



HAL
open science

Évaluation échocardiographique des effets cardiovasculaires de la dexmédétomidine et de l'acépromazine chez des chiens sains et des chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative mitrale de stade B1 ACVIM (Etude préliminaire)

Carla Shani Avigo

► **To cite this version:**

Carla Shani Avigo. Évaluation échocardiographique des effets cardiovasculaires de la dexmédétomidine et de l'acépromazine chez des chiens sains et des chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative mitrale de stade B1 ACVIM (Etude préliminaire). Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03978639

HAL Id: dumas-03978639

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03978639v1>

Submitted on 8 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2022

**ÉVALUATION ÉCHOCARDIOGRAPHIQUE DES EFFETS
CARDIOVASCULAIRES DE L'ACÉPROMAZINE ET DE LA
DEXMÉDÉTOMIDINE CHEZ DES CHIENS SAINS ET DES
CHIENS ATTEINTS DE MALADIE VALVULAIRE
DÉGÉNÉRATIVE MITRALE DE STADE B1 ACVIM (ÉTUDE
PRÉLIMINAIRE)**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 24 octobre 2022

par

Carla Shani, Antonia, Mady AVIGO

sous la direction de

Valérie CHETBOUL

JURY

Président du jury :	M. Renaud TISSIER	Professeur à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Valérie CHETBOUL	Professeur à l'EnvA
Examineur :	M. Patrick VERWAERDE	Professeur à l'EnvA
Membre invité :	M. Vittorio SAPONARO	Praticien Hospitalier à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version du 8 février 2022

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigé	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loic	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneq	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambroun	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Mauffré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mtimet	Narjés	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespoulhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Béangère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, Monsieur Renaud Tissier, Professeur de Pharmacologie et de Toxicologie à l'EnvA,

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Mes sincères et respectueux remerciements.

À Madame Valérie Chetboul, Chef de l'Unité de Cardiologie et Professeur à l'EnvA,

Pour avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse, pour votre bienveillance, votre patience, votre aide indispensable et votre passion pour la cardiologie. Mes sincères et respectueux remerciements.

À Monsieur Patrick Verwaerde, Chef de l'Unité d'Anesthésie, Réanimation, Urgences et Soins intensifs et Professeur à l'EnvA,

Pour avoir contribué à la réalisation de ce travail de thèse en collaboration avec le service de cardiologie. Mes sincères et respectueux remerciements.

À Monsieur Vittorio Saponaro, Praticien Hospitalier en cardiologie à l'EnvA,

Pour votre investissement dans ce travail, pour votre bienveillance, votre disponibilité et votre aide. Mes sincères et respectueux remerciements.

À toute l'équipe de l'Unité de Cardiologie d'Alfort,

Mes remerciements pour votre accueil et votre aide pendant ces différentes années à l'école.

Table des matières

Liste des figures	3
Liste des tableaux.....	5
Liste des abréviations	7
Introduction	9
Première partie : étude bibliographique	11
1. La maladie valvulaire dégénérative mitrale	11
A. Définition et présentation de la maladie	11
a. Anatomie et histologie de l'appareil valvulaire mitral normal	11
b. Présentation lésionnelle	13
B. Épidémiologie et étiologie.....	15
a. Épidémiologie	15
b. Étiologie.....	16
C. Caractéristiques et conséquences physiopathologiques.....	17
a. Évolution de la maladie et conséquences physiopathologiques	18
b. Mécanismes neuro-hormonaux compensateurs	19
D. Diagnostic.....	21
a. Présentation clinique	21
b. Radiographie thoracique	23
c. Examen échocardiographique et Doppler	25
d. Échocardiographie avancée	30
e. Électrocardiographie.....	34
E. Pronostic.....	34
a. Facteurs pronostiques généraux	34
b. Hypertension artérielle pulmonaire.....	34
c. Peptides natriurétiques	34
d. Classification de l'American College of Veterinary Internal Medicine	35
e. Classification échocardiographique	36
2. La prémédication anesthésique.....	37
A. Agents de prémédication.....	37
B. Mécanismes d'action des agents de prémédication.....	38
a. Acépromazine.....	38
b. Dexmédétomidine.....	38
C. Prémédication des chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative mitrale	40
a. Objectifs hémodynamiques de la prémédication chez un chien atteint de MVDM de stade B1	40
b. Conséquences hémodynamiques de l'acépromazine et de la dexmédétomidine connues chez les chiens sains	41
Deuxième partie : étude expérimentale	43
1. Introduction.....	43
2. Matériels et méthodes	44
A. Population cible et source	44
B. Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude 1	44
C. Protocole expérimental de l'étude 1	45
D. Mode de recueil des données	45
a. Caractéristiques épidémiologiques, anamnestiques et cliniques	45
b. Examen échocardiographique.....	45
c. Autres examens complémentaires et mesures	46
d. Analyse statistique.....	48
3. Résultats de l'étude 1	48
a. Animaux.....	48

b. Score de sédation et pose de cathéter	49
c. Pression artérielle, fréquence et rythme cardiaques	49
d. Échocardiographie conventionnelle.....	50
e. Échocardiographie avancée	53
4. Discussion sur l'étude 1 (chiens indemnes de MVDM)	55
A. Comparaison des résultats de l'étude à ceux issus de la littérature vétérinaire.....	55
a. Après administration d'acépromazine	56
b. Après administration de dexmédétomidine	57
B. Utilisation des méthodes échocardiographiques avancées.....	57
C. Limites et perspectives de l'étude	58
Conclusion	59
Liste des références bibliographiques	61

Liste des figures

Figure 1 : Aspect normal de l'appareil valvulaire mitral en vue dorso-latérale chez un chien croisé âgé de deux ans et indemne de maladie valvulaire dégénérative mitrale (Fox, 2012).....	12
Figure 2 : Coupe sagittale de l'atrium et du ventricule gauches d'un chien âgé de huit mois présentant une valve mitrale et un appareil sous-valvulaire normaux (Fox, 2012)	12
Figure 3 : Photographie microscopique du tiers proximal du feuillet postérieur mitral chez un chien Berger allemand âgé de trois ans et indemne de maladie valvulaire dégénérative mitrale (Fox, 2012).....	13
Figure 4 : Conformation intérieure d'un cœur de chien (Barone, 2011)	13
Figure 5 : Comparaison morphologique entre une valve mitrale chez un chien âgé de trois ans indemne de maladie valvulaire dégénérative mitrale et un chien âgé de huit ans atteint de maladie valvulaire dégénérative mitrale (Aupperle et Disatian, 2012)	14
Figure 6 : Photographie du feuillet valvulaire mitral antérieur chez un chien de race Cavalier King Charles atteint de maladie valvulaire dégénérative mitrale (Borgarelli et Buchanan, 2012)	15
Figure 7 : Comparaison histologique de valves mitrales normale ou présentant une dégénérescence myxoïde, vues en photographie microscopiques (Aupperle et Disatian, 2012) ...	15
Figure 8 : Répartition des grades de maladie valvulaire dégénérative mitrale en fonction de classes d'âge, selon la classification de Whitney (Borgarelli et Buchanan, 2012)	16
Figure 9 : Représentation schématique de l'implication du système rénine – angiotensine – aldostérone lors de maladie valvulaire dégénérative mitrale (d'après Ames <i>et al.</i> , 2019).....	20
Figure 10 : Topographie du cœur et localisation du souffle systolique apexien gauche chez un chien (Barone, 2011)	21
Figure 11 : Radiographies thoraciques de profil chez un chien atteint de maladie valvulaire dégénérative mitrale, avant et après traitement chirurgical de la valve mitrale (Uechi, 2012)	23
Figure 12 : Radiographies thoraciques de profil chez des chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative mitrale illustrant les méthodes de mesure des tailles du cœur et de l'atrium gauche (Vezzosi <i>et al.</i> , 2020 ; Vezzosi <i>et al.</i> , 2021).....	24
Figure 13 : Signes échocardiographiques directs de lésions valvulaires chez trois chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative mitrale (Chetboul et Tissier, 2012)	26
Figure 14 : Évaluation de la taille de l'atrium gauche selon des échocardiogrammes bidimensionnels obtenus en coupe petit axe transaortique par voie parasternale droite en fin de diastole chez deux chiens présentant une maladie valvulaire dégénérative mitrale de gravités différentes (Chetboul et Tissier, 2012).....	28
Figure 15 : Les trois modes du <i>Tissue Doppler Imaging</i> (Chetboul, 2010)	31

Figure 16 : Exemple d'analyse du mouvement radial de la paroi libre du ventricule gauche par <i>Tissue Doppler Imaging</i> en mode bidimensionnel couleur chez un chien sain à partir de la coupe petit axe transventriculaire, obtenue par voie parasternale droite (Chetboul, 2010)	32
Figure 17 : Exemple d'analyse par <i>Speckle Tracking Echocardiography</i> du <i>strain</i> longitudinal du ventricule gauche à partir d'une coupe apicale grand axe quatre cavités obtenue par voie parasternale gauche chez un chien sain (Chetboul <i>et al.</i> , 2016).....	33
Figure 18 : Représentations graphiques des résultats de l'examen clinique des chiens indemnes de maladie valvulaire dégénérative mitrale avant et après sédation (Fernández-Parra <i>et al.</i> , 2021)	50
Figure 19 : Représentations graphiques des mesures échocardiographiques dérivées des modes temps-mouvement et bidimensionnel chez des chiens indemnes de maladie valvulaire dégénérative mitrale avant et après sédation (Fernández-Parra <i>et al.</i> , 2021)	52
Figure 20 : Représentations graphiques des volumes ventriculaires gauches évalués par échocardiographie (méthode des disques de Simpson biplan modifiée) chez des chiens indemnes de maladie valvulaire dégénérative mitrale avant et après sédation (Fernández-Parra <i>et al.</i> , 2021)	53
Figure 21 : Représentations graphiques de l'évaluation échocardiographique avancée chez des chiens indemnes de maladie valvulaire dégénérative mitrale avant et après sédation (Fernández-Parra <i>et al.</i> , 2021)	55

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des souffles selon leurs caractéristiques à l'auscultation (Hägström <i>et al.</i> , 1995 ; Ljungvall <i>et al.</i> , 2009).....	22
Tableau 2 : Synthèse de la classification <i>American College of Veterinary Internal Medicine</i> de la maladie valvulaire dégénérative mitrale (d'après Keene <i>et al.</i> , 2019).....	36
Tableau 3 : Classification échographique de la maladie valvulaire dégénérative mitrale chez le chien, proposée par l'Unité de Cardiologie d'Alfort (Chetboul <i>et al.</i> , 2004).....	37
Tableau 4 : Familles des agents de prémédication anesthésique (Pypendop, 2007 ; Petruccione <i>et al.</i> , 2021).....	37
Tableau 5 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude des chiens indemnes de maladie valvulaire dégénérative mitrale.....	44
Tableau 6 : Évaluation du degré de sédation (d'après Grint <i>et al.</i> , 2010).....	47
Tableau 7 : Caractéristiques épidémiologiques des chiens inclus dans l'étude 1.....	49
Tableau 8 : Résultats de l'examen clinique des chiens indemnes de maladie valvulaire dégénérative mitrale avant et après sédation (Fernández-Parra <i>et al.</i> , 2021).....	50
Tableau 9 : Résultats des mesures échocardiographiques dérivées des modes temps-mouvement, bidimensionnel et Doppler chez des chiens indemnes de maladie valvulaire dégénérative mitrale avant et après sédation (Fernández-Parra <i>et al.</i> , 2021).....	51
Tableau 10 : Résultats de l'évaluation échocardiographique avancée de la fonction systolique chez des chiens indemnes de maladie valvulaire dégénérative mitrale avant et après sédation (Fernández-Parra <i>et al.</i> , 2021).....	54

Liste des abréviations

5HT	5-hydroxytryptamine (sérotonine)
ACVIM	<i>American College of Veterinary Internal Medicine</i>
AG	Atrium gauche
AG / Ao	Diamètre de l'atrium gauche / Diamètre de l'aorte
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
ATI	Angiotensine de type I
ATII	Angiotensine de type II
Bpm	Battements par minute
ComERC	Comité d'Éthique en Recherche Clinique
ChuvA-AC	Centre hospitalier universitaire vétérinaire d'Alfort des animaux de compagnie
CKC	Cavalier King Charles
DC	Débit cardiaque
DCI	Débit cardiaque indexé à la surface corporelle
DIVG	Diamètre interne du ventricule gauche
DIVGd	Diamètre interne du ventricule gauche en fin de diastole
DIVGs	Diamètre interne du ventricule gauche en fin de systole
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
ECG	Électrocardiogramme
ENDO	Vitesse systolique radiale dans la région endocardique de la paroi libre du ventricule gauche
EnvA	École nationale vétérinaire d'Alfort
EPI	Vitesse systolique radiale dans la région épicaudique de la paroi libre du ventricule gauche
FC	Fréquence cardiaque
FR	Fraction de raccourcissement
FREG	Fraction de régurgitation mitrale

HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IC	Insuffisance cardiaque
ICC	Insuffisance cardiaque congestive
MVDM	Maladie valvulaire dégénérative mitrale
NT-pro BNP	<i>N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide</i>
PA	Pression artérielle systémique
PAG	Pression atriale gauche
PAP	Pression artérielle pulmonaire
PAS	Pression artérielle systémique systolique
PVG	Pression ventriculaire gauche
SGVG	<i>Strain / Déformation globale du ventricule gauche</i>
SNS	Système nerveux sympathique
SRAA	Système rénine – angiotensine – aldostérone
SSAG	Souffle systolique apexien gauche
St	<i>Strain</i>
SR	<i>Strain Rate</i>
STE	<i>Speckle Tracking Echocardiography</i>
TDI	<i>Tissue Doppler Imaging</i>
TDIPL	Vitesse systolique longitudinale de l'anneau valvulaire mitral latéral
TDIS	Vitesse systolique longitudinale de l'anneau valvulaire mitral septal
UCA	Unité de Cardiologie d'Alfort
VES	Volume d'éjection systolique
VESI	Volume d'éjection systolique indexé à la surface corporelle
VG	Ventricule gauche
VoIVGtd	Volume télédiastolique indexé à la surface corporelle
VoIVGts	Volume télésystolique indexé à la surface corporelle

Introduction

La maladie valvulaire dégénérative mitrale (MVDM) est la cardiopathie acquise la plus fréquente du chien, représentant 75 à 80 % de l'ensemble des cardiopathies canines (Buchanan, 1977 ; Borgarelli *et al.*, 2008 ; Keene *et al.*, 2019). Elle se définit comme une affection dégénérative chronique de l'appareil valvulaire mitral ayant pour conséquence une insuffisance de coaptation des valves concernées entraînant une régurgitation systolique de sang du ventricule gauche (VG) vers l'atrium gauche (AG) et pouvant à terme se compliquer de l'apparition d'une insuffisance cardiaque (IC).

Selon la classification de l'*American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)* (Keene *et al.*, 2019), le stade B inclut les chiens atteints de MVDM sans insuffisance cardiaque congestive (ICC) présente ou passée. Ce stade est subdivisé en sous-stades B1 et B2. Le stade B1 correspond aux chiens n'ayant jamais fait l'objet d'un épisode d'ICC et pour lesquels la cavité ventriculaire gauche n'est pas dilatée (l'AG pouvant être de taille normale à augmentée). Le stade B2 regroupe les chiens indemnes d'ICC mais présentant un remodelage cardiaque important caractérisé par une dilatation bicavitaire gauche et pouvant bénéficier de la mise en place d'un traitement médical (Keene *et al.*, 2019).

Les chiens atteints de MVDM de stade B1 sont couramment référés pour de simples prises en charge chirurgicales ou investigations à visée diagnostique nécessitant la mise en place d'une prémédication ou d'une anesthésie générale. La prémédication, communément appelée « sédation », correspond à l'administration d'agents pharmacologiques avant la phase d'induction de l'anesthésie. Elle constitue une étape cruciale lors de gestion anesthésique, nécessitant une approche minutieuse dans le choix du protocole et des molécules utilisées, surtout lors de cardiopathie. Chez le chien, les molécules anesthésiques les plus employées pour la prémédication appartiennent à la famille des agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques, aussi appelés sédatifs analgésiques ou α_2 -agonistes (telles que la dexmédétomidine et la médétomidine), et celle des phénothiazines (comme l'acépromazine), souvent en association avec des opioïdes (Smith *et al.*, 2001 ; Slingsby *et al.*, 2010 ; Chabot-Doré *et al.*, 2015). Cependant, l'acépromazine et la dexmédétomidine possèdent des actions primaires différentes sur la vascularisation artérielle périphérique (vasoconstriction pour les α_2 -agonistes et vasodilatation pour l'acépromazine), ce qui conférerait des effets cardiovasculaires contraires sur la fonction myocardique systolique (Monteiro *et al.*, 2007 ; Keating *et al.*, 2016). Ainsi, l'utilisation de ces sédatifs est souvent restreinte et étudier expérimentalement les effets cardiovasculaires de ces derniers sur des chiens indemnes de MVDM puis sur des chiens atteints de MVDM constitue un intérêt majeur.

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre d'une étude expérimentale prospective, randomisée, en double aveugle, encore en cours, ayant eu pour objectifs principaux :

- 1) D'explorer les effets de deux agents de prémédication anesthésique, l'acépromazine et la dexmédétomidine, chez des chiens sains (indemnes de MVDM) et des chiens atteints de MVDM de stade B1 par méthode non invasive (échocardiographie) ;

- 2) De comparer l'influence des deux sédatifs sur la fonction systolique chez des chiens sains et des chiens atteints de MVDM de stade B1 qui présentent une condition hémodynamique différente (notamment par l'activation de mécanismes neuro-hormonaux compensateurs) par échocardiographie conventionnelle et avancée. À cet effet, est prévu le recrutement d'une population de 20 chiens sains et de 20 chiens atteints de MVDM de stade B1 « avancé » selon la classification ACVIM de 2019 ayant reçu aléatoirement une sédation avec de l'acépromazine ou de la dexmédétomidine.

La première partie de ce travail sera bibliographique et consistera en une synthèse des connaissances actuelles sur la MVDM chez le chien ainsi qu'une présentation de la prémédication anesthésique avec les mécanismes d'action des sédatifs employés. La seconde partie sera expérimentale et présentera les résultats préliminaires de cette étude prospective, à savoir l'analyse de la fonction systolique par échocardiographie conventionnelle et avancée d'une population de 20 chiens sains (indemnes de MVDM), inclus dans l'étude entre mars 2019 et juillet 2020 et ayant reçu aléatoirement une sédation avec de l'acépromazine ou de la dexmédétomidine.

Première partie : étude bibliographique

Dans une première partie, seront présentées les connaissances actuelles sur la maladie valvulaire dégénérative mitrale (MVDM), incluant ses caractéristiques épidémiologiques, étiologiques, cliniques et lésionnelles ainsi que les paramètres étudiés à l'examen échographique cardiaque chez des chiens à risque de développer une MVDM.

La seconde partie sera consacrée aux différentes molécules communément employées lors de prémédication anesthésique et leurs mécanismes d'action, avec une attention plus particulière pour l'acépromazine et la dexmédétomidine.

1. La maladie valvulaire dégénérative mitrale

A. Définition et présentation de la maladie

La MVDM est la cardiopathie acquise la plus représentée chez les chiens d'âge moyen et de petit à moyen format (Keene *et al.*, 2019). Cette maladie se définit comme une affection dégénérative chronique de l'appareil valvulaire mitral ayant pour conséquence une insuffisance de coaptation des valves concernées entraînant une régurgitation systolique de sang du VG vers l'AG et pouvant à terme se compliquer de l'apparition d'une IC.

a. Anatomie et histologie de l'appareil valvulaire mitral normal

L'appareil valvulaire mitral est constitué de plusieurs éléments : un anneau mitral, une valve mitrale composée de deux feuillets valvulaires mitraux (antérieur et postérieur) et un appareil sous-valvulaire composé de cordages tendineux (*chordae tendineae*) et de muscles papillaires.

L'anneau mitral est un anneau fibreux (*annulus fibrosus*) sur lequel viennent se fixer les deux feuillets valvulaires mitraux. Les cordages tendineux primaires et secondaires de l'appareil sous-valvulaire sont constitués de tissus élastiques émergeant du sommet des muscles papillaires et s'attachant aux feuillets mitraux. Les cordages primaires s'insèrent sur le bord libre des feuillets mitraux, tandis que les cordages secondaires s'insèrent sur la face ventriculaire de ces derniers (Fox, 2012). Les cordages tendineux tertiaires, rares chez le chien, émergent de la paroi du septum interventriculaire et s'insèrent sur la face ventriculaire des feuillets mitraux ou à la jonction des feuillets avec l'anneau mitral. L'ensemble des éléments constitutifs de l'appareil valvulaire mitral est présenté ci-après (**Figures 1 et 2** ; Fox, 2012).

Figure 1 : Aspect normal de l'appareil valvulaire mitral en vue dorso-latérale chez un chien croisé âgé de deux ans et indemne de maladie valvulaire dégénérative mitrale (Fox, 2012)

Les feuillets valvulaires mitraux sont attachés au tissu myocardique dans sa partie supérieure ainsi qu'à un muscle papillaire, par l'intermédiaire des cordages tendineux. Les cordages tendineux primaires (petites flèches verticales) s'insèrent sur les bords libres des feuillets valvulaires mitraux, tandis que les cordages tendineux secondaires (large flèche) se prolongent au-delà du bord libre pour s'insérer sur la surface ventriculaire des feuillets. Les feuillets apparaissent comme des structures fines, translucides et à bords plats. P : muscle papillaire. L'échelle est millimétrique.

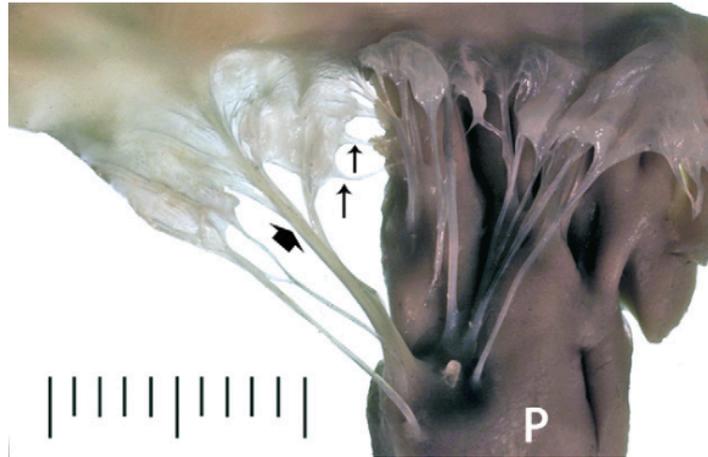
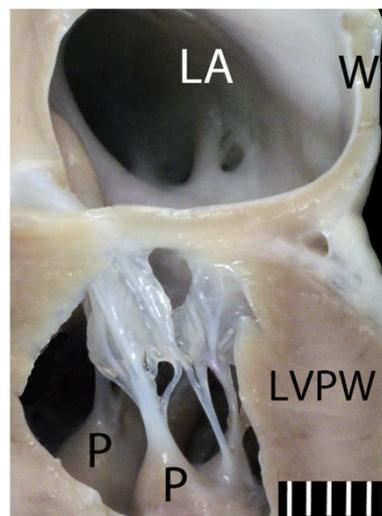


Figure 2 : Coupe sagittale de l'atrium et du ventricule gauches d'un chien âgé de huit mois présentant une valve mitrale et un appareil sous-valvulaire normaux (Fox, 2012)

Le myocarde (atrial et ventriculaire) a été disséqué afin de laisser apparaître les structures soutenant les feuillets valvulaires mitraux. Ces derniers s'attachent à la jonction du myocarde atrial et du myocarde ventriculaire (constituant l'anneau mitral) et sont fins et translucides. Les cordages tendineux sont lisses et symétriques. LA : atrium gauche ; W : paroi postérieure de l'atrium gauche ; LVPW : paroi postérieure du ventricule gauche ; P : muscle papillaire. L'échelle est millimétrique.

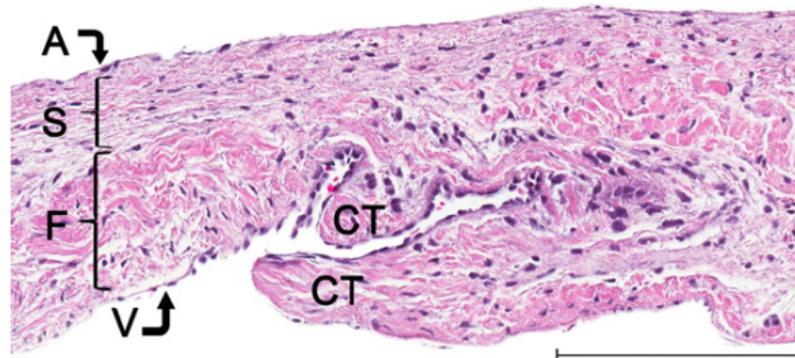


La valve mitrale est constituée histologiquement de quatre couches : *atrialis* (endocarde atrial), *ventricularis* (endocarde ventriculaire), *fibrosa* et *spongiosa* (**Figure 3**). Les couches les plus externes, *atrialis* et *ventricularis*, correspondent à des fines couches de cellules endothéliales reposant sur un tissu composé de fibres de collagène, fibres élastiques et fibroblastes. La portion interne de la valve est divisée en deux parties : la moitié inférieure adjacente au *ventricularis* correspond à la *fibrosa* et la moitié supérieure située juste sous l'*atrialis* correspond à la

spongiosa. La *fibrosa* comprend une couche dense de fibres de collagène organisées en continuité avec l'*annulus fibrosus* proximatement et avec le noyau central des cordages tendineux distalement, tandis que la *spongiosa* est composée d'une matrice riche en glycosaminoglycanes et protéoglycanes (Fox, 2012).

Figure 3 : Photographie microscopique du tiers proximal du feuillet postérieur mitral chez un chien Berger allemand âgé de trois ans et indemne de maladie valvulaire dégénérative mitrale (Fox, 2012)

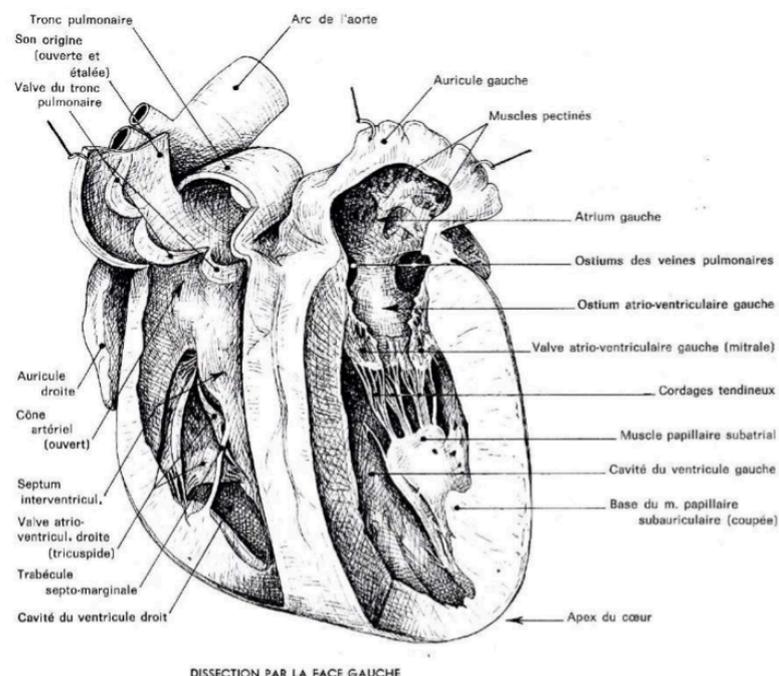
La valve mitrale est constituée de quatre couches. A : atrialis ; CT : cordage tendineux ; S : spongiosa ; F : fibrosa ; V : ventricularis. Coloration hématoxyline-éosine. La barre d'échelle mesure 200 µm.



b. Présentation lésionnelle

La MVDM affecte principalement l'appareil valvulaire mitral et plus particulièrement un de ces éléments, la valve atrio-ventriculaire gauche communément appelée valve mitrale (Figure 4 ; Barone, 2011). Cette valve correspond à la valve cardiaque séparant l'AG du VG. La MVDM peut également affecter de manière moins fréquente la valve atrio-ventriculaire droite (ou valve tricuspide) et très rarement les valves artérielles (Buchanan, 1977 ; Borgarelli et Buchanan, 2012).

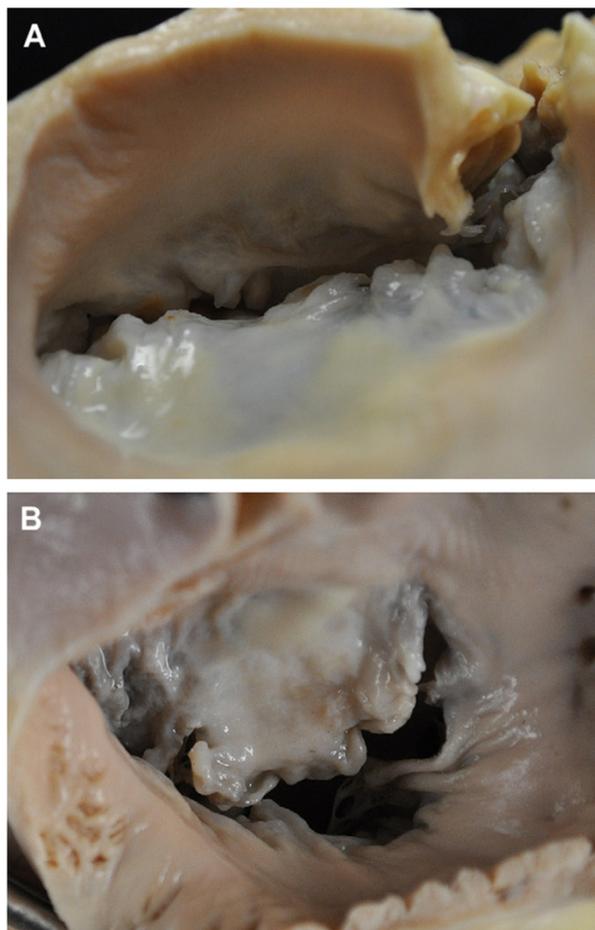
Figure 4 : Conformation intérieure d'un cœur de chien (Barone, 2011)



Les lésions macroscopiques de la MVDM chez le chien se caractérisent par un épaissement et une augmentation de la longueur des feuillets mitraux et des cordages tendineux (**Figure 5** ; Aupperle et Disatian, 2012). Ces lésions varient d'un discret épaissement focal au niveau de la zone de contact des feuillets mitraux à de grandes zones d'épaississement nodulaire à surface lisse sur la partie distale de tous les feuillets, associés à un épaissement des cordages (Borgarelli et Buchanan, 2012). L'augmentation du nombre et du volume des nodules a pour conséquence un défaut de coaptation systolique (défaut de fermeture des feuillets mitraux lors de l'éjection ventriculaire). Ce défaut de coaptation est à l'origine d'un reflux systolique de sang du VG vers l'AG et est appelé insuffisance mitrale. Dans les cas graves, l'épaississement s'étend aux segments proximaux des cordages tendineux primaires, ce qui peut alors engendrer leur rupture (**Figure 6** ; Borgarelli et Buchanan, 2012).

Figure 5 : Comparaison morphologique entre une valve mitrale chez un chien âgé de trois ans indemne de maladie valvulaire dégénérative mitrale et un chien âgé de huit ans atteint de maladie valvulaire dégénérative mitrale (Aupperle et Disatian, 2012)

Pour la valve mitrale du chien indemne de maladie valvulaire dégénérative mitrale (A), les feuillets valvulaires mitraux sont fins et réguliers et les cordages tendineux sont uniformes. Pour la valve mitrale du chien atteint de maladie valvulaire dégénérative mitrale (B), les feuillets sont épaissis, de couleur blanchâtre et déformés avec des bords libres enroulés vers le haut.



Avec la progression de la maladie, l'insuffisance mitrale entraîne un remodelage cardiaque, se traduisant d'abord par une dilatation atriale gauche, puis une dilatation ventriculaire gauche et enfin une dilatation de l'anneau mitral (Dillon *et al.*, 2012).

Figure 6 : Photographie du feuillet valvulaire mitral antérieur chez un chien de race Cavalier King Charles atteint de maladie valvulaire dégénérative mitrale (Borgarelli et Buchanan, 2012)

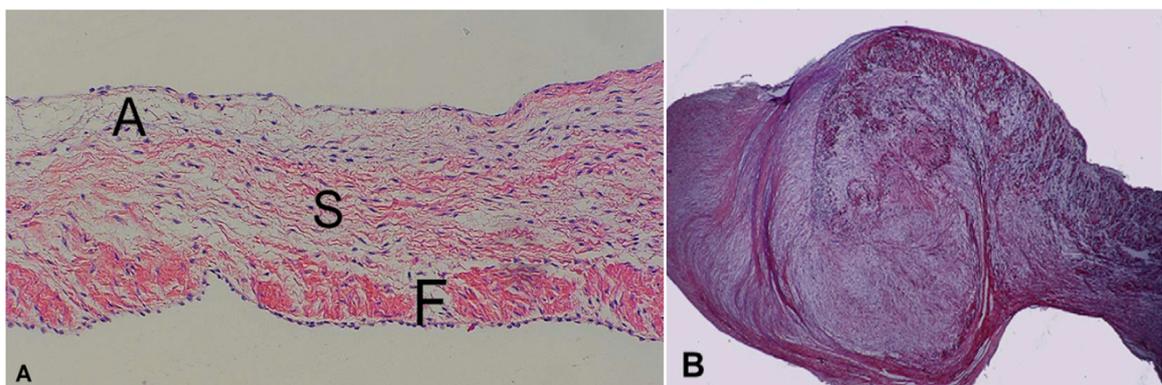
Les feuillets valvulaires mitraux sont très épaissis, notamment au niveau de leur zone de contact constituant l'anneau mitral, avec des segments faisant protrusion dans l'atrium gauche. L'épaississement valvulaire s'étend aux cordages tendineux sous-jacents et certains cordages sont rompus.



Concernant les lésions microscopiques, toutes les couches histologiques peuvent être atteintes (Figure 7 ; Aupperle et Disatian, 2012 ; Richards *et al.*, 2012). Nous retrouvons principalement une dégénérescence myxoïde (ou myxomateuse) des feuillets valvulaires avec un épaississement anormal de la *spongiosa* (lié à une accumulation de glycosaminoglycanes et de protéoglycanes au sein de la matrice extracellulaire) et une dégénérescence de la *fibrosa* (suite à une désorganisation des fibres de collagène).

Figure 7 : Comparaison histologique de valves mitrales normale ou présentant une dégénérescence myxoïde, vues en photographie microscopiques (Aupperle et Disatian, 2012)

Chez le chien indemne de MVDM (A), la valve mitrale présente une bonne différenciation histologique de ses couches, tandis que chez un chien atteint de MVDM (B), une dégénérescence myxoïde de la valve est observée. La coloration hématoxyline – éosine permet de colorer en rose les fibres de collagène et en bleu les nucléoles. Lors de MVDM (B), nous pouvons donc observer un épaississement nodulaire avec une désorganisation complète des fibres de collagène et donc une perte de la structure en couches de la *fibrosa* suite à une accumulation de glycosaminoglycanes dans la *spongiosa*. A : atrialis ; S : *spongiosa* ; F : *fibrosa*.



B. Épidémiologie et étiologie

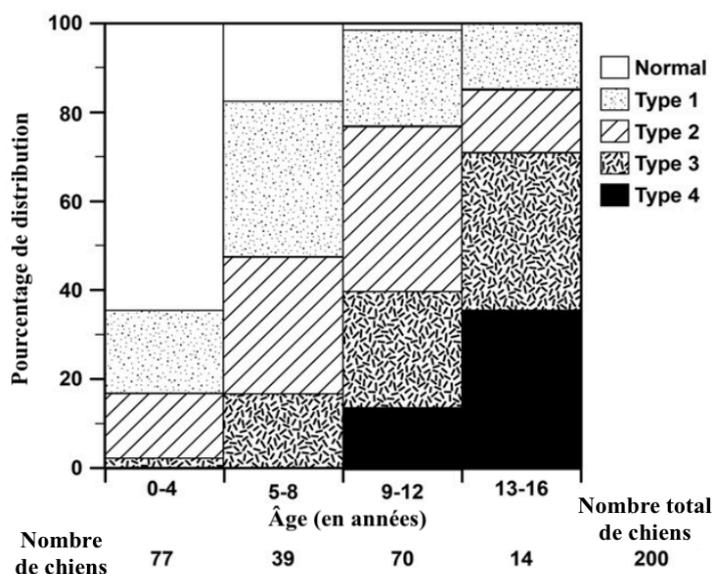
a. Épidémiologie

La MVDM est la cardiopathie canine la plus fréquente et son incidence varie selon l'âge, la race et le sexe de l'animal. Cette maladie est d'évolution progressive et les lésions de l'appareil

valvulaire apparaissent et se développent avant l'apparition des signes cliniques. Pour tous les types et stades de la MVDM avec ou sans expression clinique, des taux de prévalence supérieurs à 90 % ont été décrits chez des chiens âgés entre 9 et 12 ans et 100 % des chiens âgés entre 13 et 16 ans présentaient des lésions de la valve mitrale à l'autopsie (Buchanan, 1977 ; Chetboul *et al.*, 2004 ; **Figure 8** ; Borgarelli et Buchanan, 2012).

Figure 8 : Répartition des grades de maladie valvulaire dégénérative mitrale en fonction de classes d'âge, selon la classification de Whitney (Borgarelli et Buchanan, 2012)

Ce diagramme à barres représente la répartition en pourcentage des quatre grades de maladie valvulaire dégénérative mitrale en fonction de l'âge chez 200 chiens. Ces grades ou types correspondent à une classification macroscopique des lésions valvulaires mitrales en fonction de leur gravité, établie par Whitney en 1967.



Par ailleurs, la MVDM semble être plus fréquente chez les mâles que chez les femelles. La prévalence de la maladie est également plus importante chez les chiens de petit et moyen formats (poids corporel inférieur à 20 kg), même si d'autres races de plus grand format peuvent être concernées. Historiquement, les races *chondrodystrophiques* comme le Beagle, le Boston Terrier, le Cocker Spaniel, le Fox Terrier, le Schnauzer et le Teckel présentaient des fréquences plus élevées de MVDM (Buchanan, 1977). Une étude rétrospective a également montré une prévalence plus importante de la valvulopathie chez le Caniche, l'épagneul Cavalier King Charles (CKC), le Chihuahua, le Pinscher nain et le Lévrier Whippet (Thrusfield *et al.*, 1985). Enfin, d'autres études ont aussi mis en évidence et confirmé une prévalence de la MVDM chez le Bichon maltais, le Caniche, le Lhasa Apso, le Shih Tzu, le Teckel et le Yorkshire Terrier (Chetboul *et al.*, 2004 ; Serfass *et al.*, 2006 ; Meurs *et al.*, 2019). En outre, les CKC semblent présenter une prédisposition à cette affection à un âge relativement jeune, bien que l'évolution de leur maladie vers l'insuffisance cardiaque ne semble pas être très différente de celle des autres chiens de petite race (Hägström *et al.*, 1992 ; Beardow et Buchanan, 1993 ; Keene *et al.*, 2019).

b. Étiologie

L'étiologie de la maladie n'est pas exactement déterminée à ce jour (Meurs *et al.*, 2018). Sa prévalence au sein de certaines races ainsi que plusieurs études menées sur des lignées suggèrent que des facteurs génétiques sont impliqués dans l'apparition et le développement de la MVDM (Swenson *et al.*, 1996 ; Lewis *et al.*, 2011). La maladie serait d'origine polygénique et se

développerait chez un chien dès lors qu'un certain seuil d'expression de ces gènes serait atteint. En particulier chez le CKC, deux régions candidates ont été identifiées (au niveau des chromosomes 13 et 14) comme étant impliquées dans le développement de la MVDM (Madsen *et al.*, 2011). En effet, certains des gènes situés sur ces régions candidates codent pour des protéines participant à la composition du tissu conjonctif, à la formation des fibres de collagène ou encore au dépôt de protéoglycanes dans la matrice extracellulaire. Ces gènes pourraient donc être responsables de la MVDM.

Une autre hypothèse actuelle concernant l'origine de la MVDM réside dans l'implication du système sérotoninergique. La sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine (5HT), est un neurotransmetteur produit par le système nerveux central et certaines cellules du tractus digestif (comme les cellules entérochromaffines et neurones entériques). Elle jouerait un rôle dans les voies de signalisation de dégénérescence valvulaire mitrale chez le chien. En effet, une augmentation significative de la concentration sérique en 5HT a été constatée chez des chiens atteints de MVDM par rapport à des chiens sains (Arndt *et al.*, 2009) et dans une autre étude, cette augmentation de concentration en 5HT semblait localisée au niveau des feuillets mitraux et du tissu myocardique du VG chez les chiens atteints de MVDM (Cremer *et al.*, 2014). Les altérations mécaniques créées par la valve mitrale engendreraient des lésions endothéliales activant une production tissulaire locale de sérotonine qui stimulerait l'activation des voies de signalisation sérotoninergique (Oyama et Levy, 2010). L'importante concentration en 5HT provoquerait une différenciation des cellules valvulaires interstitielles en passant d'un phénotype initial de fibroblastes à l'état quiescent à un phénotype de myofibroblastes activés (Han *et al.*, 2008 ; Orton *et al.*, 2011). Cette activation myofibroblastique serait à l'origine d'un remodelage valvulaire (en favorisant notamment le dépôt de glycosaminoglycanes et la formation de collagène) et stimulerait l'expression d'enzymes telles que des métalloprotéases participant au catabolisme de la matrice extracellulaire (Orton *et al.*, 2011).

La MVDM semble être d'étiologie plurifactorielle et certains facteurs environnementaux peuvent aussi être évoqués tels que le niveau d'exercice, le poids ou l'alimentation. Cependant, leur implication reste minoritaire face aux hypothèses de prédisposition génétique et d'implication du système sérotoninergique (Madsen *et al.*, 2011).

C. Caractéristiques et conséquences physiopathologiques

Dans les conditions anatomiques normales, une valve mitrale se ferme complètement tout au long de la phase de contraction du ventricule (systole ventriculaire), grâce à un différentiel de pression positif entre le VG et l'AG. En effet, lors de la phase de remplissage du VG (diastole ventriculaire), la pression dans le VG (PVG) dépasse celle dans l'AG (PAG), ce qui participe à la fermeture de la valve et au maintien de l'étanchéité entre les deux cavités cardiaques.

Comme évoqué précédemment, une bonne fermeture de cette valve repose sur l'intégrité anatomique et fonctionnelle de l'appareil valvulaire mitral. Les feuillets valvulaires mitraux normaux sont fins et souples, ce qui permet une coaptation souple et la formation d'un joint étanche malgré les variations de taille et de fréquence cardiaques observées en réponse à des phénomènes physiologiques tels que l'exercice ou des variations quotidiennes du débit cardiaque (Buchanan, 1977). Cependant, une altération des éléments de cet appareil engendre une perte de la capacité de coaptation des valves et la formation d'un reflux systolique mitral du VG vers l'AG. Une aggravation de ce reflux est également observée lors de dilatation importante du VG conduisant à

une dilatation de l'anneau mitral (insuffisance mitrale qualifiée de fonctionnelle) ou encore lors de rupture des cordages tendineux.

a. Évolution de la maladie et conséquences physiopathologiques

Avec la chronicité de l'affection, le volume de sang régurgité dans l'AG au cours de la systole augmente et engendre un remodelage cardiaque. En effet, la surcharge volumique de l'atrium est la conséquence de deux composantes. D'une part, elle est liée à la fraction sanguine régurgitée dans l'AG lors de la systole : cette fraction est à l'origine d'une diminution du volume d'éjection systolique (VES, volume sanguin éjecté à chaque cycle cardiaque et quantifié entre la fin de la diastole et la fin de la systole), et donc d'une réduction de la valeur de la postcharge (pression maximale exercée sur la paroi ventriculaire gauche en cours de systole correspondant aussi à la force que doit développer le ventricule pour éjecter ce VES). D'autre part, elle est due au volume sanguin surajouté dans l'AG qui augmente la valeur de la précharge (pression exercée sur la paroi ventriculaire gauche en télédiastole) (Ruaengrsi *et al.*, 2018). Malgré la compliance (capacité d'adaptation du volume à une pression donnée) de l'atrium permettant initialement de maintenir une PAG faible et de protéger la vascularisation pulmonaire d'une hypertension, l'évolution de la MVDM et l'augmentation de la régurgitation mitrale conduisent à une dilatation atriale gauche et à une augmentation de la PAG.

Face à l'augmentation de la précharge et à la diminution du VES, il se produit une hausse du volume télédiastolique (volume en fin de diastole) du VG afin de maintenir une PVG normale. Cette adaptation entraîne la mise en place d'une dilatation ventriculaire gauche qui sera accentuée par le développement d'une régurgitation mitrale secondaire via une dilatation de l'anneau mitral (Nishimura *et al.*, 2014). Le remodelage cardiaque n'est pas sans influence sur la mécanique cardiaque. Selon la Loi de Frank-Starling, tout étirement des fibres myocardiques entraîne une augmentation de leur contractilité (ou inotropisme). Ainsi, la hausse de la précharge et du volume télédiastolique du VG engendre un étirement des cellules musculaires (du fait d'un remplissage plus important) et assure une augmentation de l'inotropisme du ventricule et donc une augmentation du VES (Komamura *et al.*, 1993).

Par ailleurs, l'augmentation de la PAG se traduit par une augmentation de la pression des veines pulmonaires et de la pression capillaire pulmonaire, pouvant contribuer à l'apparition d'une congestion veineuse pulmonaire voire d'un œdème pulmonaire. Lorsque ce phénomène se produit, on parle d'ICC se traduisant par des signes cliniques de difficultés respiratoires. Une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est très fréquente à ce stade, pouvant même apparaître avant la dilatation de l'AG, le risque de développer une HTAP étant plus important lors de régurgitation mitrale élevée et de PAG augmentée (Serres *et al.*, 2006 ; Borgarelli *et al.*, 2015). De surcroît, la diminution du VES contribue également à une diminution du débit cardiaque (DC, volume sanguin éjecté dans l'aorte par minute) et peut mener à une hypotension systémique voire à un état de choc cardiogénique dans les cas les plus graves (Nishimura *et al.*, 2014). Par conséquent, les signes cliniques peuvent aller de l'intolérance à l'effort jusqu'à l'abatement et la détresse respiratoire.

La dégénérescence myxoïde peut également affecter la valve tricuspide et engendrer un reflux tricuspide. En présence d'une HTAP, ce reflux peut être à l'origine de dilatations atriale et ventriculaire droites et à terme d'une ICC droite ayant pour manifestation clinique des anomalies électriques (arythmies cardiaques), des épanchements cavitaires (péricardique, pleural ou

abdominal) ainsi que des organomégalies (hépatomégalie en particulier) et plus rarement des œdèmes déclives.

b. Mécanismes neuro-hormonaux compensateurs

Le DC correspond au produit du VES et de la fréquence cardiaque (FC) tandis que la pression artérielle systémique (PA) correspond au produit du DC et des résistances artérielles périphériques. Pour contribuer au maintien d'un débit cardiaque adapté et donc d'une pression artérielle systémique dans les normes ainsi que pour retarder l'apparition d'une ICC, des mécanismes neuro-hormonaux compensateurs sont mis en place et vont viser à réguler l'ensemble de ces paramètres (Oyama, 2009).

- *Le système nerveux sympathique (ou orthosympathique)*

Suite à la réduction du DC, le système nerveux sympathique (SNS) est stimulé via des barorécepteurs et des chémorécepteurs localisés dans le système nerveux central, le sinus carotidien, la crosse aortique, les artères rénales afférentes et le cœur. Les barorécepteurs sont déchargés, ce qui entraîne une diminution du tonus vagal et une augmentation du tonus sympathique. Les chémorécepteurs centraux et périphériques répondent aux augmentations d'acide lactique (acidose) et de dioxyde de carbone (hypercapnie) et à la diminution du dioxygène dans le sang (hypoxémie) en augmentant le tonus sympathique. Le SNS libère alors les molécules de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques et d'adrénaline au niveau de la glande surrénale.

Ces molécules effectrices se lient aux récepteurs β_1 -adrénergiques du cœur et induisent un effet chronotrope positif (augmentation de la FC) en augmentant la perméabilité intracellulaire du sodium au niveau des cellules du tissu nodal ainsi qu'un effet inotrope positif (augmentation de la contractilité) en augmentant la concentration de calcium intracellulaire au niveau des cardiomyocytes (Oyama, 2009). L'augmentation de la contractilité corrige le VES et en conjonction avec la hausse de la FC, le DC est rétabli.

Ces molécules se lient également aux récepteurs α_1 -adrénergiques des cellules musculaires lisses endothéliales des vaisseaux sanguins, ce qui provoque une augmentation de calcium intracellulaire et une vasoconstriction artérielle et veineuse (Oyama, 2009). Cette vasoconstriction augmente la postcharge mais aussi la précharge (via le retour veineux).

Au travers du baroréflexe décrit, le SNS assure le rétablissement et le maintien d'une pression artérielle systémique dans les normes. Cependant, un tonus du SNS chroniquement élevé contribue à une tachycardie persistante, une augmentation des besoins du myocarde en dioxygène et une augmentation chronique de la précharge et de la postcharge qui deviennent néfastes pour le cœur dans un contexte de MVDM (Oyama, 2009 ; Ames *et al.*, 2019).

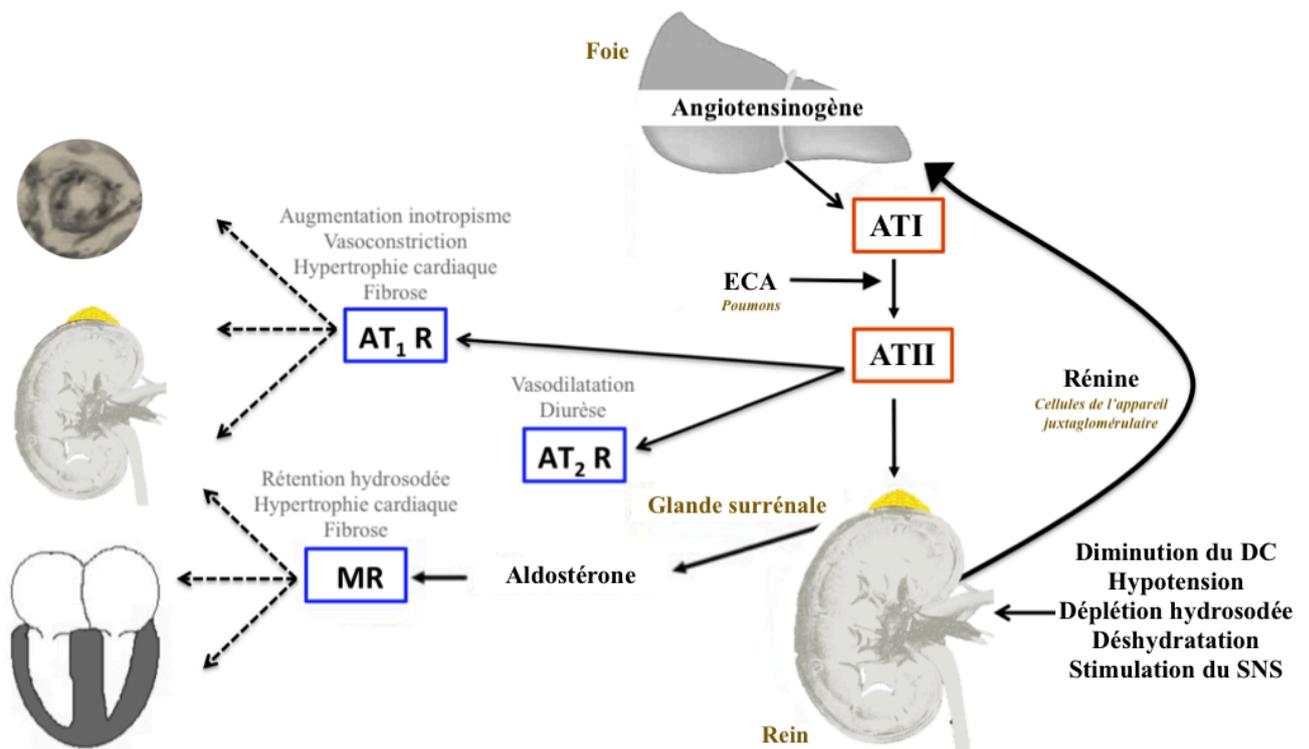
- *Le système rénine – angiotensine – aldostérone*

Une diminution de la perfusion rénale (par diminution du DC ou vasoconstriction des artérioles glomérulaires afférentes), une hypotension systémique, une faible concentration intratubulaire en ions chlorure ou sodium, une déshydratation ou encore une activation du SNS déclenche la mise en place d'un second mécanisme neuro-hormonal : le système rénine – angiotensine – aldostérone (SRAA). Une stimulation des récepteurs β_1 des cellules épithélioïdes de l'appareil juxtaglomérulaire génère la libération de rénine. Cette dernière métabolise

l'angiotensinogène produite par le foie en angiotensine de type I (ATI), qui est ensuite convertie au niveau pulmonaire en angiotensine de type II (ATII) par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'ATII agit alors sur deux types de récepteurs possédant des actions contraires, les récepteurs de l'ATI (AT₁R) et ceux de l'ATII (AT₂R). La fixation de l'ATII aux récepteurs AT₁R est majoritaire et conduit à une augmentation de la contractilité cardiaque, une vasoconstriction ainsi qu'une hypertrophie et une fibrose cardiaques (Oyama, 2009 ; **Figure 9** ; Ames *et al.*, 2019). La fixation de l'ATII aux récepteurs AT₂R engendre une vasodilatation et une augmentation de la diurèse. Par ailleurs, en se fixant au récepteur des minéralocorticoïdes, l'ATII permet également de stimuler la sécrétion d'aldostérone au niveau de la glande surrénale, qui favorise une rétention hydrosodée au niveau des tubules contournés distaux des néphrons et donc une hausse de la volémie, tout en participant au remodelage cardiaque.

Figure 9 : Représentation schématique de l'implication du système rénine – angiotensine – aldostérone lors de maladie valvulaire dégénérative mitrale (d'après Ames *et al.*, 2019)

Une diminution de la perfusion rénale (par diminution du débit cardiaque ou vasoconstriction des artérioles glomérulaires afférentes), une faible pression hydrostatique, une hypotension systémique, une faible concentration intratubulaire en ions chlorure ou sodium, une déshydratation ou encore une stimulation par le système nerveux sympathique (SNS) déclenche la libération de rénine par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire. La rénine transforme l'angiotensinogène en angiotensine de type I (ATI), qui est ensuite convertie en angiotensine de type II (ATII) par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'ATII agit sur le récepteur de l'ATI (AT₁R) pour provoquer une augmentation de la contractilité, une vasoconstriction ainsi qu'une hypertrophie et une fibrose cardiaques. La liaison de l'ATII au récepteur de l'ATII (AT₂R) provoque une vasodilatation et une augmentation de la diurèse. L'ATII possède également un rôle sécrétagogue de l'aldostérone en provoquant sa libération par la glande surrénale. L'aldostérone agit via le récepteur des minéralocorticoïdes (MR) en favorisant l'augmentation de la rétention hydrosodée rénale, ainsi qu'une hypertrophie et une fibrose cardiaques. ATI : angiotensine de type I ; ATII : angiotensine de type II ; AT₁R : récepteur de l'angiotensine de type I ; AT₂R : récepteur de l'angiotensine de type II ; DC : débit cardiaque ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; MR : récepteur des minéralocorticoïdes ; SNS : système nerveux sympathique.



Néanmoins, malgré le rétablissement du DC par l'augmentation de la précharge (par une hausse de la volémie permise par la réabsorption hydrosodée), de la postcharge (permise par la vasoconstriction) et de l'inotropisme, cette cascade de mécanismes devient délétère à terme. L'activation chronique du SRAA favorise et perpétue les syndromes d'ICC, d'hypertension systémique et de maladie rénale chronique. En effet, des taux excessifs d'ATII et d'aldostérone circulants et tissulaires exercent des effets pro-fibrotiques, inflammatoires et hypertrophiques générant un remodelage et un dysfonctionnement des tissus cardiovasculaires et rénaux (Ames *et al.*, 2019).

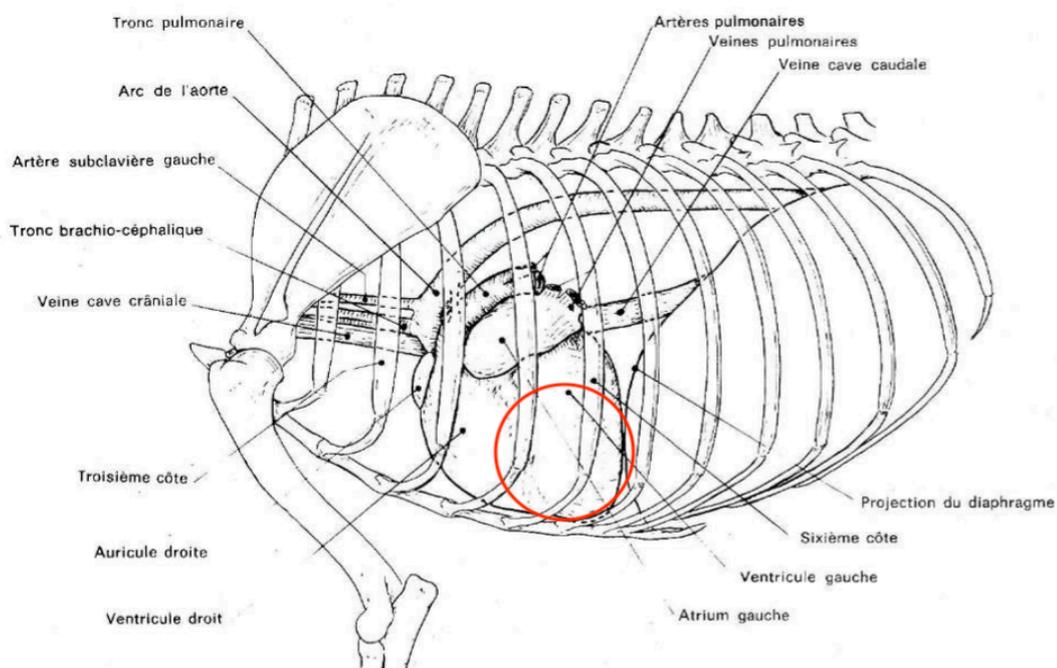
D. Diagnostic

a. Présentation clinique

La MVDM débutante n'a pas de traduction clinique. Le premier signe clinique à apparaître est un souffle systolique apexien gauche (SSAG) d'intensité variable, caractéristique d'une régurgitation mitrale. Le SSAG est entendu entre le premier bruit cardiaque B1 (attribuable à la fermeture des valves atrio-ventriculaires, c'est-à-dire les valves mitrale et tricuspide) et le second bruit cardiaque B2 (fermeture des valves artérielles, c'est-à-dire les valves aortique et pulmonaire). Son intensité est maximale en regard de l'aire d'auscultation de la valve mitrale (*punctum maximum*), entre le cinquième et sixième voire septième espace intercostal du côté gauche du thorax, sous la jonction chondro-costale (**Figure 10**).

Figure 10 : Topographie du cœur et localisation du souffle systolique apexien gauche chez un chien (Barone, 2011)

La zone d'auscultation du souffle cardiaque caractéristique d'une MVDM est localisée entre le cinquième et le sixième espace intercostal, au niveau de la jonction chondro-costale, à gauche (localisation identifiée par un cercle rouge).



Le souffle est gradé de manière usuelle de 1 à 6 selon des caractéristiques témoignant de son intensité et en corrélation avec l'importance de la régurgitation mitrale (**Tableau 1** ; Häggstrom

et al., 1995 ; Ljungvall *et al.*, 2009). Plus le grade du souffle augmente, plus l'aire d'auscultation devient importante et peut s'étendre à l'hémithorax controlatéral. Avec la progression de la valvulopathie, le souffle est d'abord protosystolique (audible en début de systole), puis mésosystolique et enfin holosystolique (audible pendant la durée totale de la systole).

De surcroît, l'intensité du SSAG lors de MVDM est corrélée de manière positive à la gravité de l'affection (Gouni *et al.*, 2007 ; Ljungvall *et al.*, 2009 ; Ljungvall *et al.*, 2014) et la probabilité de développer une HTAP ou une ICC est plus importante lorsque le souffle est dit « frémissant » (de grade 5 ou 6/6 ; Ljungvall *et al.*, 2014).

Tableau 1 : Classification des souffles selon leurs caractéristiques à l'auscultation (Hägström *et al.*, 1995 ; Ljungvall *et al.*, 2009)

Grade	Caractéristiques du souffle
1/6	Souffle focal de faible intensité (presque inaudible ou intermittent), nécessite une auscultation approfondie dans un environnement calme
2/6	Souffle focal de faible intensité, audible facilement
3/6	Souffle d'intensité modérée, audible facilement sur un hémithorax
4/6	Souffle d'intensité modérée à forte, audible sur une large aire d'auscultation (sur les deux hémithorax), sans fréuissement cataire (ou « <i>thrill</i> ») perceptible
5/6	Souffle de forte intensité, audible facilement sur une large aire d'auscultation, avec fréuissement cataire perceptible
6/6	Souffle de forte intensité accompagné d'un fréuissement cataire, audible facilement sur une large aire d'auscultation sans stéthoscope ou avec le stéthoscope décollé d'un centimètre de la paroi thoracique

Chez la plupart des chiens, l'apparition d'un souffle caractéristique de régurgitation de la valve mitrale se produit des années avant l'apparition des signes cliniques de MVDM (Boswood *et al.*, 2016). Bien que la présence d'un SSAG chez un chien d'âge moyen et de petit ou moyen format puisse suggérer une MVDM, cette anomalie auscultatoire n'est pas pathognomonique. Une confirmation de la maladie ne peut être effectuée qu'avec la confrontation entre un examen clinique complet et des examens d'imagerie complémentaires.

Les premiers signes cliniques fonctionnels apparaissent dans les formes plus avancées de la maladie, témoignant de la mise en place d'une ICC gauche (caractérisée par la présence d'un œdème pulmonaire). Ces signes cliniques peuvent être une intolérance à l'effort (avec la réduction du VES), une dyspnée restrictive associée à de la toux, des épisodes de syncopes ou lipothymies (lors de HTAP importante) ou encore une dysorexie dans des cas plus graves. Dans les cas typiques, l'œdème pulmonaire est caractérisé, à l'auscultation des champs pulmonaires, par des bruits respiratoires augmentés et des crépitements en fin d'inspiration (ces derniers étant néanmoins inconstants).

La toux est un signe clinique indicateur de MVDM mais qui peut être présent avant le développement d'une ICC gauche et l'apparition d'un œdème pulmonaire, notamment en cas de compression mécanique de la bifurcation trachéo-bronchique ou de la bronche souche gauche par l'AG dilaté. Chez les chiens de petit et moyen format, la toux est également souvent présente en cas d'affection respiratoire concomitante (collapsus trachéal, bronchomalacie ou bronchite chronique) (Ferasin et Liney, 2019).

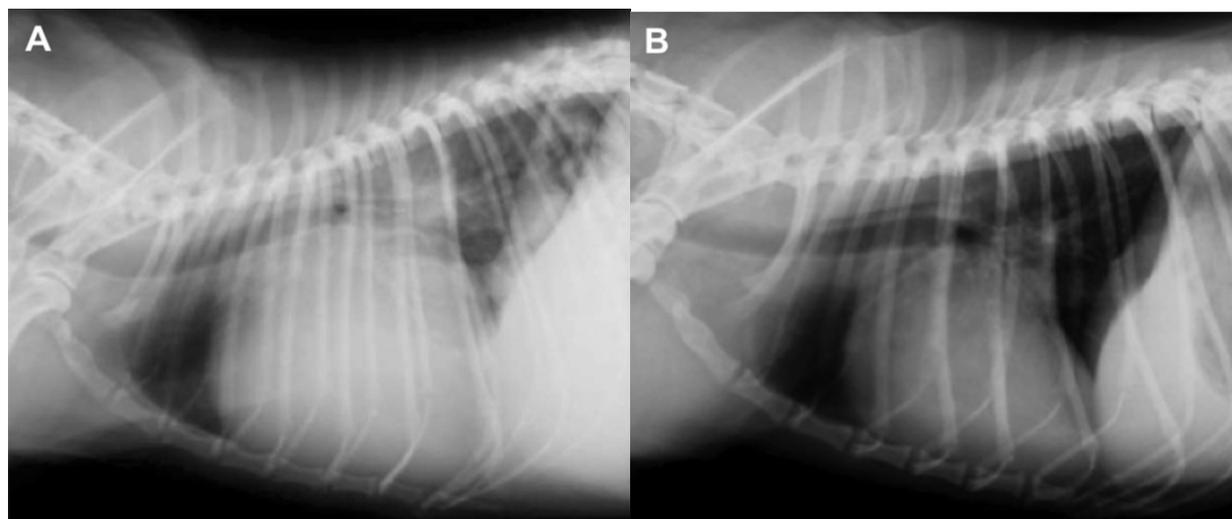
Dans les cas les plus évolués de MVDM, les muqueuses peuvent devenir cyanosées (coloration bleutée, signe d'une hypoxémie et donc d'une diminution de la quantité de dioxygène transportée dans le sang) et le pouls artériel fémoral peut être faible et non concordant avec le choc précordial en cas d'arythmie (Smith *et al.*, 2016).

b. Radiographie thoracique

Un autre examen indispensable pour permettre le diagnostic d'une MVDM est la radiographie thoracique. Cette dernière permet de mettre en évidence une cardiomégalie (**Figure 11** ; Uechi, 2012) ou encore la présence d'un œdème pulmonaire (congestion veineuse pulmonaire associée à une opacification alvéolo-interstitielle), lorsque la valvulopathie est décompensée.

Figure 11 : Radiographies thoraciques de profil chez un chien atteint de maladie valvulaire dégénérative mitrale, avant et après traitement chirurgical de la valve mitrale (Uechi, 2012)

La radiographie A est une vue de profil du thorax d'un chien atteint de maladie valvulaire dégénérative mitrale et présentant une cardiomégalie importante entraînant une élévation dorsale trachéale. La radiographie B est une vue de profil du thorax de ce même chien après traitement chirurgical de sa maladie valvulaire dégénérative mitrale. Une nette diminution de la taille du cœur et de l'élévation dorsale trachéale est observée sur la radiographie B.

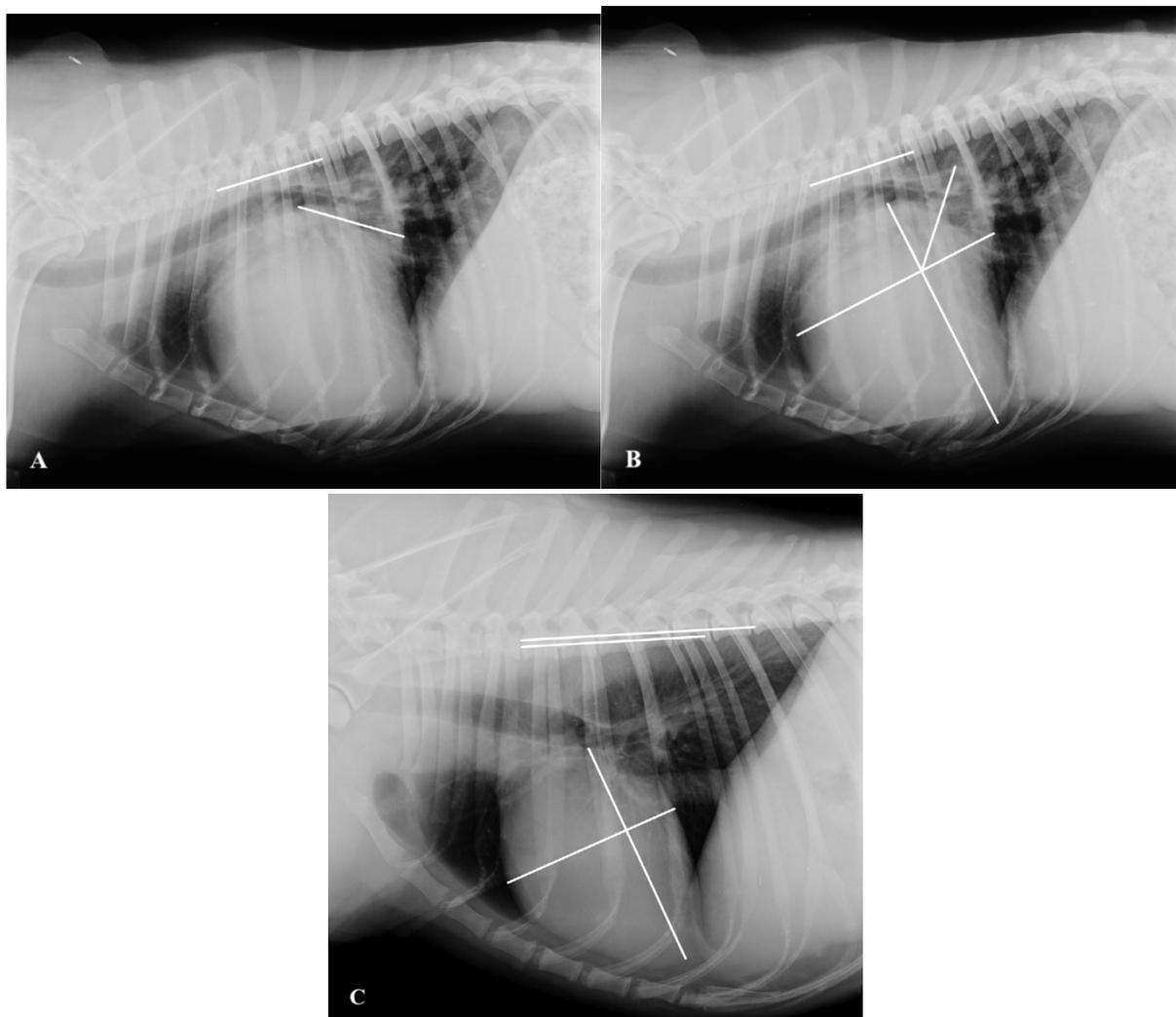


Pour évaluer la taille du cœur et déceler une cardiomégalie, l'indice de Buchanan est la méthode la plus couramment utilisée sur les radiographies thoraciques chez le chien. Cependant, deux autres mesures radiographiques de la taille de l'AG ont aussi été décrites chez des chiens atteints de MVDM : la « dimension radiographique de l'atrium gauche » et la « taille vertébrale de l'atrium gauche » (**Figure 12** ; Vezzosi *et al.*, 2021). Selon l'étude de Vezzosi, ces deux dernières mesures représentent des outils radiographiques utiles pour la détection de la dilatation de l'AG chez les chiens atteints de MVDM. Par ailleurs chez les chiens atteints de MVDM compensée, la « dimension radiographique de l'atrium gauche » présenterait un intérêt prédictif d'autant plus intéressant.

Figure 12 : Radiographies thoraciques de profil chez des chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative mitrale illustrant les méthodes de mesure des tailles du cœur et de l'atrium gauche (Vezzosi et al., 2020 ; Vezzosi et al., 2021)

Pour les trois méthodes utilisées, les mesures sont exprimées en nombres de vertèbres après une comparaison avec la colonne vertébrale en comptant à partir de la quatrième vertèbre thoracique.

La radiographie A illustre la méthode de la « taille vertébrale de l'atrium gauche » : une ligne est tracée depuis la portion la plus ventrale de la carène jusqu'à la portion la plus caudale de l'atrium gauche. La dimension est ensuite estimée en nombre de vertèbres en reportant la taille de cette ligne sur la colonne vertébrale. La radiographie B illustre la méthode de la « dimension radiographique de l'atrium gauche » : le petit axe utilisé pour l'indice de Buchanan est repositionné au niveau du bord dorsal de la veine cave caudale. Une ligne est tracée en formant la bissectrice de l'angle droit obtenu par les axes de la hauteur et de la largeur cardiaques et est poursuivie jusqu'à atteindre le bord caudo-dorsal de l'atrium gauche. Cette dimension est alors mesurée par report sur la colonne vertébrale. La radiographie C illustre l'indice de Buchanan : la hauteur du cœur (grand axe) est mesurée du bord ventral de la carène (hile) jusqu'à l'apex et la largeur du cœur (petit axe) est mesurée perpendiculairement à sa hauteur, juste sous la veine cave caudale. La somme de la hauteur et de la largeur cardiaques, mesurée en nombre de vertèbres, constituent l'indice de Buchanan.



La valeur de l'indice de Buchanan ne doit pas excéder $9,5 \pm 0,5$ vertèbres chez un chien sain mais elle varie en fonction des races. Un intervalle de référence entre 1,4 et 2,2 a été déterminé pour la « taille vertébrale de l'atrium gauche », intervalle au-delà duquel une dilatation atriale gauche peut être diagnostiquée (Vezzosi et al., 2020). Le seuil diagnostique de 2,2 se retrouve également pour la « dimension radiographique de l'atrium gauche ».

c. Examen échocardiographique et Doppler

L'échocardiographie couplée au Doppler est l'examen complémentaire de référence pour établir le diagnostic de MVDM mais aussi pour étudier son évolution au cours du temps de manière non invasive. L'examen écho-Doppler conventionnel inclut les modes bidimensionnel et temps-mouvement (TM) ainsi que les modes Doppler spectraux et couleur. Des techniques d'imagerie ultrasonore plus avancées peuvent aussi être utilisées dans des centres spécialisés. Nous allons décrire ci-dessous les méthodes et mesures dites conventionnelles réalisées dans le cadre de la MVDM.

- *Échocardiographie bidimensionnelle*

L'échocardiographie bidimensionnelle procure des coupes anatomiques du cœur en deux dimensions par l'émission d'un faisceau plan d'ondes ultrasonores à travers le thorax et la réception des ondes réfléchies par les différentes structures (Chetboul *et al.*, 2016). Elle permet d'analyser la géométrie cardiaque, la morphologie de la valve mitrale en déterminant l'épaisseur ou un éventuel remaniement des feuillets, l'épaisseur des cordages tendineux voire une rupture de cordage ainsi qu'un éventuel prolapsus de la valve mitrale dans l'AG ou la présence d'épanchements.

- *Mode temps-mouvement (TM)*

Le mode TM est obtenu en utilisant un faisceau linéaire ultrasonore apparaissant à l'écran sous la forme d'une ligne que l'on positionne sur le cône échographique bidimensionnel. Ce mode met en évidence, comme son nom l'indique, les mouvements en fonction du temps des points d'intersection entre cette ligne Doppler et les structures cardiovasculaires qu'elle traverse (Chetboul *et al.*, 2016). Ce mode permet d'évaluer les dimensions linéaires des cavités cardiaques et des vaisseaux en systole et en diastole mais aussi d'apprécier les mouvements des structures au cours du cycle cardiaque.

- *Modes Doppler spectraux*

Les modes Doppler spectraux procurent une évaluation des flux sanguins, présentée sous forme de courbes spectrales de vitesse en fonction du temps. En effet, l'effet Doppler appliqué à l'échocardiographie se définit comme un décalage entre la fréquence d'émission et la fréquence de réception des ondes transmises, suite à la rencontre d'un flux sanguin se déplaçant à une vitesse donnée. Ce décalage est ensuite filtré et transformé par l'échographe en signaux acoustiques et graphiques traduisant l'analyse spectrale par Transformé de Fourier Rapide (Chetboul *et al.*, 2016). Ainsi, par cette mesure du décalage de fréquence, l'examen Doppler analyse les caractéristiques des flux cardiaques (comme leurs vitesses et directions). Il est particulièrement utile dans le cadre de la MVDM car il évalue l'importance de la régurgitation mitrale ainsi que les conséquences hémodynamiques de la MVDM sur le fonctionnement cardiaque normal ou confirme la présence d'une HTAP. Le Doppler spectral comprend les modes pulsé et continu qui seront sélectionnés en fonction de la vitesse du flux examiné (le mode pulsé étant adapté aux flux de faible vitesse et le mode continu étant adapté aux flux anormaux de haute vitesse comme les reflux mitraux holosystoliques).

- *Mode Doppler couleur*

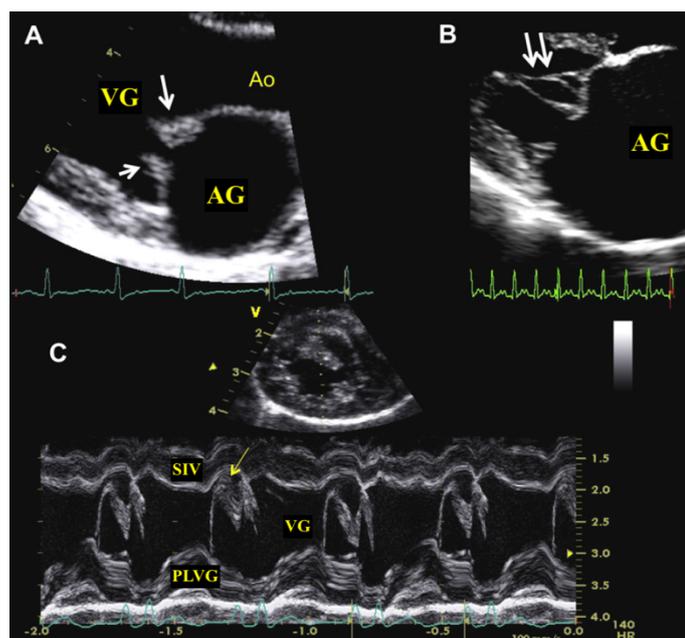
Le mode Doppler couleur donne une analyse colorimétrique des flux sanguins, vitesses et directions des flux étant codées en couleur et ces couleurs étant superposées à l'image bidimensionnelle. De manière usuelle, les flux se rapprochant de la sonde apparaissent en rouge tandis que les flux s'en éloignant apparaissent en bleu. Une quantité plus importante d'érythrocytes et donc de sang allant à la même vitesse entraîne un regroupement des signaux Doppler au même endroit et donc une plus grande intensité de la couleur localement. Lors de turbulences, le spectre des vitesses du flux est élargi : des couleurs multiples présentant un aspect « mosaïque » sont alors observées, ce qui est typiquement le cas lors de reflux mitral holosystolique (Chetboul *et al.*, 2016).

- *Principales mesures et variables écho-Doppler d'intérêt lors de maladie valvulaire dégénérative mitrale*

Les premiers signes de la MVDM sont les lésions valvulaires elles-mêmes, encore appelées en sémiologie échocardiographique, les signes directs de la valvulopathie. Ces signes directs sont détectés en modes TM et surtout bidimensionnel sur les coupes grand axe quatre et cinq cavités obtenues par voie parasternale droite. Les lésions qui peuvent alors être constatées sont un épaissement nodulaire de l'extrémité des feuillets mitraux, un épaissement des cordages tendineux voire un prolapsus ou un aplatissement des feuillets (**Figure 13**).

Figure 13 : Signes échocardiographiques directs de lésions valvulaires chez trois chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative mitrale (Chetboul et Tissier, 2012)

L'échocardiogramme A est issu d'une coupe grand axe cinq cavités obtenue par voie parasternale droite, tandis que l'échocardiogramme B est issu d'une coupe quatre cavités obtenue par voie parasternale droite. Les flèches représentées sur ces images indiquent des lésions de la valve mitrale caractérisées par un épaissement nodulaire à l'extrémité des feuillets avec une déformation plus importante pour le feuillet antérieur (A) et un épaissement des cordages tendineux (B). L'échocardiogramme C montre un mode TM réalisé au niveau de la valve mitrale. Selon ce mode, la flèche nous indique également un épaissement irrégulier du feuillet antérieur de la valve mitrale avec une faible distance entre le septum interventriculaire (SIV) et la valve mitrale, du fait d'un état hyperkinétique. AG : atrium gauche ; Ao : aorte ; PLVG ; paroi libre du ventricule gauche ; SIV : septum interventriculaire ; VG : ventricule gauche.

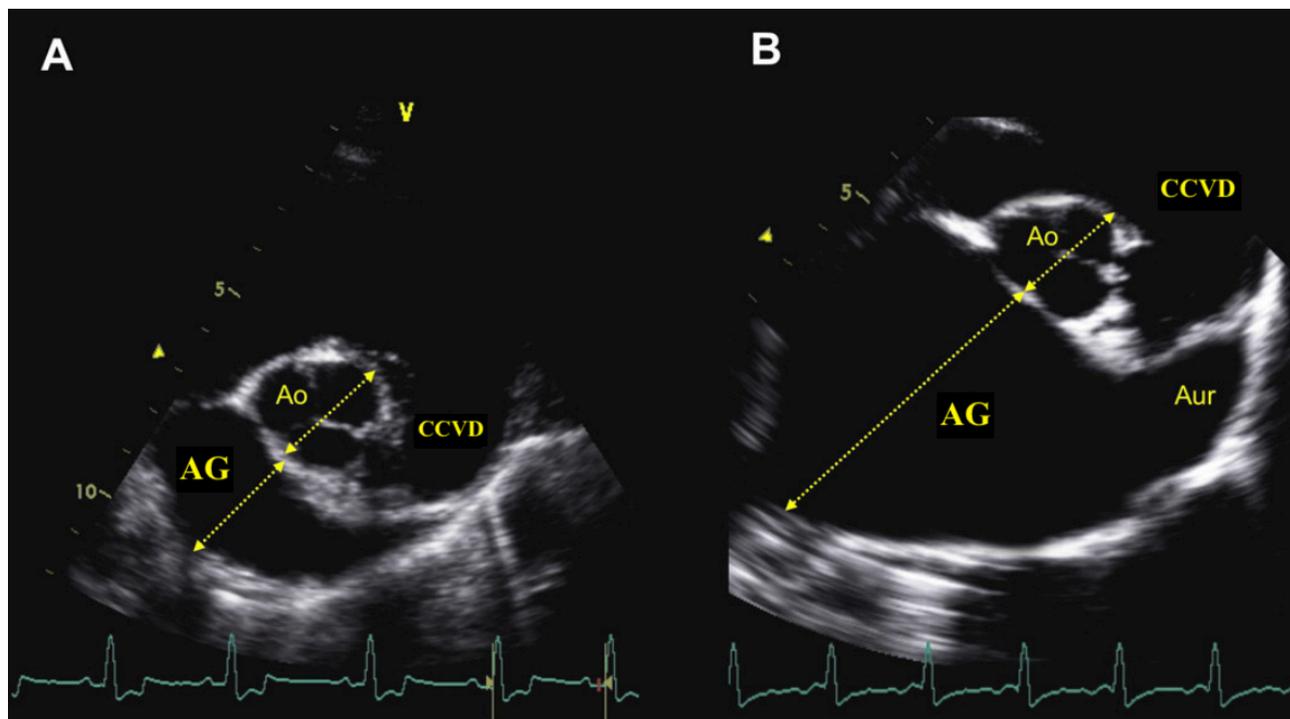


Par la suite, des signes indirects de la maladie peuvent être observés incluant dans un premier temps la dilatation atriale gauche, compliquée dans un deuxième temps d'une dilatation ventriculaire gauche d'abord diastolique puis systolo-diastolique. Les mesures de l'AG et du VG sont ainsi primordiales pour déterminer l'importance des conséquences cavitaires de la valvulopathie.

Plusieurs méthodes visant à déterminer la taille de l'AG sont décrites en fonction de la mesure de son diamètre, de sa surface ou bien de son volume. Cependant de manière usuelle, la méthode la plus utilisée consiste en une mesure du diamètre de l'AG qui est ensuite comparé au diamètre aortique (Ao) en calculant le rapport AG / Ao , selon une coupe petit axe transaortique obtenue par voie parasternale droite réalisée en protodiastole et / ou en télédiastole (Hansson *et al.*, 2002 ; Chetboul *et al.*, 2005 ; **Figure 14** ; Keene *et al.*, 2019). Ce rapport AG / Ao est utilisé dans la classification clinique et échographique actuelle de la MVDM proposée par l'ACVIM et selon le dernier consensus, une valeur supérieure ou égale à 1,6 en protodiastole caractérise une dilatation atriale gauche, quelle que soit la race considérée (Keene *et al.*, 2019). La dilatation atriale gauche ou l'augmentation du rapport AG / Ao avec un incrément de 0,1 unité constitue l'un des prédicteurs échocardiographiques les plus indiqués pour identifier la progression de la maladie (Borgarelli *et al.*, 2012 ; Boswood *et al.*, 2016 ; Larouche-Lebel *et al.*, 2019 ; Borgarelli *et al.*, 2021).

Figure 14 : Évaluation de la taille de l'atrium gauche selon des échocardiogrammes bidimensionnels obtenus en coupe petit axe transaortique par voie parasternale droite en fin de diastole chez deux chiens présentant une maladie valvulaire dégénérative mitrale de gravités différentes (Chetboul et Tissier, 2012)

Sur l'échocardiogramme A, le diamètre de l'AG reste dans les normes avec un rapport AG / Ao égal à 1 et donc compris dans l'intervalle de référence ([0,52 – 1,13]). A l'inverse sur l'échocardiogramme B, l'AG est fortement dilaté avec un rapport AG / Ao égal à 2,86. AG : atrium gauche ; Ao : aorte ; Aur : auricule ; CCVD : chambre de chasse du ventricule droit.



Le diamètre du VG est évalué classiquement sur la coupe TM transventriculaire, réalisée à partir de la coupe petit axe transventriculaire obtenue par voie parasternale droite (Cornell *et al.* 2004). Les diamètres internes systolique et diastolique du VG sont mesurés, puis utilisés pour évaluer la contractilité du VG en calculant sa fraction de raccourcissement (FR), soit le pourcentage de changement des diamètres radiaux du VG entre la diastole et la systole. Ces diamètres sont idéalement comparés aux intervalles de référence établis par race, et si ces derniers ne sont pas disponibles, ils sont alors indexés au poids corporel de l'animal selon des échelles allométriques établies à partir de populations de chiens de races diverses (Kittleson et Brown, 2003 ; Cornell *et al.*, 2004). La valeur de diamètre ventriculaire télédiastolique indexé au poids corporel supérieure à 1,7 cm/kg est le signe d'une dilatation ventriculaire gauche (Keene *et al.*, 2019).

Une faible valeur de la FR correspond à une diminution de la fonction systolique. Néanmoins dans le contexte de la MVDM, en raison de la dilatation d'abord diastolique du VG, la FR peut être conservée malgré une perte d'inotropisme déjà présente (Chetboul et Taton, 2018). Les volumes télé-systolique et télé-diastolique du VG sont évalués puis utilisés pour calculer la fraction d'éjection (FE), soit le pourcentage de volume sanguin éjecté du VG en systole (Chetboul et Tissier, 2012 ; Borgarelli *et al.*, 2021). Une faible valeur de FE est rapportée à une faible contractilité.

L'évaluation et la quantification de la régurgitation mitrale par examen Doppler sont essentielles puisque la régurgitation mitrale est le reflet direct du défaut d'apposition des feuillets valvulaires mitraux au cours de la systole. Cela peut s'effectuer de manière semi-quantitative (méthode dite planimétrique) avec la mesure de la surface colorimétrique du reflux rapportée à la surface de l'AG en utilisant le mode Doppler couleur (Muzzi *et al.*, 2003). La régurgitation mitrale est alors considérée comme modérée si ce rapport est inférieur à 20-30 % ou importante pour des valeurs proches de 100 %. Cette méthode est néanmoins imprécise, contrairement à la méthode PISA (*Proximal Isovelocity Surface Area*) ou méthode dite de convergence des flux. Cette méthode quantitative offre la possibilité de calculer le volume régurgitant dans l'AG et d'en déduire la fraction de régurgitation mitrale (FREG) (Gouni *et al.*, 2007). Cette fraction désigne le pourcentage du VES refluant dans l'AG. L'insuffisance mitrale est alors considérée comme très modérée pour des valeurs de FREG inférieures à 30 %, modérée pour des valeurs comprises entre 30 et 39 %, moyennement importante pour des valeurs comprises entre 40 et 49 %, importante pour des valeurs comprises entre 50 et 75 % et très importante pour des valeurs supérieures à 75 % (Kittleson et Brown, 2003 ; Gouni *et al.*, 2007 ; Chetboul *et al.*, 2009 ; Chetboul et Taton, 2018).

Enfin, le mode Doppler pulsé peut être utilisé pour examiner le flux transmitral antérograde, soit de remplissage ventriculaire gauche. La première onde visualisée est l'onde E (« *early* »), correspondant au remplissage ventriculaire passif en début de diastole, qui est suivie par l'onde A (« *atrial contraction* »), correspondant au remplissage ventriculaire actif en fin de diastole. Dans une étude, une vitesse de l'onde E supérieure à 1 m/s était un indicateur indirect de la gravité et de la progression de la valvulopathie (Borgarelli *et al.*, 2021).

- *Formules d'évaluation volumique des cavités cardiaques*

Différentes méthodes planimétriques permettent d'estimer la taille des cavités cardiaques par des mesures volumiques. Ces mesures proviennent de l'examen bidimensionnel et sont calculées avec deux plans de coupe différents (coupes deux et quatre cavités par voie apicale gauche). Une des principales techniques est la méthode de Simpson biplan modifiée aussi intitulée « méthode des disques » (Chetboul *et al.*, 2016 ; Chetboul et Taton, 2018).

La méthode de Simpson biplan modifiée repose sur le principe qu'une cavité cardiaque est la somme d'un grand nombre de disques elliptiques empilés les uns sur les autres et dont le volume total est égal à :

$$\text{Volume de l'AG} = h \cdot (\pi/4) \cdot \Sigma(D_1)(D_2)$$

D_1 correspond au plus petit diamètre de l'ellipse, D_2 correspond au plus long diamètre de l'ellipse et h est la hauteur de chaque disque.

Par ailleurs, la méthode de Simpson modifiée nous permet de calculer le volume sanguin éjecté par le VG en effectuant la différence entre le volume ventriculaire télédiastolique et celui télésystolique. En l'absence de régurgitation mitrale et selon le principe de continuité des fluides, ce volume est égal au VES. Le VES traversant l'aorte peut être estimé en multipliant la surface de la racine aortique avec l'intégrale temps-vitesse (ITV) de la courbe spectrale du flux transaortique obtenues en mode Doppler pulsé :

$$\text{Surface transverse de l'aorte} = \pi \cdot (\text{diamètre de l'aorte})^2 / 4$$

$$\text{VES traversant l'aorte} = \text{ITV} \cdot \text{surface transverse de l'aorte}$$

Par cette méthode, la FREG est obtenue en divisant le volume systolique régurgité dans l'AG par le VES total et le DC est obtenu en effectuant le produit de la VES par la FC, le tout de manière non invasive.

d. Échocardiographie avancée

Depuis plus d'une vingtaine d'années, des méthodes échocardiographiques avancées ont été introduites comme le Doppler tissulaire ou *Tissue Doppler Imaging* (TDI) ou le *Speckle Tracking Echocardiography* (STE). Ces nouvelles techniques d'imagerie fournissent une évaluation plus fine de la fonction systolique en comparaison avec l'échocardiographie conventionnelle en offrant de nouveaux paramètres pour caractériser la performance du myocarde et ses déformations régionales (Chetboul, 2010).

- *Imagerie Doppler tissulaire ou Tissue Doppler Imaging (TDI)*

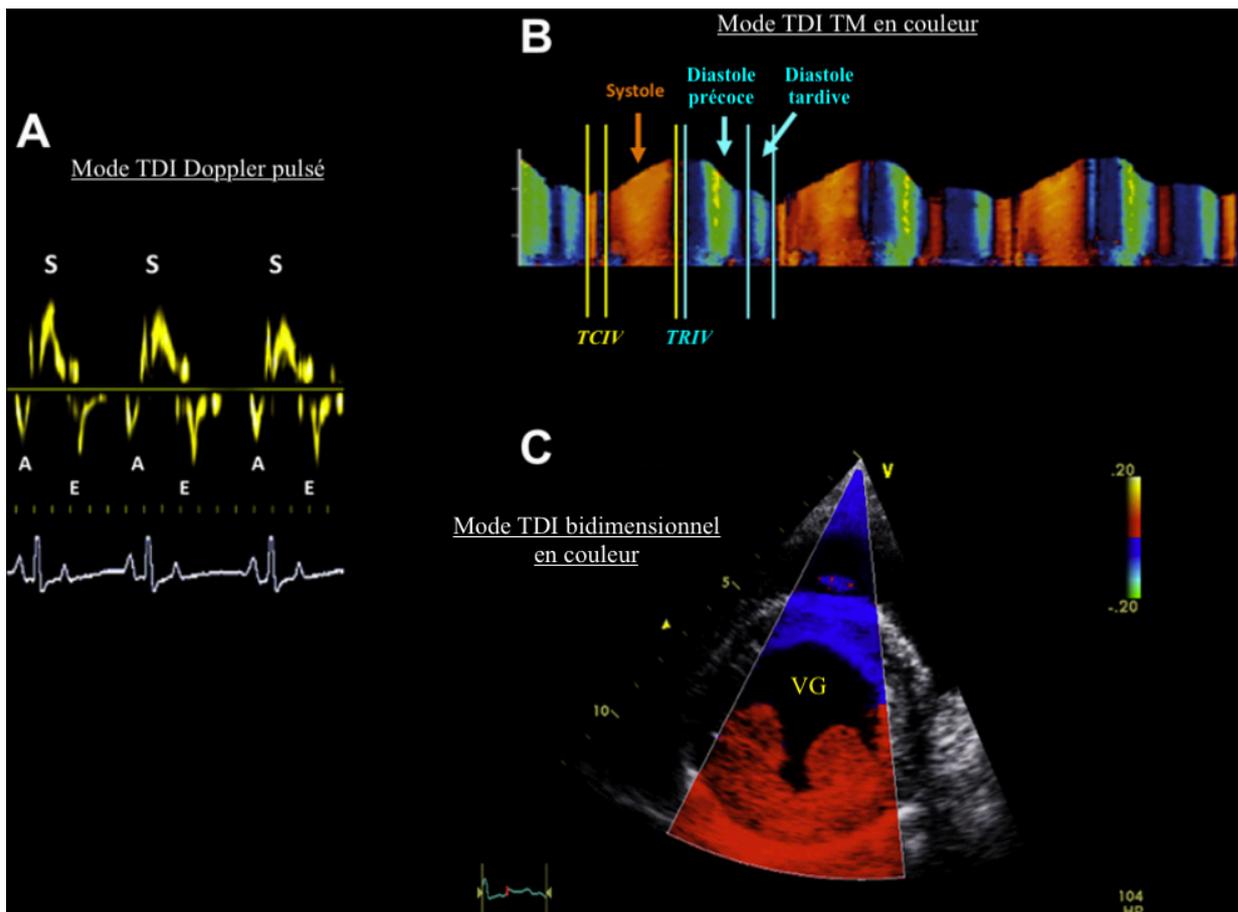
Grâce à trois différents modes employés, la technique TDI offre une évaluation quantitative de la fonction myocardique globale et régionale en effectuant des mesures des vitesses myocardiques en temps réel et en mesurant la déformation segmentaire du myocarde (Chetboul, 2010 ; Fernández-Parra *et al.*, 2021). Le mode TDI Doppler pulsé fournit des informations sur les mouvements du myocarde au sein d'un volume échantillon placé dans l'épaisseur de la paroi myocardique. Le mode TDI TM couleur analyse les vitesses myocardiques le long d'une ligne de balayage unique sélectionnée sur l'image bidimensionnelle : ce mode était initialement utilisé pour étudier le mouvement radial du septum interventriculaire ou de la paroi libre du VG. Il est actuellement remplacé par le mode TDI bidimensionnel couleur qui permet de quantifier simultanément les vitesses radiales ou longitudinales de plusieurs segments myocardiques en fonction du temps (**Figure 15** ; Chetboul, 2010 ; Chetboul *et al.*, 2016).

Figure 15 : Les trois modes du *Tissue Doppler Imaging* (Chetboul, 2010)

Le mode Doppler pulsé (A) renseigne sur les mouvements du myocarde à l'aide d'un volume échantillon qui est ici placé dans la paroi libre du ventricule gauche (VG) pour analyser son mouvement radial à partir de la coupe petit axe transventriculaire obtenue par voie parasternale droite. Lorsque le myocarde se rapproche de la sonde, les vitesses myocardiques sont positives (au-dessus de la ligne de base) et lorsqu'il s'en éloigne, les vitesses myocardiques sont négatives (en dessous de la ligne de base). A : vitesse télédiastolique maximale du myocarde ; E : vitesse protodiastolique maximale du myocarde ; S : vitesse systolique maximale du myocarde.

Le tracé du mode TDI TM couleur (B) de la paroi libre du VG (mouvement radial) obtenu chez un chien sain montre des vitesses systoliques et diastoliques colorées dans toute l'épaisseur de la paroi en fonction de la phase du cycle cardiaque. Les vitesses myocardiques se rapprochant de la sonde sont colorées en rouge et celles s'en éloignant sont en bleu. À l'aide d'un logiciel spécifique, la vitesse moyenne du myocarde (définie comme la moyenne des valeurs de vitesse mesurées le long de chaque ligne de balayage en mode TM dans toute l'épaisseur de la paroi myocardique) peut être calculée sur tout le cycle cardiaque. De la même manière, la vitesse moyenne du myocarde, dans les deux couches sous-endocardique et sous-épicardique de la paroi libre du ventricule gauche, peut aussi être évaluée. TCIV : temps de contraction isovolumique ; TRIV : temps de relaxation isovolumique.

Le mode bidimensionnel couleur offre une superposition des vitesses myocardiques, codées en couleur, aux images bidimensionnelles (ici la coupe petit axe transventriculaire obtenue par voie parasternale droite afin d'analyser le mouvement radial des parois du VG). Le codage couleur est similaire à celui décrit pour le mode TDI TM couleur : les vitesses se rapprochant de la sonde sont codées en rouge et, à l'inverse, en bleu lorsqu'elles s'en éloignent. Sur cette image prise en fin de systole, la paroi libre du VG est représentée en rouge tandis que le septum interventriculaire, se déplaçant dans la direction opposée, est en bleu. À l'aide d'un logiciel spécifique, les vitesses sont analysées sur un ou plusieurs segments.

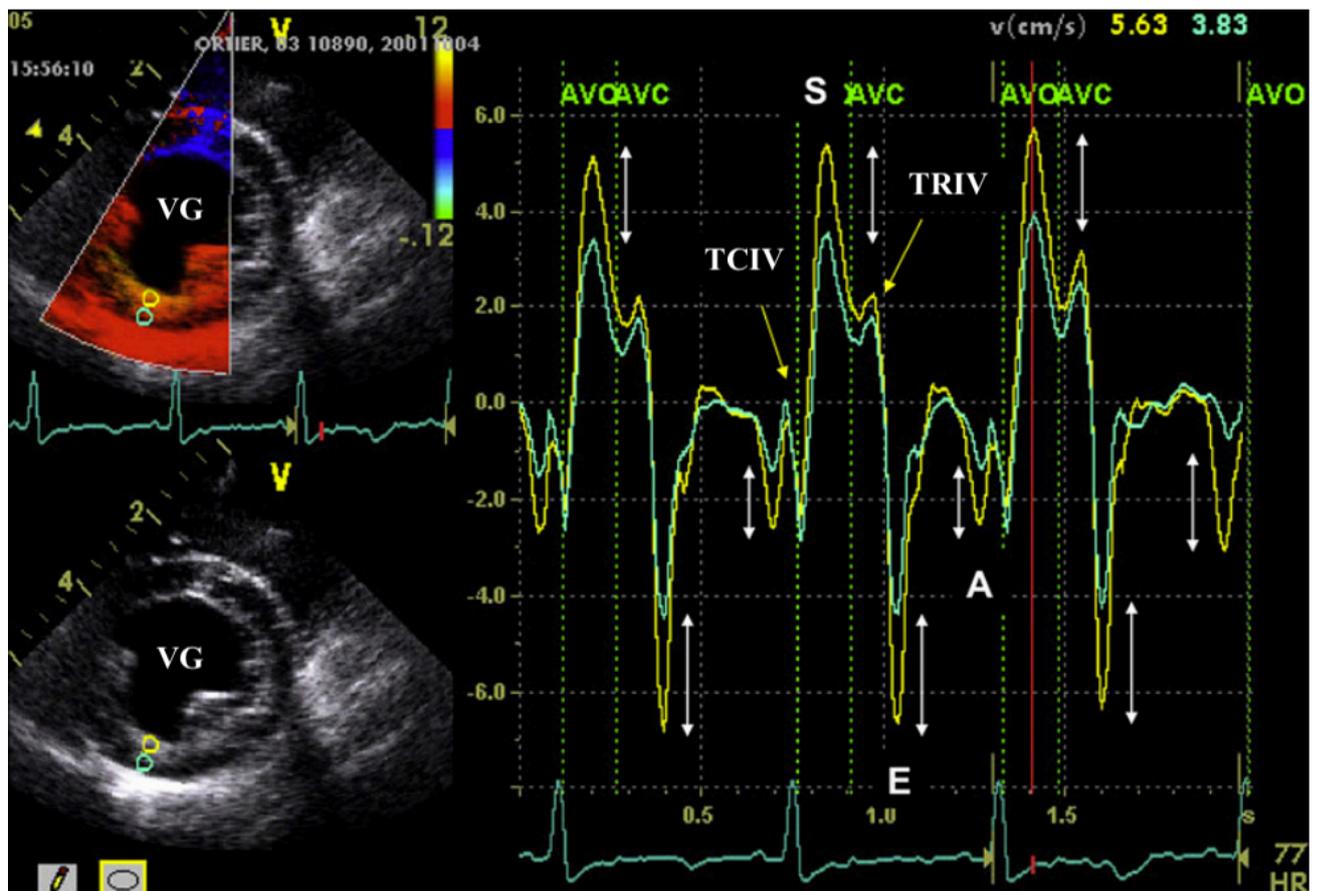


En ce qui concerne le mode TDI bidimensionnel couleur, les vitesses radiales et longitudinales de la paroi libre du VG ainsi que les vitesses longitudinales myocardiques du ventricule droit peuvent être déterminées. Tous les profils de vitesse myocardique comprennent, après une courte phase de contraction isovolumique, une onde systolique positive (S), et après

une courte phase de relaxation isovolumique, 2 ondes diastoliques négatives (E et A, respectivement au début et à la fin de la diastole, avec un rapport E/A > 1) (Figure 16 ; Chetboul, 2010).

Figure 16 : Exemple d'analyse du mouvement radial de la paroi libre du ventricule gauche par *Tissue Doppler Imaging* en mode bidimensionnel couleur chez un chien sain à partir de la coupe petit axe transventriculaire, obtenue par voie parasternale droite (Chetboul, 2010)

Comme avec le mode TDI pulsé, les vitesses myocardiques sont positives lorsque le myocarde se rapproche de la sonde, alors qu'elles sont négatives lorsqu'il s'en éloigne. Le codage couleur des vitesses est ensuite superposé en temps réel à la coupe (fenêtre supérieure gauche). Grâce à un logiciel spécifique, les vitesses myocardiques sont analysées simultanément dans deux segments circulaires ici de 2 mm de diamètre chacun : un segment sous-endocardique (jaune) et un segment sous-épicaudique (vert) de la paroi libre du ventricule gauche. Le tracé obtenu montre que le segment sous-endocardique se déplace plus rapidement (courbe jaune) que celui sous-épicaudique (courbe verte) aussi bien en systole qu'en diastole, définissant ainsi un gradient de vitesse intramyocardique tout au long du cycle cardiaque (doubles flèches blanches). Les différentes phases du cycle cardiaque sont identifiées, notamment une onde S positive pendant la systole et des ondes E et A négatives, au début et à la fin de la diastole. A : vitesse télédiastolique maximale du myocarde ; AVC : fermeture de la valve aortique ; AVO : ouverture de la valve aortique ; E : vitesse protodiastolique maximale du myocarde ; S : vitesse systolique maximale du myocarde ; TCIV : temps de contraction isovolumique ; TRIV : temps de relaxation isovolumique ; VG : ventricule gauche.



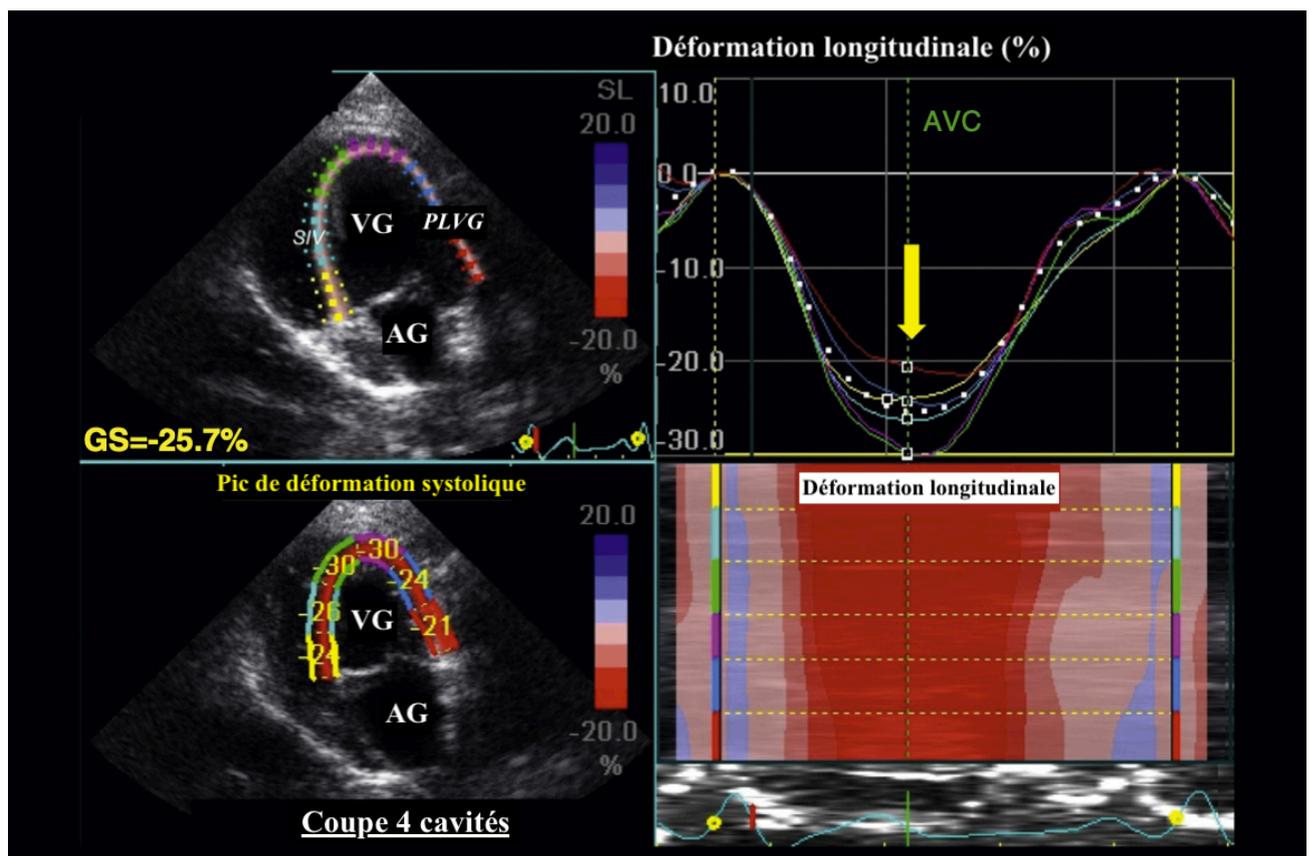
- *Speckle Tracking Echocardiography (STE)*

L'imagerie par STE permet une évaluation non invasive de la fonction myocardique régionale (gauche et droite). Le principe du STE repose sur le suivi dans le temps (ou « tracking ») des « mouchetures » (ou « speckles ») composant le tissu myocardique à l'écran sur les images échocardiographiques bidimensionnelles en niveaux de gris (attribuables à la réflexion, à la diffusion et à l'interférence entre le tissu et le faisceau ultrasonore). Cette technique offre ainsi une

évaluation non Doppler de la fonction myocardique régionale permettant de calculer, à l'instar du TDI, les vitesses de déplacement du myocarde mais aussi et surtout sa déformation (ou « *Strain* » (St)) et sa vitesse de déformation (ou « *Strain Rate* » (SR)), ce qui en détermine son intérêt majeur actuel. Le St se définit comme le pourcentage d'augmentation ou de diminution de longueur d'un segment myocardique au cours du temps (Figure 17 ; Chetboul, 2010 ; Chetboul *et al.*, 2016 ; Santarelli *et al.*, 2017).

Figure 17 : Exemple d'analyse par *Speckle Tracking Echocardiography* du *strain* longitudinal du ventricule gauche à partir d'une coupe apicale grand axe quatre cavités obtenue par voie parasternale gauche chez un chien sain (Chetboul *et al.*, 2016)

Le contour longitudinal du myocarde du ventricule gauche a été délimité en premier lieu. Ceci a permis de définir la région d'intérêt, incluant le septum interventriculaire (SIV) et la paroi libre du ventricule gauche (PLVG). Cette région d'intérêt a ensuite été automatiquement divisée en six segments de taille égale. Le codage couleur de la déformation longitudinale est superposé à l'image bidimensionnelle (en haut à gauche) et affiché en fonction du temps (en bas à droite). La valeur du pic de déformation longitudinale systolique (ici, - 21 % à - 30 %) pour chacun des six segments examinés est superposée sur l'image 2D en couleur (en bas à gauche). Le pic de déformation ou « *strain* » global (SG), moyenne des pics des six segments et nouvel indice de la fonction systolique globale, est automatiquement donné (- 25,7 %). Enfin, les six courbes de déformation longitudinale (%) en fonction du temps sont présentées (en haut à droite). L'aspect de ces courbes est similaire à la courbe obtenue par une méthode dérivée du TDI. La déformation des six segments est synchronisée. Pour chacun d'eux, le nadir - correspondant au pic de déformation négative (flèche jaune) - est obtenu en fin de systole au moment de la fermeture de la valve aortique (AVC). AG : atrium gauche ; PLVG : paroi libre du ventricule gauche ; VG : ventricule gauche.



e. Électrocardiographie

L'électrocardiographie constitue également un outil diagnostique et pronostique utile lors de MVDM, notamment pour l'évaluation de la FC et la détection de troubles du rythme cardiaque.

E. Pronostic

a. Facteurs pronostiques généraux

Différents facteurs pronostiques ont été décrits dans la littérature, les principaux facteurs associés à un temps de survie diminué étant les suivants (Borgarelli *et al.*, 2008) : un âge supérieur à 8 ans, une élévation de la FC (supérieure à 140 bpm), l'existence concomitante de syncopes ou d'arythmies, une PA supérieure à 140 mmHg, un rapport AG / Ao supérieur à 1,7 en protodiastole, un volume télésystolique du VG supérieur à 30 mL/m², un volume télédiastolique du VG supérieur à 100 mL/m², une vitesse maximale de l'onde E supérieure à 1,2 m/s, un temps de décélération de l'onde E inférieur à 80 ms. Dans l'étude de Borgarelli *et al.* (2008), les facteurs cliniques et échodoppler les plus pertinents associés à un temps de survie diminué furent la présence de syncopes, le rapport AG / Ao et la vitesse maximale de l'onde E (Borgarelli *et al.*, 2008).

b. Hypertension artérielle pulmonaire

Un autre facteur pronostique de la MVDM est la présence d'une HTAP. Cette dernière a été définie en médecine vétérinaire (sur la base de critères Doppler) comme une pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique d'une valeur supérieure à 30 mmHg, son estimation étant fondée sur la vitesse maximale d'une régurgitation tricuspидienne avec calcul du gradient de pression ventricule droit – atrium droit correspondant (Kellihan *et al.*, 2012). Désormais, selon un consensus ACVIM plus récent s'intéressant à la classification, au diagnostic et au traitement de cette entité, une HTAP se définirait plutôt selon un gradient de pression ventricule droit – atrium droit supérieur à 46 mmHg (Reinero *et al.*, 2020). La présence d'une HTAP modérée à importante chez un chien atteint de MVDM est un facteur pronostique négatif car elle est associée à un risque de décès plus important (Borgarelli *et al.*, 2015).

c. Peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques de type B, dont le peptide natriurétique cérébral (BNP), sont considérés comme des marqueurs neurohormonaux très fiables des maladies cardiaques chez l'Homme. Ces peptides sont libérés sous la forme d'une pro-hormone (pro-BNP) qui est rapidement clivée en un produit aminoterminal inactif (partie N-terminale du précurseur du peptide natriurétique de type B [NT-pro BNP]) et une autre extrémité biologiquement active (C-BNP). Le NT-pro BNP est produit et stocké dans les cardiomyocytes en réponse à une augmentation de volume et de pression (étirement du tissu myocardique) mais aussi en réponse à une activation du SNS ou du SRAA, à de l'ischémie ou à de l'inflammation. Chez le chien, il constitue un biomarqueur cardiaque d'intérêt majeur lors de MVDM car il représente un reflet de l'importance de la régurgitation mitrale, et donc de la gravité de l'affection. En effet, la concentration plasmatique de NT-pro BNP s'avère significativement plus élevée chez les chiens atteints de MVDM que chez les chiens sains et cette concentration est d'autant plus élevée que le stade de la maladie augmente (Chetboul *et al.*, 2009). Outre la corrélation entre la concentration plasmatique de NT-pro BNP et la gravité de la régurgitation mitrale, une corrélation a été mise en évidence avec la PAP (Chetboul *et al.*, 2009).

Par ailleurs, il a été démontré que le NT-pro BNP était un facteur prédictif du risque de décompensation (apparition d'une ICC) dans la phase compensée de la MVDM (Chetboul *et al.*, 2009). Il assurait également une valeur pronostique concernant la mort de cause cardiaque chez les chiens présentant un remodelage cardiaque ou des signes cliniques d'ICC, notamment lors de concentrations plasmatiques de NT-pro BNP supérieures à 1 500 pmol/L (Chetboul *et al.*, 2009 ; Borgarelli *et al.*, 2021). Des études antérieures ont évalué la valeur du NT-pro BNP afin d'estimer le risque de progression de la maladie ou de décès chez les chiens atteints de MVDM. Selon une étude, une augmentation de 100 pmol/L de NT-pro BNP était associée à un risque accru de mortalité dans une population de chiens atteints de MVDM (Moonamart *et al.*, 2010). Dans l'étude de Wolf *et al.* (2012), les auteurs ont également constaté que des concentrations plasmatiques de NT-pro BNP inférieures à 965 pmol/L 7 à 30 jours après l'initiation du traitement de l'ICC étaient associées à une durée de survie plus élevée dans une population de chiens atteints de MVDM.

Par conséquent, en complément des techniques d'imagerie, la mesure de la concentration plasmatique de NT-proBNP représente un moyen efficace de suivi de la progression de la MVDM, permettant notamment d'évaluer le risque d'apparition d'une ICC pendant la phase compensée de la valvulopathie ou le risque de décès cardiaque.

d. Classification de l'American College of Veterinary Internal Medicine

Un consensus récent de l'ACVIM a permis l'établissement d'une nouvelle classification de la MVDM (Keene *et al.*, 2019) par rapport à la classification précédente (Atkins *et al.*, 2009) concernant les recommandations pour le diagnostic et le traitement de la MVDM chez les chiens, en prenant en compte les études et essais cliniques réalisés au cours de la dernière décennie.

Cette classification comprend 4 stades, du stade A au stade terminal D (Clarke *et al.*, 2012 ; **Tableau 2** ; Keene *et al.*, 2019). Le stade A inclut les chiens indemnes de MVDM, mais à risque de développer la valvulopathie. Le stade B, subdivisé en sous-stades B1 et B2, rassemble les chiens atteints de MVDM mais sans ICC présente ou passée, contrairement au stade C, lui-même subdivisé en sous-stades C1 et C2. Le stade D correspond aux chiens avec une ICC terminale ou réfractaire au traitement standard.

Le stade B1 correspond aux chiens n'ayant jamais fait l'objet d'un épisode d'ICC et pour lesquels la cavité ventriculaire gauche n'est pas dilatée (l'AG pouvant être de taille normale à augmentée). Le stade B2 inclut les chiens indemnes d'ICC mais présentant un remodelage cardiaque important caractérisé par une dilatation bicavitaire gauche aux critères bien définis (**Tableau 2** ; Keene *et al.*, 2019). Ce sous-stade peut bénéficier de la mise en place d'un traitement médical visant à retarder l'apparition du stade C (Boswood *et al.*, 2016).

Tableau 2 : Synthèse de la classification *American College of Veterinary Internal Medicine* de la maladie valvulaire dégénérative mitrale (d'après Keene *et al.*, 2019)

AG : atrium gauche ; ICC : insuffisance cardiaque congestive ; IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; SSAG : souffle systolique apexien gauche ; VG : ventricule gauche.

Stades de la MVDM		Modifications	Traitement
Stade A	Absence d'anomalie structurelle cardiaque mais risque de développer la valvulopathie	Aucune modification	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun traitement médical ou hygiénique
Stade B	Valvulopathie présente sans ICC présente ou passée	Auscultation d'un SSAG	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun traitement médical ou hygiénique • Recommandations : suivi radiographique et échocardiographique
Stade B1	Stade B avec un remodelage cardiaque absent ou ne concernant que l'AG	AG normal ou dilatation atriale gauche (sans dilatation ventriculaire gauche)	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun traitement médical ou hygiénique • Échocardiographie de contrôle tous les 6 à 12 mois
Stade B2	Stade B avec un remodelage cardiaque important (dilatations atriale et ventriculaire gauches)	SSAG de grade $\geq 3/6$, dilatations atriale et ventriculaire gauches (rapport AG / Ao (en protodiastole) $\geq 1,6$; diamètre du VG indexé au poids (en diastole, selon la formule de Cornell) $\geq 1,7$; indice de Buchanan $> 10,5$)	<ul style="list-style-type: none"> • Pimobendane • IECA • Spironolactone • Recommandations nutritionnelles à partir de ce stade : apport protéique de qualité, diminution du sodium
Stade C	Signes cliniques d'ICC présents ou passés		<ul style="list-style-type: none"> • Oxygénothérapie (phase aiguë) • Furosémide
Stade C1	ICC en phase aiguë		<ul style="list-style-type: none"> • Pimobendane
Stade C2	Phase chronique		<ul style="list-style-type: none"> • IECA • Spironolactone • Traitements des tachyarythmies si nécessaire
Stade D	ICC terminale ou réfractaire au traitement standard		<ul style="list-style-type: none"> • Mêmes traitements qu'au stade C avec augmentation des doses • Autres : torasémide, hydrochlorthiazide, <i>etc.</i>

e. Classification échocardiographique

Une classification de la MVDM fondée sur des critères uniquement échographiques chez le chien a été proposée par l'équipe de l'Unité de Cardiologie d'Alfort (UCA) en complément de la classification ACVIM (**Tableau 3** ; Chetboul *et al.*, 2004). Cette classification reconnaît cinq stades définis selon les conséquences cavitaires de la valvulopathie.

Tableau 3 : Classification échographique de la maladie valvulaire dégénérative mitrale chez le chien, proposée par l'Unité de Cardiologie d'Alfort (Chetboul *et al.*, 2004)

Stades	Signes échocardiographiques
1	Lésions valvulaires sans conséquence cavitaire
2	Stade 1 avec dilatation atriale gauche
3	Stade 2 avec dilatation ventriculaire gauche en télédiastole
4	Stade 3 avec dilatation ventriculaire gauche en télésystole
5	Stade 4 avec dilatation cardiaque droite (ventriculaire puis atriale)

2. La prémédication anesthésique

La prémédication désigne l'administration d'agents pharmacologiques préalablement à la phase d'induction de l'anesthésie. La prémédication fait partie intégrante du protocole anesthésique et doit être planifiée en relation avec celui-ci. Les principaux et différents effets recherchés par la prémédication sont essentiellement une sédation (ou tranquillisation), une diminution du stress et de l'anxiété, une analgésie et une amélioration de la qualité de l'induction et du réveil avec une prévention des effets secondaires relatifs aux substances utilisées au cours de l'anesthésie. La sédation correspond à une dépression du système nerveux central qui résulte en une diminution de la vigilance et de l'anxiété, à l'aide de moyens médicamenteux (Pypendop, 2007). Nous détaillerons essentiellement dans cette partie les caractéristiques de l'acépromazine et de la dexmédétomidine en tant qu'agents de prémédication intéressant notre étude expérimentale.

A. Agents de prémédication

Les agents de prémédication engendrent une dépression de l'activité du système nerveux central en diminuant la réponse aux stimuli environnementaux. Quatre familles principales d'agents de prémédication sont communément utilisées en médecine vétérinaire : celle des tranquillisants majeurs (ou neuroleptiques), celle des tranquillisants mineurs (avec les benzodiazépines), celle des sédatifs analgésiques et celle des morphiniques (ou opioïdes). La famille des neuroleptiques regroupe les phénothiazines avec l'acépromazine en chef de file ainsi que les butyrophénones avec l'azapérone (Tableau 4 ; Pypendop, 2007 ; Petruccione *et al.*, 2021).

Tableau 4 : Familles des agents de prémédication anesthésique (Pypendop, 2007 ; Petruccione *et al.*, 2021)

Familles	Nom des molécules
Neuroleptiques (tranquillisants majeurs)	Acépromazine (Phénothiazines) Azapérone (Butyrophénones)
Benzodiazépines (tranquillisants mineurs)	Diazépam, Midazolam, Zolazépam
α_2-agonistes (sédatifs analgésiques)	Détomidine, Dexmédétomidine, Médétomidine, Romifidine, Xylazine
Morphiniques ou opioïdes (analgésiques centraux)	Buprénorphine, Butorphanol, Codéine, Etorphine, Fentanyl, Méthadone, Morphine, Péthidine, Tramadol

B. Mécanismes d'action des agents de prémédication

a. Acépromazine

- *Sédation*

L'acépromazine appartient à la classe thérapeutique des phénothiazines et exerce son effet sédatif et neuroleptique par un antagonisme puissant des récepteurs dopaminergiques D₂ post-synaptiques du système nerveux central (localisés dans le système limbique, le mésocortex et l'hypothalamus) (Grint *et al.*, 2010 ; Bell *et al.*, 2011). Lorsqu'elle est utilisée seule, l'acépromazine entraîne une sédation légère mais variable d'un animal à un autre.

- *Effets cardiovasculaires*

L'acépromazine présente également une action sympatholytique par antagonisme des récepteurs α_1 -adrénergiques et α_1 -cholinergiques au niveau de la vascularisation périphérique qui induit tout d'abord une vasodilatation avec une diminution des pressions artérielles systémiques systolique (PAS) et moyenne voire une hypotension dépendante de la dose. En effet, cette vasodilatation engendre une diminution de la précharge et de la postcharge (Saponaro *et al.*, 2013) ainsi qu'une réduction du DC (Santarelli *et al.*, 2017). Une hausse de la FC peut alors être observée en compensation (Monteiro *et al.*, 2007).

- *Autres effets*

Cette molécule ne possède alors pas de pouvoir analgésique mais son association avec un morphinique procure une sédation avec analgésie, soit une neuroleptanalgie (Pypendop, 2007). Par ailleurs, l'acépromazine peut provoquer une poïkilothermie et donc une tendance à l'hypothermie en ambiance froide. Elle présente aussi des propriétés anti-émétiques qui peuvent être intéressantes lors d'une combinaison avec des opioïdes (Valverde *et al.*, 2004).

- *Pharmacocinétique*

Le délai d'action est long (environ 20 à 45 minutes par voie intramusculaire) et la durée de ses effets est dose-dépendante mais avec une moyenne de 4 à 6 heures chez les carnivores domestiques. L'acépromazine est métabolisée par le foie et l'excrétion de ses métabolites (conjugués et non conjugués) est majoritairement urinaire (Pypendop, 2007 ; Clarke *et al.*, 2014).

b. Dexmédétomidine

La dexmédétomidine représente l'énantiomère dextrogyre actif de la médétomidine (mélange racémique égal entre la dexmédétomidine et son énantiomère lévogyre, la lévomédétomidine). La dexmédétomidine est une molécule appartenant à la famille des sédatifs analgésiques qui constituent des agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques. Ces récepteurs sont des récepteurs transmembranaires couplés à une protéine G que l'on retrouve aux niveaux pré-synaptique et post-synaptique (Murrell et Hellebrekers, 2005). Différents sous-types de ces récepteurs (2a, 2b et 2c) ont été définis en fonction de leur affinité pour les divers ligands.

- *Sédation*

De manière générale, les récepteurs α_2 -adrénergiques sont essentiellement présents sur la membrane pré-synaptique des neurones noradrénergiques du système nerveux central et des terminaisons nerveuses sympathiques (corps cellulaires ou dendrites), mais ils peuvent aussi être post-synaptiques. La stimulation des récepteurs α_2 -adrénergiques pré-synaptiques de type 2a par la dexmédétomidine entraîne une inhibition de la sécrétion de noradrénaline dans la fente synaptique du fait d'un mécanisme de rétrocontrôle négatif et donc une inhibition du système nerveux sympathique (Langer, 1974). Ce mécanisme au niveau du *locus caeruleus*, un petit noyau neuronal situé bilatéralement dans le tronc cérébral supérieur avec un nombre important de cellules noradrénergiques, résulte alors en une sédation (Murrell et Hellebrekers, 2005 ; Saponaro *et al.*, 2013).

- *Analgésie*

Les α_2 -agonistes ont une action analgésique puissante dont le mécanisme n'est pas encore entièrement compris mais impliquerait des sites supraspinaux et spinaux. Une forte densité de récepteurs α_2 a été mise en évidence dans le nerf vague et la *substantia gelatinosa* de la corne dorsale de la moelle épinière, ce qui suggère une action spinale directe des α_2 -agonistes. Cette corne dorsale contient des récepteurs de sous-type α_{2a} , tandis que les neurones sensoriels primaires contiennent à la fois des sous-types α_{2a} et α_{2c} d'adrénorécepteurs (Murrell et Hellebrekers, 2005 ; Gozalo-Marcilla *et al.*, 2015).

Du fait de la localisation étendue des récepteurs α_2 , leur stimulation par la dexmédétomidine supprimerait les signaux nociceptifs à différents étages des voies de la douleur en inhibant la libération de neurotransmetteurs (comme la noradrénaline) des fibres afférentes primaires vers les neurones médullaires secondaires, en ayant des effets sur la modulation pré-synaptique et post-synaptique des signaux nociceptifs arrivant partiellement dans la corne dorsale, en influençant les systèmes efférents modulateurs descendants du tronc cérébral ou en altérant la modulation des signaux nociceptifs afférents arrivant dans le diencephale et le système limbique (Murrell et Hellebrekers, 2005).

Par ailleurs, les α_2 -agonistes exercent une analgésie synergique avec les opioïdes en combinant leurs effets sédatifs et analgésiques : on parle de sédanalgésie (Murrell et Hellebrekers, 2005).

- *Effets cardiovasculaires*

La stimulation des récepteurs α_2 -adrénergiques post-synaptiques de type 2b présents sur les muscles lisses vasculaires (ou de nombreux tissus et organes périphériques comme le cœur, l'utérus, les intestins et les muscles) par les α_2 -agonistes engendre une vasoconstriction (Pypendop, 2008 ; Lee, 2019). La PA présente alors une réponse biphasique face à l'administration de dexmédétomidine avec une augmentation initiale suivie d'une diminution. En effet, la vasoconstriction entraîne une augmentation des résistances vasculaires systémiques et donc une hypertension transitoire dans un premier temps, d'où une augmentation de la postcharge (Saponaro *et al.*, 2013). Cette augmentation de la PA, détectée par des barorécepteurs (localisés comme précédemment décrit dans le système nerveux central, le sinus carotidien, la crosse aortique, les artères rénales afférentes et le cœur) dans le cadre du baroréflexe, provoque une augmentation du tonus vagal (stimulation du système parasympathique). Une diminution de la FC est alors observée et entraîne une diminution du DC en conséquence. Par ailleurs, l'augmentation

de la PA engendre également une diminution de la stimulation du système sympathique par une diminution de la noradrénaline, ce qui prolonge la baisse de la FC. La réduction de l'activité sympathique conduit à terme à une baisse de la PAS vers des valeurs sub-normales voire vers une hypotension. L'augmentation de la postcharge initiale induit alors une bradycardie importante, une diminution du DC et de la FE du VG ainsi qu'une augmentation des dimensions internes du ventricule (Pypendop, 2008 ; Lawrence *et al.*, 1996 ; Keating *et al.*, 2016 ; Perkowski et Oyama, 2017). Un reflux mitral, des troubles du rythme d'origine vagale et des troubles de la conduction peuvent apparaître (Saponaro *et al.*, 2013 ; Kelliham *et al.*, 2015 ; Wang *et al.*, 2016).

- *Autres effets*

Par ailleurs, les α_2 -agonistes inhibent la sécrétion d'insuline, ce qui entraîne une légère hyperglycémie, et ils inhibent également la sécrétion de vasopressine et / ou son action sur les tubules rénaux, ce qui engendre une diurèse mineure. La dexmédétomidine présente également des propriétés émétiques. Une hypothermie par action sur le centre de la thermorégulation au niveau de l'hypothalamus est également rapportée.

Outre ces effets, les α_2 -agonistes produisent donc une sédation et une analgésie de bonne qualité mais également une dépression cardiovasculaire (Pypendop, 2007).

- *Pharmacocinétique*

Après administration, les α_2 -agonistes sont rapidement distribués dans l'organisme. Le délai d'action est relativement équivalent à celui de l'acépromazine (environ 30 minutes après administration par voie intramusculaire) et leur demi-vie est courte (environ 45 minutes selon les doses administrées). Les α_2 -agonistes sont métabolisés par le foie et l'excrétion de ses métabolites est majoritairement urinaire. Ces molécules peuvent être antagonisées par l'atipamézole (Clarke *et al.*, 2014).

C. Prémédication des chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative mitrale

Anesthésier des chiens atteints de dysfonctions cardiaques est à l'origine d'un nombre plus important de complications puisque leur capacité de compensation face à divers changements physiologiques est altérée durant l'anesthésie. En effet, la prévalence des complications anesthésiques chez les chiens cardiaques est élevée car ils ont une capacité diminuée à réguler leur FC et leur DC, ce qui les met à risque d'une distribution moléculaire altérée, d'une hypotension, d'hypothermie, d'arythmies cardiaques, d'une perfusion tissulaire réduite et de mort (Dugdale, 2010). Le type et la gravité de la cardiopathie influencera la gestion anesthésique. Par conséquent, il faut prendre soin de bien évaluer les animaux atteints de cardiopathie avant et pendant l'anesthésie et notamment d'évaluer la capacité du cœur à fournir un DC et une perfusion tissulaire adéquats, prévenir la congestion veineuse pulmonaire, mais aussi éviter les arythmies (Perkowski et Oyama, 2017).

a. Objectifs hémodynamiques de la prémédication chez un chien atteint de MVDM de stade B1

L'objectif principal de l'anesthésie chez le chien atteint de MVDM est de maintenir le flux aortique et de minimiser le flux régurgitant. Le volume du flux régurgitant à travers la valve mitrale est notamment lié à la taille de l'orifice régurgitant (elle-même fonction de l'importance des lésions

valvulaires et de la taille de l'anneau mitral) et au gradient de pression de part et d'autre de la valve dysfonctionnelle. Par ailleurs, la condition hémodynamique des chiens atteints de MVDM est différente de celle des chiens sains, caractérisée par une vasoconstriction (par l'activation du système SRAA) et à une augmentation de la FC (par l'activation du SNS). Lors de MVDM chronique et compensée, les variations hémodynamiques de la précharge et de la postcharge devront donc être stabilisées pendant la prémédication anesthésique au même titre que la FC et que la perfusion tissulaire (elle-même dépendante de la PA moyenne).

Dans le protocole anesthésique, la prémédication permet de diminuer l'anxiété de l'animal : elle minimise ainsi la libération de catécholamines, la tachycardie et l'augmentation du travail myocardique. Au cours de la prémédication, les chiens devraient idéalement recevoir une pré-oxygénation en amont de l'induction anesthésique, tout en prenant garde de ne pas accentuer le stress suite à la contention. La littérature actuelle propose une combinaison d'un agoniste partiel ou total des récepteurs opioïdes (provoquant une dépression cardiovasculaire moindre) et d'un tranquillisant de la famille des benzodiazépines ou des phénothiazines comme protocole de prémédication chez les chiens atteints de MVDM, bien qu'aucune étude n'ait été spécifiquement conduite chez ces animaux. La réversion de la sédation peut être assurée par l'administration d'un antagoniste des récepteurs opioïdes comme la naloxone et / ou un antagoniste des benzodiazépines comme le flumazénil (Perkowski et Oyama, 2017).

Néanmoins, d'autres molécules sont fréquemment utilisées comme l'acépromazine et la dexmédétomidine qui possèdent des effets hémodynamiques différents.

b. Conséquences hémodynamiques de l'acépromazine et de la dexmédétomidine connues chez les chiens sains

L'acépromazine et la dexmédétomidine présentent une action primaire opposée sur la vascularisation artérielle périphérique (avec une vasoconstriction pour les α_2 -agonistes et une vasodilatation pour l'acépromazine), ce qui leur confère des effets contraires sur la postcharge du VG.

Comme évoqué précédemment, l'acépromazine chez les chiens sains procure une vasodilatation par antagonisme des récepteurs α_1 -adrénergiques des artérioles périphériques avec une diminution de la PA voire une hypotension dépendante de la dose. En effet, cette vasodilatation favorise une diminution de la précharge et de la postcharge (Saponaro *et al.*, 2013), ainsi qu'une réduction du DC (Santarelli *et al.*, 2017). Une augmentation compensatoire de la FC peut être observée (Monteiro *et al.*, 2007). En raison de son effet vasodilatateur et de la diminution de la postcharge, effet commun à plusieurs médicaments employés dans le traitement de la MVDM, l'acépromazine est considérée comme plus sûre que les α_2 -agonistes chez les chiens cardiaques.

Inversement, la dexmédétomidine stimule une vasoconstriction par activation des récepteurs α_2 -adrénergiques des muscles lisses vasculaires. Elle entraîne alors une augmentation de la postcharge et une bradycardie réflexe en conséquence, une diminution du DC en lien avec la FC et des troubles de la conduction comme des blocs atrio-ventriculaires (Keating *et al.*, 2016 ; Perkowski et Oyama, 2017). Les effets cardiovasculaires délétères des α_2 -agonistes sont considérés comme probablement dose-dépendants et liés à la vasoconstriction périphérique et au baroréflexe secondaire (Dugdale, 2010). Les bradyarythmies et les troubles de la conduction seraient dus à une augmentation du tonus vagal suite à la stimulation des barorécepteurs et à une

diminution du débit orthosympathique du système nerveux central (Murrell et Hellebrekers, 2005 ; Saponaro *et al.*, 2013).

Du fait de leurs effets cardiovasculaires chez les chiens sains, l'administration d' α_2 -agonistes et d'acépromazine dans une moindre mesure, est généralement déconseillée chez les chiens atteints de maladie cardiaque, quel que soit le type de maladie ou son stade (Kellihan *et al.*, 2015). En effet, tant les conditions de remplissage que l'activité du système nerveux central et autonome voire une action myocardique directe possible pourraient affecter la fonction myocardique systolique (Fernández-Parra *et al.*, 2021).

Deuxième partie : étude expérimentale

1. Introduction

Comme précisé dans la première partie bibliographique, la MVDM est une cardiopathie acquise très représentée chez le chien et la prémédication est une étape cruciale dans un contexte de gestion anesthésique, notamment chez un animal atteint de cardiopathie. Or, les molécules de prémédication communément employées peuvent affecter la fonction systolique de différentes manières. Par conséquent, étudier expérimentalement les effets cardiovasculaires de deux molécules de prémédication (et plus particulièrement leur influence sur la fonction systolique), comme l'acépromazine et la dexmédétomidine, chez des chiens sains (Fernández-Parra *et al.*, 2021), puis chez des chiens atteints de MVDM à un stade préclinique constitue un intérêt majeur.

Plusieurs études échocardiographiques ont été menées pour évaluer les effets cardiovasculaires de ces deux molécules chez des chiens sains (Saponaro *et al.*, 2013 ; Kellihan *et al.*, 2015 ; Santarelli *et al.*, 2017). Cependant, la plupart des études précédentes ont analysé la fonction systolique en utilisant des variables échocardiographiques conventionnelles, les techniques échocardiographiques avancées ayant été moins fréquemment utilisées. Lorsque ces dernières ont été employées, l'acépromazine ou les α_2 -agonistes ont été administrés en combinaison avec d'autres molécules, principalement des opioïdes (Kellihan *et al.*, 2015 ; Santarelli *et al.*, 2017). Par ailleurs, les chiens atteints de MVDM de stade B1 ne présentent pas la même condition hémodynamique que les chiens sains, du fait d'une possible activation du SRAA et du SNS. Par conséquent, une investigation échocardiographique plus spécifique de la fonction systolique chez le chien, au moyen de techniques sensibles telles que le STE et le TDI, serait appropriée (Chetboul, 2010).

Cette étude prospective s'est intéressée à une population de 20 chiens sains (indemnes de MVDM) et de 20 chiens atteints de MVDM de stade B1 selon la classification ACVIM de 2019 (cette deuxième partie de l'étude étant en cours), pour lesquels une échocardiographie a été réalisée par un même opérateur du service de cardiologie du ChuvA-Ac entre mars 2019 et juillet 2022, avant et après une sédation avec de l'acépromazine ou de la dexmédétomidine exclusivement, entreprise au service d'anesthésie du ChuvA-AC, en double aveugle et de manière randomisée. L'analyse de la fonction systolique, avant et après sédation, était réalisée par échocardiographie conventionnelle et avancée avec les deux techniques STE et TDI.

Les objectifs principaux de cette étude expérimentale étaient :

- 1) D'explorer les effets de deux agents de prémédication anesthésique, l'acépromazine et la dexmédétomidine, chez des chiens sains (indemnes de MVDM) et des chiens atteints de MVDM de stade B1 par échocardiographie ;
- 2) De comparer l'influence des deux sédatifs sur la fonction systolique globale et régionale du VG chez des chiens sains et des chiens atteints de MVDM de stade B1 qui présentent une condition hémodynamique différente (notamment par l'activation de mécanismes neuro-hormonaux compensateurs) par échocardiographie conventionnelle et avancée.

2. Matériels et méthodes

A. Population cible et source

Cette étude expérimentale a été approuvée par le Comité d'Éthique en Recherche Clinique (ComERC) de l'École nationale vétérinaire d'Alfort (EnvA) avec le numéro 2019-03-13 et a été articulée en deux branches : une étude concernant les chiens indemnes de MVDM (étude 1) et une autre étude pour les chiens atteints de MVDM (étude 2).

L'échantillon des chiens indemnes de MVDM de l'étude de Fernández-Parra *et al.* réalisée en 2021 (étude 1) et l'échantillon des chiens atteints de MVDM de stade B1 « avancé » (étude 2, en cours) ont inclus de manière prospective des chiens adultes appartenant à des particuliers ou à des étudiants de l'EnvA, présentés au ChuvA pour une sédation ou une anesthésie générale en vue de la réalisation d'actes chirurgicaux ou d'examen complémentaires à visée diagnostique (biopsie cutanée, prophylaxie dentaire, tomodensitométrie, examen radiographique), entre mars 2019 et juillet 2022. Un consentement éclairé était signé par les propriétaires acceptant la prise en charge.

Cette thèse ne présentera que les résultats de l'étude des chiens indemnes de MVDM (étude 1) qui sont fournis par l'étude de Fernández-Parra *et al.* (2021).

B. Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude 1

Selon l'étude de Fernández-Parra *et al.* (2021), les critères de recrutement et donc d'éligibilité à l'inclusion étaient des chiens adultes de toutes races et des deux sexes, âgés de 2 à 13 ans et dont le poids était inférieur à 15 kg (**Tableau 5**). Les chiens qui répondaient aux critères d'inclusion ont subi un examen clinique et des analyses sanguines (*a minima* un bilan sanguin rénal) afin d'évaluer leur état de santé selon la classification du risque anesthésique de l'*American Society of Anesthesiologists* (ASA) (Mayhew *et al.*, 2019).

Les critères d'exclusion comprenaient un score d'état corporel supérieur à 5/9, l'existence d'une maladie cardiaque ou d'autres comorbidités, l'existence d'un traitement médical en cours et une classification ASA III (chien présentant une maladie systémique grave). Certains chiens ont été exclus après leur recrutement s'ils présentaient des effets indésirables liés à la sédation comme une détresse respiratoire, une bradycardie importante, une hypotension, une hyperthermie ou une désaturation.

Tableau 5 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude des chiens indemnes de maladie valvulaire dégénérative mitrale

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none">• Consentement éclairé des propriétaires• Chiens adultes, de toutes races et sexes, âgés de 2 à 13 ans, de petit et moyen formats (3 kg < poids < 15 kg)• Examen clinique et analyses sanguines permissifs	<ul style="list-style-type: none">• Refus des propriétaires• Score d'état corporel > 5/9, poids > 15 kg• Traitement médical en cours ou pathologie concomitante pouvant affecter le système cardiovasculaire ou la pression artérielle systémique (maladie cardiaque ou systémique, comorbidités, etc.)

C. Protocole expérimental de l'étude 1

Afin de préserver le critère de double aveugle, les deux branches de l'étude ont été conduites séparément. En effet, l'analyse de la régurgitation mitrale implique que l'évaluateur connaisse l'état de l'animal vis-à-vis de la MVDM au moment des mesures échocardiographiques.

L'échantillon de l'étude 1 a inclus 20 chiens sains (indemnes de MVDM). Les chiens étaient mis à jeun au cours des douze heures précédant l'anesthésie mais disposaient d'un accès libre à l'eau. Ils étaient ensuite placés dans un environnement calme (la salle d'échocardiographie) et après un temps d'acclimatation de 5 à 10 minutes, une mesure de la PAS ainsi qu'une échocardiographie avec un électrocardiogramme (ECG) concomitant en continu ont été réalisés (afin d'établir les valeurs de base à t_0).

Par la suite et pour chaque étude, les chiens ont été répartis de manière aléatoire dans l'un des deux groupes de traitement en utilisant une liste de nombres aléatoires générée par un ordinateur (logiciel sur internet ; <https://www.random.org/lists/>). Pour l'étude 1, le groupe A₁ (n = 10 chiens sains) a reçu de l'acépromazine à la dose de 20 µg/kg par voie intramusculaire (IM) (Calmivet 5 mg/mL[®], ACP Injection, Vétoquinol, France) et le groupe D₁ (n = 10 chiens sains) a reçu de la dexmédétomidine à la dose de 5 µg/kg par voie intramusculaire (Asthenodex 0,5 mg/mL[®], Osalia, France). Les médicaments ont été administrés dans la musculature épiaxiale par un anesthésiste qui n'était pas en aveugle concernant les groupes de traitement, pour des raisons de sécurité. Les chiens ont ensuite été laissés sous surveillance dans une pièce calme. Vingt-cinq minutes après l'administration du traitement, le degré de sédation a été évalué. L'examen clinique, la PAS et l'examen échocardiographique ont alors été répétés (afin d'établir les valeurs post-sédation à t_1).

Les investigateurs, les propriétaires et le statisticien de l'étude étaient en aveugle quant à la répartition des traitements. La randomisation des groupes de traitement était détenue par des personnes qui n'avaient aucun autre rôle dans l'étude. Des procédures prédéfinies étaient disponibles pour permettre la levée de l'aveugle des cas individuels en cas d'urgence médicale. La levée de l'aveugle pouvait être réalisée en contactant les personnes nommées qui détenaient la liste aléatoire ; elles pouvaient alors informer l'investigateur du traitement que l'animal recevait. En cas de levée de l'aveugle, un chien était exclu de l'étude. Ni les investigateurs, ni le moniteur de l'étude n'avaient accès à la liste d'échantillonnage aléatoire (« liste de randomisation »).

D. Mode de recueil des données

a. Caractéristiques épidémiologiques, anamnestiques et cliniques

Pour chaque chien de l'étude 1, le compte rendu médical de la consultation contenait les informations épidémiologiques de l'animal (identification, âge, sexe, poids), les coordonnées du propriétaire, l'anamnèse et l'examen clinique.

b. Examen échocardiographique

Les méthodes échocardiographiques employées furent l'échocardiographie conventionnelle et avancée.

L'échocardiographie (*Vivid 7* et *Vivid E9* ; *General Electric Medical System, Waukesha, WI, USA*, équipés de sondes de 5 MHz) a été réalisée comme précédemment décrit (*Chetboul et al.*,

2005) chez des chiens en position debout avec un tracé ECG concomitant par un seul opérateur formé qui était aveugle aux autres paramètres étudiés (groupe de traitement, mesure de la PA et score de sédation).

Un examen échocardiographique conventionnel a été réalisé et les mesures du mode TM du VG ont été obtenues à partir de la coupe petit axe transventriculaire par voie parasternale droite. Les variables du mode TM comprenaient les diamètres internes du VG en fin de diastole et en fin de systole (DIVGd et DIVGs respectivement) et la FR. Par ailleurs, le rapport télésystolique AG / Ao et les variables Doppler du flux de l'artère pulmonaire (vitesse maximale, intégrale temps-vitesse et rapport entre le temps d'accélération et le temps d'éjection) ont été obtenus à partir de la coupe petit axe transaortique par voie parasternale droite. Par ailleurs, une coupe apicale gauche cinq cavités par voie parasternale gauche a permis d'obtenir les variables Doppler du flux aortique (vitesse maximale et intégrale temps-vitesse) ; alors que la coupe apicale gauche quatre cavités a permis de calculer les volumes télédiastolique et télésystolique ventriculaires gauches indexés à la surface corporelle (VoIVGtd et VoIVGts respectivement) évalués selon la méthode des disques de Simpson biplan modifiée, le VES indexé à la surface corporelle (VESI), le DC indexé à la surface corporelle (DCI) et la FE :

$$\text{VESI (mL/m}^2\text{)} = \text{VoIVGtd} - \text{VoIVGts}$$

$$\text{DCI (L/min/m}^2\text{)} = \text{VESI} * \text{FC}$$

$$\text{FE (\%)} = \text{VESI} / \text{VoIVGtd} * 100$$

Les variables systoliques de la méthode échocardiographique avancée ont été dérivées des techniques STE et TDI bidimensionnelle couleur du VG (Chetboul, 2010). Les vitesses systoliques radiales dans les régions épicaudique et endocaudique de la paroi libre du VG (EPI et ENDO respectivement) ont été mesurées à partir de la coupe petit axe transventriculaire obtenue par voie parasternale droite. Les vitesses systoliques longitudinales de l'anneau valvulaire mitral latéral et septal (TDIPL et TDIS respectivement) dérivées du TDI et la déformation globale du VG (SGVG) dérivée de la STE ont été mesurées à partir de la coupe apicale grand axe quatre cavités obtenue par voie parasternale gauche. Les enregistrements échocardiographiques de chaque chien à chaque point de temps ont été analysés dans un ordre aléatoire à une date ultérieure sur une station de travail numérique (*EchoPac, GE Healthcare v.112.1.7*). Chaque mesure échocardiographique a été obtenue en faisant la moyenne de trois cycles cardiaques consécutifs.

c. Autres examens complémentaires et mesures

Les mesures de la PA ont été effectuées à l'aide d'un appareil Doppler non invasif (*Parks Medical Electronics, USA*) avec un brassard dont la largeur correspondait à environ 40 % de la circonférence de la base de la queue, au-dessus de l'artère coccygienne. Le brassard était ensuite relié à un manomètre. La moyenne de trois mesures consécutives a été obtenue sur 3 minutes selon les recommandations de l'ACVIM (*Acierno et al., 2018*).

Le degré de sédation a été évalué 25 minutes après l'administration d'une des deux molécules, à l'aide d'un score de sédation allant de 0 (absence de sédation) à 21 (sédation maximale) (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Évaluation du degré de sédation (d'après Grint *et al.*, 2010)

Variable	Score : description
1. Posture spontanée	<ul style="list-style-type: none">- Debout = 0- Animal fatigué mais debout = 1- Animal couché mais capacité de se lever = 2- Animal couché mais difficulté pour se lever = 3- Incapacité de se lever = 4
2. Réflexe palpébral	<ul style="list-style-type: none">- Rapide = 0- Lent mais avec un balayage complet de la cornée = 1- Lent mais avec un balayage seulement partiel de la cornée = 2- Absent = 3
3. Position de l'œil	<ul style="list-style-type: none">- Central = 0- Bascule oculaire vers l'avant ou l'arrière sans recouvrement par la membrane nictitante = 1- Bascule oculaire vers l'avant ou l'arrière avec recouvrement par la membrane nictitante = 2
4. Relaxation de la langue et de la mâchoire	<ul style="list-style-type: none">- Tonus musculaire normal de la mâchoire ; fort réflexe de déglutition = 0- Tonus réduit de la mâchoire ; réflexe de déglutition modéré = 1- Tonus fortement réduit de la mâchoire ; réflexe de déglutition léger = 2- Perte du tonus de la mâchoire et absence de réflexe de déglutition = 3
5. Réponse au bruit (claquement de mains)	<ul style="list-style-type: none">- Réaction de sursaut normale (orientation de la tête vers le bruit / gêne) = 0- Réaction de sursaut réduite (orientation de la tête vers le bruit diminuée / gêne minimale) = 1- Réaction de sursaut minimale = 2- Absence de réaction = 3
6. Résistance lors du positionnement en décubitus latéral	<ul style="list-style-type: none">- Beaucoup de difficultés et peut ne pas accepter la position = 0- Un peu de difficultés mais accepte la position = 1- Difficultés minimales et permissivité = 2- Absence de difficultés = 3
7. Apparence générale / attitude	<ul style="list-style-type: none">- Animal nerveux = 0- Animal réveillé et normal = 1- Animal tranquille = 2- Animal dans un état stuporeux = 3

Après l'échocardiographie, la réponse à la pose d'un cathéter intraveineux dans la veine céphalique a été évaluée à l'aide d'un score modifié (selon Valverde *et al.*, 2004), allant de 0 à 3

(0 : absence de résistance ; 1 (légère) : légère vocalisation ou retrait du membre ; 2 (modérée) : vocalisation évidente ou retrait du membre ; 3 (impossible) : nécessité d'une sédation supplémentaire).

d. Analyse statistique

L'analyse statistique de l'étude 1 de Fernández-Parra *et al.* (2021) a été réalisée à l'aide d'un logiciel disponible dans le commerce (*Prism 8.0 ; GraphPad Software, Inc., CA, USA*). Une analyse de la variance à deux facteurs (ANOVA) pour des mesures répétées et pour comparer au sein des groupes (entre t_1 et t_0) a été effectuée, suivie d'un test multiple de Sidak pour comparer entre les groupes (A_1 et D_1). Un test de Mann-Whitney a été effectué pour les données non paramétriques comme le score de sédation et de pose de cathéter (les valeurs $p \leq 0,05$ ont été considérées comme significatives pour tous les tests). Les résultats sont ici exprimés en tant que moyenne \pm écart-type pour les données paramétriques ou médiane (écart interquartile) pour les données non paramétriques. Le coefficient de variation a été calculé pour les variables échocardiographiques avancées afin de tester la répétabilité intra-observateur, jour après jour, comme précédemment décrit (Moise *et al.*, 1986).

3. Résultats de l'étude 1

a. Animaux

Vingt-trois chiens ont été recrutés pour l'étude. Cependant, un chien a été exclu en raison de son comportement après la première échocardiographie et deux autres ont été exclus suite à la découverte d'une régurgitation mitrale à l'examen échocardiographique malgré l'absence de souffle cardiaque à l'auscultation.

La population des chiens de l'étude ($n = 20$) était composée de 14 femelles (70 %) et de 6 mâles (30 %). L'âge moyen des chiens du groupe A_1 et du groupe D_1 était respectivement de $7,7 \pm 3,7$ ans et de $8,1 \pm 3,5$ ans. Le poids corporel moyen des chiens des groupes A_1 et D_1 était respectivement de $8,3 \pm 3,8$ kg et de $8,3 \pm 3,3$ kg, sans différence significative entre les deux groupes ($p = 0,33$) (**Tableau 7**). Les races représentées comprenaient trois Yorkshire terriers, quatre chiens croisés, trois Chihuahuas, deux Jack Russell Terriers, deux Pinschers (nain et moyen), un Berger des Shetland, un Teckel, un Shih Tzu, un Pékinois, un Cocker anglais et un American Staffordshire Terrier.

Les motifs d'anesthésie étaient variés. Au sein du groupe A_1 , deux détartrages sur des chiens présentant une maladie parodontale discrète à modérée, une ovariectomie de convenance, trois examens tomodensitométriques à visée diagnostique, une exérèse de chaîne mammaire suite à la suspicion de tumeurs mammaires, une prise en charge chirurgicale d'un othématome, une pexie de la rotule gauche sur une subluxation patellaire et une reprise d'ostéosynthèse tibiale gauche sur rupture de matériel ont été effectués. Pour le groupe D_1 , l'anesthésie a été réalisée pour cinq détartrages, trois stérilisations de convenance (deux ovariectomies et une castration), un retrait de prothèse sésamoïdo-tibiale suite à la persistance d'une boiterie et une ostéotomie de nivellement du plateau tibial suite à une rupture du ligament croisé crânial sans autre implication systémique.

Tableau 7 : Caractéristiques épidémiologiques des chiens inclus dans l'étude 1

Les résultats sont présentés sous la forme de moyenne \pm écart-type, excepté pour les informations relatives au sexe présentées sous forme d'un ratio (nombre de mâles / nombre de femelles).

	Groupe A ₁ Total (n = 10)	Groupe D ₁ Total (n = 10)
Ratio mâles / femelles	0,4 (4/10)	0,2 (2/10)
Âge (années)	7,7 \pm 3,7	8,1 \pm 3,5
Poids (kg)	8,3 \pm 3,8	8,3 \pm 3,3

b. Score de sédation et pose de cathéter

Le score de sédation était faible dans les groupes A₁ [6 (1- 10)] et D₁ [5 (2- 13)]. Chez la plupart des chiens, la mise en place du cathéter intraveineux a été possible avec des scores de 1 (0-3) dans les deux groupes, sauf pour un chien par groupe ayant nécessité une sédation supplémentaire. La durée approximative totale de l'étude pour chaque chien a été d'environ 40 minutes pour les deux examens échocardiographiques, sans incident sur la procédure clinique ou l'induction de l'anesthésie.

c. Pression artérielle, fréquence et rythme cardiaques

La réduction de la FC après la sédation était significative dans les deux groupes ($p = 0,0387$ dans le groupe A₁ ; $p = 0,0018$ dans le groupe D₁) (**Tableau 8**) et une différence significative entre les groupes à t_1 ($p = 0,0241$) a été observée (**Figure 18.a**), en raison de la diminution plus marquée des valeurs dans le groupe D₁ par rapport au groupe A₁. Dans le groupe D₁ à t_1 , une bradycardie sinusale (< 60 bpm) chez quatre chiens et un bloc atrio-ventriculaire de deuxième degré associé à une bradycardie sinusale chez un autre chien ont été observés. Par ailleurs, un chien du groupe A₁ a présenté une tachycardie sinusale à t_1 .

La PAS a diminué de 20 % en moyenne après la sédation dans les deux groupes ($p = 0,0006$ dans le groupe A₁ ; $p = 0,0127$ dans le groupe D₁) (**Tableau 8**) et aucune différence entre les deux groupes à t_1 ($p = 0,9574$) n'a été observée (**Figure 18.b**). La valeur la plus basse de la PAS (90 mmHg) a été enregistrée dans le groupe D₁ à t_1 chez le chien présentant la FC la plus basse (40 bpm). Tous les autres chiens présentaient des valeurs de PAS supérieures à 100 mmHg.

La fréquence respiratoire ainsi que la température corporelle faisaient également partie de l'examen clinique, les résultats correspondants sont présentés dans le **Tableau 8**.

Tableau 8 : Résultats de l'examen clinique des chiens indemnes de maladie valvulaire dégénérative mitrale avant et après sédation (Fernández-Parra et al., 2021)

L'examen clinique a été réalisé à t_0 (vigile, avant sédation) et t_1 (30 minutes après sédation avec de l'acépromazine ou de la dexmédétomidine). Il comprenait une mesure de la fréquence cardiaque (FC), de la pression artérielle systolique (PAS), de la fréquence respiratoire (FR) et de la température corporelle. Les résultats sont présentés sous la forme de moyenne \pm écart-type.

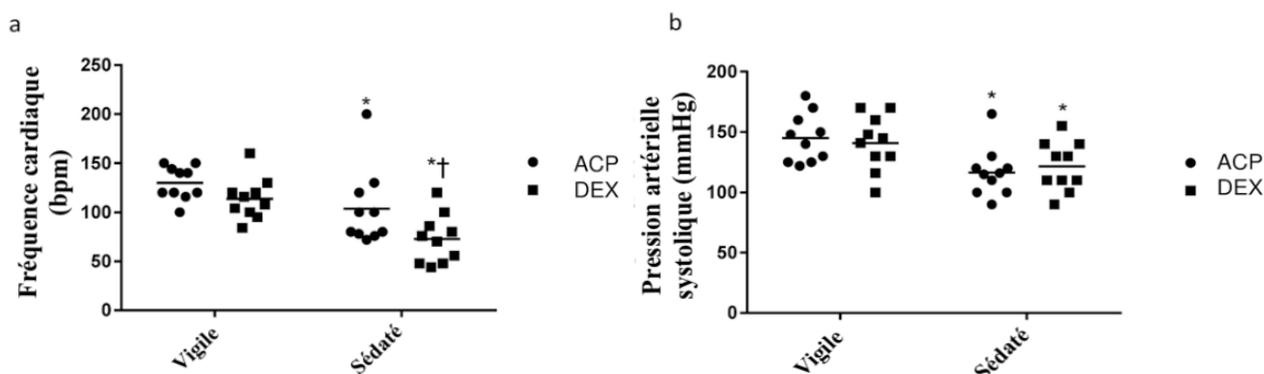
^a : différence significative entre t_0 et t_1 ; ^b : différence significative entre les protocoles A₁ (acépromazine 20 μ g/kg IM) et D₁ (dexmédétomidine 5 μ g/kg IM), ($p < 0,05$).

Paramètre	Groupe A ₁		Groupe D ₁	
	t_0	t_1	t_0	t_1
FC (bpm)	130 \pm 17 ^a	104 \pm 39 ^{ab}	114 \pm 21 ^a	73 \pm 25 ^{ab}
PAS (mmHg)	145 \pm 20 ^a	122 \pm 21 ^a	141 \pm 23 ^a	117 \pm 21 ^a
FR (mouvements par minute)	42 \pm 14	25 \pm 9	34 \pm 8	27 \pm 8
Température corporelle (°C)	38,5 \pm 0,5	37,7 \pm 0,8	38,6 \pm 0,7	37,4 \pm 0,8

Figure 18 : Représentations graphiques des résultats de l'examen clinique des chiens indemnes de maladie valvulaire dégénérative mitrale avant et après sédation (Fernández-Parra et al., 2021)

Les fréquences cardiaques (a) et pressions artérielles systoliques (b) mesurées chez les différents chiens de l'étude 1 à t_0 et t_1 sont représentées graphiquement. Le trait horizontal sur les graphiques représente la moyenne pour chaque groupe. ACP : acépromazine ; DEX : dexmédétomidine.

* : différence significative entre t_0 et t_1 ; † : différence significative entre les protocoles A₁ (acépromazine 20 μ g/kg IM) et D₁ (dexmédétomidine 5 μ g/kg IM), ($p < 0,05$).



d. Échocardiographie conventionnelle

Parmi les paramètres mesurés en mode TM (Tableau 9 ; Figure 19), les diamètres internes du ventricule gauche en fin de systole (DIVGs) ont augmenté dans le groupe D₁ à t_1 ($p = 0,0148$) avec une diminution correspondante de la FR ($p = 0,0014$). Aucune différence n'a été constatée après la sédation pour les DIVGd (en fin de diastole) dans les deux groupes. En ce qui concerne les variables bidimensionnelles, le rapport AG / Ao n'a pas changé de manière significative (Tableau 9).

Concernant les variables bidimensionnelles obtenues avec la méthode des disques de Simpson biplan modifiée, le VolVGtd a diminué dans le groupe A₁ à t₁ (p = 0,0223) mais pas dans le groupe D₁, tandis que le VolVGts n'a pas montré de différences significatives (p = 0,8645) mais seulement une légère augmentation non significative dans le groupe D₁ à t₁ (**Figures 20.a et 20.b**). Par conséquent, la FE, le VESI et le DCI ont diminué de manière significative (avec la baisse significative du VolVGtd ayant une influence sur la FE et le VESI et une baisse significative de la FC ayant une influence sur le DC) dans les deux groupes à t₁ (respectivement p = 0,0139, p = 0,0044 et p ≤ 0,0001) (**Figures 20.c et 20.d**).

Parmi les variables hémodynamiques dérivées du Doppler, une diminution significative a été observée dans le groupe D₁ à t₁ pour l'intégrale temps-vitesse (ITV) du flux aortique (p = 0,0232) (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Résultats des mesures échocardiographiques dérivées des modes temps-mouvement, bidimensionnel et Doppler chez des chiens indemnes de maladie valvulaire dégénérative mitrale avant et après sédation (Fernández-Parra et al., 2021)

Les résultats sont présentés sous la forme de moyenne ± écart-type. AG / Ao : rapport télésystolique de l'atrium gauche sur l'aorte ; Ao : aorte ; AP : artère pulmonaire ; DCI : débit cardiaque indexé à la surface corporelle ; DIVGd : diamètre interne du ventricule gauche en télédiastole ; DIVGs : diamètre interne du ventricule gauche en télésystole ; FE : fraction d'éjection ; FR : fraction de raccourcissement ; ITV : intégrale temps-vitesse ; T0 : avant sédation ; T1 : 30 minutes après sédation ; TA / TE : rapport entre le temps d'accélération et le temps d'éjection de l'artère pulmonaire ; VESI : volume d'éjection systolique indexé à la surface corporelle ; VG : ventricule gauche ; VolVGtd : volume télédiastolique indexé à la surface corporelle ; VolVGts : volume télésystolique indexé à la surface corporelle.

^a : différence significative entre t₀ et t₁ ; ^b : différence significative entre les protocoles A₁ (acépromazine 20 µg/kg IM) et D₁ (dexmédétomidine 5 µg/kg IM), (p < 0,05) ; ^S : variables obtenues avec la méthode des disques de Simpson biplan.

Variable échocardiographique	Groupe A ₁		Groupe D ₁	
	t ₀	t ₁	t ₀	t ₁
DIVGd (mm)	25,6 ± 5,7	25,0 ± 5,2	24,9 ± 2,8	24,6 ± 3,4
DIVGs (mm)	15,3 ± 4,7	15,5 ± 5,4	14,6 ± 2,8	16,9 ± 3,8
FR (%)	41,6 ± 7,5	39,3 ± 10,6	40,8 ± 5,7	31,8 ± 9,6
AG / Ao	1,05 ± 0,12	1,09 ± 0,08	1,06 ± 0,17	1,11 ± 0,20
VolVGtd ^S (mL/m ²)	38,1 ± 9,5	28,9 ± 12,6 ^b	35,7 ± 10 ^a	34,2 ± 8,0 ^{ab}
VolVGts ^S (mL/m ²)	13,3 ± 4,8 ^b	11,3 ± 5,6 ^b	13,1 ± 4,3 ^{ab}	15,5 ± 6,6 ^{ab}
FE ^S (%)	65,8 ± 5,5 ^b	60,6 ± 8,3 ^b	62,7 ± 4,3 ^{ab}	58 ± 8 ^{ab}
VESI ^S (mL/m ²)	24,8 ± 5,6 ^b	17,5 ± 8,2 ^b	22,6 ± 3,8 ^{ab}	18,7 ± 6,5 ^{ab}
DCI ^S (L/min/m ²)	2,8 ± 0,6	1,8 ± 0,7 ^b	2,4 ± 0,6 ^a	1,2 ± 0,6 ^{ab}
Ao Vmax (m/s)	1,34 ± 0,28	1,10 ± 0,25	1,25 ± 0,26	0,99 ± 0,22
Ao ITV (cm)	13,2 ± 4,60	11,33 ± 3,88 ^b	12,23 ± 1,83 ^a	11,19 ± 2,56 ^{ab}
AP Vmax (m/s)	0,93 ± 0,19	0,87 ± 0,20	0,85 ± 0,26	0,75 ± 0,13
AP ITV (cm)	10,71 ± 3,25	10,53 ± 3,71	10,48 ± 1,75	9,37 ± 3,17
AP TA / TE	0,43 ± 0,05	0,41 ± 0,09	0,44 ± 0,06	0,37 ± 0,06

Figure 19 : Représentations graphiques des mesures échocardiographiques dérivées des modes temps-mouvement et bidimensionnel chez des chiens indemnes de maladie valvulaire dégénérative mitrale avant et après sédation (Fernández-Parra et al., 2021)

Différentes mesures échocardiographiques chez les chiens de l'étude 1 à t_0 et t_1 sont représentées graphiquement. Le trait horizontal sur les graphiques représente la moyenne pour chaque groupe. AG / Ao : rapport télésystolique de l'atrium gauche sur l'aorte (f) ; ACP : acépromazine ; DEX : dexmédétomidine ; DIVGd : diamètre interne du ventricule gauche en télédiastole (c) ; DIVGs : diamètre interne du ventricule gauche en télésystole (d) ; FR : fraction de raccourcissement.

* : différence significative entre t_0 et t_1 ($p < 0,05$).

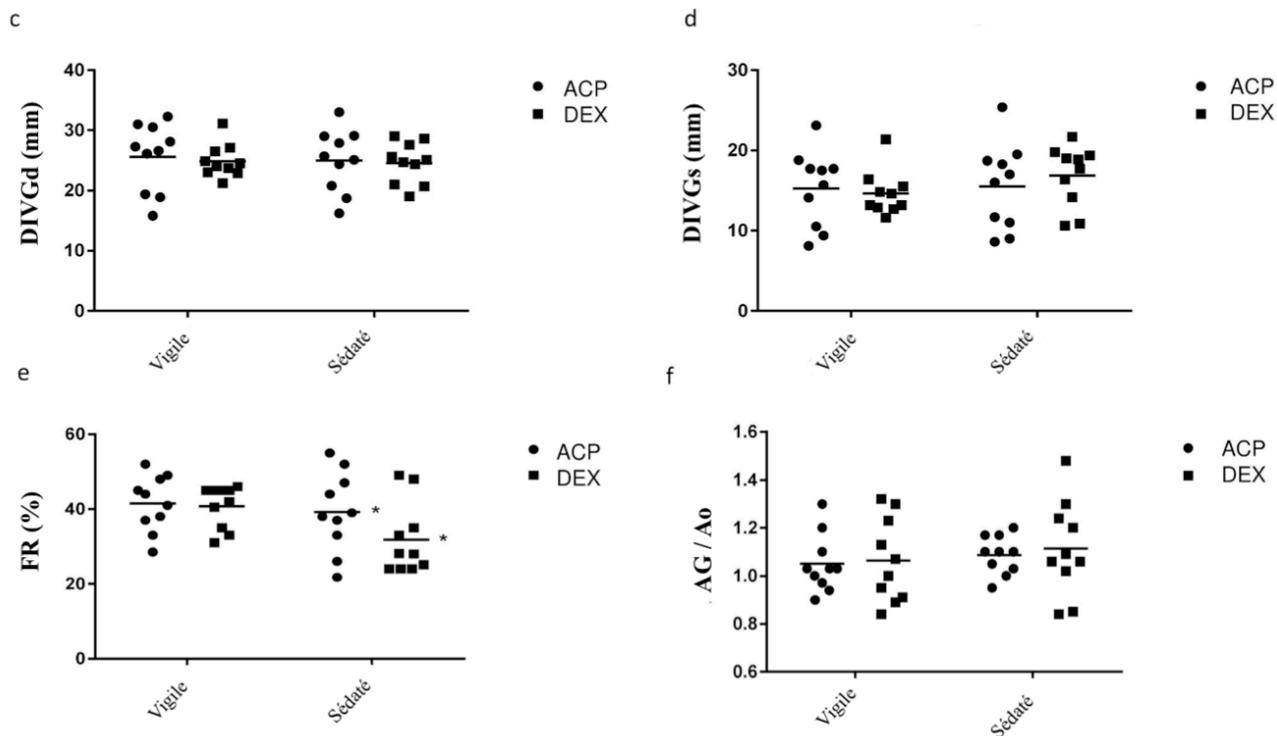
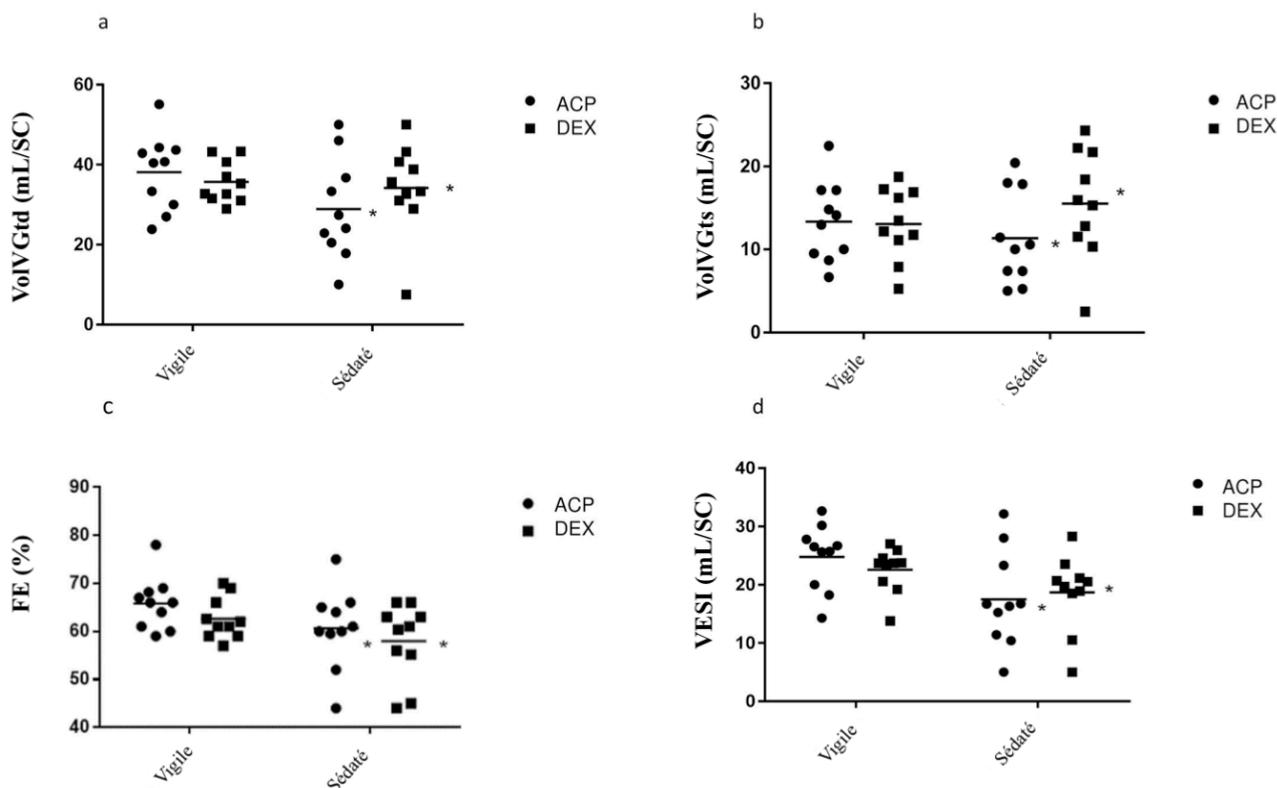


Figure 20 : Représentations graphiques des volumes ventriculaires gauches évalués par échocardiographie (méthode des disques de Simpson biplan modifiée) chez des chiens indemnes de maladie valvulaire dégénérative mitrale avant et après sédation (Fernández-Parra et al., 2021)

Différentes mesures échocardiographiques chez les chiens de l'étude 1 à t_0 et t_1 sont représentées graphiquement. Le trait horizontal sur les graphiques représente la moyenne pour chaque groupe. ACP : acépromazine ; DEX : dexmédétomidine ; FE : fraction d'éjection (c) ; VESI : volume d'éjection systolique indexé à la surface corporelle (d) ; VoIVGtd : volume télédiastolique indexé à la surface corporelle (a) ; VoIVGts : volume télésystolique indexé à la surface corporelle (b) ; SC : surface corporelle.

* : différence significative entre t_0 et t_1 ($p < 0,05$).



e. Échocardiographie avancée

L'évaluation échocardiographique avancée (**Tableau 10**) de la fonction systolique radiale a montré une diminution significative de l'EPI (vitesse systolique radiale dans la région épicaudique de la paroi libre du VG) dans le groupe D₁ à t_1 ($p = 0,0109$) et entre les groupes à t_1 ($p = 0,0237$) avec la valeur la plus basse enregistrée dans le groupe D₁, soit de 1,8 cm/s (non comprise dans l'intervalle de la moyenne avec écart-type : $3,9 \pm 1,1$ cm/s) (**Figure 21.c**). Une diminution significative a été observée dans le groupe D₁ à t_1 pour le TDIS (vitesse systolique longitudinale de l'anneau valvulaire mitral septal) ($p = 0,0052$), ainsi qu'une différence significative entre les groupes, le groupe D₁ présentant une valeur plus faible par rapport au groupe A₁ ($p = 0,0006$; **Figure 21.b**). De la même manière, la SGVG (déformation globale du VG) a diminué dans le groupe D₁ à t_1 ($p = 0,0143$) et une différence significative a également été observée entre les groupes à t_1 ($p = 0,0352$; **Figure 21.f**). Les coefficients de variation de l'EPI, de l'ENDO (vitesse systolique radiale dans la région endocardique de la paroi libre du VG), du TDIS, du TDIPL

(vitesse systolique longitudinale de l'anneau valvulaire mitral latéral) et de la SGVG étaient respectivement de 6 %, 3 %, 5 %, 3 % et 9 % (Moise *et al.*, 1986).

Tableau 10 : Résultats de l'évaluation échocardiographique avancée de la fonction systolique chez des chiens indemnes de maladie valvulaire dégénérative mitrale avant et après sédation (Fernández-Parra *et al.*, 2021)

Différentes mesures échocardiographiques ont été réalisées chez les chiens de l'étude 1 à t_0 et t_1 avec les techniques STE et TDI. Les résultats sont présentés sous la forme de moyenne \pm écart-type. ENDO : vitesse systolique radiale TDI dans la région endocardique de la paroi libre du ventricule gauche ; EPI : vitesse systolique radiale TDI dans la région épicaudique de la paroi libre du ventricule gauche ; SGVG : déformation globale du ventricule gauche ; STE : Speckle Tracking Echocardiography ; TDI : Tissue Doppler Imaging ; TDIPL : vitesse systolique longitudinale de l'anneau valvulaire mitral latéral ; TDIS : vitesse systolique longitudinale de l'anneau valvulaire mitral septal.

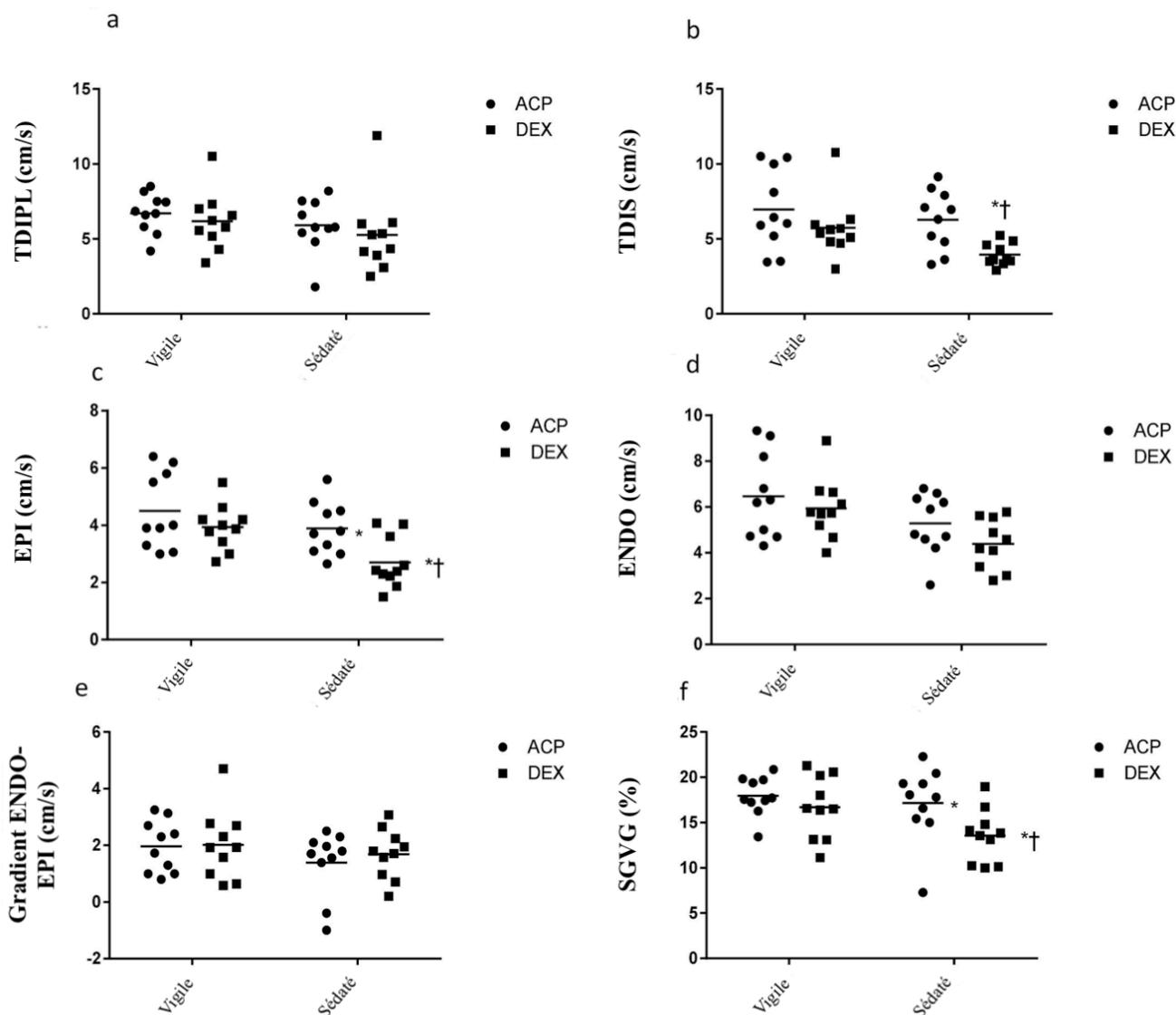
^a : différence significative entre t_0 et t_1 ; ^b : différence significative entre les protocoles A₁ (acépromazine 20 μ g/kg IM) et D₁ (dexmédétomidine 5 μ g/kg IM), ($p < 0,05$).

Paramètre	Groupe A ₁		Groupe D ₁	
	t_0	t_1	t_0	t_1
TDI				
TDIPL (cm/s)	6,99 \pm 1,55	5,76 \pm 1,71	6,16 \pm 1,77	5,11 \pm 2,25
TDIS (cm/s)	7,31 \pm 2,43	6,08 \pm 1,92 ^b	5,73 \pm 1,99 ^a	3,95 \pm 0,75 ^{ab}
EPI (cm/s)	4,51 \pm 1,33	3,89 \pm 0,93 ^b	3,93 \pm 0,79 ^a	2,70 \pm 0,90 ^{ab}
ENDO (cm/s)	6,47 \pm 1,87	5,58 \pm 0,99	5,95 \pm 1,33	4,39 \pm 1,09
Gradient EPI – ENDO (cm/s)	1,96 \pm 0,92	1,39 \pm 1,16	2,01 \pm 1,23	1,69 \pm 0,88
STE				
SGVG (%)	17,9 \pm 2,1	17,2 \pm 4,1 ^b	16,7 \pm 3,4 ^a	13,6 \pm 2,9 ^{ab}

Figure 21 : Représentations graphiques de l'évaluation échocardiographique avancée chez des chiens indemnes de maladie valvulaire dégénérative mitrale avant et après sédation (Fernández-Parra *et al.*, 2021)

Différentes mesures échocardiographiques chez les chiens de l'étude 1 à t_0 et t_1 sont représentées graphiquement. Le trait horizontal sur les graphiques représente la moyenne pour chaque groupe. ACP : acépromazine ; DEX : dexmédétomidine ; ENDO : vitesse systolique radiale TDI dans la région endocardique de la paroi libre du ventricule gauche (d) ; EPI : vitesse systolique radiale TDI dans la région épicaudique de la paroi libre du ventricule gauche (c) ; SGVG : déformation globale du ventricule gauche (f) ; TDIPL : vitesse systolique longitudinale de l'anneau valvulaire mitral latéral (a) ; TDIS : vitesse systolique longitudinale de l'anneau valvulaire mitral septal (b).

* : différence significative entre t_0 et t_1 ; † : différence significative entre les protocoles A₁ (acépromazine 20 µg/kg IM) et D₁ (dexmédétomidine 5 µg/kg IM), ($p < 0,05$).



4. Discussion sur l'étude 1 (chiens indemnes de MVDM)

A. Comparaison des résultats de l'étude à ceux issus de la littérature vétérinaire

L'acépromazine et les α_2 -agonistes, associés ou non à des opioïdes (Grubb *et al.*, 2020), demeurent les agents de prémédication les plus couramment employés chez le chien avant une

anesthésie générale. Ces deux médicaments produisent une sédation fiable de manière dose-dépendante, pouvant être antagonisée et donc réversible dans le cas des α_2 -agonistes. Dans cette étude, le degré de sédation a été suffisant pour la pose du cathéter et a permis l'induction de l'anesthésie sans sédation supplémentaire chez 90 % des chiens. La plupart des études sur les effets de l'acépromazine ou des α_2 -agonistes ont porté sur la qualité et / ou la récupération de la sédation, les besoins supplémentaires de médicaments d'anesthésie générale pendant l'induction ou le maintien de l'anesthésie, les effets cardio-respiratoires et d'autres aspects cliniques pertinents de la combinaison de ces médicaments avec d'autres molécules (Grint *et al.*, 2009 ; Keating *et al.*, 2016 ; Dehuisse *et al.*, 2019).

a. Après administration d'acépromazine

Le principal effet cardiovasculaire de l'acépromazine est une diminution dose-dépendante de la pression artérielle (postcharge) et de la précharge qui peut conduire à une réduction du VES et du DC, ce qui résulte alors en une diminution de la perfusion tissulaire, sans variation identifiée de la fonction systolique. L'hypotension (PAS < 90 mmHg) n'a pas été décrite après l'administration intraveineuse des doses recommandées d'acépromazine chez des chiens sains (Monteiro *et al.*, 2007 ; Saponaro *et al.*, 2013) mais une étude a rapporté une hypotension chez un chien lors de l'administration d'une combinaison d'acépromazine et de butorphanol (Santarelli *et al.*, 2017). En outre dans notre étude, même si une diminution de la PAS a été observée dans le groupe A₁ après administration d'acépromazine, cette valeur est restée dans les limites physiologiques de l'espèce. La vasodilatation induite par l'acépromazine est probablement responsable de ce changement hémodynamique. Dans la présente étude, l'échocardiographie conventionnelle incluant les modes TM, bidimensionnel et Doppler dans le groupe A₁ a montré une diminution d'une seule variable, le VolVGtd et de ses variables dérivées (FE, VESI et DCI). Cette découverte peut être cohérente avec les changements vasculaires induits par l'acépromazine (vasodilatation) sans implication de la fonction cardiaque. De surcroît, ce résultat est en accord avec les études précédentes qui ont démontré une réduction du volume et de la surface diastoliques du VG comme principaux résultats de l'échocardiographie conventionnelle (Chabot-Doré *et al.*, 2015 ; Santarelli *et al.*, 2017).

Dans le groupe A₁, les variables échocardiographiques avancées du TDI ont montré une tendance non significative à une diminution de la fonction systolique. En parallèle, une diminution de la FC a également été objectivée. Deux mécanismes pourraient être à l'origine de ces diminutions : elles pourraient être secondaires à une stimulation vagale centrale (Santarelli *et al.*, 2017) ou être le résultat d'une action inotrope négative expliquée par l'inhibition des récepteurs α_1 -adrénergiques myocardiques (Endoh, 2016). Cependant, étant donnée l'absence de variation de la déformation globale du VG (SGVG), une légère diminution de la fonction systolique est peu probable après l'administration d'acépromazine. Un plus grand nombre d'animaux pourrait être nécessaire pour démontrer un tel effet. Dans l'étude de Santarelli, une analyse par STE de la fonction cardiaque chez des chiens sédatisés avec de l'acépromazine et du butorphanol par voie intramusculaire a montré une diminution significative de la déformation longitudinale du segment latéral apical du VG sans modification de la déformation circonférentielle ou de la SGVG (Santarelli *et al.*, 2017). La diminution de la déformation longitudinale segmentaire pourrait être en partie expliquée par l'utilisation d'un protocole proposant une combinaison avec des opioïdes et l'inclusion d'animaux ayant un poids corporel plus important (supérieur à 15 kg). En effet, il a été démontré que les chiens de petits et de grands formats pouvaient avoir un schéma d'inotropie

différent et que le ventricule présentait une réponse différente face à la tension exercée sur sa paroi et ses conditions de remplissage (Borgarelli *et al.*, 2004 ; Piantedosi *et al.*, 2019).

b. Après administration de dexmédétomidine

Les principaux effets cardiovasculaires des α_2 -agonistes sont secondaires au baroréflexe, ce qui signifie qu'ils ont une action indirecte. Cependant, la diminution de la FC sous médiation vagale induit une augmentation de la précharge, de sorte que la FE et le VES ne sont que modérément affectés lorsque des doses faibles à modérées d' α_2 -agonistes sont administrées. Contrairement à l'acépromazine, il a été prouvé que la dexmédétomidine provoque une inhibition de la fonction systolique qui est supposée être secondaire à une inhibition du système sympathique central (Kellihan *et al.*, 2015). De manière cohérente, dans le groupe D₁ de notre étude, le baroréflexe a été indirectement vérifié par l'apparition d'une bradycardie et une bradyarythmie chez cinq chiens sur dix, démontrant une inhibition de la fonction nodale sino-atriale et atrio-ventriculaire.

Dans le groupe D₁, l'échocardiographie conventionnelle (modes TM, bidimensionnel et Doppler) a montré l'augmentation significative d'une variable brute à t₁, le DIVGs. En effet, le VoIVGs a présenté une augmentation non significative mais ses variables dérivées (FE et DCI) étaient significativement diminuées (le DCI était même plus faible que dans le groupe A₁). Ceci était probablement la conséquence de l'influence de la FC sur le DCI dans le groupe D₁. Une augmentation du DIVGs pourrait être secondaire à une diminution de l'inotropie et / ou à une augmentation de la postcharge. Cependant, comme la PAS était plus faible à t₁, une augmentation de la postcharge peut probablement être exclue. Ce résultat était en accord avec les études précédentes montrant une augmentation de la taille systolique du VG et une diminution de la FR chez les chiens sédatisés avec des α_2 -agonistes (Saponaro *et al.*, 2013 ; Wang *et al.*, 2016 ; Kellihan *et al.*, 2015). L'échocardiographie avancée a montré une diminution de deux variables TDI et de la SGVG à t₁ et un affaiblissement de la fonction systolique était évident dans le groupe D₁, par comparaison avec le groupe A₁ au même moment de l'étude. Cette perte de la fonction systolique a été précédemment décrite dans une étude TDI chez des chiens sédatisés avec deux doses de dexmédétomidine (Kellihan *et al.*, 2015). Chez ces chiens, la TDIPL a diminué en utilisant la dose la plus élevée de dexmédétomidine à 10 μ g/kg et pour la dose la plus faible de 5 μ g/kg, une diminution non significative a été rapportée (mais le nombre d'animaux dans cette étude était plus faible). En raison de la dépendance de certaines variables systoliques échocardiographiques à la FC, il est probable que la diminution de la fonction systolique dans le groupe D₁ soit secondaire à la stimulation vagale induite par le baroréflexe.

Sur la base des résultats de notre étude, il semble que la plupart des variations échocardiographiques dues à l'acépromazine et à la dexmédétomidine soient secondaires à leur action vasculaire (respectivement vasodilatation ou vasoconstriction) et dont l'ampleur pourrait éventuellement avoir un impact sur la fonction systolique.

B. Utilisation des méthodes échocardiographiques avancées

Un faible nombre d'études échocardiographiques sont fondées sur des mesures réalisées par échocardiographie avancée comme le STE et le TDI (Chabot-Doré *et al.*, 2015 ; Kellihan *et al.*, 2015 ; Santarelli *et al.*, 2017) et, à notre connaissance, le STE n'a pas été utilisée pour évaluer les effets des α_2 -agonistes auparavant. Par ailleurs dans ces études, les sédatifs étaient associés à

des opioïdes : les effets cardiovasculaires purs de chaque agent de prémédication n'ont donc pas pu être évalués.

Dans cette étude, le STE a été utilisée cette technique d'imagerie est reconnue comme étant une technique fiable et non invasive pour étudier la fonction systolique du myocarde. Cette technique permet d'analyser la contractilité segmentaire et globale du myocarde (Chetboul *et al.*, 2016) et a déjà démontré une plus grande sensibilité pour détecter une dysfonction systolique par rapport à l'échocardiographie conventionnelle (Corda *et al.*, 2019). Elle permet également une meilleure évaluation de la fonction myocardique intrinsèque par rapport à la technique TDI car elle n'est notamment pas affectée par les mouvements respiratoires ni par l'angle d'incidence des ultrasons et présente une bonne reproductibilité et répétabilité de ses mesures pour un opérateur entraîné (Chetboul *et al.*, 2016). L'analyse échocardiographique avancée de la fonction systolique au sein de cette étude a facilement montré une déficience systolique dans le groupe D₁ par rapport à l'échocardiographie conventionnelle.

C. Limites et perspectives de l'étude

Ce travail de thèse prospectif et expérimental présente quelques limites.

Des études supplémentaires avec une plus grande population canine seraient nécessaires afin d'affiner ces résultats.

Avant de recommander ou de déconseiller ces protocoles de prémédication, il faut tenir compte du fait que la plupart des altérations échocardiographiques observées dans cette étude proviennent des effets vasculaires et que le comportement de l'agent de prémédication pourrait différer dans des contextes hémodynamiques particuliers (comme par exemple chez des chiens atteints de maladies cardiovasculaires notamment) en comparaison avec des chiens sains. Par conséquent, il semble pertinent d'effectuer une étude similaire chez des chiens atteints de MVDM (étude 2) afin d'évaluer l'influence de ces sédatifs sur la fonction systolique. Cette étude 2 est actuellement en cours et une comparaison entre les résultats obtenus chez les chiens sains et les chiens atteints de MVDM n'a pas encore pu être effectuée. Des résultats préliminaires ont été obtenus mais n'ont pas été présentés dans ce travail de thèse.

Conclusion

L'évaluation par différentes méthodes échocardiographiques des effets cardiovasculaires de deux agents de prémédication, l'acépromazine et la dexmédétomidine, chez des chiens sains et des chiens présentant une MVDM de stade B1 ACVIM présente un intérêt majeur. Elle permet notamment de déterminer l'influence de ces sédatifs sur la fonction systolique et d'établir à terme des protocoles anesthésiques adaptés aux chiens atteints de cardiopathies.

La première partie de cette étude prospective expérimentale menée chez des chiens indemnes de MVDM a permis de mettre en évidence une diminution significative de la fonction systolique après administration de dexmédétomidine, très probablement du fait de l'implication du tonus vagal. Cette altération systolique n'était pas tout aussi évidente dans le cas de l'administration d'acépromazine.

Une diminution significative de la FC et de la PAS (de 20 % en moyenne pour la PAS) a été constatée après administration d'acépromazine et de dexmédétomidine. Suite à l'administration d'acépromazine, seul le VoIVGtd était significativement diminué (de 19,1 % en moyenne), ayant pour conséquence une diminution significative de la FE, du VESI et du DCI (avec la réduction concomitante de la FC). *A contrario*, suite à l'administration de dexmédétomidine, une seule variable brute échocardiographique conventionnelle et plusieurs variables échocardiographiques avancées ont été affectées. En effet, le DIVGs a significativement augmenté (de 13,2 % en moyenne) tandis que la vitesse EPI, les vitesses TDIPL et TDIS ainsi que la SGVG ont significativement diminué (de 31,3 %, 62,3 %, 17,1 % et 18,8 % respectivement en moyenne). L'altération de ces variables échocardiographiques avancées témoignent d'une déficience systolique nette après une prémédication avec de la dexmédétomidine chez les chiens indemnes de MVDM.

En outre, les deux protocoles semblent induire des changements échocardiographiques plus probablement secondaires à leur action vasculaire. Compte tenu de cette action, les effets cardiovasculaires globaux pourraient être différents chez les chiens atteints de cardiopathies, notamment lors de MVDM du fait d'une condition hémodynamique différente secondaire à une vasoconstriction (activation du système rénine – angiotensine – aldostérone) et à une augmentation de la fréquence cardiaque (activation du système sympathique). Il conviendrait donc d'étudier les effets cardiovasculaires de ces agents de prémédication chez des chiens atteints de MVDM, à la lumière de ces résultats.

Par ailleurs, les techniques échocardiographiques avancées (telles que le STE et le TDI) avaient été peu utilisées auparavant pour étudier les effets cardiovasculaires des agents de prémédication anesthésique utilisés seuls, comme les α_2 -agonistes et l'acépromazine. Or, cette étude souligne l'intérêt de leur utilisation pour évaluer plus précisément la fonction myocardique systolique des chiens sédatisés en conjonction avec l'échocardiographie conventionnelle.

Liste des références bibliographiques

- ACIERNO, M.J., BROWN, S., COLEMAN, A.E., *et al.* (2018) ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 32, n° 6, p. 1803-1822. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15331>]
- AMES, M.K., ATKINS, C.E., PITT, B. (2019) The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 2, p. 363-382. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15454>]
- ARNDT, J.W., REYNOLDS, C.A., SINGLETARY, G.E., *et al.* (2009) Serum serotonin concentrations in dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 23, n° 6, p. 1208-1213. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0378.x>]
- ATKINS, C., BONAGURA, J., ETTINGER, S., *et al.* (2009) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 23, n° 6, p. 1142-1150. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x>]
- ATKINS, C.E., HÄGGSTRÖM, J. (2012) Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 14, n° 1, p. 165-184. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.02.002>]
- AUPPERLE, H., DISATIAN, S. (2012) Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: Comparison of dogs and humans. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 14, n° 1, p. 59-71. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.005>]
- BARONE, R. (2011) Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome cinquième, Angiologie. Paris, Vigot.
- BEARDOW, A.W., BUCHANAN, J.W. (1993) Chronic mitral valve disease in cavalier King Charles spaniels: 95 cases (1987-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 203, n° 7, p. 1023-1029.
- BELL, A.M., AUCKBURALLY, A., PAWSON, P., *et al.* (2011) Two doses of dexmedetomidine in combination with buprenorphine for premedication in dogs; a comparison with acepromazine and buprenorphine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 38, n° 1, p. 15-23. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2010.00576.x>]
- BLOOR, B.C., FRANKLAND, M., ALPER, G., *et al.* (1992) Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* vol. 263, n° 2, p. 690-697.
- BORGARELLI, M., ABBOTT, J., BRAZ-RUIVO, L., *et al.* (2015) Prevalence and prognostic importance of pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 29, n° 2, p. 569-574. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12564>]
- BORGARELLI, M., BUCHANAN, J.W. (2012) Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 14, n° 1, p. 93-101. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.011>]
- BORGARELLI, M., FERASIN, L., LAMB, K., *et al.* (2021) The predictive value of clinical, radiographic, echocardiographic variables and cardiac biomarkers for assessing risk of the onset of heart failure or

- cardiac death in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease enrolled in the DELAY study. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 36, p. 77-88. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.04.009>]
- BORGARELLI, M., SAVARINO, P., CROSARA, S., *et al.* (2008) Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Mitral Regurgitation Attributable to Myxomatous Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 22, n° 1, p. 120-128. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.0008.x>]
- BORGARELLI, M., ZINI, E., D'AGNOLO, G., *et al.* (2004) Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 6, n° 2, p. 27-34. [[https://doi.org/10.1016/S1760-2734\(06\)70055-8](https://doi.org/10.1016/S1760-2734(06)70055-8)]
- BOSWOOD, A., HÄGGSTRÖM, J., GORDON, S.G., *et al.* (2016) Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 30, n° 6, p. 1765-1779. [<https://doi.org/10.1111/jvim.14586>]
- BUCHANAN, J.W. (1977) Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine* vol. 21, p. 75-106.
- CHABOT-DORÉ, A.-J., SCHUSTER, D.J., STONE, L.S., *et al.* (2015) Analgesic synergy between opioid and α_2 -adrenoceptors: Opioid - alpha-2 adrenergic analgesic synergy. *British Journal of Pharmacology* vol. 172, n° 2, p. 388-402. [<https://doi.org/10.1111/bph.12695>]
- CHETBOUL, V. (2010) Advanced techniques in echocardiography in small animals. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 40, n° 4, p. 529-543. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.03.007>]
- CHETBOUL, V., BUSSADORI, C., DE MADRON, É. (2016) Clinical echocardiography of the dog and cat. St. Louis, Missouri, Elsevier.
- CHETBOUL, V., SERRES, F., TISSIER, R., *et al.* (2009) Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 23, n° 5, p. 984-994. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0347.x>]
- CHETBOUL, V., TATON, C. (2018) Encyclopédie animée d'imagerie cardiovasculaire ultrasonore du chien et du chat. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson.
- CHETBOUL, V., TIDHOLM, A., NICOLLE, A., *et al.* (2005) Effects of animal position and number of repeated measurements on selected two-dimensional and M-mode echocardiographic variables in healthy dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 227, n° 5, p. 743-747. [<https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.743>]
- CHETBOUL, V., TISSIER, R. (2012) Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 14, n° 1, p. 127-148. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2011.11.005>]
- CHETBOUL, V., TISSIER, R., VILLARET, F., *et al.* (2004) Epidemiological, clinical, echo-doppler characteristics of mitral valve endocardiosis in Cavalier King Charles in France: a retrospective study of 451 cases (1995 to 2003). *The Canadian Veterinary Journal* vol. 45, n° 12, p. 1012-1015.
- CLARKE, K.W., HALL, L.W., TRIM, C.M. (2014) Veterinary anaesthesia, 11th ed. Edinburgh; New York, Saunders/Elsevier.
- CORDA, A., PINNA PARGAGLIA, M.L., SOTGIU, G., *et al.* (2019) Use of 2-dimensional speckle-tracking echocardiography to assess left ventricular systolic function in dogs with systemic inflammatory response

- syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 2, p. 423-431. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15438>]
- CORNELL, C.C., KITTLESON, M.D., TORRE, P.D., *et al.* (2004) Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 18, n° 3, p. 311-321. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02551.x>]
- CREMER, S.E., SINGLETARY, G.E., OLSEN, L.H., *et al.* (2014) Serotonin concentrations in platelets, plasma, mitral valve leaflet, and left ventricular myocardial tissue in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 28, n° 5, p. 1534-1540. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12420>]
- DEHUISSEER, V., BOSMANS, T., KITSHOFF, A., *et al.* (2019) Effect of premedication on dose requirement, cardiovascular effects and recovery quality of alfaxalone total intravenous anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 46, n° 4, p. 421-428. [<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.02.008>]
- DUGDALE, A. (2010) *Veterinary anaesthesia: principles to practice*. Chichester, Wiley-Blackwell.
- ENDOH, M. (2016) Cardiac α_1 -Adrenoceptors and Inotropy: Myofilament Ca^{2+} Sensitivity, Intracellular Ca^{2+} Mobilization, Signaling Pathway, and Pathophysiological Relevance. *Circulation Research* vol. 119, n° 5, p. 587-590. [<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309502>]
- FERASIN, L., LINNEY, C. (2019) Coughing in dogs: what is the evidence for and against a cardiac cough?: Coughing in dogs: evidence for cardiac cough. *Journal of Small Animal Practice* vol. 60, n° 3, p. 139-145. [<https://doi.org/10.1111/jsap.12976>]
- FERNÁNDEZ-PARRA, R., TISSIER, R., ALVARADO, M.P., *et al.* (2021) Conventional and advanced echocardiographic assessment of systolic function in dogs sedated with dexmedetomidine or acepromazine. *Research in Veterinary Science* vol. 141, p. 129-137. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.09.014>]
- FOX, P.R. (2012) Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 14, n° 1, p. 103-126. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.02.001>]
- FOX, P.R., SISSON, D., MOÏSE, N.S. (1999) *Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice*, 2nd ed. Philadelphia (Pa.), W. B. Saunders.
- GOUNI, V., SERRES, F.J., POUCHOLON, J.-L., *et al.* (2007) Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 231, n° 3, p. 399-406. [<https://doi.org/10.2460/javma.231.3.399>]
- GOZALO-MARCILLA, M., GASTHUYS, F., SCHAUVLIEGE, S. (2015) Partial intravenous anaesthesia in the horse: a review of intravenous agents used to supplement equine inhalation anaesthesia. Part 2: opioids and alpha-2 adrenoceptor agonists. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 42, n° 1, p. 1-16. [<https://doi.org/10.1111/vaa.12196>]
- GRINT, N.J., ALDERSON, B., DUGDALE, A.H.A. (2010) A comparison of acepromazine-buprenorphine and medetomidine-buprenorphine for preanesthetic medication of dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 237, n° 12, p. 1431-1437. [<https://doi.org/10.2460/javma.237.12.1431>]
- GRINT, N.J., BURFORD, J., DUGDALE, A.H.A. (2009) Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs? *Journal of Small Animal Practice* vol. 50, n° 2, p. 62-66. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00670.x>]

- GRUBB, T., SAGER, J., GAYNOR, J.S., *et al.* (2020) 2020 AAHA Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 56, n° 2, p. 59-82. [<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7055>]
- HÄGGSTRÖM, J., HANSSON, K., KVART, C., *et al.* (1992) Chronic valvular disease in the cavalier King Charles spaniel in Sweden. *The Veterinary Record* vol. 131, n° 24, p. 549-553.
- HÄGGSTRÖM, J., KVART, C., HANSSON, K. (1995) Heart sounds and murmurs: changes related to severity of chronic valvular disease in the Cavalier King Charles spaniel. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 9, n° 2, p. 75-85. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb03276.x>]
- HAN, R.I., BLACK, A., CULSHAW, G.J., *et al.* (2008) Distribution of myofibroblasts, smooth muscle-like cells, macrophages, and mast cells in mitral valve leaflets of dogs with myxomatous mitral valve disease. *American Journal of Veterinary Research* vol. 69, n° 6, p. 763-769. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.69.6.763>]
- HANSSON, K., HAGGSTROM, J., KVART, C., *et al.* (2002) Left Atrial to Aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in Cavalier King Charles Spaniels with and without left atrial enlargement. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 43, n° 6, p. 568-575. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2002.tb01051.x>]
- KEATING, S., KERR, C., MCDONELL, W., *et al.* (2016) Effects of acepromazine or dexmedetomidine on fentanyl disposition in dogs during recovery from isoflurane anesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 43, n° 1, p. 35-43. [<https://doi.org/10.1111/vaa.12271>]
- KEENE, B.W., ATKINS, C.E., BONAGURA, J.D., *et al.* (2019) ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 3, p. 1127-1140. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15488>]
- KELLIHAN, H.B., STEPIEN, R.L. (2012) Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 14, n° 1, p. 149-164. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.001>]
- KELLIHAN, H.B., STEPIEN, R.L., HASSEN, K.M., *et al.* (2015) Sedative and echocardiographic effects of dexmedetomidine combined with butorphanol in healthy dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 17, n° 4, p. 282-292. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.08.008>]
- KITTLESON, M.D., BROWN, W.A. (2003) Regurgitant fraction measured by using the proximal isovelocity surface area method in dogs with chronic myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 17, n° 1, p. 84-88. [[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2003\)017<0084:rfmbut>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2003)017<0084:rfmbut>2.3.co;2)]
- KOMAMURA, K., SHANNON, R.P., IHARA, T., *et al.* (1993) Exhaustion of Frank-Starling mechanism in conscious dogs with heart failure. *The American Journal of Physiology* vol. 265, n° 4 Pt 2, p. H1119-1131. [<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1993.265.4.H1119>]
- LANGER, S.Z. (1974) Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochemical Pharmacology* vol. 23, n° 13, p. 1793-1800. [[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(74\)90187-7](https://doi.org/10.1016/0006-2952(74)90187-7)]
- LAROUCHE-LEBEL, É., LOUGHRAN, K.A., OYAMA, M.A. (2019) Echocardiographic indices and severity of mitral regurgitation in dogs with preclinical degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 2, p. 489-498. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15461>]
- LAWRENCE, C.J., PRINZEN, F.W., DE LANGE, S. (1996) The Effect of Dexmedetomidine on Nutrient Organ Blood Flow. *Anesthesia & Analgesia* vol. 83, n° 6, p. 1160-1165. [<https://doi.org/10.1097/00000539-199612000-00005>]

- LEE, S. (2019) Dexmedetomidine: present and future directions. *Korean Journal of Anesthesiology* vol. 72, n° 4, p. 323-330. [<https://doi.org/10.4097/kja.19259>]
- LEWIS, T., SWIFT, S., WOOLLIAMS, J.A., *et al.* (2011) Heritability of premature mitral valve disease in Cavalier King Charles spaniels. *The Veterinary Journal* vol. 188, n° 1, p. 73-76. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.02.016>]
- LJUNGVALL, I., AHLSTROM, C., HÖGLUND, K., *et al.* (2009) Use of signal analysis of heart sounds and murmurs to assess severity of mitral valve regurgitation attributable to myxomatous mitral valve disease in dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 70, n° 5, p. 604-613. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.70.5.604>]
- LJUNGVALL, I., RISHNIW, M., PORCIELLO, F., *et al.* (2014) Murmur intensity in small-breed dogs with myxomatous mitral valve disease reflects disease severity. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 55, n° 11, p. 545-550. [<https://doi.org/10.1111/jsap.12265>]
- MADSEN, M.B., OLSEN, L.H., HÄGGSTRÖM, J., *et al.* (2011) Identification of 2 loci associated with development of myxomatous mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels. *The Journal of Heredity* vol. 102 Suppl 1, p. S62-67. [<https://doi.org/10.1093/jhered/esr041>]
- MAYHEW, D., MENDONCA, V., MURTHY, B.V.S. (2019) A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia* vol. 74, n° 3, p. 373-379. [<https://doi.org/10.1111/anae.14569>]
- MEURS, K.M., ADIN, D., O'DONNELL, K., *et al.* (2019) Myxomatous mitral valve disease in the miniature poodle: A retrospective study. *The Veterinary Journal* vol. 244, p. 94-97. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.12.019>]
- MEURS, K.M., FRIEDENBERG, S.G., WILLIAMS, B., *et al.* (2018) Evaluation of genes associated with human myxomatous mitral valve disease in dogs with familial myxomatous mitral valve degeneration. *The Veterinary Journal* vol. 232, p. 16-19. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.12.002>]
- MIHARA, K., KANEMOTO, I., SATO, K., *et al.* (2021) Echocardiographic evaluation of deformity and enlargement of the canine mitral valve annulus associated with myxomatous degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 37, p. 8-17. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.08.002>]
- MOISE, N.S., HORNE, W.A., FLANDERS, J.A., *et al.* (1986) Repeatability of the M-mode echocardiogram and the effects of acute changes in heart rate, cardiac contractility, and preload in healthy cats sedated with ketamine hydrochloride and acepromazine. *The Cornell Veterinarian* vol. 76, n° 3, p. 241-258.
- MONTEIRO, E.R., TEIXEIRA NETO, F.J., CASTRO, V.B., *et al.* (2007) Effects of acepromazine on the cardiovascular actions of dopamine in anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 34, n° 5, p. 312-321. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2006.00328.x>]
- MOONARMART, W., BOSWOOD, A., FUENTES, V.L., *et al.* (2010) N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice* vol. 51, n° 2, p. 84-96. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00889.x>]
- MURRELL, J.C., HELLEBREKERS, L.J. (2005) Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 32, n° 3, p. 117-127. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00233.x>]
- MUZZI, R.A., DE ARAÚJO, R.B., MUZZI, L.A., *et al.* (2003) Regurgitant jet area by Doppler color flow mapping: quantitative assessment of mitral regurgitation severity in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology* vol. 5, n° 2, p. 33-38. [[https://doi.org/10.1016/S1760-2734\(06\)70050-9](https://doi.org/10.1016/S1760-2734(06)70050-9)]

- NAKAMURA, K., OSUGA, T., MORISHITA, K., *et al.* (2014) Prognostic Value of Left Atrial Function in Dogs with Chronic Mitral Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 28, n° 6, p. 1746-1752. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12441>]
- NISHIMURA, R.A., OTTO, C.M., BONOW, R.O., *et al.* (2014) 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* vol. 129, n° 23, p. e521-643. [<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000031>]
- ORTON, E.C., LACERDA, C.M.R., MACLEA, H.B. (2012) Signaling pathways in mitral valve degeneration. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 14, n° 1, p. 7-17. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2011.12.001>]
- OYAMA, M.A. (2009) Neurohormonal activation in canine degenerative mitral valve disease: implications on pathophysiology and treatment. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 50 Suppl 1, p. 3-11. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00801.x>]
- OYAMA, M.A., LEVY, R.J. (2010) Insights into serotonin signaling mechanisms associated with canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 24, n° 1, p. 27-36. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0411.x>]
- PERKOWSKI, S.Z., OYAMA, M.A. (2015) Pathophysiology and Anesthetic Management of Patients with Cardiovascular Disease. In Grimm, K.A., Lamont, L.A., Tranquilli, W.J., *et al.* (Éd.), *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, Fifth edition. Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd, p. 496-510. [<https://doi.org/10.1002/9781119421375.ch26>]
- PETIT, A.M., GOUNI, V., TISSIER, R., *et al.* (2013) Systolic arterial blood pressure in small-breed dogs with degenerative mitral valve disease: A prospective study of 103 cases (2007–2012). *The Veterinary Journal* vol. 197, n° 3, p. 830-835. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.05.040>]
- PETRUCCIONE, I., MURISON, P.J., FLAHERTY, D., *et al.* (2021) Comparison between dexmedetomidine and acepromazine in combination with methadone for premedication in brachycephalic dogs undergoing surgery for brachycephalic obstructive airway syndrome. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 48, n° 3, p. 305-313. [<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2020.09.008>]
- PIANTEDOSI, D., PISCITELLI, A., DE ROSA, A., *et al.* (2019) Evaluation of left ventricular dimension and systolic function by standard transthoracic echocardiography before and 24-hours after percutaneous closure of patent ductus arteriosus in 120 dogs. *PLOS ONE* vol. 14, n° 10, p. e0223676. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223676>]
- PYPENDOP, B. (2007) Anesthésie du chien et du chat. *Le Point Vétérinaire*, Numéro spécial. Vol. 38.
- REINERO, C., VISSER, L.C., KELLIHAN, H.B., *et al.* (2020) ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 2, p. 549-573. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15725>]
- RICHARDS, J.M., FARRAR, E.J., KORNREICH, B.G., *et al.* (2012) The mechanobiology of mitral valve function, degeneration, and repair. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 14, n° 1, p. 47-58. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.002>]
- RISHNIW, M., CAIVANO, D., DICKSON, D., *et al.* (2019) Two-dimensional echocardiographic Left Atrial to Aortic ratio in healthy adult dogs: a reexamination of reference intervals. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 26, p. 29-38. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2019.11.001>]
- RUAENGSRI, C., SCHILL, M.R., LANCASTER, T.S., *et al.* (2018) The hemodynamic and atrial electrophysiologic consequences of chronic left atrial volume overload in a controllable canine model. *The*

- Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* vol. 156, n° 5, p. 1871- 1879.e1. [<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.05.078>]
- SANTARELLI, G., LÓPEZ, J.T., DEL PALACIO, J.F. (2017) Effects of a combination of acepromazine maleate and butorphanol tartrate on conventional and two-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 78, n° 2, p. 158-167. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.78.2.158>]
- SAPONARO, V., CROVACE, A., DE MARZO, L., *et al.* (2013) Echocardiographic evaluation of the cardiovascular effects of medetomidine, acepromazine and their combination in healthy dogs. *Research in Veterinary Science* vol. 95, n° 2, p. 687-692. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.03.022>]
- SARCINELLA, F., NEVES, J., MADDOX, T.W., *et al.* (2020) Effect of pimobendan on left atrial function in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease. *Open Veterinary Journal* vol. 9, n° 4, p. 375-383. [<https://doi.org/10.4314/ovj.v9i4.16>]
- SERFASS, P., CHETBOUL, V., SAMPEDRANO, C.C., *et al.* (2006) Retrospective study of 942 small-sized dogs: Prevalence of left apical systolic heart murmur and left-sided heart failure, critical effects of breed and sex. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 8, n° 1, p. 11-18. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2005.10.001>]
- SLINGSBY, L.S., MURRELL, J.C., TAYLOR, P.M. (2010) Combination of dexmedetomidine with buprenorphine enhances the antinociceptive effect to a thermal stimulus in the cat compared with either agent alone. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 37, n° 2, p. 162-170. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00519.x>]
- SMITH, F.W.K., TILLEY, L.P., OYAMA, M.A., *et al.* (2016) Manual of canine and feline cardiology, Fifth edition. St. Louis, Missouri, Elsevier.
- SMITH, L.J., YU, J.K., BJORLING, D.E., *et al.* (2001) Effects of hydromorphone or oxymorphone, with or without acepromazine, on preanesthetic sedation, physiologic values, and histamine release in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 218, n° 7, p. 1101-1105. [<https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.1101>]
- SWENSON, L., HÄGGSTRÖM, J., KVART, C., *et al.* (1996) Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 208, n° 12, p. 2009-2012.
- THRUSFIELD, M.V., AITKEN, C.G.G., DARKER, P.G.G. (1985) Observations on breed and sex in relation to canine heart valve incompetence. *Journal of Small Animal Practice* vol. 26, n° 12, p. 709-717. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1985.tb02199.x>]
- TIDHOLM, A., HÄGGSTRÖM, J. (2022) Prognostic value of selected one-, two- and three-dimensional and Doppler echocardiographic methods to assess severity in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 39, p. 89-101. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.12.005>]
- UECHI, M. (2012) Mitral valve repair in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 14, n° 1, p. 185-192. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.004>]
- VALVERDE, A., CANTWELL, S., HERNÁNDEZ, J., *et al.* (2004) Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 31, n° 1, p. 40-45. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2004.00128.x>]
- VEZZOSI, T., PUCCINELLI, C., CITI, S., *et al.* (2021) Two radiographic methods for assessing left atrial enlargement and cardiac remodeling in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 34, p. 55-63. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.01.002>]

- VEZZOSI, T., PUCCINELLI, C., TOGNETTI, R., *et al.* (2020) Radiographic vertebral left atrial size: A reference interval study in healthy adult dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 61, n° 5, p.507-511. [<https://doi.org/10.1111/vru.12896>]
- WANG, H.-C., HUNG, C.-T., LEE, W.-M., *et al.* (2016) Effects of intravenous dexmedetomidine on cardiac characteristics measured using radiography and echocardiography in six healthy dogs: Dexmedetomidine Induced Cardiomegaly in Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 57, n° 1, p. 8-15. [<https://doi.org/10.1111/vru.12305>]
- WESSELOWSKI, S., BORGARELLI, M., MENCIAOTTI, G., *et al.* (2015) Echocardiographic anatomy of the mitral valve in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 17, n° 2, p. 97-106. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.01.003>]
- WOLF, J., GERLACH, N., WEBER, K., *et al.* (2012) Lowered N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in response to treatment predict survival in dogs with symptomatic mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 14, n° 3, p. 399-408. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.05.005>]
- WOLF, M., LUCINA, S.B., SILVA, V.B.C., *et al.* (2021) Assessment of longitudinal systolic function using tissue motion annular displacement in dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 38, p. 44-58. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.10.004>]

ÉVALUATION ÉCHOCARDIOGRAPHIQUE DES EFFETS CARDIOVASCULAIRES DE L'ACÉPROMAZINE ET DE LA DEXMÉDÉTOMIDINE CHEZ DES CHIENS SAINS ET DES CHIENS ATTEINTS DE MALADIE VALVULAIRE DÉGÉNÉRATIVE MITRALE DE STADE B1 ACVIM (ÉTUDE PRÉLIMINAIRE)

AUTEUR : Carla Shani AVIGO

RÉSUMÉ :

La maladie valvulaire dégénérative mitrale (MVDM) est la cardiopathie canine la plus fréquente, affectant majoritairement les chiens adultes de petits et moyens formats. Les prises en charges anesthésiques constituent des actes quotidiens en médecine vétérinaire et la prémédication en est une étape cruciale. Les agents de prémédication les plus employés appartiennent à la famille des α_2 -agonistes (comme la dexmédétomidine) et celle des phénothiazines (comme l'acépromazine). Cependant, l'acépromazine et la dexmédétomidine présentent des actions contraires sur la vascularisation périphérique (vasodilatation et vasoconstriction respectivement), ce qui pourrait avoir une influence sur la fonction systolique du myocarde. Ainsi, l'évaluation par différentes méthodes échocardiographiques des effets cardiovasculaires et de l'influence sur la fonction systolique de l'acépromazine et de la dexmédétomidine chez des chiens sains (indemnes de MVDM) et des chiens atteints de MVDM de stade B1 ACVIM est d'intérêt majeur pour déterminer à terme des protocoles anesthésiques adaptés.

Cette étude préliminaire s'inscrit dans le cadre d'une étude expérimentale prospective, randomisée, en double aveugle ayant eu pour objectifs principaux : 1) d'explorer les effets de deux agents de prémédication anesthésique, l'acépromazine et la dexmédétomidine, chez des chiens sains et des chiens atteints de MVDM de stade B1 par échocardiographie conventionnelle et avancée, 2) de comparer l'influence des deux sédatifs sur la fonction systolique globale et régionale chez des chiens sains et des chiens atteints de MVDM de stade B1. Cette étude ne présentera que les résultats obtenus chez les chiens sains (étude 1), la partie expérimentale sur les chiens atteints de MVDM (étude 2) étant en cours.

La population des chiens de l'étude 1 (n = 20) était composée de 14 femelles (70 %) et de 6 mâles (30 %), pour lesquels une échocardiographie a été réalisée, avant et après une sédation avec de l'acépromazine (groupe A₁) ou de la dexmédétomidine (groupe D₁). La population du groupe A₁ (âge moyen = 7,7 ans [écart-type = 3,7 ans], poids moyen = 8,3 kg [écart-type = 3,8 kg], ratio mâles / femelles = 0,4) était composée de 10 chiens sains. La population du groupe D₁ de l'étude (âge moyen = 8,1 ans [écart-type = 3,5 ans], poids moyen = 8,3 kg [écart-type = 3,3 kg], ratio mâles / femelles = 0,2) était composée de 10 chiens sains.

Une réduction significative de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique a été constatée dans les deux populations après sédation (p < 0,05). Dans le groupe A₁, seul le volume télédiastolique du ventricule gauche indexé à la surface corporelle (VoLVGtd) évalué par la méthode Simpson biplan modifiée a diminué significativement de 19,1 % en moyenne (p = 0,0223). Dans le groupe D₁, le diamètre interne du ventricule gauche en fin de systole (DIVGs) a significativement augmenté de 13,2 % en moyenne (p = 0,0148) tandis que la vitesse systolique radiale dans la région épicaudique de la paroi libre du ventricule gauche (EPI), les vitesses systoliques longitudinales de l'anneau valvulaire mitral septal et latéral (TDis et TDIPL) ainsi que la déformation globale du ventricule gauche (SGVG) ont significativement diminué de 31,3 %, 62,3 %, 17,1 % et 18,8 % respectivement en moyenne (p < 0,005).

En conclusion, cette étude démontre une diminution significative de la fonction systolique après administration de dexmédétomidine chez des chiens sains et une altération systolique moins évidente pour l'acépromazine, notamment grâce aux techniques échocardiographiques avancées employées (telles que le *Speckle Tracking Echocardiography* et le *Tissue Doppler Imaging*).

MOTS CLÉS :

CARDIOLOGIE – MALADIE VALVULAIRE DÉGÉNÉRATIVE MITRALE – CARNIVORE DOMESTIQUE – CHIEN – ÉCHOCARDIOGRAPHIE – ACÉPROMAZINE – DEXMÉDÉTOMIDINE – PRÉMÉDICATION – SÉDATION – ANESTHÉSIE

JURY :

Président : Pr Renaud TISSIER

Directrice de thèse : Pr Valérie CHETBOUL

Examineur : Pr Patrick VERWAERDE

Invité : Dr Vittorio SAPONARO

ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF THE CARDIOVASCULAR EFFECTS OF ACEPROMAZINE AND DEXMEDETOMIDINE IN HEALTHY DOGS AND IN DOGS WITH STAGE B1 DEGENERATIVE MITRAL VALVE DISEASE (PRELIMINARY STUDY)

AUTHOR: Carla Shani AVIGO

SUMMARY:

Degenerative mitral valve disease (DMVD) is the most common canine heart disease, affecting mostly small and medium-sized adult dogs. Anaesthetic management represents a daily practice in veterinary medicine and premedication is one of its crucial steps. The most commonly used molecules for premedication belong to the α_2 -agonist family (such as dexmedetomidine) and the phenothiazine family (such as acepromazine). However, acepromazine and dexmedetomidine have opposite actions on the peripheral vasculature (vasodilation and vasoconstriction, respectively), which could have an influence on myocardial systolic function. Thus, the evaluation by different echocardiographic methods of the cardiovascular effects and the influence on systolic function of acepromazine and dexmedetomidine in healthy (DMVD free) and ACVIM stage B1 DMVD dogs is of major interest to ultimately determine suitable anesthetic protocols.

This preliminary study is part of a prospective, randomized, double-blind experimental study with the main objectives of: 1) exploring the effects of two anaesthetic premedication agents, acepromazine and dexmedetomidine, in healthy dogs and stage B1 DMVD dogs by conventional and advanced echocardiography, 2) comparing the influence of these two sedatives on global and regional systolic function in healthy dogs and stage B1 DMVD dogs. This study will only present the results obtained in healthy dogs (study 1), as the experimental part in DMVD dogs (study 2) is ongoing.

The population of dogs in study 1 (n = 20) consisted of 14 females (70%) and 6 males (30%), for which echocardiography was performed before and after sedation with acepromazine (group A₁) or dexmedetomidine (group D₁). The A₁ population (mean age = 7.7 years [SD = 3.7 years], mean weight = 8.3 kg [SD = 3.8 kg], male to female ratio = 0.4) consisted of 10 healthy dogs. The D₁ population (mean age = 8.1 years [SD = 3.5 years], mean weight = 8.3 kg [SD = 3.3 kg], male to female ratio = 0.2) consisted of 10 healthy dogs.

A significant reduction in heart rate and systolic blood pressure was observed in both populations after sedation ($p < 0.05$). In group A₁, only left ventricular end-diastolic volume indexed to body surface area (EDVI) assessed by the modified Simpson biplane method was significantly reduced by an average of 19.1% ($p = 0.0223$). In group D₁, left ventricular internal diameter at end systole (LVIDs) increased significantly by 13.2% on average ($p = 0.0148$) while radial systolic velocity in the epicardial region of the left ventricular posterior wall (EPI), the longitudinal systolic velocities of the septal and lateral mitral valve annulus (TDIS and TDIPL) as well as the left ventricular global strain (LVS) were significantly reduced by 31.3%, 62.3%, 17.1% and 18.8% respectively on average ($p < 0.005$).

In conclusion, this study demonstrates a significant decrease in systolic function after dexmedetomidine administration in healthy dogs and a less obvious systolic impairment for acepromazine, notably due to the advanced echocardiographic techniques employed (such as Speckle Tracking Echocardiography and Tissue Doppler Imaging).

KEYWORDS:

CARDIOLOGY – MITRAL VALVE DISEASE – DOMESTIC CARNIVORES – DOGS –
ECHOCARDIOGRAPHY – ACEPROMAZINE – DEXMEDETOMIDINE – PREMEDICATION –
SEDATION – ANAESTHESIA

JURY:

Chairperson: Pr Renaud TISSIER
Thesis Director: Pr Valérie CHETBOUL
Reviewer: Pr Patrick VERWAERDE
Guest: Dr Vittorio SAPONARO