHETBOUL V. et al. (1999) Affection myocardique : cardiomyopathie dilatée *In : Echocardiographie et écho-doppler du chien et du chat- atlas en couleur*, Paris : Masson. 112-114. 152p.
- 22- CHETBOUL V. et al (Jul-Aug. 2007) 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.* **21(4)**: 742-753.
- 23- CHETBOUL V. et al. (Jul-Aug. 2007) Assessment of regional systolic and diastolic myocardial function using tissue Doppler and strain imaging in dogs with dilated cardiomyopathy, *J. Vet. Intern Med.* **21(4)**: 719-730.
- 24- CHETBOUL V. et al. (Nov.2007) Radial strain and strain rate by two-dimensional speckle tracking echocardiography and the tissue velocity based technique in dogs, *J. Vet. Cardiol.* **9(2)**: 69-81.
- 25- COBB MA. (1992) Idiopathic dilated cardiomyopathy: advances in aetiology, pathogenesis and management, *Journ. of Small Anim. Pract.* **33**. 113-118.
- 26- DELISLE F. (1990) Chimiothérapie anti-cancéreuse, *Rec. Méd. Vét.* **11**. 1009-1023.

- 27- DUMAS S. (1994) *Traitement de l'insuffisance cardiaque du chien données actuelles*. Thèse Méd. Vét., Alfort ; n°96.
- 28- ERLEMEIER H. et al. (1991) Comparison of the hormonal and haemodynamic changes after long-term theramy with pimobendan or enalapril- a double blind randomized study, *European Heart Journal.* **12**. 889-899.
- 29- EVERETT RM. et al. (1999) Dilated cardiomyopathy of doberman pinshers: Retrospective histomorphologic evaluation of heart from 32 cases, *Vet. Pathol.* **36**. 221-227.
- 30- FOX PR. (1989) Myocardial diseases *In : ETTINGER SJ. Veterinary Internal Medecine*, *Section VIII.* **1**. 1097-1104.
- 31- FUJINO K et al. (1988) Sensitisation of dogs and guinea pig heart myofilaments to Ca<sup>2+</sup> activation and the inotropic effects of pimobendan (Vetmedin®): comparison with milrinone, *Circulation Res.* **63(5)**. 11-15.
- 32- GELZER ARM., KRAUS MS. (2004) Management of atrial fibrillation, *Vet. Clin. Small. Anim.* **34**. 1127-1144.
- 33- GILBERT SJ. et al. (2000) Alterations in the organisation, ultrastructure and biochemistry of the myocardial collagen matrix in doberman pinshers with dilated cardiomyopathy, *Res. in Vet. Science.* **69**. 267-274.
- 34- GOODING JF. et al (1985) Cardiomyopathie *In : HURST JW, Le Cœur.* Masson. 1871 p.
- 35- HARPSTER NK. (1991) Boxer cardiomyopathy: a review of the long-term benefits of antiarrhythmic therapy, *Vet. Clin. of North Am.: Small Anim. Pract.* **21(5)**. 989-1003.
- 36- HASENFUSS G. et al. (1989) Effects of Pimobendan on hemodynamics and myocardial energetics in patients with dilated cardiomyopathy: comparison with nitroprusside, *Journ. of Cardiovascular Pharmacol.* **14(2)**. 852-859.
- 37- HOLUBARSCH C. et al. (1989) Influence of the positive inotropic substance pimobendan on contractile economy of guinea pig papillary muscles, *Journ. of Cardiovascular Pharmacol.* **14(2)**. 845-851.
- 38- JUSTUS C. et al (1998) Clinical efficacy and tolerance of pimobendan (Vetmedin®) over the range of 0,2-0,6 mg/kg/day in dogs with congestive heart failure (CHF), *Internal Rep.* 4-5.
- 39- KEENE BW. (1991) L-carnitine supplementation in the therapy of canine dilated cardiomyopathy, *Vet. Clin. of North Am.: Small Anim. Pract.* **21(5)**. 1005-1009.
- 40- KEENE BW. (1996) Management of canine dilated cardiomyopathy, *Canine practice*. **21(1)**. 27-31.

- 41- KITTLESON MD., KIENLE RD. (1998) Primary myocardial disease leading to chronic myocardial failure (dilated cardiomyopathy and related diseases), *In : Small Animal Cardiovascular Medecin.* 319-449.
- 42- KLEEMANN R et al. (1998) Clinical efficacy of Vetmedin® in comparison to digoxin for the treatment of congestive heart failure in dogs *In*: 4<sup>th</sup> European FECAVA SCIVAC Congress, Bologna, Italy, 21<sup>st</sup> june 1998. 7-9.
- 43- KOCH J. et al. (1995) Dilated cardiomyopathy in dogs, *Europ. Journ. of Comp. Anim. Pract.* **5(1)**. 77-88.
- 44- LAMENTA-GINHOUX I. (1994) Contribution à l'étude des cardiomyopathies dilatées du chien. Thèse Méd. Vét., Lyon; n°27.
- 45- LESUEUR S. (1991) Cardiomyopathie dilatée, *L'action vétérinaire*. **1154**. 19-22.
- 46- LOMBARD CW. (1984) Echocardiographic and clinical signs of canine dilated cardiomyopathy, *Journ. of Small Anim. Pract.* **25**. 59-70.
- 47- LUIS FUENTES V. et al. (2002) A double-blind, randomized, placebo-controlled study of Pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy, *J. Vet. Intern Med.*; **16**. 255-261
- 48- LUIS FUENTES V. (2004) Use of pimobendan in the management of heart failure, *Vet. Clin. Small Anim.* **34**. 1145-1155.
- 49- MARWICK TH. (2006) Measurements of strain and strain rate by echocardiography, *J. of the Am. College of Cardiol.* **47(7)**. 1313-1327.
- 50- MONIER C. (2001) Les cardiomyopathies du Boxer. Thèse Méd. Vét., Alfort ; n°40.
- 51- MONNET E. (1999) Conduite à tenir devant une insuffisance cardiaque aiguë par trouble du rythme, *Le Point Vét.* **30(200)**. 373-377.
- 52- MUIR WW. (1991) Antiarrhythmic drugs: treatment of cardiac arrhythmias, *Vet. Clin. Noth Am.: Small Anim. Pract.* **21(5)**. 957-987.
- 53- O'GRADY MR., O'SULLIVAN ML. (2004) Dilated cardiomyopathy: an update, *Vet. Clin. Small Anim.* **34**. 1187-1207.
- 54- PERRONNE SV, KAPLINSKY EJ. (2005) Calcium sensitizer agents: A new class of inotropic agents in the treatment of decompensated heart failure, *International Journal of Cardiology.* **103(3)**. 248-255.
- 55- POUCHELON JL. (1994) *Cardiologie*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Pathologie des Equidés et Carnivores. 35p.

- 56- RENARD M et al. (1989) Pimobendan in chronic heart failure: short term and one month effects of a new inotropic vasodilating agent, *Chest.* **83(6)**. 1159-1164.
- 57- RICHARDSON P. et al. (1996) Report of 1995 World Heatlh Organization International Society and Federation of Cardiolgy Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies, *Circulation*. **93**. 841-842.
- 58- SANTANER G. (2003) Parmi les autre molécules, le pimobendane a peu d'ennemis et beaucoup d'amis, dont les IEC et la digoxine *In : Table ronde autour du Pimobendane par la Semaine Vétérinaire*. Maisons-Alfort, France. 6-7.
- 59- SISSON D. et al. (1999) Myocardial diseases of dogs, *In*: FOX PR. et al. *Textbook of canine and feline cardiology*. 2<sup>nd</sup> ed. 581-601.
- 60- TIDHOLM A., JÖNSSON L. (1997) A retrospective study of Canine Dilated Cardiomyopathy (189 cases), *Journ. of the Am. Anim. Hosp. Ass.* **33**. 544-550.
- 61- TISSIER R. et al. (2005) Augmentation de la régurgitation valvulaire mitrale et hypertrophie myocardique chez deux chiens ayant reçu un traitement à long terme à base de pimobendane, *Cardiovascular Toxicology*. **5(1)**. 43-51
- 62- VAN VLEET JF. et al. (1981) Pathologic alterations in congestive cardiomyopathy of dogs, *Am. Journ. of Vet. Res.* **42(3)**. 416-424.

# LA CARDIOMYOPATHIE DILATÉE DU DOBERMAN

**NOM**: ANDRÉ **Prénom**: France

## **RÉSUMÉ:**

Le chien de race Doberman est le chien le plus prédisposé aux cardiomyopathies dilatées (CMD). Il est susceptible de développer deux formes de CMD; la forme classique des chiens de grande race et la forme de type « Doberman » spécifique à la race et très probablement d'origine héréditaire.

Le Doberman atteint de CMD est particulièrement sujet aux arythmies et notamment aux tachycardies ventriculaires, à l'origine de syncopes et même parfois d'une mort soudaine et inattendue. Les moyens diagnostiques ont énormément évolué ces dernières années et l'échocardiographie, dans ses différents modes, est désormais l'examen de choix pour diagnostiquer une CMD.

La thérapeutique de cette maladie dans la race Doberman agit sur deux tableaux :

- Diminuer les troubles du rythme et les conséquences de ceux-ci
- Reculer le moment d'apparition de l'insuffisance cardiaque.

Cependant, malgré tout l'arsenal thérapeutique mis à la disposition du clinicien, le pronostic de la maladie est sombre.

<u>Mots clés</u>: Carnivore- Chien- Doberman- Maladie héréditaire- Cardiomyopathie-Cardiomyopathie dilatée (CMD)- Insuffisance cardiaque- Arythmie

**Jury**: Président : Pr

Directeur : Pr Pouchelon Assesseur : Pr Crespeau

### Adresse de l'auteur :

Mlle France ANDRÉ 12, impasse Canart 75012 PARIS

### CARDIOMYOPATHY IN DOBERMAN PINSHER DOG

**SURNAME**: ANDRÉ **Given name:** France

### **SUMMARY:**

The Doberman Pinscher is the most prone dog to the dilated cardiomyopathies (DCM). It can develop two forms of DCM; the classic form of giant breed's dogs and the « Doberman Pinscher» form, specific to the breed and which is probably hereditary.

The Doberman Pinscher dog which suffers from DCM is especially prone to arrhythmias and particularly ventricular tachycardia, which is at the origin of syncope and even sudden death.

The diagnosis methods has evolved a lot these last years and the echocardiography is now the most chosen exam to diagnose a DCM.

The therapy of this disease in the breed Doberman Pinscher consists of :

- Decrease the arrhythmias and their consequences
- Maintain the heart failure under control

In spite of all the treatments that are at the clinician's disposition, the prognosis of the disease is bad.

<u>Key-words:</u> Small animal- Doberman Pinsher dog- Hereditary disease-Cardiomyopathy- Dilated cardiomyopathy (DCM)- Congestive heart failure- Arrythmia

Jury: President: Pr

Director: Pr Pouchelon Assessor: Pr Crespeau

### **Author's adress:**

Miss France ANDRÉ 12, Impasse Canart 75012 PARIS FRANCE