



**HAL**  
open science

# Phénotypes échocardiographiques associés à l'hyperthyroïdie féline avant et après traitement : étude rétrospective de 115 cas (2005-2022)

Benjamin Reslinger

## ► To cite this version:

Benjamin Reslinger. Phénotypes échocardiographiques associés à l'hyperthyroïdie féline avant et après traitement : étude rétrospective de 115 cas (2005-2022). Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04302295

**HAL Id: dumas-04302295**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04302295v1>**

Submitted on 23 Nov 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Année 2023

**PHÉNOTYPES ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES  
ASSOCIÉS À L'HYPERTHYROÏDIE FÉLINE AVANT ET  
APRÈS TRAITEMENT : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 115  
CAS (2005-2022)**

**THÈSE**

pour obtenir le diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 12 octobre 2023

par

**Benjamin, Marius, François RESLINGER**

sous la direction du

**Professeur Valérie CHETBOUL**

**JURY**

<b>Président du jury :</b>	<b>M. DESQUILBET Loïc</b>	Professeur à l'EnvA
<b>Directrice de thèse :</b>	<b>Mme CHETBOUL Valérie</b>	Professeure à l'EnvA
<b>Examinatrice :</b>	<b>Mme MAUREY-GUÉNEC Christelle</b>	Professeure à l'EnvA



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



Version juillet 2023

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

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audgié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	OSBP
M	Blaga	Radu	Professeur	OSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	OSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	OSBP
Mme	Chatboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	OSBP
M	Deguernois	Christophe	Professeur	OSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	OSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	OSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Faderigni	Michal	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	OSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvron	Gregory	Professeur	OSBP
M	Kohlhauser	Matthias	Professeur	OSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	OSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	OSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Mauney-Guénec	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	OSBP
M	Pontier	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	OSBP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	OSBP
M	Taret	Laurent	Professeur	OSBP
M	Tessier	Renaud	Professeur	OSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Amé	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Benckroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	François	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canciane-Guilbert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	OSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	OSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Crepesaux	Guillemette	Maître de conférences	OSBP
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Aline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	OSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	OSBP
Mme	Guélin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	OSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	OSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	OSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	OSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Maignac	Genevieve	Maître de conférences	OSBP
Mme	Marcito	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mûmel	Narjès	Maître de conférences	DPASP
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	OSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	OSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	OSBP
M	Tancuereil	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC



# Remerciements

**À M. Loïc Desquilbet, Président du Jury de cette thèse, Professeur à l'EnvA,**  
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Pour sa disponibilité et son aide précieuses. Hommage respectueux

**Au Professeur Valérie Chetboul,**  
Pour son aide et ses conseils avisés. Pour son soutien continu tout au long de cette thèse. Pour sa bienveillance et sa passion contagieuse pour la cardiologie. Sincères et respectueux remerciements.

**Au Professeur Christelle Maurey,**  
Pour avoir accepté d'être examinatrice de cette thèse. Sincères remerciements.

**Au Docteur Ghita Benchekroun**  
Pour sa gentillesse et son aide tout au long de ces dernières années. Mes plus sincères et respectueux remerciements



# Table des matières

---

Liste des figures .....	11
Liste des tableaux .....	15
Liste des abréviations.....	17
Introduction .....	19
<b>Première partie : étude bibliographique des conséquences de l’hyperthyroïdie sur le myocarde et le rein chez le chat .....</b>	<b>21</b>
1. Rappels sur l’hyperthyroïdie.....	21
A. <i>Étiologie</i> .....	21
a. Rappels sur l’axe thyroïdien.....	21
• Synthèse des hormones thyroïdiennes.....	21
• Régulation de la production d’hormone thyroïdienne .....	23
□ Signaux intrathyroïdiens .....	23
□ Signaux extrathyroïdiens .....	24
b. Causes d’une production excessive d’hormones thyroïdiennes.....	25
• Chez l’Homme.....	25
• Chez le chat.....	26
c. Identification de facteurs de risque.....	27
• Recherche de gènes incriminés .....	27
• Recherche de causes environnementales.....	28
B. <i>Diagnostic de l’hyperthyroïdie</i> .....	28
a. Signes cliniques.....	28
b. Signes cliniques cardiovasculaires .....	29
c. Dosage des hormones thyroïdiennes .....	29
C. <i>Traitement d’un excès en hormones thyroïdiennes</i> .....	31
a. Thérapie médicamenteuse antithyroïdienne .....	31
b. Thyroïdectomie .....	33
c. Radiothérapie métabolique.....	34
2. Diversité des phénotypes myocardiques chez le chat.....	35
A. <i>Introduction</i> .....	35
a. Définition .....	35
b. Nosographie .....	36
c. Épidémiologie .....	36
B. <i>Phénotype « myocardiopathie hypertrophique »</i> .....	37
a. Définition .....	37
b. Physiopathologie générale.....	38
• Comparaison avec l’Homme.....	38
• Altération de la relaxation .....	39
□ Altération de l’homéostasie calcique .....	39
□ Ischémie myocardique .....	40
• Altération de la compliance .....	40
c. Diversité des phénotypes hypertrophiques .....	41
• Description des formes.....	41
• Prévalence des différents phénotypes.....	42
d. Anomalies diagnostiques.....	43
• Signes directs .....	43
□ Considérations avant la mesure échocardiographique .....	43
□ Choix de la coupe échocardiographique .....	44
□ Mesure la paroi myocardique en mode temps-mouvement.....	44
□ Critères échocardiographiques d’hypertrophie .....	46
• Signes indirects .....	46
□ Dilatation atriale gauche .....	46
□ Diminution de la fonction atriale gauche .....	47
□ Dilatation atriale et ventriculaire droite .....	50
• Complications d’une myocardiopathie hypertrophique gauche .....	51
□ Stase sanguine.....	51



□	Formation de thrombus intracavitaire .....	51
e.	Cas particulier des myocardiopathies hypertrophiques obstructives félines .....	52
•	Définition .....	52
•	Mouvement systolique antérieur mitral .....	53
•	Conséquences .....	54
C.	Phénotype « myocardiopathie restrictive » .....	55
a.	Définition, étiologie et aspects histologiques .....	55
•	Définition et épidémiologie .....	55
•	Étiologie du phénotype " myocardiopathie restrictive " .....	56
•	Présentation des 2 grandes formes .....	57
□	Forme myocardique .....	57
□	Forme endomyocardique .....	58
b.	Signes échocardiographiques et Doppler .....	59
•	Signes échocardiographiques .....	59
•	Anomalies Doppler .....	62
•	Distinction phénotype MCR et phénotype MCH évolué .....	63
c.	Conséquences cardiaques .....	63
•	Complications .....	63
•	Pronostic .....	64
D.	Autres phénotypes .....	66
a.	Phénotype « myocardiopathie dilatée » du chat .....	66
a.	Phénotype « myocardiopathie arythmogène droite » du chat .....	67
3.	Conséquences de l'hyperthyroïdie sur la fonction cardiovasculaire .....	68
A.	Conséquences sur la fonction myocardique .....	68
a.	Effets moléculaires des hormones thyroïdiennes sur le cardiomyocyte .....	68
•	Effets génomiques .....	68
•	Effets non-génomiques .....	69
•	Sensibilisation aux catécholamines .....	70
b.	Remodelage structurel cardiaque .....	71
□	Actions directes des hormones thyroïdiennes .....	71
□	Actions indirectes des hormones thyroïdiennes .....	71
B.	Conséquences hémodynamiques .....	73
a.	Modification de la résistance vasculaire périphérique .....	73
b.	Modifications de la volémie .....	74
C.	Conséquences sur l'architecture myocardique .....	75
D.	Effets du traitement de l'hyperthyroïdie sur les anomalies cardiovasculaires .....	77
a.	Réversibilité des lésions myocardiques .....	77
b.	Expression d'une maladie rénale chronique sous-jacente .....	78

## **Deuxième partie : étude rétrospective des anomalies échocardiographiques associées à l'hyperthyroïdie féline.....83**

1.	Introduction .....	83
2.	Matériels et méthodes .....	83
A.	Population de l'étude .....	83
a.	Population initiale .....	83
b.	Critères d'inclusion de la population totale des chats de l'étude .....	84
c.	Critères d'inclusion de la population de chats atteints de myocardiopathie hypertrophique primitive .....	84
d.	Critères d'inclusion de la population des chats du groupe suivi .....	84
e.	Critères d'inclusion de la population de chats atteints de MCR primitive .....	85
B.	Réalisation des examens complémentaires .....	85
a.	Mesure de la thyroxinémie totale ou libre par dialyse à l'équilibre .....	85
b.	Mesure de la pression artérielle systémique .....	85
c.	Examen écho-Doppler .....	85
•	Examen échocardiographique et Doppler .....	86
•	Examen Doppler conventionnel .....	87
C.	Mesures échocardiographiques et classification des phénotypes .....	87
D.	Analyse statistique .....	88
3.	Résultats .....	89
A.	Description générale de la population étudiée .....	89
a.	Répartition des phénotypes échocardiographiques .....	89
b.	Variables non cardiaques .....	90
c.	Comparaison des variables échocardiographiques selon le phénotype de myocardiopathie .....	91
B.	Étude du phénotype « myocardiopathie hypertrophique » associé à l'hyperthyroïdie .....	93

a.	Comparaison avec une population de chats atteints de myocardiopathie hypertrophique primitive.....	93
•	Variables non cardiaques .....	93
•	Variables échocardiographiques .....	94
•	Fréquence des différents phénotypes de myocardiopathie hypertrophique .....	94
b.	Évolution de l'hypertrophie myocardique lors du traitement de l'hyperthyroïdie .....	97
C.	<i>Étude du phénotype « myocardiopathie restrictive » associé à l'hyperthyroïdie.....</i>	99
a.	Comparaison avec une population de chats atteints de myocardiopathie restrictive primitive .....	99
•	Variables non cardiaques .....	99
•	Variables échocardiographiques .....	100
b.	Évolution des lésions lors de traitement antithyroïdien .....	100
D.	<i>Suivi clinique et échocardiographique d'un chat initialement atteint d'un phénotype « myocardiopathie hypertrophique » puis un phénotype myocardiopathie non spécifique .....</i>	102
4.	<b>Discussion.....</b>	104
A.	<i>Phénotypes de myocardiopathie associés à l'hyperthyroïdie.....</i>	104
B.	<i>Évolution des lésions myocardiques après traitement de l'hyperthyroïdie.....</i>	105
C.	<i>Limites de l'étude et perspectives.....</i>	106
	<b>Conclusion.....</b>	<b>108</b>
	<b>Liste des références bibliographiques .....</b>	<b>110</b>

---



# Liste des figures

---

Figure 1 : Structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs (d'après Feldman <i>et al.</i> , 2014).....	21
Figure 2 : Coupe histologique d'une glande thyroïde d'un chat sain en coloration hématoxyline/éosine/safran observée en microscopie optique (d'après Rosol et Gröne, 2016).....	22
Figure 3 : Synthèse des hormones thyroïdiennes par le follicule thyroïdien (adapté d'après Coscia <i>et al.</i> , 2020). .....	23
Figure 4 : Régulation et métabolisme des hormones thyroïdiennes selon l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (adapté d'après Visser, 2018). .....	24
Figure 5 : Examen histologique d'un adénome thyroïdien félin en intégralité (photo A) et en microscopie (photo B) en coloration hématoxyline/éosine/safran (d'après Rosol and Gröne, 2016). .....	26
Figure 6 : Aspect macroscopique des 2 glandes thyroïdes issues d'un même chat hyperthyroïdien (d'après Rosol and Gröne, 2016). .....	27
Figure 7 : Action des molécules antithyroïdiennes sur la synthèse des hormones thyroïdiennes (adapté d'après Scott-Moncrieff, 2015). .....	32
Figure 8 : Classification des myocardopathies félines et de leurs principales causes selon le consensus de l' <i>American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)</i> sur les myocardopathies félines (d'après Luis Fuentes <i>et al.</i> , 2020).....	35
Figure 9 : Section longitudinale d'un cœur d'un chat atteint de myocardopathie hypertrophique (d'après Kittleson et Côté, 2021). .....	38
Figure 10 : Coupes histologiques du myocarde gauche chez un chat sain et chez un chat atteint de myocardopathie hypertrophique en coloration HES observées au grossissement x10 (d'après Novo Matos <i>et al.</i> , 2020).....	39
Figure 11 : Lésions d'artériosclérose observées sur des coupes histologiques de myocarde de chats atteints de myocardopathie hypertrophique (d'après Biasato <i>et al.</i> , 2015).....	40
Figure 12 : Illustration des différents phénotypes lors de myocardopathie hypertrophique chez le chat (d'après Chetboul et Taton, 2018). .....	42
Figure 13 : Prévalence des différentes formes hypertrophiques dans une population de 344 chats atteints de myocardopathie hypertrophique (adapté d'après Trehou-Sechi <i>et al.</i> , 2012). .....	43
Figure 14 : Comparaison de coupes échocardiographiques petit axe transpapillaire obtenues par voie parasternale droite selon l'état de remplissage vasculaire (d'après Campbell et Kittleson, 2007). ...	43
Figure 15 : Positionnement de l'axe de tir temps-mouvement pour réaliser une coupe temps-mouvement transventriculaire à partir de la coupe petit axe transventriculaire obtenue par voie parasternale droite (d'après Chetboul, 2018). .....	45
Figure 16 : Coupe temps-mouvement transventriculaire illustrant la présence d'un faux tendon chez un chat indemne de myocardopathie hypertrophique (d'après Chetboul, 2018). .....	46
Figure 17 : Coupe grand axe 5 cavités obtenue par voie parasternale droite chez un chat atteint de myocardopathie hypertrophique obstructive avec dilatation majeure de l'atrium gauche (d'après Chetboul, 2018). .....	47
Figure 18 : Formules des fractions de raccourcissement (FR) et d'éjection (FE) passives, actives et médianes en fonction des diamètres (DAG) et volumes (VAG) atriaux gauches à différents instants d'un cycle cardiaque (d'après Linney <i>et al.</i> , 2014).....	48
Figure 19 : Exemples d'acquisition de mesures échocardiographiques nécessaires au calcul des fractions de raccourcissement et d'éjection passives, actives et globales de l'atrium gauche sur une coupe grand axe 4 cavités obtenue par voie parasternale droite chez un chat (d'après (Linney <i>et al.</i> , 2014).....	49

Figure 20 : Mesures cardiaques droites réalisées à partir d'une coupe grand axe 4 cavités obtenue par voie parasternale droite chez le chat (d'après Visser <i>et al.</i> , 2017).....	50
Figure 21 : Coupe petit axe transaortique obtenue par voie parasternale droite illustrant la présence de volutes préthrombotiques (ou contraste échographique spontané) dans l'atrium gauche très dilaté d'un chat atteint de myocardiopathie hypertrophique (d'après Chetboul, 2018).....	51
Figure 22 : Coupe petit axe transaortique obtenue par voie parasternale droite montrant un volumineux thrombus dans l'atrium gauche chez un chat atteint de myocardiopathie hypertrophique (d'après Chetboul, 2018).....	52
Figure 23 : Coupe grand axe 5 cavités (voie parasternale droite) chez un chat atteint d'une forme segmentaire de myocardiopathie hypertrophique, caractérisée par une hypertrophie localisée au septum interventriculaire en région sous-aortique (d'après Chetboul, 2018). ....	53
Figure 24 : Schématisation du mouvement antérieur systolique mitral chez un chat atteint de myocardiopathie hypertrophique obstructive (d'après Chetboul et Taton, 2018). ....	54
Figure 25 : Illustration chez l'Homme des conséquences d'une hypertrophie septale sous-aortique et de la réalisation d'une myectomie correctrice (d'après Nishimura et Holmes, 2004). ....	55
Figure 26 : Coupe anatomique correspondant à l'équivalent d'une coupe échocardiographique grand axe 4 cavités chez un chat de 3 ans atteint de myocardiopathie restrictive (forme myocardique) (d'après Fox <i>et al.</i> , 2014). ....	57
Figure 27 : Coupes longitudinales de 6 myocardes de chats atteints de myocardiopathie restrictive avec une fibrose endomyocardique (d'après Fox, 2004). ....	58
Figure 28 : Exemples de mesures échocardiographiques atriales réalisées chez des chats atteints de myocardiopathie restrictive (d'après Chetboul <i>et al.</i> , 2019).....	61
Figure 29 : Coupe grand axe 5 cavités obtenue par voie parasternale droite réalisée chez un chat atteint d'une forme endomyocardique évoluée de myocardiopathie restrictive (d'après Chetboul <i>et al.</i> , 2019). ....	62
Figure 30 : Profils de remplissage ventriculaire gauche obtenus en mode Doppler pulsé chez deux chats atteints de myocardiopathie restrictive (« RCM ») et chez un chat sain (« control ») (d'après (Fox <i>et al.</i> , 2014).....	63
Figure 31 : Aspect échocardiographique d'une myocardiopathie dilatée primitive décompensée chez un chat (d'après Chetboul, 2018). ....	66
Figure 32 : Coupe petit axe transventriculaire (voie parasternale droite) et coupe temps-mouvement transventriculaire chez un chat atteint de myocardiopathie arythmogène droite (d'après Fox <i>et al.</i> , 2000).....	68
Figure 33 : Synthèse des effets génomiques et non-génomiques des hormones thyroïdiennes sur les cardiomyocytes (traduit d'après Cappola <i>et al.</i> , 2019). ....	70
Figure 34 : Implication du Système-Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) dans l'hypertrophie cardiaque (modifié d'après Barreto-Chaves <i>et al.</i> , 2020). ....	72
Figure 35 : Schéma simplifié de la production de monoxyde d'azote en réponse à une augmentation du flux sanguin. ....	74
Figure 36 : Schéma expliquant une des origines possibles de l'hypertension retrouvée chez l'Homme lors d'hyperthyroïdie (traduit d'après Klein and Ojamaa, 2001). ....	75
Tableau 14 : Évolution des modifications échocardiographiques avant et 6 à 8 semaines après traitement par radiothérapie métabolique chez des chats hyperthyroïdiens (adapté d'après Weichselbaum <i>et al.</i> , 2005).....	78
Figure 37 : Courbes de Kaplan-Meier illustrant la survie des chats traités contre l'hyperthyroïdie en fonction du statut rénal (azotémie ou non) et de la thyroxinémie post-traitement (traduit d'après Williams <i>et al.</i> , 2010).....	80
Figure 38 : Critères d'inclusion utilisés pour constituer la population d'étude visant à caractériser les anomalies myocardiques associées à l'hyperthyroïdie chez le chat. ....	89

Figure 39 : Répartition des phénotypes de mycardiopathie diagnostiqués par examen échocardiographique au sein de la population d'étude (n = 115 chats hyperthyroïdiens). .....	90
Figure 40 : Comparaisons du sexe (mâle/femelle), de l'âge, de la pression artérielle systémique et de la thyroxinémie au moment du diagnostic des chats de l'étude (n = 115 chats hyperthyroïdiens) selon le phénotype de mycardiopathie. ....	91
Figure 41 : Comparaison des variables écho-Doppler conventionnelles des chats hyperthyroïdiens de l'étude (n = 115) classés selon le phénotype de mycardiopathie. ....	92
Figure 42 : Comparaison des variables non échocardiographiques entre la population de chats hyperthyroïdiens avec un phénotype « mycardiopathie hypertrophique » (rouge, n = 74) et une population de chats euthyroïdiens atteints de mycardiopathie hypertrophique primitive (bleu, n = 28). ....	93
Figure 43 : Comparaison des variables écho-Doppler conventionnelles entre les chats hyperthyroïdiens de l'étude avec un phénotype « mycardiopathie hypertrophique » (rouge, n = 74) et une population de chats atteints de MCH primitive (bleu ; n = 28). ....	94
Figure 44 : Répartition des différents types d'hypertrophie mycardique chez les chats hyperthyroïdiens avec un phénotype « mycardiopathie hypertrophique » (rouge, n = 74) et chez des chats euthyroïdiens atteints de mycardiopathie hypertrophique primitive (bleu, n = 28). ....	95
Figure 45 : Prévalence de l'hypertrophie septale sous-aortique chez les chats hyperthyroïdiens de l'étude avec un phénotype mycardiopathie hypertrophique (rouge, n = 67) et chez des chats euthyroïdiens atteints de mycardiopathie hypertrophique primitive (bleu, n = 25). ....	96
Figure 46 : Coupe temps-mouvement transventriculaire (A) et coupe petit axe transaortique obtenue par voie parasternale droite (B) chez un chat hyperthyroïdien de 19 ans de l'étude atteint d'un phénotype « mycardiopathie hypertrophique symétrique » (crédit photo : Pr . V. Chetboul). ....	97
Figure 47 : Évolution de la thyroxinémie et des paramètres échocardiographiques au cours du temps chez les chats avec un phénotype « mycardiopathie hypertrophique » pour lesquels un suivi est disponible (n = 11). ....	98
Figure 48 : Comparaison des variables non échocardiographiques entre les chats hyperthyroïdiens de l'étude avec un phénotype « mycardiopathie restrictive » (PMCR, rouge, n = 13) et les chats atteints de mycardiopathie restrictive primitive (MCR, bleu, n = 51). ....	99
Figure 49 : Comparaison des variables échocardiographiques usuelles entre les populations de chats hyperthyroïdiens de l'étude avec un phénotype mycardiopathie restrictive (rouge, n = 13) et des chats atteints de mycardiopathie restrictive primitive (bleu, n = 51). ....	100



# Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Liste des différentes causes et des mécanismes associés conduisant à l'hyperthyroïdie chez l'Homme (d'après Kravets, 2016) .....	25
Tableau 2 : Fréquence des principaux signes cliniques et leur explication physiopathologique chez des chats atteints d'hyperthyroïdie en 1983 et en 2016 (adapté d'après Peterson <i>et al.</i> , 1983; Scott-Moncrieff, 2015; Peterson <i>et al.</i> , 2016). .....	28
Tableau 3 : Résultats de l'examen clinique chez des chats atteints d'hyperthyroïdie en 1983 et en 2016 (adapté d'après Peterson <i>et al.</i> , 1983; Peterson <i>et al.</i> , 2016). .....	29
Tableau 4 : Comparaison des différents tests diagnostiques de l'hyperthyroïdie (d'après (Peterson <i>et al.</i> , 2001 ; Tomsa <i>et al.</i> , 2001 ; Scott-Moncrieff, 2015 ; Peterson et Broome, 2015).....	30
Tableau 5 : Options de traitement de l'hyperthyroïdie féline (adapté d'après Scott-Moncrieff, 2015) .....	31
Tableau 6 : Délais de survenue et fréquence des effets secondaires rapportés lors de l'utilisation de méthimazole par voie orale (d'après Daminet <i>et al.</i> , 2014). .....	33
Tableau 7 : Principales causes d'hypertrophie myocardique gauche autres que la myocardiopathie hypertrophique et examens complémentaires à considérer .....	36
Tableau 8 : Présentation des résultats de différentes études sur la prévalence relative des différentes myocardiopathies au sein de diverses populations félines (d'après Ferasin <i>et al.</i> , 2003 ; Riesen <i>et al.</i> , 2007 ; Paige <i>et al.</i> , 2009 ; Jr <i>et al.</i> , 2015 ; Spalla <i>et al.</i> , 2016) .....	37
Tableau 9 : Possibilités de distinctions significatives entre une population de chats sains, de chats atteints de myocardiopathie hypertrophique (MCH) compensée ou décompensée en fonction du type de ratio utilisé (adapté d'après Linney <i>et al.</i> , 2014). .....	48
Tableau 10 : Causes du phénotype « myocardiopathie restrictive » chez l'Homme et mode d'acquisition (d'après Muchtar <i>et al.</i> , 2017). .....	56
Tableau 11 : Comparaison des survies et des facteurs de risque dans deux études contemporaines portant sur deux populations de chats atteints de myocardiopathie restrictive (adapté d'après Locatelli <i>et al.</i> , 2018; Chetboul <i>et al.</i> , 2019).....	65
Tableau 12 : Liste des gènes codant pour des protéines cardiaques positivement ou négativement régulés par la triiodothyronine (T3) (d'après Klein and Ojamaa, 2001).....	69
Tableau 13 : Comparaison des anomalies échocardiographiques observées chez les chats hyperthyroïdiens de deux études (adapté d'après Bond <i>et al.</i> , 1988; Weichselbaum <i>et al.</i> , 2005)....	76
Tableau 15 : Évolution des données biologiques et écho-Doppler de trois chats hyperthyroïdiens de l'étude avec un phénotype « myocardiopathie restrictive » avant et après initiation d'un traitement médical de l'hyperthyroïdie. ....	100
Tableau 16 : Évolution des données biologiques et écho-Doppler d'un chat hyperthyroïdien de l'étude avant et après initiation d'un traitement médical de l'hyperthyroïdie. ....	103





# Liste des abréviations

---

ACVIM : *American College of Veterinary Internal Medicine*

AG : atrium gauche

Ao : aorte

cTnI : troponine I cardiaque

ENVA : École Nationale Vétérinaire d'Alfort

FE : fraction d'éjection

FR : fraction de raccourcissement

MCH : mycardiopathie hypertrophique (*primitive*)

MCR : mycardiopathie restrictive (*primitive*)

ODCCVG : obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche

PAS : pression artérielle systolique systémique

PLVGd : paroi libre du ventricule gauche en télédiastole

PLVGs : paroi libre du ventricule gauche en télésystole

PMCH : phénotype « mycardiopathie hypertrophique »

PMCR : phénotype « mycardiopathie restrictive »

PVDs : paroi du ventricule droit en systole

SIVd : septum interventriculaire en télédiastole

SIVs : septum interventriculaire en télésystole

SIV<sub>ssAo</sub> : septum interventriculaire en région sous-aortique

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

T3 : triiodothyronine

T4 : thyroxine

TRH : hormone thyroïdienne (*Thyrotropin-Releasing Hormone*)

TSH : thyroïdostimuline (*Thyroid-Stimulating Hormone*)

TRIV : temps de relaxation isovolumique

UCA : Unité de Cardiologie d'Alfort

VGd : diamètre du ventricule gauche en télédiastole

VGs : diamètre du ventricule gauche en télésystole



# Introduction

---

L'hyperthyroïdie est la dysendocrinie la plus fréquente chez le chat, affectant jusqu'à 11,4% des chats de plus de 9 ans (Peterson, 2012). Elle correspond à un excès en hormones thyroïdiennes et contrairement à l'Homme, elle est principalement secondaire à un tissu thyroïdien hyperplasique. Les conséquences de cette affection sont multisystémiques, avec de nombreux organes impactés, notamment les reins, le tissu adipeux ou le cœur. La majorité des signes cliniques qu'elle engendre pourront régresser avec un traitement approprié, qui peut être définitif (suppression du tissu sécrétant) ou temporaire (réduction de la quantité d'hormones thyroïdiennes produites)

Les myocardopathies félines sont un ensemble de cardiopathies, également souvent retrouvées chez les chats âgés, affectant le myocarde autrement dit la partie musculaire du cœur. Bien que leurs vitesses d'évolutions et leur impact sur la fonction contractile soient variables selon le type de myocardopathie, elles peuvent conduire dans les formes évoluées à des répercussions cliniques plus ou moins graves telles qu'une insuffisance cardiaque congestive. Les deux myocardopathies félines les plus fréquentes sont la myocardopathie hypertrophique (MCH) et la myocardopathie restrictive (MCR).

La MCH est une myocardopathie primitive caractérisée par un épaissement du myocarde, le plus souvent gauche, principalement à l'origine d'une altération de la phase de diastole et donc du remplissage ventriculaire gauche. Les mécanismes sous-jacents à cet épaissement partagent de nombreuses similarités avec la cardiopathie homonyme chez l'Homme. Cette myocardopathie, bien qu'incurable, peut évoluer sans provoquer des signes cliniques pendant plusieurs années et aujourd'hui être diagnostiquée de manière fortuite à l'occasion d'une échocardiographie.

La MCR est une autre myocardopathie primitive caractérisée par une restriction au remplissage ventriculaire gauche chez le chat. Le ventricule gauche perd plusieurs de ses propriétés fondamentales, notamment ses capacités de compliance, en raison d'une fibrose des parois myocardiques souvent importante. Le pronostic est, en général, plus sombre que celui de certaines formes de MCH, avec une évolution rapide vers l'insuffisance cardiaque congestive en raison d'une dilatation atriale gauche ou biatriale marquée.

Ces deux myocardopathies (MCH et MCR) sont dites primitives, car elles n'ont pas de cause sous-jacente identifiée, un support génétique étant décrit dans certaines races félines pour la MCH. Les myocardopathies dites secondaires, contrairement aux précédentes, reconnaissent une cause particulière, leur aspect échographique étant similaire à celui des myocardopathies primitives. Ainsi, plusieurs études ont montré, chez l'Homme comme chez le chat, l'existence d'un lien causal entre l'hyperthyroïdie et l'hypertrophie myocardique mimant une MCH. Par conséquent, le consensus de l'*American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) sur les myocardopathies félines suggère désormais de parler de phénotype « MCH » (PMCH) tant que les différentes causes d'épaississement du myocarde n'ont pas été investiguées et écartées. Ce même consensus évoque également la possibilité d'un lien causal entre l'hyperthyroïdie et le phénotype

mimant une MCR primitive (PMCR). Cependant, à notre connaissance, ceci n'a pas encore été démontré chez le chat.

Compte-tenu de l'existence ou de la suspicion de liens entre une dysendocrinie fréquente chez le chat sénior et des altérations de l'architecture myocardique, ce travail de thèse expérimentale a eu plusieurs objectifs :

1. Présenter les connaissances actuelles sur l'hyperthyroïdie et sur les différentes myocardopathies félines afin de proposer des hypothèses expliquant le rôle de la dysendocrinie dans le développement des altérations du myocarde ;
2. Décrire les différents phénotypes myocardiques au sein d'une population de chats hyperthyroïdiens ayant fait l'objet d'un ou plusieurs examens échocardiographiques ;
3. Préciser les caractéristiques échocardiographiques des chats hyperthyroïdiens présentant un PMCH et les comparer à celles de chats atteints de MCH primitive ;
4. Décrire l'évolution des lésions myocardiques chez les chats présentant un PMCH lors de la mise en place d'un traitement antithyroïdien ;
5. Préciser les caractéristiques échocardiographiques des chats hyperthyroïdiens présentant un PMCR et les comparer à celles de chats atteints de MCR primitive ;
6. Décrire l'évolution des lésions myocardiques chez les chats avec un PMCR lors de la mise en place d'un traitement antithyroïdien.

Ainsi, ce travail de thèse comprendra une première partie bibliographique visant à synthétiser les connaissances actuelles sur l'hyperthyroïdie et les phénotypes myocardiques chez le chat. Cette synthèse permettra ensuite de développer les conséquences moléculaires d'une élévation de la concentration en hormones thyroïdiennes sur la fonction myocardique. Une seconde partie expérimentale présentera une étude rétrospective réalisée chez 115 chats diagnostiqués hyperthyroïdiens entre 2005 et 2022 à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort et ayant reçu un ou plusieurs examens échocardiographiques.

# Première partie : étude bibliographique des conséquences de l'hyperthyroïdie sur le myocarde et le rein chez le chat

## 1. Rappels sur l'hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est une dysendocrinie résultant d'une production et d'une sécrétion excessive de thyroxine (T4) et de triiodothyronine (T3) par la glande thyroïde. Elle a été décrite chez l'Homme pour la première fois en 1913 par Henry Plummer et a été subdivisée en 2 types : celle associée à un goitre et une exophtalmie (connue aujourd'hui sous le nom de maladie de Basedow) et celle associée à un goitre « toxique » non hyperplasique (Plummer, 1913). Chez le chat, en 1979, Peterson décrit pour la première fois un cas d'hyperthyroïdie chez un chat, bientôt suivi par Holzworth et al. en 1980 qui publie la première série de 10 cas d'hyperthyroïdie féline.

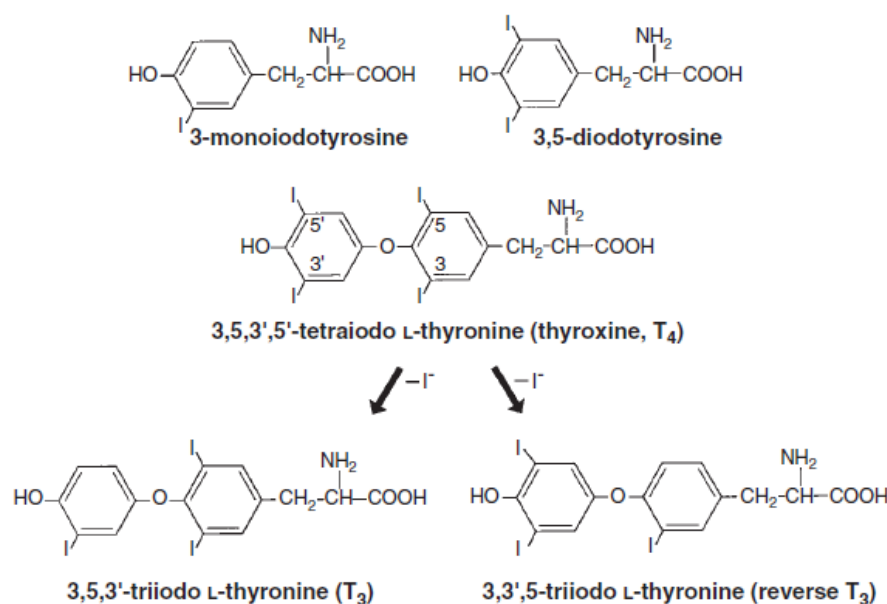
### A. Étiologie

#### a. Rappels sur l'axe thyroïdien

- Synthèse des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont un ensemble de plusieurs molécules dont les principales représentantes sont la thyroxine (T4) et la 3,5,3'-triiodothyronine (T3) qui diffèrent par la présence ou non d'un quatrième groupement iode sur les résidus de tyrosine (Feldman *et al.*, 2014) ce qui est illustré sur la Figure 1.

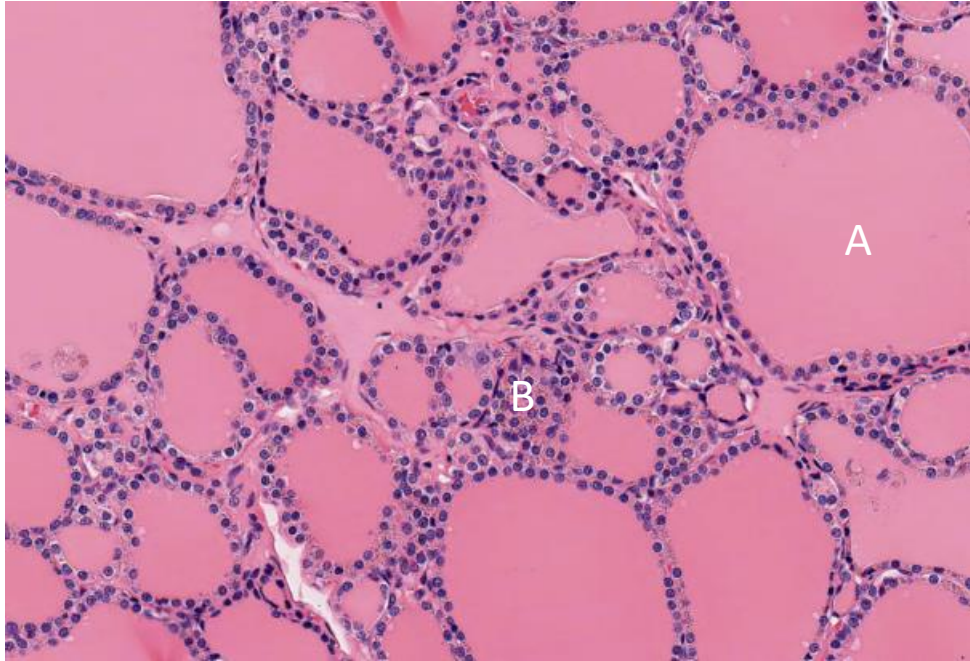
Figure 1 : Structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs (d'après Feldman *et al.*, 2014).



Elles sont synthétisées au sein du follicule thyroïdien à partir de l'iode prélevé dans le milieu circulant. Le follicule thyroïdien est l'unité morpho-fonctionnelle de la glande thyroïdienne et est composé d'un épithélium unistratifié de cellules folliculaires entourant la colloïde (Figure 2).

**Figure 2 : Coupe histologique d'une glande thyroïde d'un chat sain en coloration hématoxyline/éosine/safran observée en microscopie optique (d'après Rosol et Gröne, 2016).**

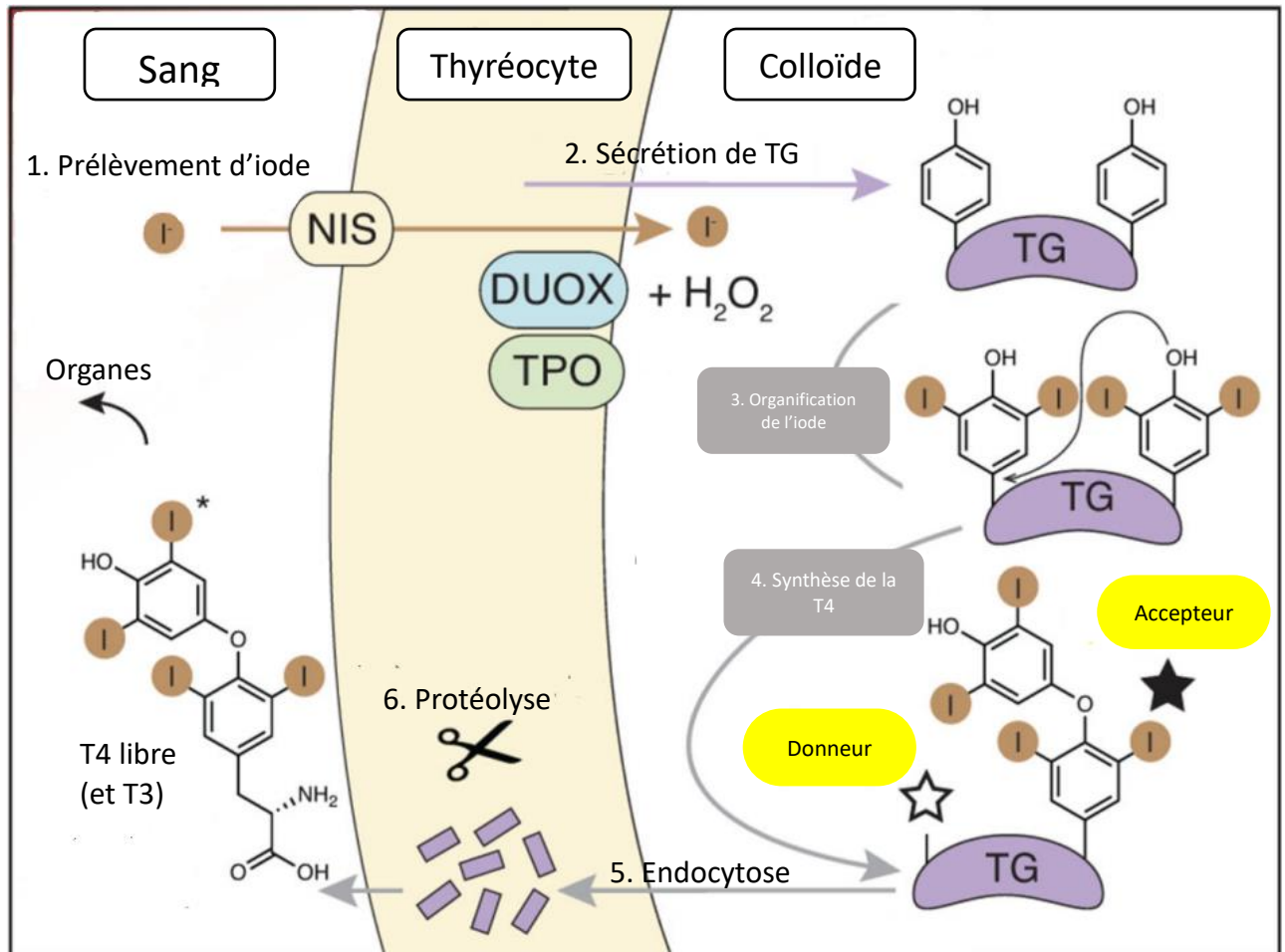
Noter la présence de grands colloïdes (A) entourés par des cellules folliculaires de forme carrée (B).



Plus précisément, les thyrocytes possèdent un transporteur unique à l'échelle de l'organisme, le symport sodium-iode (aussi appelé NIS) qui permet la translocation de l'iode sanguin dans le colloïde. Ce colloïde est riche en thyroglobuline, une chaîne polypeptidique, dont les résidus tyrosine vont capter l'iode ionisé et excréter par le thyrocyte. Les différents résidus tyrosine ionisée vont ensuite être « condensés » ensemble (via l'action de différentes enzymes) pour former les hormones T3 et T4 toujours attachées à la chaîne polypeptidique. Enfin, de petites fractions de colloïde vont être réinternalisées au sein du thyrocyte par endocytose où les résidus T3 et T4 seront clivés par des enzymes lysosomiales, puis relargués dans la circulation générale. Cette synthèse est illustrée sur la Figure 3.

**Figure 3 : Synthèse des hormones thyroïdiennes par le follicule thyroïdien (adapté d'après Coscia *et al.*, 2020).**

DUOX : Dual Oxydase ; NIS : symport  $\text{Na}^+/\text{I}$  ; TG : Thyroglobuline ; TPO : Thyroid Peroxydase ; T4 : thyroxine ; T3 : triiodothyronine.



Chez l'Homme comme chez le chat, en conditions standards, la forme d'hormone thyroïdienne majoritairement sécrétée est la T4 : le ratio T4/T3 chez l'Homme est d'environ 15 contre environ 30 chez le chat (Visser, 2018 ; Peterson *et al.*, 2020).

- **Régulation de la production d'hormone thyroïdienne**

La production et la sécrétion d'hormones thyroïdiennes sont régulées par des signaux intrathyroïdaux et extrathyroïdaux.

- **Signaux intrathyroïdiens**

En conditions physiologiques, différents mécanismes limitent la production d'hormones thyroïdiennes en agissant soit au niveau du prélèvement de l'iode sanguin, soit au niveau de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Dès 1948, Wolff et Chaikoff ont montré que lorsque des rats étaient exposés à des quantités trop importantes d'iode, la production d'hormones thyroïdiennes chute brusquement et transitoirement. Ce mécanisme semble être dû à la formation d'iodolactone qui est un lipide ionisé inhibant l'action de diverses protéines intra-thyréotrope notamment le symport  $\text{Na}^+/\text{I}$  (Visser, 2018). D'autres mécanismes existent, comme la désensibilisation à la TSH



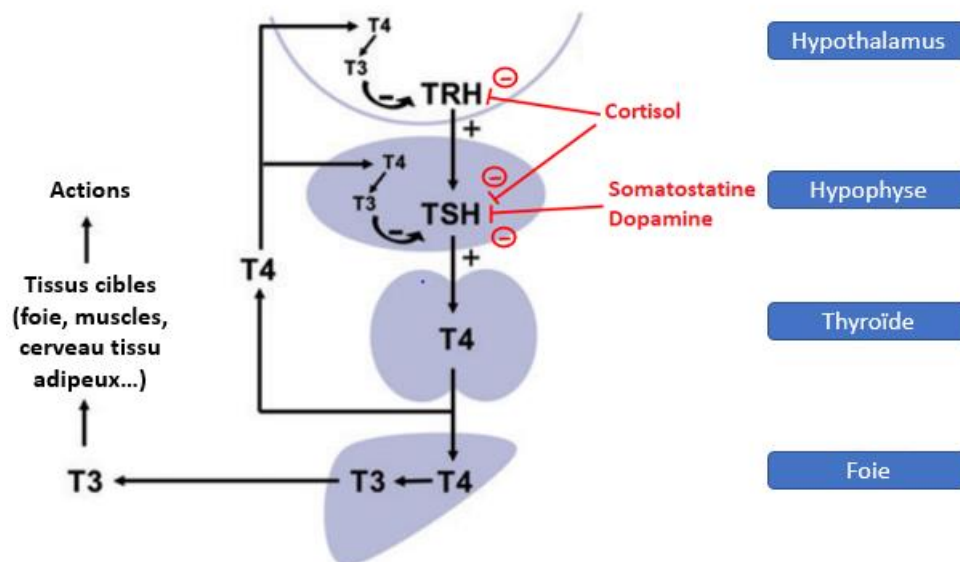
par inhibition progressive de l'expression de son récepteur ou la hausse du ratio  $T_3/T_4$  lors d'apport insuffisant en iode. Ces mécanismes partagent le point commun d'être transitoires et actifs uniquement lors d'apports excessifs ou insuffisants en iode.

□ Signaux extrathyroïdiens

La production des hormones  $T_3$  et  $T_4$  est contrôlée à l'échelle de l'organisme par le complexe hypothalamo-hypophysaire. Ainsi la production et la sécrétion des hormones thyroïdiennes sont stimulées par la thyroestimuline hypophysaire (aussi appelée TSH pour *Thyroid-Stimulating Hormone*) dont la production est elle-même stimulée par l'hormone thyrotrope hypothalamique (aussi appelée TRH pour *Thyreotropin Releasing Hormone*) comme montré sur la Figure 4.

**Figure 4 : Régulation et métabolisme des hormones thyroïdiennes selon l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (adapté d'après Visser, 2018).**

TRH : Hormone thyrotrope ; TSH : Thyroestimuline ;  $T_4$ : Thyronine ;  $T_3$  : Triiodothyronine.



Comme énoncé précédemment, l'hormone thyroïdienne majoritairement libérée est la thyroxine  $T_4$  qui correspond à la forme inactive de « stockage ». Cependant, de nombreux organes, y compris l'hypophyse ou l'hypothalamus possèdent des enzymes désiodases qui vont catalyser le retrait d'un des 4 groupements iode de la  $T_4$ . L'iode retiré sera différent selon le type de désiodase présente dans le tissu cible. Ainsi, les désiodases 1 et 2 (D1 et D2) catalysent le retrait d'un atome d'iode situé sur le résidu tyrosine externe ce qui produit de la  $T_3$  tandis que la désiodase 3 (D3) catalyse le retrait d'un atome d'iode sur le résidu interne, aboutissant à la « reverse  $T_3$  » (r $T_3$ ) comme illustré sur la Figure 1. La  $T_3$  correspond à la forme active tandis que la forme r $T_3$  correspond à une forme inactivée, ce qui permet un ajustement précis et organe-dépendant de la concentration intracellulaire en  $T_3$  (Larsen et Zavacki, 2013)

Les hormones thyroïdiennes, et notamment la  $T_3$  produite localement, exercent un important rétrocontrôle négatif à l'étage hypophysaire mais aussi hypothalamique ce qui permet, en situation

physiologique, une homéostasie de la thyroïdémie. Enfin, d'autres signaux régulent la production de TSH et de TRH et permettent une adaptation aux conditions environnementales (Figure 4).

### **b. Causes d'une production excessive d'hormones thyroïdiennes**

- *Chez l'Homme*

Les causes d'hyperthyroïdie diffèrent grandement notamment entre l'Homme et le chat. Ainsi, la maladie de Basedow (ou maladie de Grave dans la littérature anglo-saxonne) est la première cause d'hyperthyroïdie aux USA chez l'Homme. Il n'y a pas de rapport connu entre cette dysendocrinie et l'hyperthyroïdie féline (Kravets, 2016). La liste des différentes causes connues d'hyperthyroïdie chez l'Homme est donnée dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Liste des différentes causes et des mécanismes associés conduisant à l'hyperthyroïdie chez l'Homme (d'après Kravets, 2016)**

$\beta$ -hCG : hormone chorionique gonadotrope humaine ; TSH : thyroïdostimuline.

	<b>Étiologie</b>	<b>Mécanisme</b>
<b>Causes communes</b>	Maladie de Basedow	Stimulation des récepteurs à la TSH par des autoanticorps
	Thyroïdite transitoire	Destruction autoimmune de la thyroïde conduisant à un relargage massif des hormones déjà synthétisées
	Adénome toxique (maladie de Plummer)	Mutations du récepteur à la TSH retrouvée dans 60% des cas conduisant à une hyperréactivité aux signaux normaux
	Goître toxique multinodulaire	Prolifération de cellules avec une mutation du récepteur à la TSH
<b>Causes inhabituelles</b>	Thyroïdite iatrogénique (amiodarone, lithium...)	Surproduction d'hormones ou relargage exacerbé des hormones préformées
	<i>Hyperemesis gravidarum</i>	Stimulation des récepteurs à la TSH par la $\beta$ -hCG
	Thyroïdite postpartum	Même mécanisme que la thyroïdite transitoire
	Thyroïdite subaiguë granulomateuse	Relargage massif d'hormones suite à une inflammation d'origine virale
<b>Causes rares</b>	Thyrotoxicose	Ingestion inappropriée d'hormones thyroïdiennes
	Métastases d'un cancer sécrétant	Sécrétion inappropriée d'hormones thyroïdiennes
	<i>Struma ovarii</i>	Téatome rarissime composé de tissu thyroïdien sécrétant
	Tumeur des cellules des cellules souches	Stimulation des récepteurs à la TSH par la $\beta$ -hCG produite par la tumeur
	Adénome hypophysaire	Excès de TSH

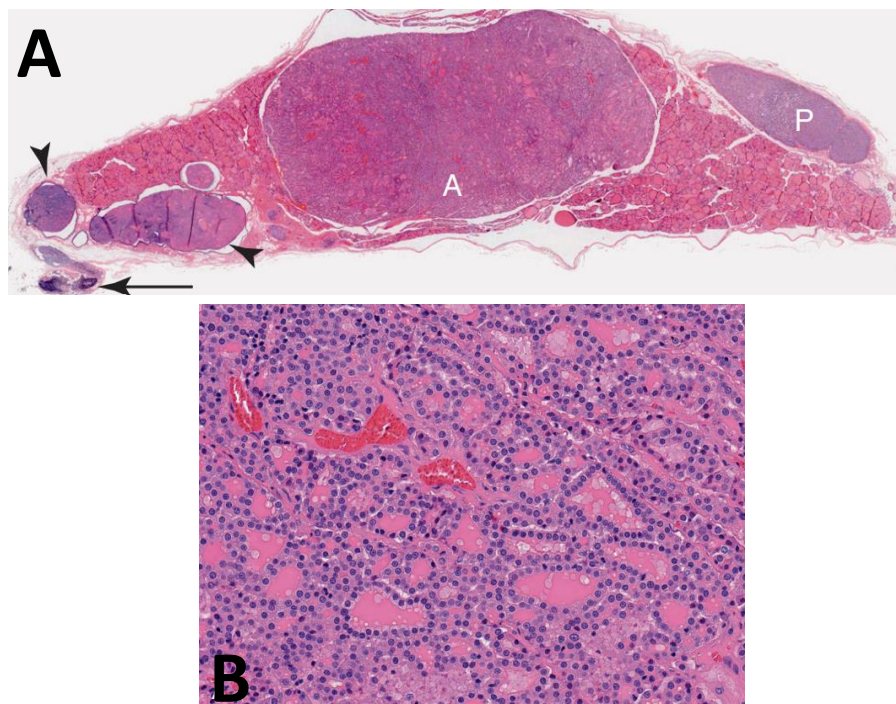
- *Chez le chat*

Contrairement à l'Homme, la pathogénèse de l'hyperthyroïdie ne repose pas sur des autoanticorps. Diverses études ont montré qu'il n'y avait pas d'anticorps circulants dirigés contre des épitopes thyroïdiens chez des chats hyperthyroïdiens et surtout, que le tissu thyroïdien pathologique était autonome en termes de croissance et de sécrétion (Peterson et Ward, 2007). Ainsi, du tissu thyroïdien pathologique greffé à des souris athymiques est capable de proliférer et produire des hormones thyroïdiennes. Par ailleurs, une injection de sérum de chat hyperthyroïdien dans la souris ne modifie pas l'aspect ni la fonction du tissu greffé (Peter *et al.*, 1987). Cette autonomie est similaire à ce qui a été observé lors de transplantation de tissu thyroïdien issu de patients atteints de goitre toxique nodulaire. En revanche, lors de transplantation de tissu thyroïdien issu de patients atteints de la maladie de Grave, le tissu thyroïdien greffé redevient normal (car il n'y a pas de sollicitation par des autoanticorps) (Peter *et al.*, 1985).

En réalité, les causes les plus fréquentes d'hyperthyroïdie chez le chat sont l'adénome des cellules folliculaires et l'hyperplasie adénomateuse multinodulaire, deux altérations histologiques bénignes parfois concomitantes au sein d'une même glande thyroïde comme illustré sur la Figure 5. Elles représentent plus de 95% des causes d'hyperthyroïdie chez le chat, les autres causes étant des néoplasies à caractère malin (Feldman *et al.*, 2014).

**Figure 5 : Examen histologique d'un adénome thyroïdien félin en intégralité (photo A) et en microscopie (photo B) en coloration hématoxyline/éosine/safran (d'après Rosol and Gröne, 2016).**

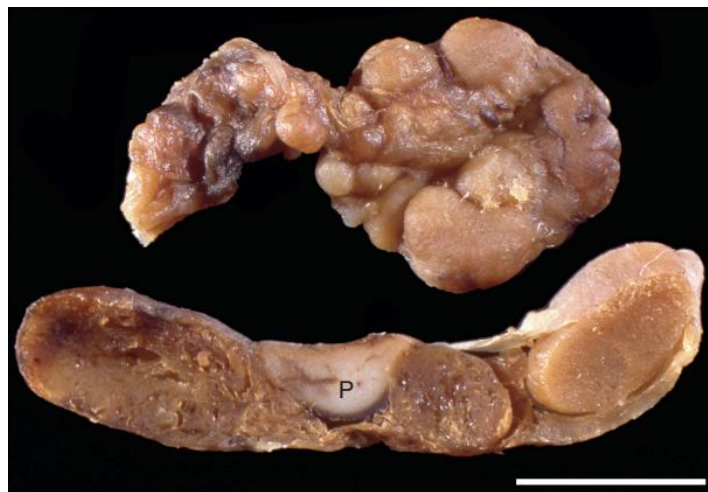
Noter la démarcation nette de la tumeur (A) du reste du tissu sain. Noter la diminution de l'espace occupé par les colloïdes en microscopie (comparativement à la Figure 2), conséquence de la sécrétion excessive d'hormones. P : parathyroïde ; Flèches : thymus ; Têtes de flèches : kystes. Grossissement non précisé.



Macroscopiquement, ces proliférations anormales peuvent prendre l'apparence de nodules d'une taille variant de moins d'un millimètre à plusieurs centimètres, comme présenté sur la Figure 6. Microscopiquement, des plages localisées de nécrose, de minéralisation ou de dégénérescence kystique peuvent se retrouver au milieu d'une population souvent abondante de cellules folliculaires. La sécrétion excessive d'hormones thyroïdiennes conduit à une résorption quasi complète des colloïdes.

**Figure 6 : Aspect macroscopique des 2 glandes thyroïdes issues d'un même chat hyperthyroïdien (d'après Rosol and Gröne, 2016).**

Chez un même animal, les adénomes peuvent être retrouvées conjointement à des plages d'hyperplasie sur la thyroïde controlatérale voire sur la même glande. Barre = 5mm ; P : Parathyroïde.



Les autres causes d'hyperthyroïdie chez le chat sont les néoplasies malignes, et notamment les carcinomes thyroïdiens. Il en existe une grande variabilité morphologique et histologique avec des tumeurs structurellement proches des adénomes bénins (bien encapsulées, facilement mobilisables) et des masses volumineuses adhérentes au plan profond avec envahissement local des nœuds lymphatiques et/ou métastases à distance. Contrairement au chien (chez lequel le carcinome est le cancer thyroïdien le plus fréquent), la grande majorité de ces tumeurs sont sécrétantes et donc bien différenciées à l'examen histologique (Feldman *et al.*, 2014).

**c. Identification de facteurs de risque**

- *Recherche de gènes incriminés*

L'autonomisation des cellules folliculaires lors d'hyperthyroïdie féline a fait l'objet de nombreuses études au cours des années 2000 pour essayer d'en comprendre le mécanisme. Une des premières hypothèses formulées a été que ces cellules avaient été soumises à des facteurs de croissance de façon soutenue et chronique (Ward *et al.*, 2005). Depuis, diverses études ont montré des mutations affectant les sous-unités du récepteur à la TSH, les protéines G stimulatrices ou inhibitrices accolées à ce récepteur, l'oncogène c-Ras (Feldman *et al.*, 2014). Il est intéressant de noter que chez un chat hyperthyroïdien, au sein d'un même nodule d'hyperplasie, plusieurs mutations peuvent être présentes simultanément (Watson *et al.*, 2005).

- *Recherche de causes environnementales*

Bien que la vigilance des vétérinaires ait augmenté depuis les années 1980, l'hyperthyroïdie est devenue si fréquente dans la pratique quotidienne que de nombreux auteurs s'interrogent sur les raisons de cette augmentation du nombre de cas. Un autre constat paradoxal en faveur d'une cause externe favorisante est que dans 70% des cas d'adénome thyroïdien, l'hyperplasie est bilatérale alors que les 2 lobes ne sont pas reliés par une communication physique (Feldman *et al.*, 2014). De nombreuses études ont recherché des expositions susceptibles d'être associées à une fréquence accrue d'hyperthyroïdie mais ont donné des résultats contradictoires. (Peterson, 2012).

## B. Diagnostic de l'hyperthyroïdie

### a. Signes cliniques

Les signes cliniques sont directement la conséquence d'un excès en hormones thyroïdiennes sur les différents organes du corps. La sensibilisation croissante des vétérinaires à cette maladie depuis sa découverte dans les années 1980 a conduit à une raréfaction des signes cliniques graves comme motifs d'appel car le diagnostic est le plus souvent, à présent, établi précocement, la maladie étant de surcroît d'évolution relativement lente (Scott-Moncrieff, 2015). Les Tableaux 2 et 3 illustrent ce changement de présentation clinique.

**Tableau 2 : Fréquence des principaux signes cliniques et leur explication physiopathologique chez des chats atteints d'hyperthyroïdie en 1983 et en 2016 (adapté d'après Peterson *et al.*, 1983; Scott-Moncrieff, 2015; Peterson *et al.*, 2016).**

*CRTZ* : ChemoReceptor Trigger Zone ; *GFR* : Débit de filtration glomérulaire ; *MRC* : Maladie Rénale Chronique.

Signes cliniques	1983	2016	Explication physiopathologique
<b>Perte de poids</b>	98%	92%	Augmentation du catabolisme
<b>Polyphagie</b>	81%	55%	Compensation de la hausse du catabolisme
<b>Hyperactivité</b>	76%	41%	Augmentation du tonus sympathique
<b>Vomissements</b>	55%	47%	Réaction à la polyphagie/Action des hormones sur la CRTZ
<b>Polyurie/polydipsie</b>	60%	33%	Augmentation du GFR/MRC sous-jacente
<b>Diarrhée</b>	33%	21%	Hypermotilité intestinale/Malabsorption

**Tableau 3 : Résultats de l'examen clinique chez des chats atteints d'hyperthyroïdie en 1983 et en 2016 (adapté d'après Peterson *et al.*, 1983; Peterson *et al.*, 2016).**

Résultat de l'examen	1983	2016
Thyroïde palpable	91%	98%
Maigreur	71%	35%
Tachycardie	48%	31%
Souffle cardiaque	41%	29%

### ***b. Signes cliniques cardiovasculaires***

Les hormones thyroïdiennes ont un effet direct sur le myocarde et sur le système vasculaire périphérique comme expliqué plus précisément dans la partie 3. Elles ont ainsi une action chronotrope positive via une sensibilisation accrue aux catécholamines responsables des tachycardies fréquemment détectées à l'auscultation cardiaque. Elles ont également un pouvoir inotrope positif pouvant conduire à rendre le flux sanguin plus turbulent et donc à générer des obstructions dynamiques à l'écoulement ventriculaire (Syme, 2007). Ces altérations du flux sanguin se manifestent par des souffles cardiaques à l'auscultation, souvent d'intensité faible et, parfois, par l'apparition de bruits de galop. Les rares études électrocardiographiques réalisées chez les chats hyperthyroïdiens montrent que, hormis la tachycardie, l'augmentation de l'amplitude de l'onde R et la prolongation du complexe qRs sont les anomalies les plus fréquentes, présentes dans respectivement 49% et 16% des cas (Peterson *et al.*, 1982). Ces anomalies régressent le plus souvent spontanément avec l'administration d'un traitement antithyroïdien (Syme, 2007).

Enfin (voir détails dans les parties 2. et 3.), les hormones thyroïdiennes peuvent affecter la géométrie myocardique, notamment en favorisant l'hypertrophie des parois. Ceci peut conduire à modifier et/ou augmenter l'intensité des bruits cardiaques, en constituant un obstacle physique à l'écoulement du flux sanguin et en favorisant l'apparition de reflux (reflux mitral notamment).

### ***c. Dosage des hormones thyroïdiennes***

Le diagnostic de l'hyperthyroïdie repose sur la mise en évidence d'une concentration élevée d'hormones thyroïdiennes circulantes. Le test initial généralement entrepris est le dosage de l'hormone T4 sérique basale qui présente l'avantage d'être aujourd'hui très accessible, rapide et efficace : une sensibilité de 91% et une spécificité de 100% ont ainsi été obtenues dans une étude réalisée chez 917 chats hyperthyroïdiens comparés à 172 chats sains et 221 chats atteints d'affections non-thyroïdiennes (Peterson *et al.*, 2001). Néanmoins, certains chats hyperthyroïdiens peuvent avoir une thyroïdémie dans les intervalles de référence des laboratoires à cause de la fluctuation temporelle des taux d'hormones, l'existence de maladies intercurrentes (comme le diabète sucré, une maladie rénale chronique, certaines néoplasies...) ou l'usage concomitant de certains traitements (Scott-Moncrieff, 2015). Ainsi, face à certaines situations équivoques, il est possible de réaliser d'autres tests afin de gagner en sensibilité.

Le Tableau 4 montre que le dosage de la thyroxine non liée à des protéines (aussi appelée thyroxine libre) permet un gain de sensibilité (parce que ce paramètre est supposé moins sujet aux variations des taux protéiques sanguins lors de différentes affections). Il est donc très utile lors de thyroïdémie totale proche de la limite haute de l'intervalle de référence mais sa moins bonne spécificité le rend inutilisable en première intention. Par conséquent, la démarche logique lors de thyroïdémie totale équivoque en contexte de forte présomption d'hyperthyroïdie est de doser la thyroïdémie libre (accompagnée éventuellement du dosage de la TSH). Si cette dernière est supérieure aux intervalles de référence, l'hyperthyroïdie est prouvée, sinon il faudra recourir à un examen scintigraphique (Scott-Moncrieff, 2015).

**Tableau 4 : Comparaison des différents tests diagnostiques de l'hyperthyroïdie (d'après (Peterson *et al.*, 2001 ; Tomsa *et al.*, 2001 ; Scott-Moncrieff, 2015 ; Peterson et Broome, 2015)**

TRH : Hormone thyroïdienne ; TSH : Thyroïdostimuline ; T4: Thyroxine ; T3 : Triiodothyronine.

	<b>Sensibilité</b>	<b>Spécificité</b>	<b>Commentaires</b>
<b>Dosage de T4 totale</b>	91%	100%	Test de première intention
<b>Dosage de T4 libre (dialyse à l'équilibre modifié)</b>	98,5%	93%	Test le plus utilisé en seconde intention lors de thyroïdémie près des limites hautes de l'intervalle de référence
<b>Dosage de TSH basale</b>	98%	70%	Détection de la TSH canine . Potentiellement prédictive d'une future hyperthyroïdie dans les 15 prochains mois
<b>Dosage de T3 totale</b>	66%	?	Peu efficace, car l'hormone thyroïdienne circulante est sous forme T4
<b>Suppression à la T3</b>	?	?	Requiert 3 jours de traitement. Désuet
<b>Stimulation à la TSH</b>	?	?	Très peu efficace. Désuet
<b>Stimulation à la TRH</b>	?	?	Peu d'intérêt par rapport à la T4 libre. Désuet
<b>Scintigraphie</b>	98,7%	100%	Gold-standard mais très onéreux et très peu accessible en France

### C. Traitement d'un excès en hormones thyroïdiennes

On considère qu'il y a, à l'heure actuelle, quatre options thérapeutiques pertinentes pour traiter une hyperthyroïdie féline avec des avantages et des inconvénients différents listés dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Options de traitement de l'hyperthyroïdie féline (adapté d'après Scott-Moncrieff, 2015)**

	Médicaments antithyroïdiens	Régime appauvri en iode	Thyroïdectomie	Iode radioactif
<b>Coût initial</b>	Faible	Faible	Elevé	Elevé
<b>Coût à long terme</b>	Modéré	Modéré	Faible	Faible
<b>Prérequis</b>	Aucun	Chat d'intérieur, capacité à donner de la nourriture avec rigueur	Chirurgien qualifié	Disponibilité de l'installation
<b>Facilité d'utilisation par le propriétaire</b>	Modéré pour les comprimés, un peu plus facile pour la solution liquide	Facile	Requiert une hospitalisation	Requiert une hospitalisation et des mesures de radioprotection
<b>Besoin d'anesthésie</b>	Non	Non	Oui	Parfois (si scintigraphie avant)
<b>Temps avant le retour à l'euthyroïdie</b>	2 à 4 semaines	6 à 8 semaines	Dans les 24h à 48 heures	Jours à semaines
<b>Hospitalisation</b>	Non	Non	1 à 3 jours	15 jours en France
<b>Hypocalcémie</b>	Non	Non	Possible (si résection de tissu parathyroïdien)	Non
<b>Limites</b>	Traitement quotidien Effets secondaires possibles de gravité variable Hypothyroïdie iatrogène	Faible appétence Hyperthyroïdie persistante fréquente	Récidive possible si thyroïdectomie unilatérale Hypothyroïdie iatrogène	Disponibilité Hypothyroïdie iatrogène

Le traitement médicamenteux, l'option chirurgicale et le traitement à l'iode radioactif sont détaillés dans les paragraphes ci-dessous.

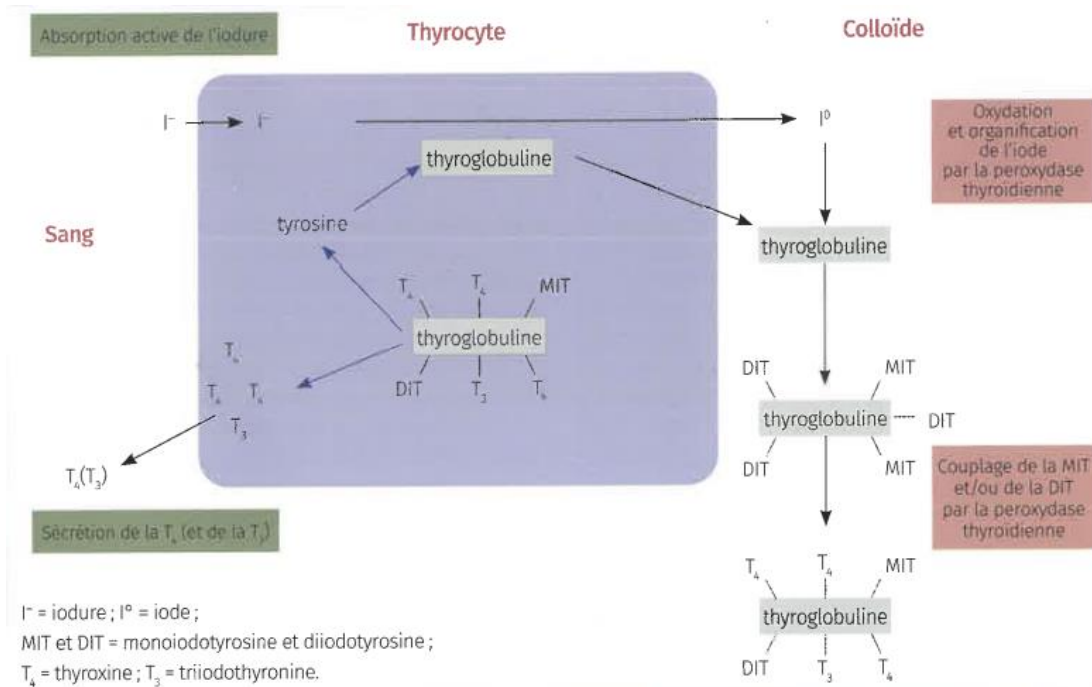
#### **a. Thérapie médicamenteuse antithyroïdienne**

Il s'agit de l'option thérapeutique la plus utilisée : près de 92% des propriétaires de chats hyperthyroïdiens se sont vus proposer cette option en première intention (Caney, 2013). Elle présente les avantages d'être peu onéreuse (sauf lors de traitement sur le long terme) et réversible (si une maladie rénale chronique sous-jacente est démasquée par le retour à l'euthyroïdie) ce qui permet d'anticiper les conséquences d'un traitement définitif. Cependant, les médications antithyroïdiennes agissent en inhibant de la synthèse des hormones thyroïdiennes, et n'ont donc pas d'impact sur la croissance du tissu hyperplasique voire tumoral (Figure 7).



**Figure 7 : Action des molécules antithyroïdiennes sur la synthèse des hormones thyroïdiennes (adapté d'après Scott-Moncrieff, 2015).**

Les étapes de la synthèse inhibées sont encadrées en rouge.



Les deux principales molécules utilisées sont le carbimazole et surtout sa forme active, le thiamazole, qui existent sous forme de comprimés ou de suspension buvable (FELIMAZOLE<sup>®</sup> ou APELKA<sup>®</sup>). On estime que l'euthyroïdie est atteinte en 2 à 4 semaines ce qui correspond au temps nécessaire pour que les réserves d'hormones thyroïdiennes produites avant l'introduction de la médication soient épuisées (Trepanier, 2007). Les effets secondaires sont assez fréquents (Tableau 6), mais souvent relativement bénins et sont dominés par des troubles gastro-intestinaux (vomissements, anorexie, notamment).

**Tableau 6 : Délais de survenue et fréquence des effets secondaires rapportés lors de l'utilisation de méthimazole par voie orale (d'après Daminet *et al.*, 2014).**

	<b>Fréquence</b>	<b>Délai de survenue après initiation du traitement</b>
<b>Signes gastro-intestinaux (vomissements, anorexie) ou léthargie</b>	23%	1 à 60 jours
<b>Anomalies sanguines modérées (leucopénie, éosinophilie, lymphocytose)</b>	16,4%	10 à 490 jours
<b>Excoriations faciales auto-induites</b>	4%	6 à 40 jours
<b>Lymphadénopathie périphérique généralisée</b>	Peu de cas rapportés	Dans les 15 jours
<b>Hépatopathie (ictère, anorexie)</b>	2,6%	15 à 60 jours
<b>Diarrhée hémorragique (épistaxis, prolongation du temps de coagulation)</b>	2,5%	15 à 50 jours
<b>Thrombocytopénie importante (&lt;75.000 plaquettes/mL)</b>	2,8%	14 à 90 jours
<b>Agranulocytose et Neutropénie</b>	2,7%	26 à 85 jours
<b>Myasthenia gravis</b>	4 cas rapportés	60 à 120 jours
<b>Anémie</b>	1 cas rapporté	Après 3 ans de traitement

### ***b. Thyroïdectomie***

Autrefois considérée comme la meilleure option thérapeutique, l'exérèse chirurgicale des thyroïdes a depuis été progressivement remplacée par la radiothérapie à l'iode radioactif comme traitement définitif. En effet, elle impose de réaliser, sous anesthésie, une procédure invasive chez des chats âgés (donc potentiellement atteints d'autres comorbidités, notamment rénales ou cardiaques). Par ailleurs, 65% des chats hyperthyroïdiens ont une atteinte des 2 lobes, ce qui implique de réaliser une thyroïdectomie bilatérale augmentant davantage les risques d'une hypothyroïdie iatrogène post-opératoire (Peterson et Broome, 2015). Enfin, même si elle peut être minimisée avec l'expérience du chirurgien, une hypocalcémie parfois fatale peut être causée par une résection trop importante du tissu parathyroïdien adjacent.

La thyroïdectomie reste néanmoins une option à considérer lors de tumeurs de grande taille exerçant une gêne sur les structures adjacentes, lors de tumeur maligne non métastatique ou lorsque la radiothérapie métabolique n'est pas accessible.

### **c. Radiothérapie métabolique**

L'iode radioactif est souvent considéré comme la méthode de référence pour le traitement de l'hyperthyroïdie car elle permet de guérir définitivement la dysendocrinie dans la majorité des cas et d'éviter de recourir à une anesthésie générale. Le principe général repose sur le fait que la thyroïde est un organe capable de piéger et concentrer les ions iodures assimilés depuis le tractus digestif jusqu'à 200 fois la concentration sérique. De plus, lors d'hyperthyroïdie, le tissu thyroïdien sain est au repos physiologique suite au rétrocontrôle négatif exercé par la T4. Seul le tissu thyroïdien pathologique, devenu autonome vis-à-vis de la stimulation par la TSH, continue à prélever l'iode circulant (Scott-Moncrieff, 2015). Par conséquent, environ 10 à 60% de l'iode <sup>131</sup> administré se retrouve dans le tissu thyroïdien hyperplasique (van Hoek *et al.*, 2008). L'iode <sup>131</sup> émet des particules  $\beta$  localement très destructrices mais qui épargnent les tissus thyroïdiens sains adjacents, les glandes parathyroïdes et les autres structures cervicales (Scott-Moncrieff, 2015).

Le reste de l'iode radioactif non incorporé dans les thyroïdes est excrété dans l'urine et dans les fèces et possède une demi-vie de 8,04 jours. C'est pour cette raison que suivant la législation propre à chaque pays et la dose d'iode radioactif apporté, une hospitalisation et une gestion à part des déchets sont à réaliser pour chaque chat.

Un examen scintigraphique avant traitement (voire après traitement) est très recommandé pour plusieurs raisons :

- Confirmer le diagnostic d'hyperthyroïdie (et exclure réciproquement les chats euthyroïdiens ayant des concentrations thyroïdiennes faussement élevées) ;
- Identifier le tissu thyroïdien anormal (unilatéral, bilatéral symétrique, bilatéral asymétrique, multifocal...) ;
- Déterminer la masse et le volume de la tumeur thyroïdienne afin de calculer la dose optimale d'iode radioactif ;
- Déterminer le pourcentage d'absorption par la thyroïde du pertechnétate (radionucléotide utilisé pour la scintigraphie) afin d'aider au calcul de la dose d'iode radioactif à utiliser ;
- Identifier du tissu thyroïdien ectopique ;
- Diagnostiquer un carcinome thyroïdien (qui requiert en général des doses d'iode radioactif beaucoup plus importantes) ;
- Confirmer la destruction du tissu thyroïdien tumoral.

Bien qu'environ 93% des chats traités par l'iode radioactif deviennent euthyroïdiens après une seule séance (Scott-Moncrieff, 2015), cette technique reste encore assez peu répandue en France principalement à cause de la difficulté d'obtention des appareils de médecine nucléaire et des installations d'hospitalisation respectant la législation.

## 2. Diversité des phénotypes myocardiques chez le chat

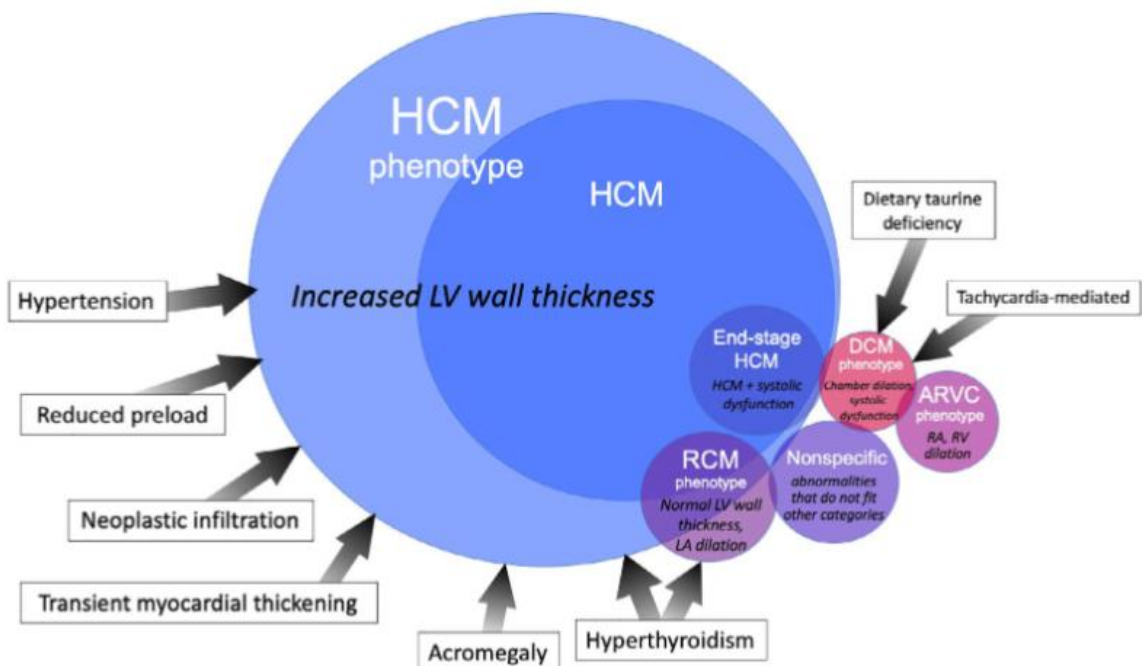
### A. Introduction

#### a. Définition

Les cardiomyopathies (ou cardiomyopathies) représentent un groupe hétérogène d'affections du myocarde, non secondaires à une atteinte primitivement cardiaque et caractérisées par une dysfonction mécanique et/ou électrique (Luis Fuentes *et al.*, 2020). Ces cardiomyopathies peuvent être primitives ou, à l'inverse, secondaires à une cause donnée. Elles peuvent être classées selon leurs caractéristiques structurales et fonctionnelles, autrement dit leur phénotype (Figure 8 ; Luis Fuentes *et al.*, 2020). À l'instar de ce qui est proposé chez l'Homme, comme indiqué dans l'introduction, le consensus ACVIM sur les cardiomyopathies félines a défini cinq phénotypes différents : le PMCH, le PMCR, le phénotype « cardiomyopathie dilatée » (ou PMCD), le phénotype « cardiomyopathie arythmogène droite » (ou PMCAD), et enfin le phénotype non spécifique (ou PMCNS).

**Figure 8 : Classification des cardiomyopathies félines et de leurs principales causes selon le consensus de l'American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) sur les cardiomyopathies félines (d'après Luis Fuentes *et al.*, 2020).**

*Acromegaly* : acromégalie ; *ARVC phenotype* : phénotype « cardiomyopathie arythmogène droite » ; *Dietary taurine deficiency* : déficit en taurine (alimentaire) ; *DCM phenotype* : phénotype « cardiomyopathie dilatée » ; *End-stage HCM* : cardiomyopathie hypertrophique en fin d'évolution ; *HCM phenotype* : phénotype « cardiomyopathie hypertrophique » ; *Hyperthyroidism* : hyperthyroïdie ; *Neoplastic infiltration* : infiltration néoplasique ; *Nonspecific* : phénotype « cardiomyopathie non spécifique » ; *LA* : atrium gauche ; *LA dilatation* : dilatation atriale gauche ; *LV* : ventricule gauche ; *LV wall thickness* : épaisseur de la paroi ventriculaire gauche ; *RA* : atrium droit ; *RCM phenotype* : phénotype « cardiomyopathie restrictive » ; *Reduced preload* : précharge réduite ; *RV* : ventricule droit ; *Tachycardia-mediated* : induit par une tachycardie ; *Transient myocardial thickening* : hypertrophie myocardique transitoire ; *Systolic dysfunction* : dysfonction systolique.



### **b. Nosographie**

Un abus de langage fréquent en littérature vétérinaire consiste à conclure à un diagnostic de myocardiopathie dès lors que l'on obtient des arguments structurels ou anatomiques en faveur. Le cas le plus fréquent est de conclure à une MCH dès lors que les parois du myocarde observées en échocardiographie excèdent une valeur seuil. Or une myocardiopathie hypertrophique *stricto sensu*, ou primitive, est un diagnostic d'exclusion car il nécessite d'exclure, au préalable, les autres causes d'hypertrophie des parois myocardiques (Tableau 7).

**Tableau 7 : Principales causes d'hypertrophie myocardique gauche autres que la myocardiopathie hypertrophique et examens complémentaires à considérer**

IGF-1 : facteur de croissance de l'insuline de type 1, NFS : numération et formule sanguines

<b>Causes d'hypertrophie myocardique</b>	<b>Examen complémentaire à considérer</b>
<b>Hyperthyroïdie</b>	Mesure de la thyroxinémie (T4)
<b>Hypertension artérielle systémique</b>	Mesure de la pression artérielle systémique
<b>Déshydratation extracellulaire/Hypovolémie</b>	Mesure de l'hématocrite
<b>Cardiopathies congénitales</b>	Échocardiographie
<b>Infiltration tumorale</b>	Scanner, Échocardiographie
<b>Myocardite</b>	Numération Formule Sanguine, dosage de la troponine I cardiaque ultrasensible
<b>Insuffisance rénale</b>	Mesure de l'azotémie, examen urinaire
<b>Acromégalie</b>	Scanner, dosage de l'IGF-1
<b>Hypertrophie myocardique transitoire</b>	Suivi échocardiographique de l'hypertrophie myocardique au cours du temps

### **c. Épidémiologie**

Il est difficile d'estimer la prévalence réelle des différentes myocardiopathies chez le chat car les différentes études réalisées ne s'intéressent pas aux mêmes populations (chats en apparente bonne santé ou chats déjà connus cardiopathes), n'ont pas les mêmes critères d'inclusion, ni les mêmes critères diagnostiques comme présenté dans le Tableau 8

**Tableau 8 : Présentation des résultats de différentes études sur la prévalence relative des différentes myocardopathies au sein de diverses populations félines (d'après Ferasin *et al.*, 2003 ; Riesen *et al.*, 2007 ; Paige *et al.*, 2009 ; Jr *et al.*, 2015 ; Spalla *et al.*, 2016)**

MCH : Myocardopathie hypertrophique ; MCR : Myocardopathie restrictive.

	<b>Ferasin <i>et al.</i> (2003)</b>	<b>Paige <i>et al.</i> (2009)</b>	<b>Riesen <i>et al.</i> (2007)</b>	<b>Payne <i>et al.</i> (2015)</b>	<b>Spalla <i>et al.</i> (2016)</b>
<b>Taille de la population étudiée</b>	106	103	287	780	94
<b>Statut des chats</b>	Cardiopathes	En apparence bonne santé	Cardiopathes	En apparence bonne santé	Cardiopathes
<b>Chats hyperthyroïdiens inclus ?</b>	Oui	Non	Oui	Non	Oui (mais considérés à part)
<b>Proportions de chaque phénotype</b>	57,5% MCH 20,7% MCR 10,4% MCD 10,4% Non spécifique	14,5% MCH	67,6% MCH 3,9% MCR 8,4% Myocardopathies secondaires (Hypertension ou Hyperthyroïdie) 20,1% Autres myocardopathies	14,7% MCH 0,1% Autres myocardopathies	53,2% MCH 14,9% MCR 31,9% Myocardopathies secondaires (Hypertension ou Hyperthyroïdie)
<b>Remarques</b>	Chats obligatoirement sédatisés avant l'examen			Grande diversité d'âge  La prévalence des myocardopathies augmente avec l'âge	

Néanmoins, malgré l'hétérogénéité des résultats de ces différents travaux, plusieurs tendances générales se dégagent. Ainsi, parmi les myocardopathies primaires ou secondaires, la MCH primitive est de loin la plus représentée avec plus de 50% des cas de myocardopathies. La MCR primitive représente, quant à elle, entre 15% et 20% des cas. Les types restants comprennent les myocardopathies secondaires à l'hypertension, le PMCD, la myocardopathie arythmogène droite et les formes non spécifiques.

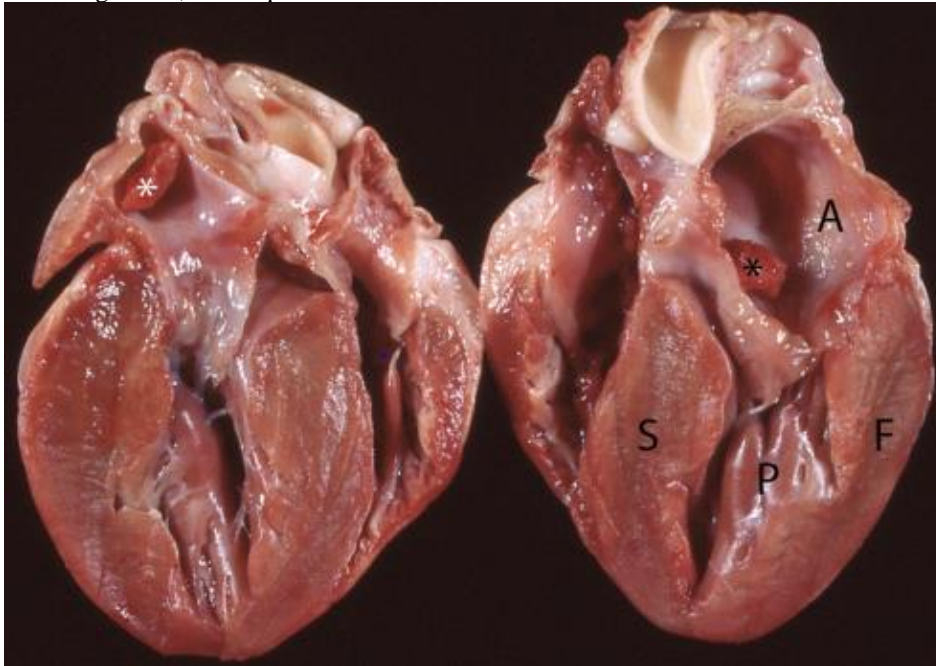
## **B. Phénotype « myocardopathie hypertrophique »**

### **a. Définition**

Le phénotype MCH se caractérise par un épaissement, ou hypertrophie, de la paroi du ventricule gauche (Figure 9). Cette hypertrophie peut être localisée à une partie de la paroi ou à l'intégralité et peut parfois s'accompagner d'une hypertrophie ventriculaire droite dont les portées étiologique et symptomatique ne sont pas encore bien élucidées (Visser *et al.*, 2017). Lorsque cette hypertrophie n'est secondaire à aucune cause particulière (Tableau 7), on parle de MCH primitive (ou MCH tout simplement).

**Figure 9 : Section longitudinale d'un cœur d'un chat atteint de mycardiopathie hypertrophique (d'après Kittleson et Côté, 2021).**

Les différentes parties du ventricule gauche sont hypertrophiées et 2 thrombus, complication fréquente de cette cardiopathie, sont présents. A : corps de l'atrium gauche ; S : septum interventriculaire ; P : muscles papillaires ; F : paroi libre du ventricule gauche ; astérisques : thrombus.



La MCH est la mycardiopathie féline la plus fréquente, représentant plus de 50% des mycardiopathies primitives du chat (Spalla *et al.*, 2016). De plus, elle concernerait environ 15% de la population féline entière, bien qu'elle n'ait, dans la grande majorité des cas, pas de répercussions cliniques (Kittleson et Côté, 2021).

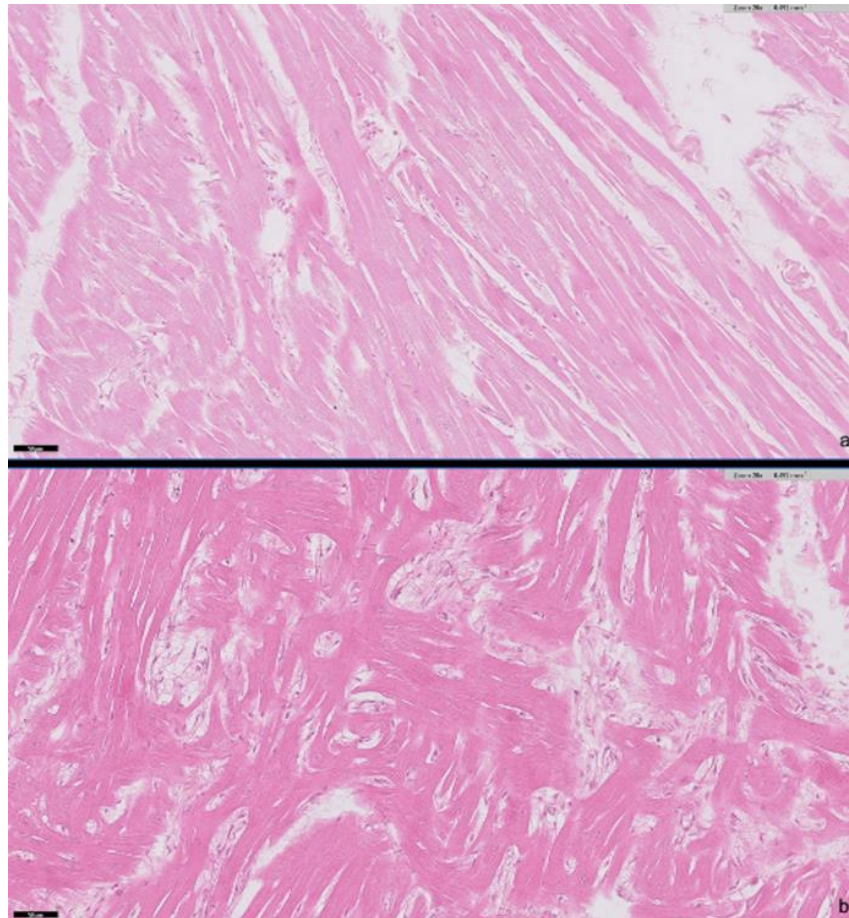
***b. Physiopathologie générale***

La principale conséquence fonctionnelle de l'hypertrophie myocardique est une altération de la phase de diastole (Schober et Chetboul, 2015). Cette altération, lors de MCH, est multifactorielle et intéresse les 2 phases de la diastole : la relaxation active et la compliance passive.

• ***Comparaison avec l'Homme***

Plusieurs études ont montré que la physiopathologie de l'hypertrophie myocardique chez le chat s'apparentait à ce qui était connu chez l'Homme (Maron et Fox, 2015). Parmi ces similitudes, on retrouve le même aspect histologique : désorganisation des myocytes, plages étendues de fibrose et lésions microvasculaires (artérioles coronariennes avec une media épaissie et un lumen réduit), ce qui est illustré sur la Figure 10.

**Figure 10 : Coupes histologiques du myocarde gauche chez un chat sain et chez un chat atteint de mycardiopathie hypertrophique en coloration HES observées au grossissement x10 (d'après Novo Matos *et al.*, 2020).**



De plus, la maladie suit une évolution similaire chez l'Homme et chez le chat, avec une altération en phase précoce de la diastole qui va s'accroître au fur et à mesure du remodelage cardiaque, pouvant *in fine* aboutir à une insuffisance cardiaque gauche.

- *Altération de la relaxation*
  - Altération de l'homéostasie calcique

Chez l'Homme, des arythmies ventriculaires sont fréquemment rapportées même en l'absence d'un fort remodelage ventriculaire. Ces troubles sont la conséquence de perturbations du métabolisme ionique des cardiomyocytes, notamment du métabolisme calcique. Ainsi, une diminution de l'expression de certains canaux transmembranaires ou des modifications post-traductionnelles sur d'autres conduisent à une recapture calcique par le réticulum sarcoplasmique ralentie et moindre (Coppini *et al.*, 2020). La hausse de la concentration intracellulaire en  $Ca^{2+}$  conduit à une augmentation de la durée du potentiel d'action et donc à une altération de la contraction des myocytes.

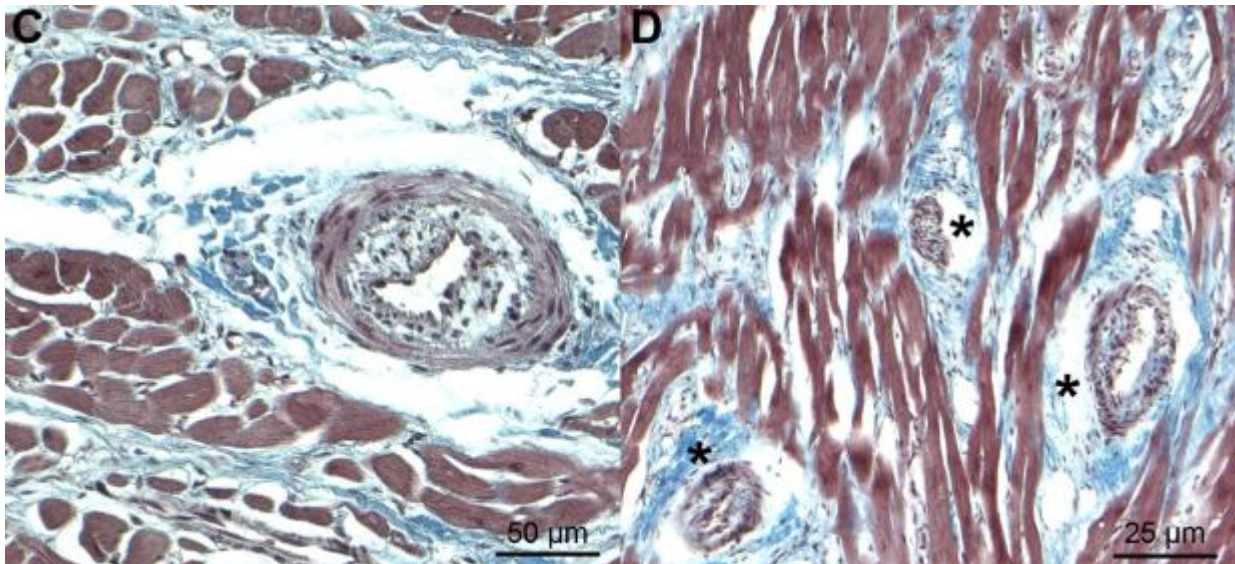


□ Ischémie myocardique

Une étude réalisée par Hemdon *et al.* en 2002 a montré que les chats atteints de MCH avaient des taux sanguins de troponine I cardiaque (cTnI) significativement supérieurs à ceux des chats sains. Cette molécule, appartenant au complexe sarcomérique est aujourd'hui considérée comme un marqueur sensible et spécifique de lésion myocardique. Bien qu'il n'y ait pas eu d'analyse histologique réalisée lors de cette étude, les auteurs ont supposé que cette augmentation faisait suite à de la nécrose cellulaire elle-même consécutive à un défaut d'apport en oxygène. Cette assertion est notamment basée sur le fait que, lors de MCH, les vaisseaux coronariens voient leur architecture également modifiée (Figure 11), avec notamment un épaissement de la media et une réduction de leur lumière (Liu *et al.*, 1993). Cette observation sera reprise et confirmée indépendamment quelques années plus tard (Fox, 2003).

**Figure 11 : Lésions d'artériosclérose observées sur des coupes histologiques de myocarde de chats atteints de myocardiopathie hypertrophique (d'après Biasato *et al.*, 2015).**

C : détail d'une lésion d'artériosclérose sur un vaisseau coronarien avec un épaissement de la paroi et une réduction de sa lumière (grossissement x20) ; D : trois artérioles intramurales pathologiques (astérisques ; grossissement x10). Coloration au trichrome de Masson.



Une autre hypothèse retenue concernant l'origine de l'ischémie est l'inadéquation croissante entre l'hypertrophie des myocytes et la densité invariable des capillaires sanguins. Enfin, l'hypertrophie myocardique peut venir exercer une compression extramurale sur les capillaires, limitant encore davantage la perfusion sanguine du myocarde (Belerenian *et al.*, 2021).

• *Altération de la compliance*

La compliance du ventricule désigne sa capacité à se distendre sous l'effet d'une augmentation de volume et elle est particulièrement importante en fin de diastole quand le ventricule atteint son remplissage maximal. En effet, d'après la loi de Franck-Starling, plus le volume télédiastolique ventriculaire augmente, plus la force produite par ce dernier, ou inotropisme, pour éjecter ce volume sera importante. Ainsi, une baisse de la compliance s'accompagne inéluctablement d'une baisse de l'inotropisme cardiaque. Lors de MCH, une fibrose s'installe

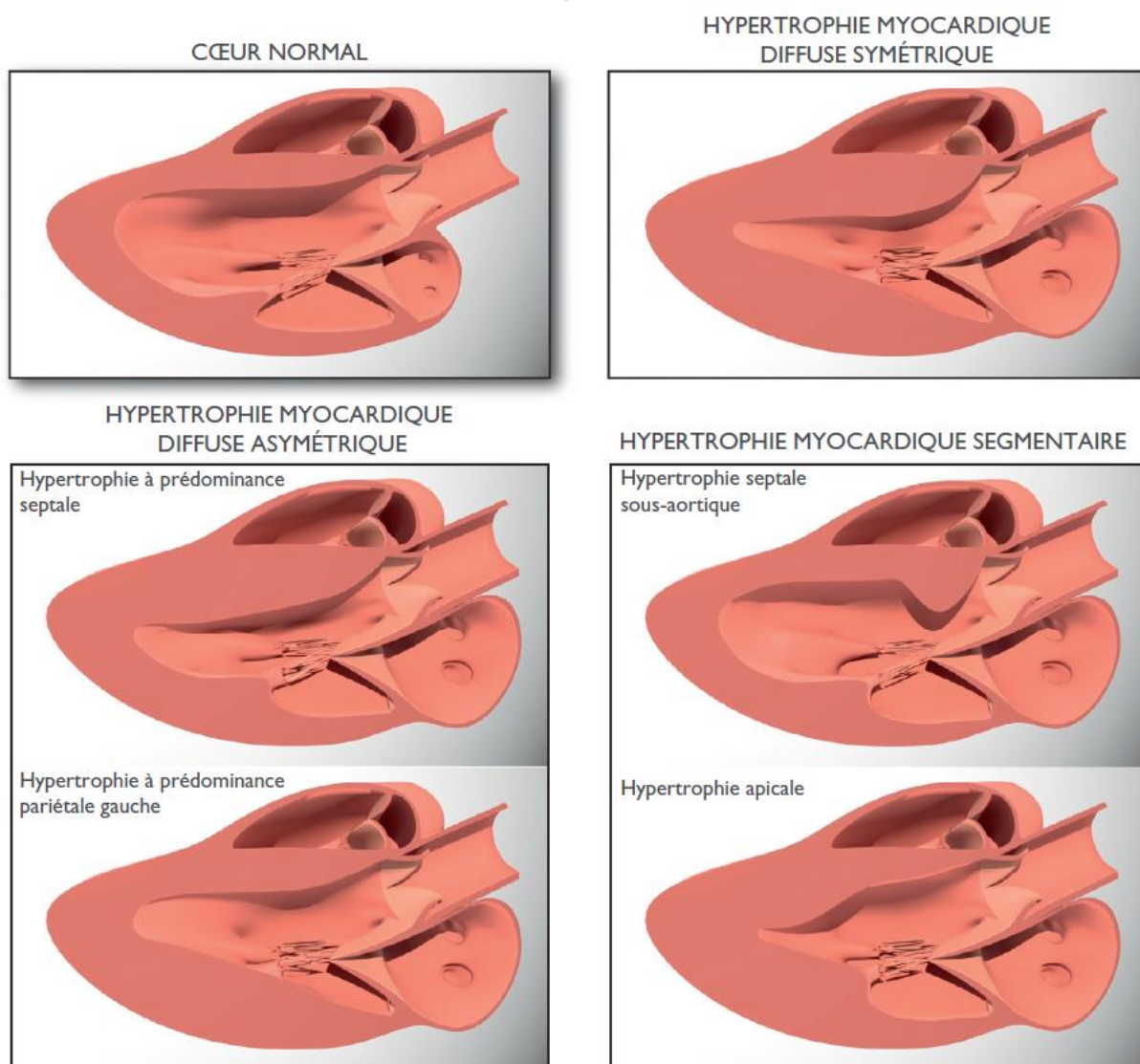
progressivement en réponse à un environnement pro-inflammatoire consécutif à un recrutement de cellules inflammatoires (macrophages, lymphocytes) et à la production accrue de cytokines pro-inflammatoires par les cardiomyocytes eux-mêmes (Fonfara *et al.*, 2015 ; Kitz *et al.*, 2019). Par ailleurs, cet état pro-inflammatoire est plus marqué chez les jeunes chats mâles. Cette fibrose, associée à l'hypertrophie, est directement responsable de la perte d'élasticité et donc d'un moins bon remplissage ventriculaire diastolique.

### ***c. Diversité des phénotypes hypertrophiques***

- *Description des formes*

L'hypertrophie myocardique gauche chez le chat, comme chez l'Homme, est d'importance et d'aspect très variables. Ainsi, l'hypertrophie peut être diffuse, symétrique, c'est-à-dire concernant à la fois la paroi libre du ventricule gauche et le septum interventriculaire, ou asymétrique avec une prédominance septale ou pariétale. On parlera respectivement d'hypertrophie de type I, de type II et de type III (Chetboul, 2018). Dans les autres cas, l'hypertrophie sera focale, ou segmentaire, car concernant seulement une portion du septum interventriculaire ou de la paroi ventriculaire gauche. Parmi ces formes focales, on peut retrouver, une hypertrophie du septum interventriculaire en région sous-aortique (forme focale la plus fréquente), une hypertrophie des piliers ventriculaires gauches ou une hypertrophie en région apicale (Figure 12).

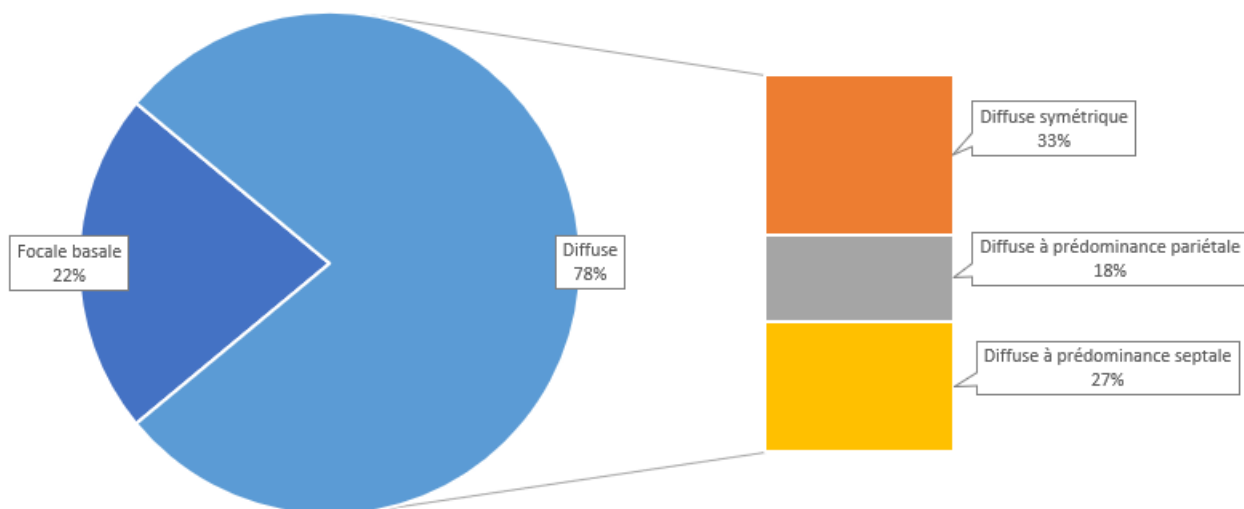
**Figure 12 : Illustration des différents phénotypes lors de myocardiopathie hypertrophique chez le chat (d'après Chetboul et Taton, 2018).**



- **Prévalence des différents phénotypes**

Une étude réalisée à l'Unité de Cardiologie d'Alfort (UCA) par Trehiou-Sechi *et al.*, en 2012 chez 344 chats atteints de MCH (les chats atteints d'hypertension ou d'hyperthyroïdie ont été exclus de l'étude) a permis d'établir la prévalence des différents phénotypes au sein d'une large population féline et également parmi différentes races. La Figure 13 montre que la forme de MCH la plus fréquente est la forme diffuse, avec une légère prédominance de celle dite symétrique.

**Figure 13 : Prévalence des différentes formes hypertrophiques dans une population de 344 chats atteints de mycardiopathie hypertrophique (adapté d'après Trehieu-Sechi *et al.*, 2012).**



#### **d. Anomalies diagnostiques**

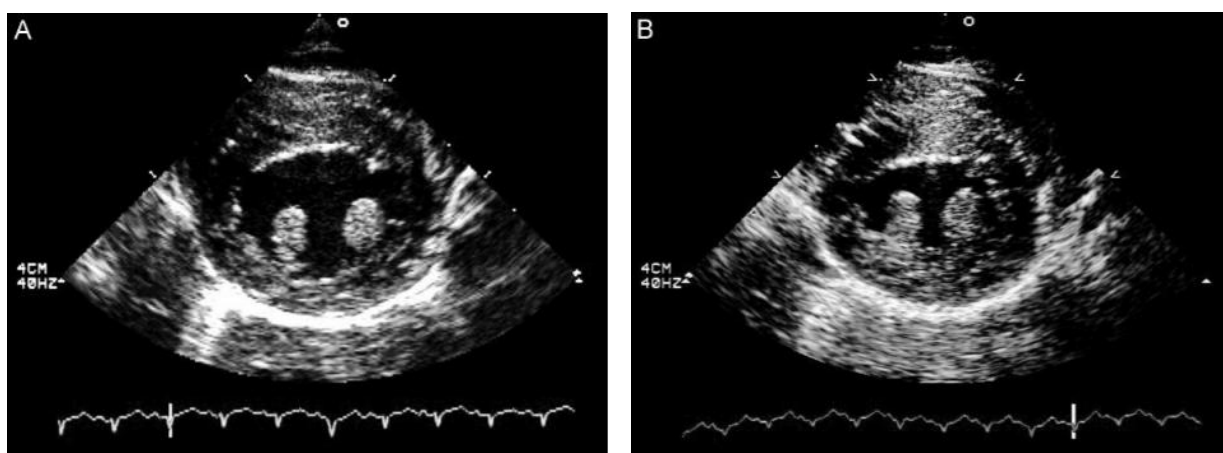
- *Signes directs*

- Considérations avant la mesure échocardiographique

Campbell et Kittleson (2007) ont montré qu'une hypovolémie (consécutive par exemple à une déshydratation ou à l'emploi de diurétiques) pouvait affecter les images échocardiographiques, en induisant un épaissement des parois ventriculaires, une réduction des diamètres ventriculaires et une augmentation de la fraction de raccourcissement (FR), le tout pouvant conduire à un diagnostic erroné de MCH comme illustré sur la Figure 14. À l'inverse, une administration intraveineuse excessive de fluide peut provoquer une dilatation des cavités cardiaques.

**Figure 14 : Comparaison de coupes échocardiographiques petit axe transpapillaire obtenues par voie parasternale droite selon l'état de remplissage vasculaire (d'après Campbell et Kittleson, 2007).**

A : chez un chat sain ; B : chez le même chat après un protocole de restriction hydrique.



Par conséquent, l'examen échocardiographique doit toujours être interprété en prenant en considération l'état d'hydratation et la prise de diurétiques concomitante.

□ Choix de la coupe échocardiographique

La grande variabilité des présentations morphologiques de la MCH implique de réaliser un examen échocardiographique complet incluant notamment toutes les incidences obtenues par voie parasternale droite en mode bidimensionnel (2D). Traditionnellement, le mode temps-mouvement est également réalisé pour apprécier l'hypertrophie myocardique et son évolution (Luis Fuentes *et al.*, 2020). Cependant, l'étude de Wagner *et al.*, en 2010 a montré que les valeurs obtenues en mode 2D et en mode TM ne sont pas toujours égales. Aussi, il convient de toujours comparer les valeurs obtenues selon les deux méthodes et de se tenir à la même procédure lors des suivis.

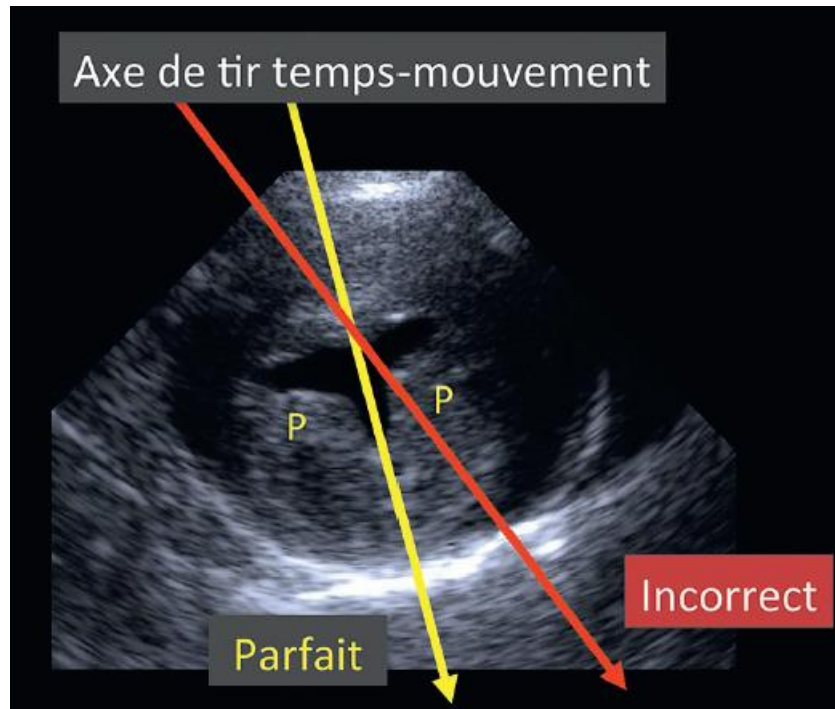
□ Mesure la paroi myocardique en mode temps-mouvement

La coupe TM transventriculaire, qu'il est recommandé chez le chat de réaliser à partir de la coupe petit axe transventriculaire (voie parasternale droite ; Luis Fuentes *et al.*, 2020), est particulièrement intéressante pour apprécier l'évolution temporelle de l'hypertrophie myocardique (si celle-ci n'est pas, entre autres, focale basale). De plus, les intervalles de référence de l'épaisseur télédiastolique du myocarde septal et de la paroi libre du ventricule gauche ont été établis à partir de cette coupe, chez le chat comme chez l'Homme (Sahn *et al.*, 1978 ; Häggström *et al.*, 2016).

Néanmoins, l'usage de cette coupe implique de réaliser un positionnement rigoureux de l'axe de tir TM, sinon il y a un réel risque de surestimation de l'épaisseur des parois (Chetboul *et al.*, 2003a ; Chetboul, 2018). Il convient, en effet, que cet axe de tir passe entre les deux piliers myocardiques gauches et soit perpendiculaire au septum interventriculaire, ce qui peut être difficile à respecter lors d'hypertrophie de ces mêmes piliers. La Figure 15 illustre cette difficulté.

**Figure 15 : Positionnement de l'axe de tir temps-mouvement pour réaliser une coupe temps-mouvement transventriculaire à partir de la coupe petit axe transventriculaire obtenue par voie parasternale droite (d'après Chetboul, 2018).**

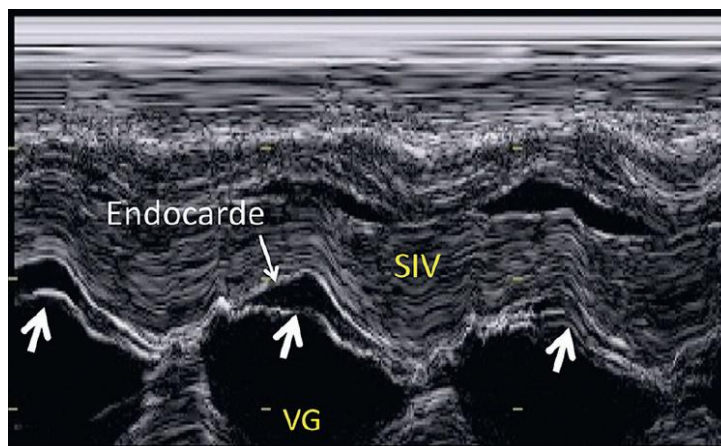
Le positionnement de l'axe de tir implique de passer perpendiculairement au septum interventriculaire et entre les 2 piliers du ventricule gauche. Sinon il y a un risque de surestimer les parois du ventricule gauche.



Après avoir bien positionné l'axe de tir TM, il conviendra de choisir une vitesse de déroulement élevée (si possible 150 à 200 mm/s) afin de « déplier » au maximum les parois à l'écran (Chetboul, 2018). Cela permet, d'une part, de bien se positionner en fin de diastole pour réaliser la mesure et d'autre part de bien visualiser les contours endocardiques et donc de minimiser les risques de surestimation des parois myocardiques. Par ailleurs, l'image doit être d'excellente qualité afin d'éviter de confondre les faux tendons intraventriculaires (ou bandes modératrices), fréquents chez le chat, avec l'endocarde (septal ou pariétal). Une telle confusion est une cause classique de surestimation des épaisseurs pariétales (cf. Figure 16).

**Figure 16 : Coupe temps-mouvement transventriculaire illustrant la présence d'un faux tendon chez un chat indemne de myocardiopathie hypertrophique (d'après Chetboul, 2018).**

SIV : Septum interventriculaire ; VG : Ventricule Gauche. Les flèches désignent un faux tendon (ou bande modératrice) proche du septum interventriculaire. L'image étant de bonne qualité, il est aisé de le distinguer de l'endocarde septal.



Si un positionnement correct de l'axe de tir TM n'est pas réalisable, il est toujours possible d'acquérir les mesures en coupe 2D ou encore de positionner l'axe de tir ultérieurement à l'examen (ce qui correspond au mode TM dit « anatomique ») mais la qualité de la coupe TM obtenue est généralement moindre qu'avec le mode TM traditionnel.

□ Critères échocardiographiques d'hypertrophie

L'hypertrophie myocardique gauche est classiquement définie comme une épaisseur télédiastolique du septum interventriculaire (SIVd) et/ou de la paroi libre du ventricule gauche (PLVGd) supérieure ou égale à 6 mm. Néanmoins, des études récentes ont remis en question l'intérêt de prendre une valeur fixe quel que soit le format du chat. Ainsi, les études de Chetboul *et al.*, (2012 et 2006) ont souligné pour la première fois la pertinence de prendre en considération à la fois la race et le poids corporel lors de la réalisation de mesures.

Par ailleurs, une étude récente a établi des intervalles de référence (intervalles de prédiction à 95%) des épaisseurs myocardiques en fonction du poids à partir d'une grande population de chats en apparente bonne santé (Hägström *et al.*, 2016). L'étude rétrospective présentée ultérieurement s'appuiera ainsi sur ces intervalles prédictifs.

Enfin, une hypertrophie diffuse sera qualifiée de symétrique si le rapport SIVd/PLVGd est compris entre 0,7 et 1,3. Réciproquement, elle sera qualifiée d'asymétrique à prédominance pariétale si le rapport SIVd/PLVG est inférieur à 0,7 et d'asymétrique à prédominance septale si le rapport SIVd/PLVGd est supérieur à 1,3 (Trehieu-Sechi *et al.*, 2012). Ces critères seront là aussi repris dans l'étude rétrospective.

• *Signes indirects*

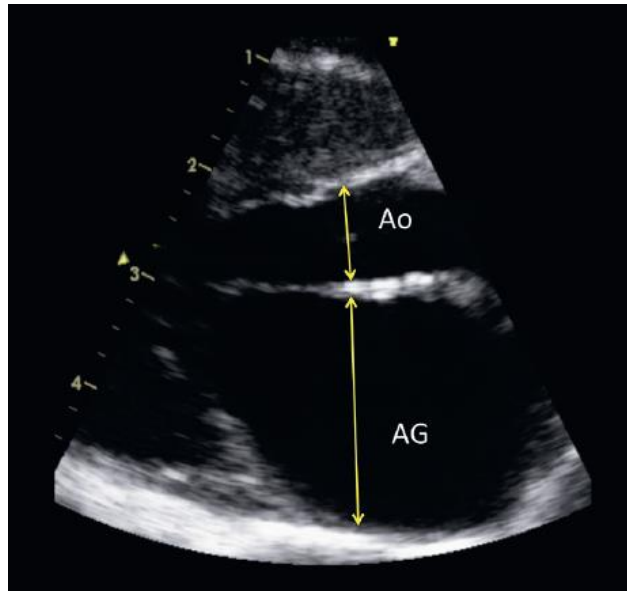
□ Dilatation atriale gauche

L'augmentation chronique de la pression diastolique au sein du ventricule gauche, elle-même conséquence de l'altération de la phase de relaxation et de compliance, altère la vidange de

l'atrium gauche (AG) conduisant, à terme, à une surcharge volumique atriale, visible sur la Figure 17.

**Figure 17 : Coupe grand axe 5 cavités obtenue par voie parasternale droite chez un chat atteint de myocardiopathie hypertrophique obstructive avec dilatation majeure de l'atrium gauche (d'après Chetboul, 2018).**

AG : Atrium Gauche ; Ao : Aorte.



Cette dilatation peut également être accentuée par un reflux systolique mitral, lui-même pouvant résulter d'un mouvement systolique antérieur mitral et/ou d'un remaniement dégénératif des feuillets mitraux.

La quantification de cette dilatation se fait, entre autres, par la mesure du rapport entre l'atrium gauche et l'aorte (AG/Ao). Une étude réalisée par Chetboul *et al.* en 2006 chez 100 chats indemnes de MCH a montré que les valeurs du rapport AG/Ao étaient comprises entre 0,5 et 1,2 en télédiastole. Cet intervalle de référence sera repris dans la partie d'analyse rétrospective de ce travail.

#### □ Diminution de la fonction atriale gauche

Lors de MCH, la fonction atriale gauche est altérée, qu'il s'agisse de la phase active ou de la phase passive. La quantification de cette fonction atriale est réalisable grâce au calcul de deux ratios : la FR et la fraction d'éjection (FE) de l'AG. Ces deux ratios peuvent être calculés à différents moments de la vidange atriale (*cf.* Figure 18) : lorsque le diamètre (ou le volume total) de l'atrium est maximal, donc en fin de systole, lorsqu'il est minimal, donc en fin de diastole ou lorsqu'il est intermédiaire, donc juste à la fin de la phase atriale passive (Linney *et al.*, 2014).



**Figure 18 : Formules des fractions de raccourcissement (FR) et d'éjection (FE) passives, actives et médianes en fonction des diamètres (DAG) et volumes (VAG) atriaux gauches à différents instants d'un cycle cardiaque (d'après Linney *et al.*, 2014).**

DAG<sub>max</sub> : Diamètre atrial gauche maximal ; DAG<sub>min</sub> : Diamètre atrial gauche minimal ; DAG<sub>médian</sub> : Diamètre atrial gauche médian ; VAG<sub>max</sub> : Volume atrial gauche maximal ; VAG<sub>min</sub> : Volume atrial gauche minimal ; VAG<sub>médian</sub> : Volume atrial gauche médian ; Fr<sub>passive</sub> : Fraction de raccourcissement passive ; Fe<sub>passive</sub> : Fraction d'éjection passive ; Fr<sub>active</sub> : Fraction de raccourcissement active ; Fe<sub>active</sub> : Fraction d'éjection active ; Fr<sub>globale</sub> : Fraction de raccourcissement globale ; Fe<sub>globale</sub> : Fraction d'éjection globale.

$$Fr_{passive} = \frac{DAG_{max} - DAG_{médian}}{DAG_{max}} \quad Fe_{passive} = \frac{VAG_{max} - VAG_{médian}}{VAG_{max}}$$

$$Fr_{active} = \frac{DAG_{médian} - DAG_{min}}{DAG_{médian}} \quad Fe_{active} = \frac{VAG_{médian} - VAG_{min}}{VAG_{médian}}$$

$$Fr_{globale} = \frac{DAG_{max} - DAG_{min}}{DAG_{max}} \quad Fe_{globale} = \frac{VAG_{max} - VAG_{min}}{VAG_{max}}$$

L'étude de Linney *et al.*, en 2014 a notamment montré que ces ratios étaient significativement différents entre les chats sains et les chats atteints de MCH compensée et décompensée, avec une valeur plus faible chez les chats cliniquement plus atteints, comme présenté dans le Tableau 9.

**Tableau 9 : Possibilités de distinctions significatives entre une population de chats sains, de chats atteints de myocardiopathie hypertrophique (MCH) compensée ou décompensée en fonction du type de ratio utilisé (adapté d'après Linney *et al.*, 2014).**

FR : fraction de raccourcissement ; FE : fraction d'éjection ; MCH : Myocardiopathie hypertrophique.

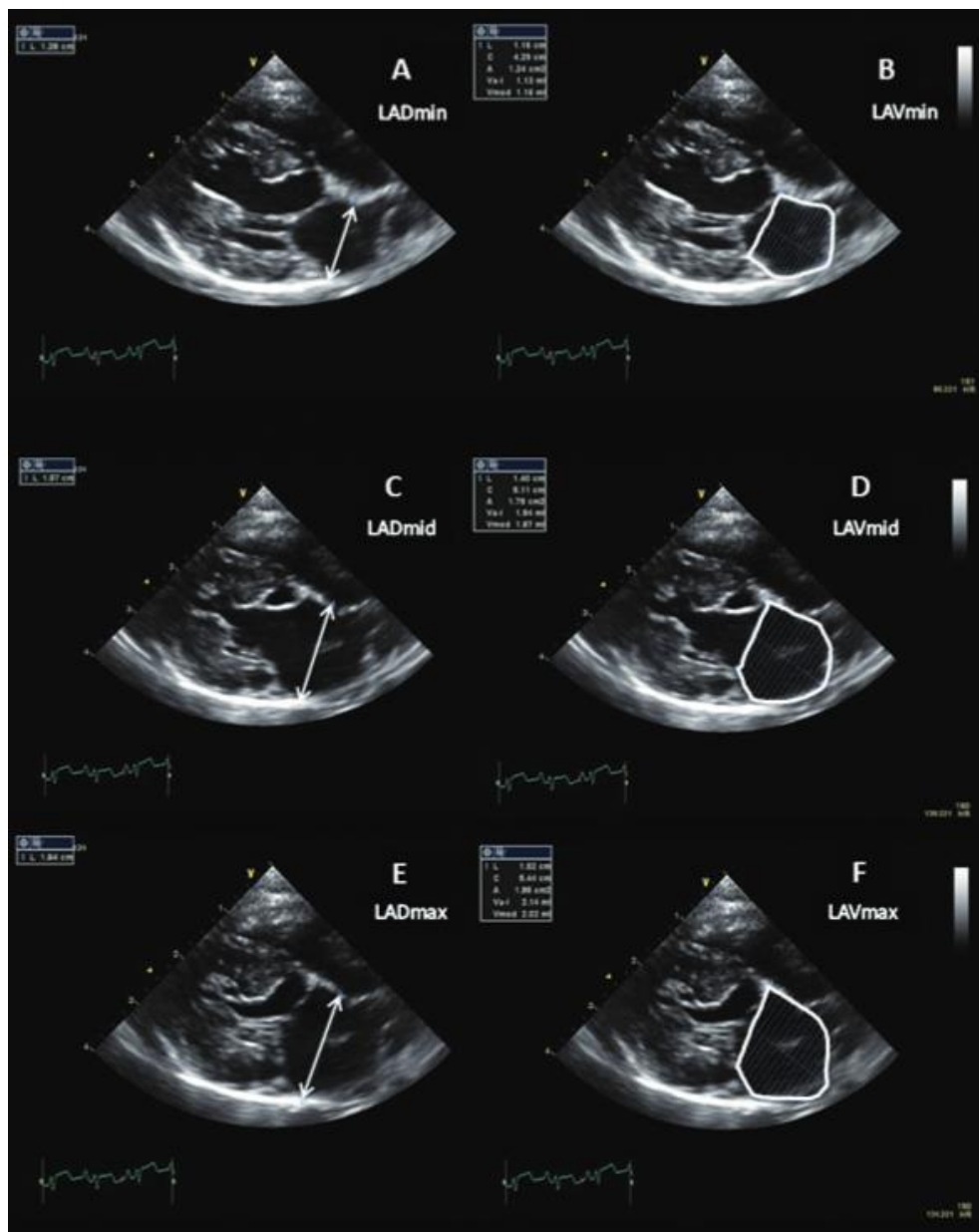
	<b>Distinction entre chats sains et chats MCH compensée</b>	<b>Distinction entre chats sains et chats MCH décompensée</b>	<b>Distinction entre chats MCH compensée et chats MCH décompensée</b>
FR <sub>passive</sub>	<b>Non possible</b>	<b>Non possible</b>	<b>Non possible</b>
FR <sub>active</sub>	<b>Possible</b>	<b>Possible</b>	<b>Non possible</b>
FR <sub>globale</sub>	<b>Possible</b>	<b>Possible</b>	<b>Non possible</b>
FE <sub>passive</sub>	<b>Non possible</b>	<b>Possible</b>	<b>Non possible</b>
FE <sub>active</sub>	<b>Non possible</b>	<b>Possible</b>	<b>Possible</b>
FE <sub>globale</sub>	<b>Non possible</b>	<b>Possible</b>	<b>Possible</b>

L'observation du Tableau 9 montre que les fractions passives sont moins « pertinentes » que les autres et sont donc à proscrire. En revanche, les FR active et globale sont significativement plus basses chez les chats atteints de MCH (que cette dernière soit compensée ou non) et semblent représenter donc un marqueur fiable d'atteinte fonctionnelle de l'AG chez le chat. Elles peuvent

être associées aux FE afin de préciser si la MCH est décompensée ou non. Néanmoins, la plus grande complexité à calculer les FE (il faut notamment estimer par la méthode de Simpson une aire atriale sur la coupe échocardiographique, comme le montre la Figure 19) ainsi que l'existence de signes cliniques souvent univoques lors de décompensation conduisent à souvent uniquement recourir à la FR. Ainsi, lors de la partie rétrospective, seules les FR (globales et en mode TM, comme recommandé dans le consensus ACVIM sur les myocardopathies félines ; Luis Fuentes et al, 2020) ont été calculées et utilisées.

**Figure 19 : Exemples d'acquisition de mesures échocardiographiques nécessaires au calcul des fractions de raccourcissement et d'éjection passives, actives et globales de l'atrium gauche sur une coupe grand axe 4 cavités obtenue par voie parasternale droite chez un chat (d'après (Linney et al., 2014)).**

LADmax : diamètre atrial gauche maximal ; LADmid : diamètre atrial gauche médian ; LADmin : diamètre atrial gauche minimal ; LAVmid : volume atrial gauche médian ; LAVmin : volume atrial gauche minimal ; LAVmax : volume atrial gauche maximal.



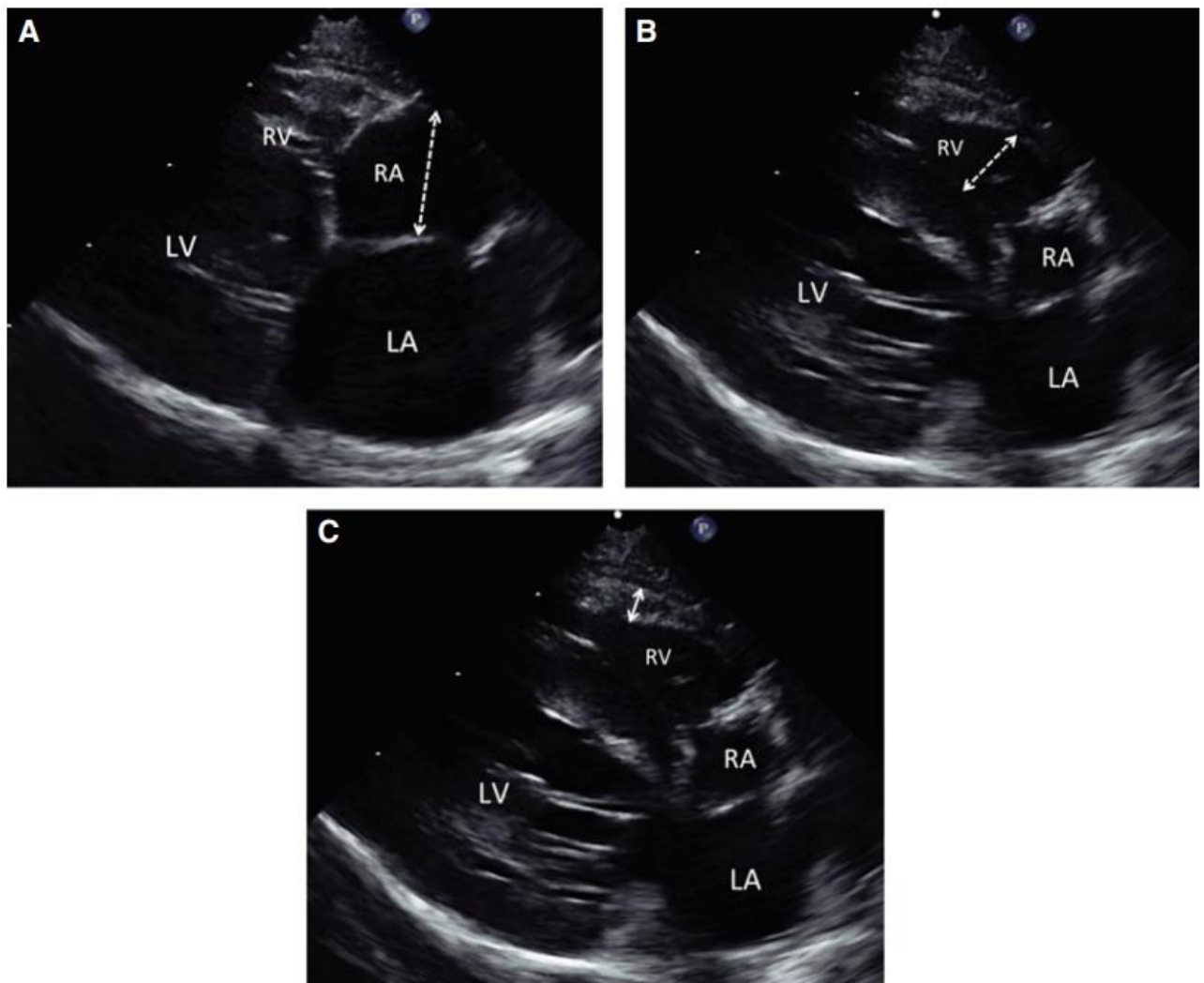
□ Dilatation atriale et ventriculaire droite

Bien que l'hypertrophie lors de MCH concerne essentiellement le myocarde gauche, Visser *et al.*, ont montré en 2017 que des lésions comparables pouvaient être retrouvées sur le myocarde droit (cf. Figure 20). Ces lésions, couplées à une hypertension artérielle pulmonaire (secondaires à une perte fonctionnelle du myocarde gauche) peuvent conduire à une dilatation ventriculaire et une dilatation atriale droites. Ce remodelage cardiaque droit pourrait favoriser l'apparition d'un épanchement pleural.

**Figure 20 : Mesures cardiaques droites réalisées à partir d'une coupe grand axe 4 cavités obtenue par voie parasternale droite chez le chat (d'après Visser *et al.*, 2017).**

LA : atrium gauche ; LV : ventricule gauche ; RA : atrium droit ; RV : ventricule droit.

A : mesure du diamètre atrial droit en fin de systole ; B : mesure du diamètre ventriculaire droit en fin de diastole ; C : mesure de l'épaisseur de la paroi libre du ventricule droit en fin de diastole. Le diamètre interne de l'atrium droit est mesuré entre le milieu du septum interatrial et la paroi libre de l'atrium droit selon un axe parallèle à l'anneau tricuspide en fin de systole. Le diamètre interne du ventricule droit est mesuré selon un axe parallèle à l'anneau tricuspide en fin de diastole. L'épaisseur de la paroi libre du ventricule droit est mesurée en fin de diastole entre l'endomyocarde et l'épimyocarde en excluant le péricarde.



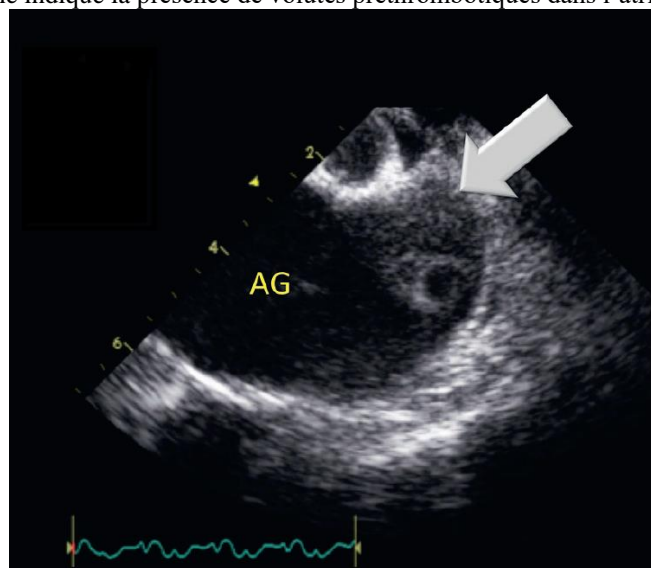
- **Complications d'une myocardiopathie hypertrophique gauche**

- **Stase sanguine**

La dilatation de l'AG lors de MCH peut s'accompagner d'une stase sanguine se manifestant, à l'examen échographique, par un contraste spontané évoquant des « volutes de fumée » (ou *smoke*) ce qui est illustré sur la Figure 21. Ces manifestations ont également été retrouvées chez l'Homme et sont significativement associées à un risque accru de thromboembolie, d'où le terme de « volutes préthrombotiques » souvent employé pour les désigner (Tsai *et al.*, 1998).

**Figure 21 : Coupe petit axe transaortique obtenue par voie parasternale droite illustrant la présence de volutes préthrombotiques (ou contraste échographique spontané) dans l'atrium gauche très dilaté d'un chat atteint de myocardiopathie hypertrophique (d'après Chetboul, 2018).**

AG : atrium gauche. La flèche indique la présence de volutes préthrombotiques dans l'atrium gauche.



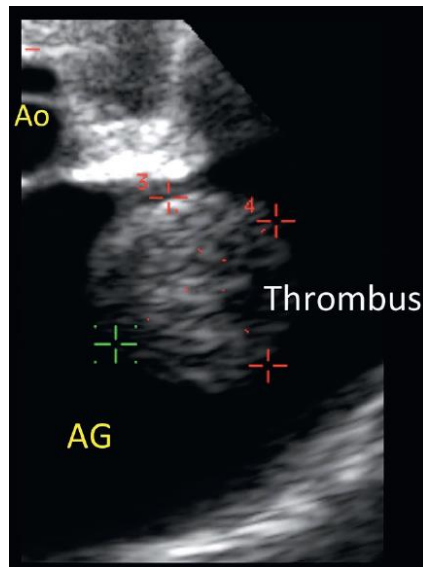
- **Formation de thrombus intracavitaire**

Les thrombi, lors de myocardiopathies, sont formés consécutivement à la stase sanguine. Quelques études pointent également la possible existence d'un état hypercoagulable se manifestant par l'élévation de certaines variables plasmatiques (comme les D-dimères ou la fibrinogénémie par exemple) (Bédard *et al.*, 2007 ; Stokol *et al.*, 2008). S'y ajouterait l'effet thrombotique favorisant des lésions endocardiques également rapportées lors de MCH.

Le thrombus peut être une découverte fortuite lors d'un examen échocardiographique et sera alors retrouvé principalement dans l'AG, notamment l'auricule gauche (Figure 22), ou bien plus rarement, dans le ventricule gauche où il sera alors attaché aux cordages ou aux piliers.

**Figure 22 : Coupe petit axe transaortique obtenue par voie parasternale droite montrant un volumineux thrombus dans l'atrium gauche chez un chat atteint de myocardiopathie hypertrophique (d'après Chetboul, 2018).**

Ao : aorte ; AG : atrium gauche. Noter l'importante dilatation de l'atrium gauche.



Ces thrombi doivent faire l'objet d'une surveillance étroite car leur embolisation peut avoir des conséquences désastreuses, avec une expression clinique souvent dominée par une paralysie bilatérale du train postérieur, une douleur intense, et une survie à 24h inférieure à 40% dans la plupart des études (Borgeat *et al.*, 2014) Ainsi un traitement anti-thrombotique prophylactique est recommandé dès la visualisation des images échocardiographiques de stase sanguine et même plus précocement encore, lors de dilatation atriale notamment (Luis Fuentes *et al.*, 2020).

#### ***e. Cas particulier des myocardiopathies hypertrophiques obstructives félines***

- ***Définition***

Certains chats atteints de MCH ont en plus une obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche : on parle de MCH obstructive ou MCHO. En général, l'obstacle est lié à un épaississement focal du septum interventriculaire proche des cuspidés aortiques, ce qui est illustré par la Figure 23. Il concerne bien plus rarement d'autres zones, comme la partie moyenne du ventricule gauche (MacLea *et al.*, 2013).

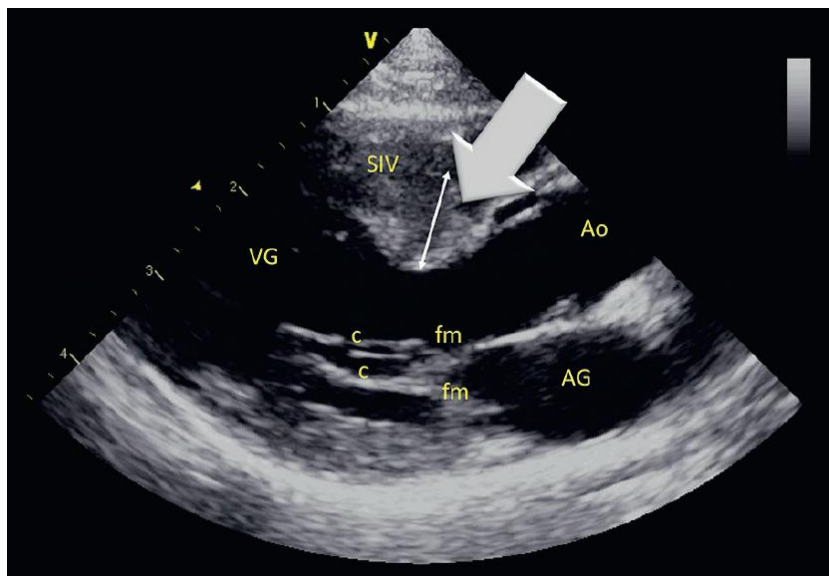
Une obstruction dynamique est définie par une élévation de la vitesse maximale du flux systolique transaortique (au-delà de 2 à 2,5 m/s selon les études) confirmée par examen Doppler (Chetboul *et al.*, 2006 et 2018). Cette accélération du flux sanguin est directement la conséquence d'une augmentation du gradient de pression entre l'amont de l'obstacle (ventricule gauche) et l'aval (aorte). L'évaluation de la vitesse maximale du flux transaortique (V, en mode Doppler continu) permet de déterminer la valeur du gradient de pression maximal ( $\Delta P$ ) ayant régi cette vitesse par l'équation simplifiée de Bernoulli :

$$\Delta P_{mmHg} = 4V_{m/s}^2$$

Ainsi, plus l'obstacle au flux est important, plus le gradient de pression ventricule gauche / aorte est élevé, et plus la vitesse du flux transaortique l'est également. Comme son nom l'indique, cet obstacle gênera de façon plus ou moins marquée le passage du flux sanguin au cours de la systole, avec une obstruction maximale (et donc une vitesse maximale) en télé-systole, lorsque l'épaississement myocardique est lui-même à son maximum.

**Figure 23 : Coupe grand axe 5 cavités (voie parasternale droite) chez un chat atteint d'une forme segmentaire de myocardiopathie hypertrophique, caractérisée par une hypertrophie localisée au septum interventriculaire en région sous-aortique (d'après Chetboul, 2018).**

AG : atrium gauche ; Ao : aorte ; c : cordages ; fm : feuillets mitraux ; SIV : septum interventriculaire ; VG : ventricule gauche . La flèche pointe la déformation septale (épaisseur de 8.4mm en télé-diastole).

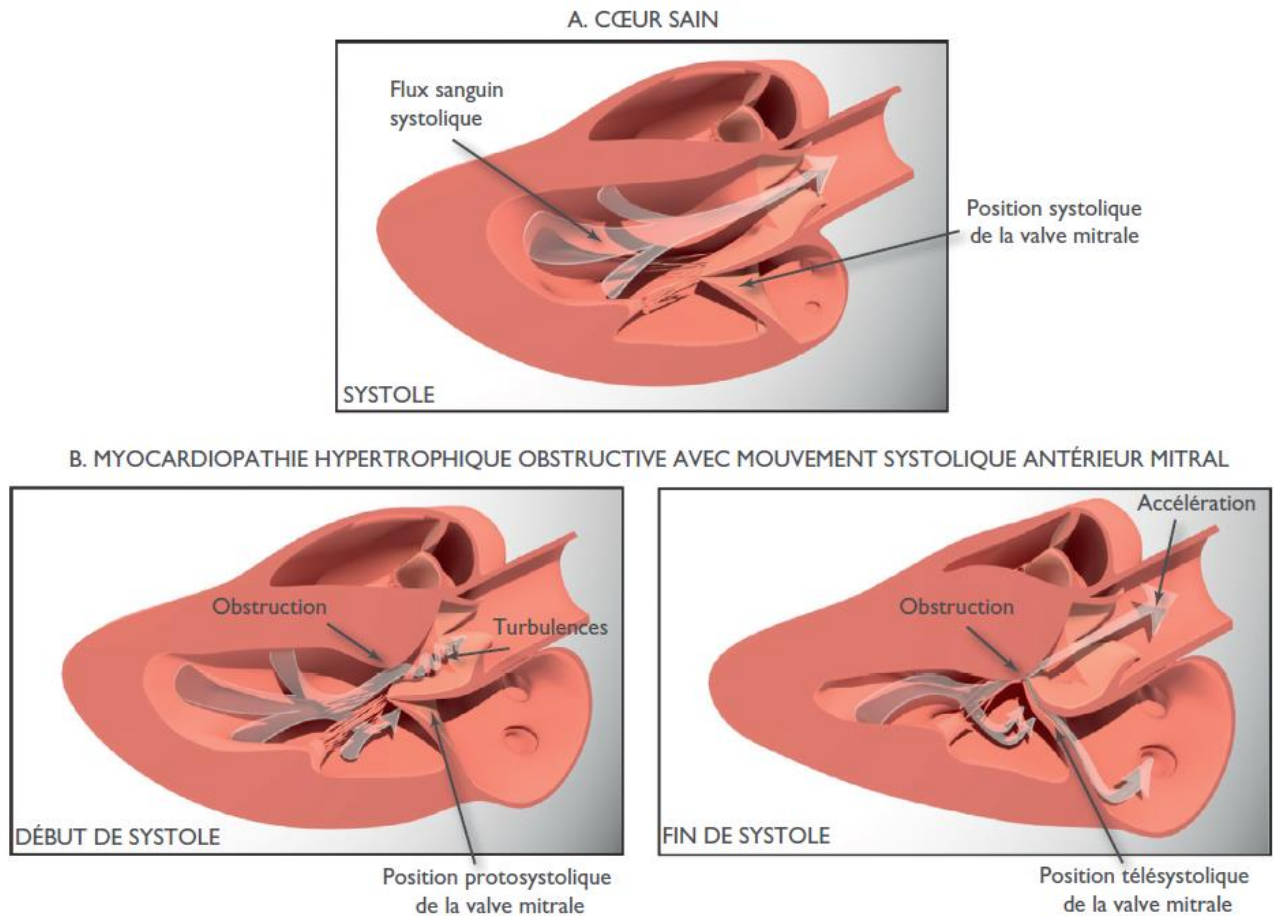


Chez l'Homme, une étude a montré qu'une obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche était présente chez environ 60% de patients atteints de MCH réalisant un exercice cardiopulmonaire (Shah *et al.*, 2008). Chez le chat, l'étude REVEAL a montré que les formes obstructives peuvent exister sous des formes pré-cliniques qui, au même titre que les MCH pré-cliniques, sont associées à un risque accru de développement de complications (insuffisance cardiaque et thromboembolie aortique notamment) (Fox *et al.*, 2018).

- *Mouvement systolique antérieur mitral*

Outre l'élévation du flux sanguin transaortique, une conséquence fonctionnelle fréquemment retrouvée lors de MCHO (mais aussi de MCH) est un mouvement systolique antérieur de la valve mitrale, plus couramment nommé en abrégé SAM (pour *Systolic Anterior Motion*). Ce mouvement serait retrouvé chez plus de 60% des chats atteints de MCH (Payne *et al.*, 2013).

**Figure 24 : Schématisation du mouvement antérieur systolique mitral chez un chat atteint de mycardiopathie hypertrophique obstructive (d'après Chetboul et Taton, 2018).**



La Figure 24 illustre l'origine de ce mouvement : le flux turbulent intra-ventriculaire gauche va exercer une poussée anormale sur la valve mitrale pendant la systole et venir la plaquer contre le septum interventriculaire, venant ainsi majorer l'obstruction au passage du flux systolique liée à l'hypertrophie septale sous-aortique. Enfin, le SAM est accompagné d'une malposition des feuillets mitraux en systole, d'où l'apparition d'un reflux mitral particulier, excentré, longeant la face postérieure du feuillet postérieur mitral.

- *Conséquences*

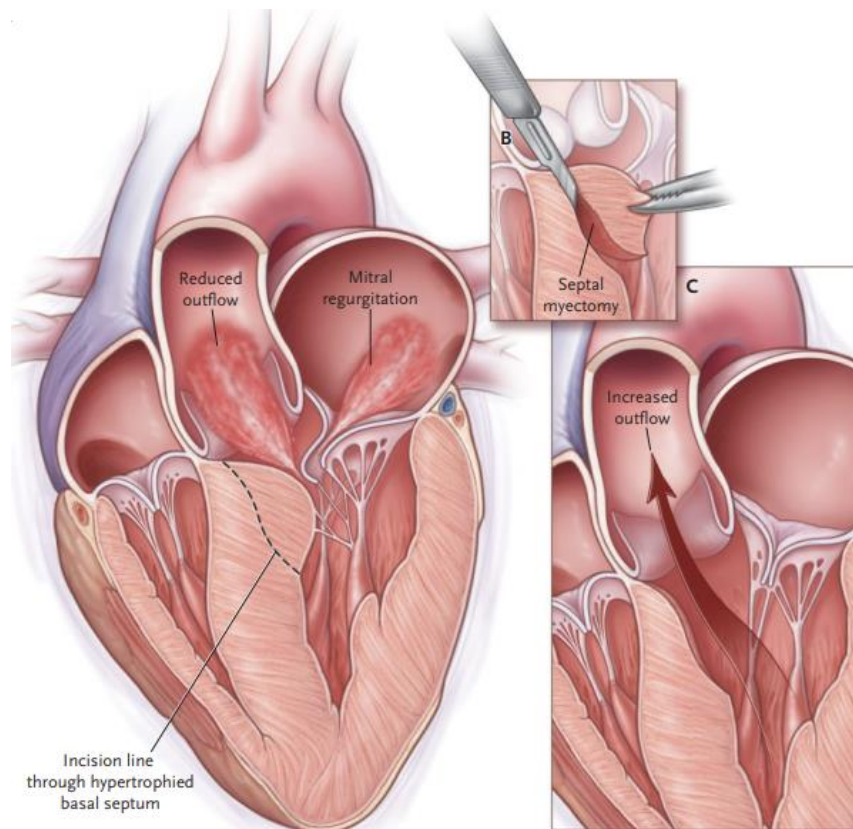
Chez l'Homme, il est désormais admis que le SAM est un marqueur pronostique négatif de MCH (Maron *et al.*, 2003 ; Elliott *et al.*, 2006). Lors d'échec thérapeutique médicamenteux (exemple :  $\beta$ -bloquants), chez l'Homme, diverses options existent incluant la myectomie de la portion septale hypertrophiée (Figure 25) ou l'ablation par alcoolisation de la paroi (Yokoyama *et al.*, 2023). Ces techniques, ne sont, à l'heure actuelle, pas encore disponibles en médecine vétérinaire.

Chez le chat, il n'en va pas de même car, contrairement à l'Homme, l'obstruction dynamique du ventricule gauche n'est pas associée à une mortalité accrue (Schober *et al.*, 2013 ; Fox *et al.*, 2018 ; Luis Fuentes *et al.*, 2020). A l'inverse, le SAM a même été démontré comme associé à une durée de survie plus longue (Payne *et al.*, 2013). C'est la raison pour laquelle le

consensus ACVIM sur les myocardiopathies félines ne recommande pas l'usage systématique de  $\beta$ -bloquants lors d'obstruction dynamique du ventricule gauche, sauf si celle-ci est jugée très importante (Luis Fuentes *et al.*, 2020). La prescription d'aténolol peut alors être considérée, dans le but de réduire à la fois le gradient de pression ventricule gauche/aorte et la fréquence cardiaque.

**Figure 25 : Illustration chez l'Homme des conséquences d'une hypertrophie septale sous-aortique et de la réalisation d'une myectomie correctrice (d'après Nishimura et Holmes, 2004).**

*Incision line through hypertrophied basal septum* : ligne d'incision au travers de la région hypertrophiée du septum ; *Increased outflow* : hausse du volume d'éjection systolique ; *Mitral regurgitation* : régurgitation mitrale ; *Reduced outflow* : réduction du volume d'éjection systolique ; *Septal myectomy* : myectomie septale.



## C. Phénotype « mycardiopathie restrictive »

### a. Définition, étiologie et aspects histologiques

- *Définition et épidémiologie*

La MCR est une affection myocardique définie par une restriction au remplissage ventriculaire diastolique, d'où son nom (Chetboul, 2018). Elle peut concerner le ventricule gauche (cas le plus fréquent) ou les 2 ventricules. Chez le chat, les lésions associées à cette cardiopathie conduisent à une altération nette de la compliance myocardique ce qui se traduit par un profil diastolique particulier et caractéristique, décrit ultérieurement.



Initialement supposée rare, elle est désormais considérée comme la deuxième myocardiopathie primitive en termes de fréquence et concerne des chats d'âge médian de 8,6 ans (Ecart Inter-quartile : [4,1-12,4]) dans la série décrite par Chetboul *et al.*, en 2019.

- *Étiologie du phénotype " myocardiopathie restrictive "*

Chez l'Homme, de nombreuses causes, héréditaires ou non, ont été reconnues et associées au phénotype MCR et sont listées dans le Tableau 10.

**Tableau 10 : Causes du phénotype « myocardiopathie restrictive » chez l'Homme et mode d'acquisition (d'après Muchtar *et al.*, 2017).**

Les 3 causes principales chez l'Homme sont l'amyloïdose, la sarcoïdose et l'hémochromatose.

	<b>Cause</b>	<b>Mode d'acquisition</b>
<b>Maladies infiltratives</b>	Amyloïdose	Acquis/Congénital
	Sarcoïdose	Acquis
	Hyperoxalurie primaire	Congénital
<b>Maladies de stockage/Lysosomiales</b>	Maladie de Fabri	Congénital
	Maladie de Gaucher	Congénital
	Hémochromatose héréditaire	Congénital
	Mucopolysaccharidose de type I (syndrome de Hurler)	Congénital
	Mucopolysaccharidose de type II (syndrome de Hunter)	Congénital
	Maladie de Niemann-Pick	Congénital
<b>Maladies non infiltratives</b>	Idiopathique	Acquis
	Cardiomyopathie diabétique	Acquis
	Sclérodémie	Acquis
	Myopathie myofibrillaire	Congénital
	Pseuxanthoma elasticum	Congénital
	Troubles des protéines sarcomériques	Congénital
	Syndrome de Werner	Congénital
<b>Idiopathique</b>	Carcinome	Acquis
	Fibrose endomyocardique	Acquis
	Syndrome hyperéosinophilique	Acquis
	Leucémie éosinophilique chronique	Acquis
	Iatrogénique	Acquis
	Fibrose de l'endocarde	Congénital
<b>Néoplasique/Conséquences du traitement</b>	Cancer métastaté	Acquis

<b>anticancéreux</b>	Iatrogénique (Anthracyclines)	Acquis
	Radiations	Acquis

Chez le chat, la cause prédominante du phénotype MCR est la myocardiopathie primitive du même nom ou MCR *stricto sensu* (une description sommaire d'une MCR associée à un syndrome hyperéosinophilique a fait l'objet d'un article de Saxon *et al.* en 1991. Il est intéressant de relever que le chat présentait une thyroïde élargie à la palpation mais une thyroïdémie normale). Comme évoqué dans le consensus ACVIM sur les myocardiopathies félines, l'hyperthyroïdie est supposée être une autre cause possible du phénotype MCR chez le chat mais, à notre connaissance, il n'en existe pas à l'heure actuelle de description précise (Luis Fuentes *et al.*, 2020).

- *Présentation des 2 grandes formes*

Au même titre que chez l'Homme, deux grandes formes histologiques de MCR sont rapportées chez le chat : la forme myocardique et la forme endomyocardique représentant respectivement 90% et 10% des cas (Chetboul *et al.*, 2019).

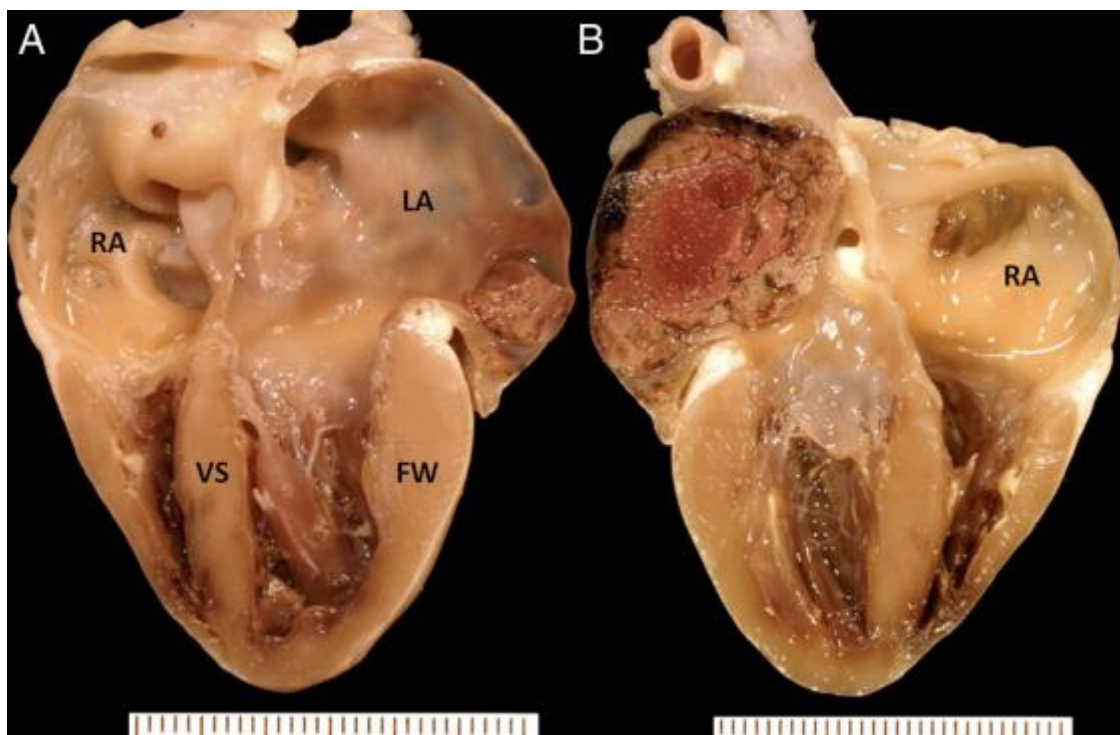
- Forme myocardique

Il s'agit de la forme de MCR de loin la plus fréquente, caractérisée par une restriction au remplissage ventriculaire par fibrose myocardique, des parois ventriculaires d'épaisseur normale et une dilatation atriale importante, gauche ou bilatérale (Fox, 2004). La Figure 26 présente l'aspect d'une myocardiopathie restrictive à l'examen nécropsique.

**Figure 26 : Coupe anatomique correspondant à l'équivalent d'une coupe échocardiographique grand axe 4 cavités chez un chat de 3 ans atteint de myocardiopathie restrictive (forme myocardique) (d'après Fox *et al.*, 2014).**

RA : Atrium droit ; LA : Atrium gauche ; VS : Septum interventriculaire ; FW : Paroi libre du ventricule gauche.

Noter la dilatation majeure de l'atrium gauche, la dilatation plus modérée de l'atrium droit avec des parois ventriculaires subnormales et des cavités ventriculaires normales. Un volumineux thrombus dans l'atrium gauche est également présent.



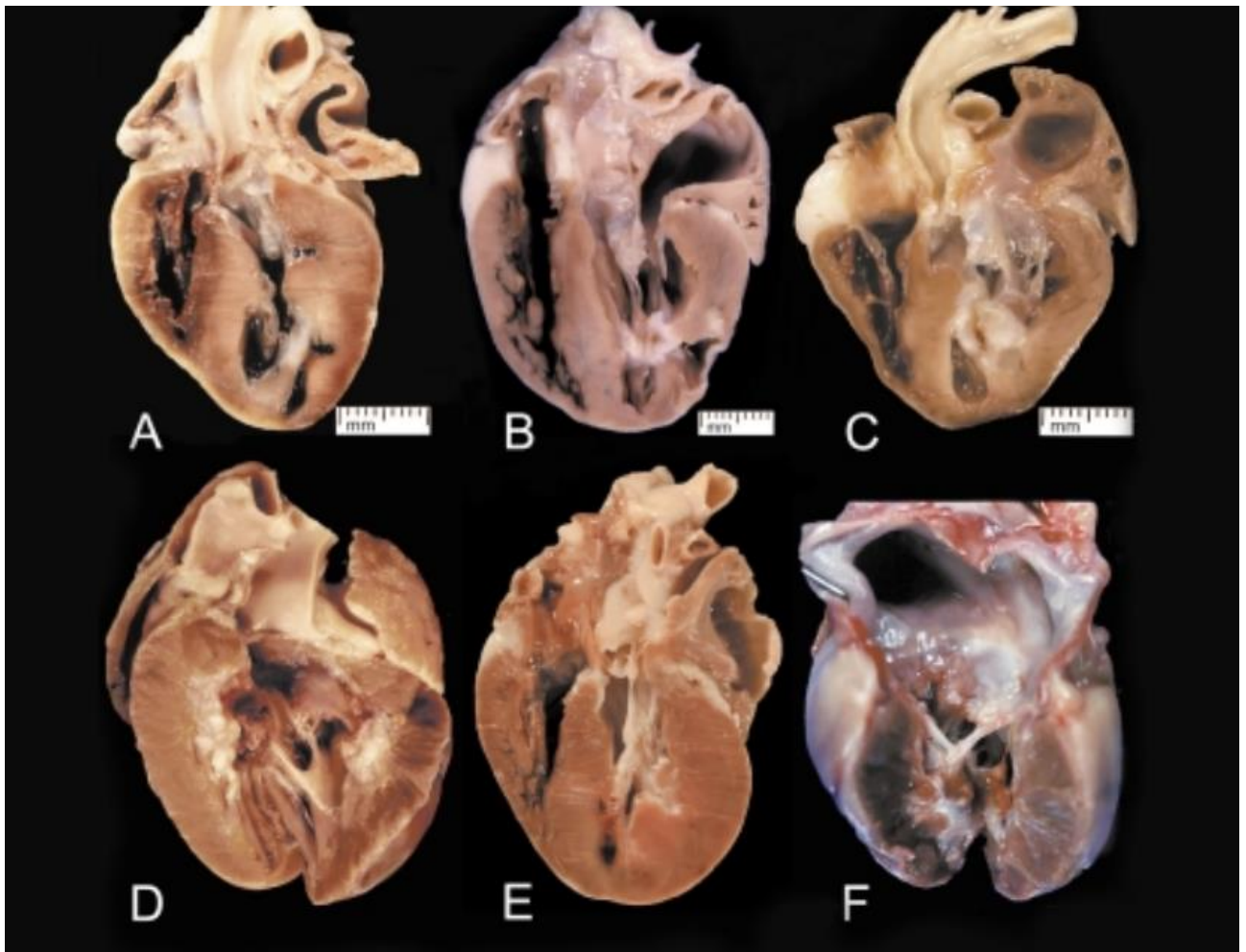
L'analyse histologique du myocarde des animaux atteints révèle une désorganisation des faisceaux de myocytes et une fibrose souvent majeure pouvant remplacer les myocytes ou les capillaires sanguins intra-muraux (Fox, 2004)(Schober *et al.*, 2016). La ressemblance avec les lésions microscopiques décrites lors de MCH primitive pourrait être liée à une origine génétique commune (Fox *et al.*, 2014). La fibrose systématique lors de MCR est par ailleurs un des éléments en faveur d'une origine immunitaire primitive ou associée à un agent externe (*Bartonella spp* notamment), bien que cela reste toujours discuté (Kimura *et al.*, 2016 ; Donovan *et al.*, 2018).

□ Forme endomyocardique

Cette forme, plus rare que la précédente, reprend les caractéristiques fonctionnelles communes aux MCR mais se singularise par une fibrose importante de l'endomyocarde. Cette fibrose prend fréquemment une allure de « cicatrice » en région médiale ou apicale du ventricule gauche et peut aller jusqu'à ponter les parois myocardiques entre elles comme illustré sur la Figure 27.

**Figure 27 : Coupes longitudinales de 6 myocards de chats atteints de mycardiopathie restrictive avec une fibrose endomyocardique (d'après Fox, 2004).**

Noter l'importante fibrose présente dans le ventricule gauche et facilement visualisable au sein des myocards B et C ainsi que les dilatations atriales majeures des myocards B, C et F.



La fibrose, dans les formes évoluées, peut également léser l'appareil mitral ce qui conduira à une régurgitation mitrale détectée à l'examen écho-Doppler.

### ***b. Signes échocardiographiques et Doppler***

- *Signes échocardiographiques*

Les principales caractéristiques de MCR sont les suivantes (Chetboul, 2018) :

- Des parois myocardiques normales à sub-normales en mode TM ;
- Une absence d'obstruction sous-valvulaire aortique (d'où un flux systolique transaortique normal à l'examen Doppler) ;
- Un inotropisme normal (ou plus rarement faiblement diminué) ce qui se traduit par une FR normale en mode TM ;
- Une hétérogénéité plus ou moins marquée du myocarde en raison des plages de fibrose (d'aspect hyperéchogène) ;
- Une dilatation atriale gauche ou biatriale.

La dilatation atriale gauche s'apprécie, entre autres, par le calcul du rapport AG/Ao réalisé à partir d'une coupe petit axe transaortique obtenue par voie parasternale droite en fin de diastole

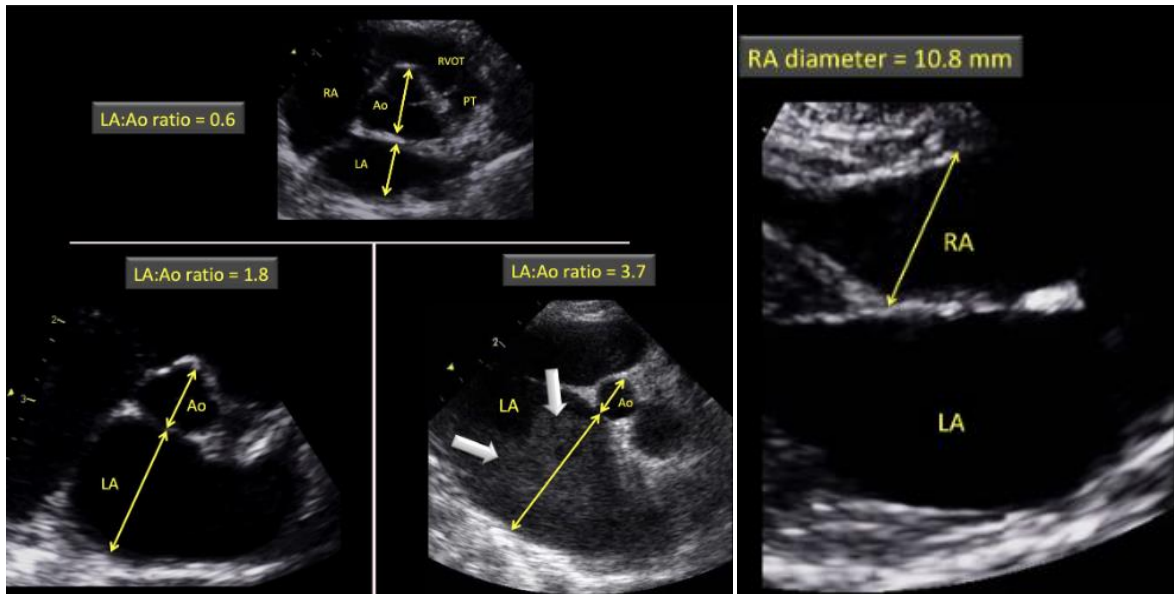
et/ou en fin de systole. Les valeurs seuils sont respectivement de 1,2 et 1,6. Dans la population de chats atteints de MCR de l'étude de Chetboul *et al.* en 2019, la valeur médiane (écart interquartile) du rapport AG/Ao télédiastolique était de 1.7 [1.4 ;1.9]). La dilatation atriale droite s'apprécie généralement à partir d'une coupe parasternale droite 4 cavités où le diamètre maximal atrial est mesuré au niveau de l'anneau tricuspide en fin de diastole (Figure 28).

**Figure 28 : Exemples de mesures échocardiographiques atriales réalisées chez des chats atteints de myocardiopathie restrictive (d'après Chetboul *et al.*, 2019).**

Ao : aorte ; LA : atrium gauche ; RA : atrium droit.

Partie gauche de la figure : mesures de 3 rapports AG/Ao chez un chat sain (figure du haut, AG/Ao=0.6) et chez deux chats atteints de myocardiopathie restrictive (AG/Ao>1.2) Le diamètre de l'aorte est ici mesuré en fin de diastole entre les commissures des cuspidés aortiques non coronarienne et coronarienne gauche. La mesure du diamètre de l'atrium gauche se fait dans la continuité de l'axe de mesure de l'aorte. Les flèches montrent la présence d'un contraste spontané dans l'atrium gauche le plus dilaté (AG/Ao=3.7) ce qui suggère une stase sanguine et un état pré-thrombotique chez ce chat.

Partie droite de la figure : mesure d'un diamètre atrial droit chez un chat sain à partir d'un zoom réalisé sur une coupe grand axe 4 cavités obtenue par voie parasternale droite. La mesure se fait au niveau de l'anneau tricuspide en fin de diastole.



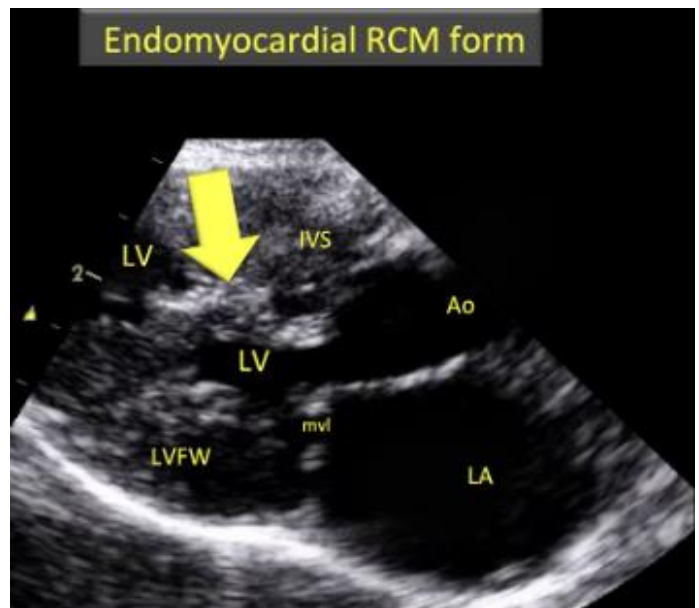
La mesure de l'atrium droit s'effectue classiquement au niveau de l'anneau tricuspide à partir de la coupe grand axe 4 cavités obtenue par voie parasternale droite. Une valeur seuil maximale de 15 mm en télédiastole a été proposée à partir d'une population de 120 chats adultes sains recrutés à l'UCA (Chetboul *et al.*, 2019). Sur cette même incidence, le diamètre interne maximal de l'atrium droit peut également être mesuré, des intervalles de référence selon le poids ayant été proposés (Schober *et al.*, 2016).

Lors de forme endomyocardique, s'y associe un épaissement plus ou moins marqué de l'endocarde (gauche ou droit) avec généralement une structure tubulaire hétérogène fibromusculaire reliant la paroi libre du ventricule gauche au septum interventriculaire. L'aspect échocardiographique de cette forme est présenté dans la Figure 29.

**Figure 29 : Coupe grand axe 5 cavités obtenue par voie parasternale droite réalisée chez un chat atteint d'une forme endomyocardique évoluée de myocardiopathie restrictive (d'après Chetboul *et al.*, 2019).**

LV : ventricule gauche ; IVS : septum interventriculaire ; Ao : aorte ; LVFW : paroi libre du ventricule gauche ; mvl : feuillets de la valve mitrale.

Noter la présence d'une large bande fibromusculaire (flèche jaune) reliant la paroi libre du ventricule gauche au septum interventriculaire ainsi que la dilatation atriale gauche.



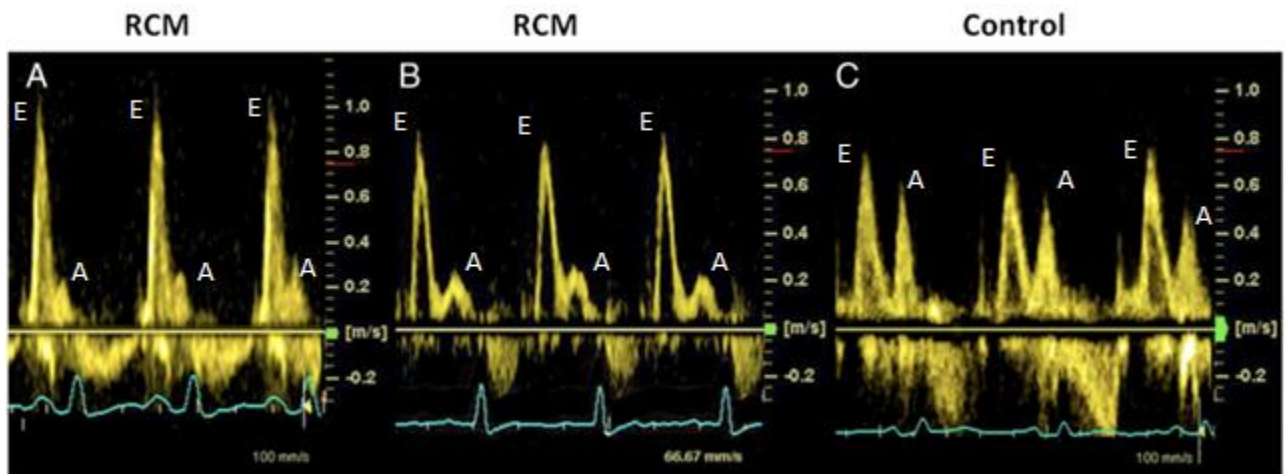
- *Anomalies Doppler*

Les anomalies Doppler associées à la MCR sont utilisées par la plupart des études pour confirmer le phénotype du même nom (Fox *et al.*, 2014 ; Locatelli *et al.*, 2018 ; Chetboul *et al.*, 2019).

La diastole est caractérisée par 2 temps : le premier correspond au remplissage ventriculaire dit passif (par différence de pression entre l'AG et le ventricule gauche) et le deuxième au remplissage ventriculaire dit actif (lié à la contraction atriale gauche). Il est possible d'enregistrer ce flux biphasique de remplissage ventriculaire gauche (encore appelé flux transmitral) en mode Doppler spectral, notamment pulsé, en positionnant le volume échantillon au centre du flux, juste à l'extrémité des feuillets mitraux (lorsqu'ils sont ouverts) à partir d'une coupe apicale 4 cavités obtenue par voie parasternale gauche. La courbe spectrale obtenue inclut un premier pic (E) protodiastolique (correspondant au remplissage précoce du ventricule gauche) et un deuxième pic (A) télédiastolique (correspondant au remplissage tardif du ventricule gauche, lié à la contraction atriale gauche). Cette courbe spectrale est altérée lors de RCM comme le montre la Figure 30.

**Figure 30 : Profils de remplissage ventriculaire gauche obtenus en mode Doppler pulsé chez deux chats atteints de myocardopathie restrictive (« RCM ») et chez un chat sain (« control ») (d'après (Fox *et al.*, 2014).**

Noter les grandes ondes E et les petites ondes A chez les deux chats atteints de myocardopathie restrictive (photos A et B) par comparaison avec le chat sain (photo C). Le rapport E/A est très augmenté chez les deux chats cardiaques (respectivement 3,9 et 3,5 *versus* 1,3 chez le chat sain), avec un temps de décélération très court de l'onde E (respectivement 41 et 52 ms *versus* 83 ms chez le chat sain).



En raison de la fibrose importante caractérisant la MCR, la compliance du myocarde gauche est très diminuée, donc l'onde A est de faible amplitude. Cette difficulté de vidange atriale conduit à une surpression atriale gauche, donc à un différentiel de pression atrium gauche / ventricule gauche important, d'où une onde E augmentée. Cette variation inverse des ondes E et A a pour conséquence un rapport E/A augmenté : dans l'étude de Fox *et al.*, en 2014, la valeur moyenne du rapport E/A est de 4,3 chez les chats atteints de MCR *versus* 1,0 chez les chats sains.

- *Distinction phénotype MCR et phénotype MCH évolué*

L'augmentation de pression intraventriculaire gauche peut conduire lors de phénotype MCH à une dilatation de l'AG et dans une moindre mesure de l'atrium droit. Ainsi, les MCH évoluées s'accompagnent d'un profil mitral dit restrictif (avec notamment un rapport E/A parfois très augmenté) similaire à celui du phénotype MCR.

De plus, le calcul du rapport E/A n'est pas toujours possible, notamment lors de tachycardie (parfois simplement consécutive à un stress), car les 2 ondes sont fusionnées. Ce cas de figure, assez fréquent en pratique, impose que les parois myocardiques soient normales pour que le chat soit considéré de façon certaine comme atteint de phénotype MCR (Chetboul *et al.*, 2019). En effet, il est peu probable lors de MCH avec des parois ventriculaires gauches très modérément augmentées qu'il y ait une importante dilatation atriale gauche.

### **c. Conséquences cardiaques**

- *Complications*

Au moment du diagnostic, dans l'étude réalisée par Chetboul *et al.*, (2019) chez 92 chats atteints de MCR, la majorité (70%) présentait au moins un signe clinique lié à la cardiopathie. Le plus fréquent de ces signes cliniques, retrouvé dans 89% des cas, était la dyspnée par insuffisance



cardiaque congestive soit isolée (82%) soit associée à des syncopes (2%), de l'ascite (14%) ou à une paralysie bilatérale des membres postérieurs en raison d'une thromboembolie aortique (2%).

- *Pronostic*

Que ce soit chez l'Homme ou chez le chat, le pronostic de la MCR est réservé à très réservé.

Le Tableau 11 présente les résultats issus de deux études. Globalement, l'étude réalisée par l'équipe de Chetboul *et al.*, 2019 montre des temps de survie meilleurs et un impact de la MCR moindre que l'équipe de Locatelli *et al.*, 2018. Plusieurs raisons sont à considérer pour expliquer ces différences :

- Les chats de l'étude réalisée par l'équipe italienne étaient légèrement plus âgés au moment de l'inclusion ;
- L'équipe française a censuré 7 chats morts dans les premières 24h au moment de l'admission par volonté d'étudier les chats MCR hors contexte d'urgences. A l'inverse, l'équipe italienne a inclus des chats morts dans les heures suivant le diagnostic (comme le prouve l'intervalle de confiance à 95% de la médiane de survie qui comprend 0 jour comme borne inférieure). Pour corroborer cette deuxième affirmation, 83% (75/90) des chats inclus dans l'étude italienne présentaient une dyspnée à l'admission contre 62% (57/92) des chats dans l'étude française ;
- Afin d'avoir une population homogène pour l'étude de survie, l'équipe française a censuré les chats MCR à phénotype endomyocardique dans l'étude des médianes de survie (qui représentaient 9% de l'ensemble des chats dont un suivi était disponible), ce qui n'est pas mentionné dans l'article développé par l'équipe italienne. Or, ce phénotype est associé à un pronostic plus sombre que la forme myocardique (une médiane de survie de 30 jours à partir du diagnostic selon l'article de Kimura *et al.* en 2016).

Les autres divergences entre les deux études sont les facteurs péjoratifs sur la survie lors de MCR après régression multivariée. Néanmoins, les deux s'accordent sur l'importance de la dilatation atriale gauche et la décompensation cardiaque (dyspnée ou épanchement pleural) comme facteurs pronostiques négatifs (Tableau 11).

**Tableau 11 : Comparaison des survies et des facteurs de risque dans deux études contemporaines portant sur deux populations de chats atteints de myocardiopathie restrictive (adapté d'après Locatelli *et al.*, 2018; Chetboul *et al.*, 2019).**

Les résultats sont présentés sous la forme médiane (écart interquartile) ou sous la forme moyenne  $\pm$  déviation standard en fonction des études.

	<b>(Chetboul <i>et al.</i>, 2019)</b>	<b>(Locatelli <i>et al.</i>, 2018)</b>
<b>Populations</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Population totale : n=92               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Age = 8,6 ans (4,1-12,4)</li> <li>○ 45 mâles/47 femelles</li> <li>○ Poids = 4 kg (3,3-4,7)</li> </ul> </li> <li>• Population de chats dont le statut mort/vif est disponible : n=72</li> <li>• Population de chats inclus dans l'analyse de survie : n=69</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Population totale : n=90               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Age = 10,0 <math>\pm</math> 4,3 ans</li> <li>○ 53 mâles/37 femelles</li> <li>○ Poids : 3,8 kg (3,2-5)</li> </ul> </li> <li>• Population de chats dont le statut mort/vif est disponible : n=60</li> <li>• Population de chats inclus dans l'analyse de survie : n=60</li> </ul>
<b>Mortalité totale</b>	58/72 (81%)	55/60 (91%)
<b>Mortalité d'origine cardiaque</b>	37/72 (51%)	50/60 (83%)
<b>Médiane de survie (toutes causes de mort)</b>	436 jours	69 jours (Intervalle de confiance à 95% : 0-175 jours)
<b>Médiane de survie (mort cardiaque)</b>	667 jours	Non disponible
<b>Facteurs péjoratifs trouvés lors d'une analyse univariée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Détresse respiratoire</li> <li>• Épanchement pleural</li> <li>• Arythmies</li> <li>• Dilatation atriale gauche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Détresse respiratoire</li> <li>• Épanchement pleural</li> <li>• Dilatation atriale gauche</li> </ul>
<b>Facteurs péjoratifs trouvés après ajustement (modèle multivarié)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatation atriale gauche très importante (rapport atrium gauche/aorte <math>\geq</math> 2 en télédiasyole)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Détresse respiratoire</li> </ul>

En définitive, lors de MCR, le pronostic est toujours sombre et la surveillance du diamètre atrial gauche est un bon moyen de suivre l'avancement de la maladie.

## D. Autres phénotypes

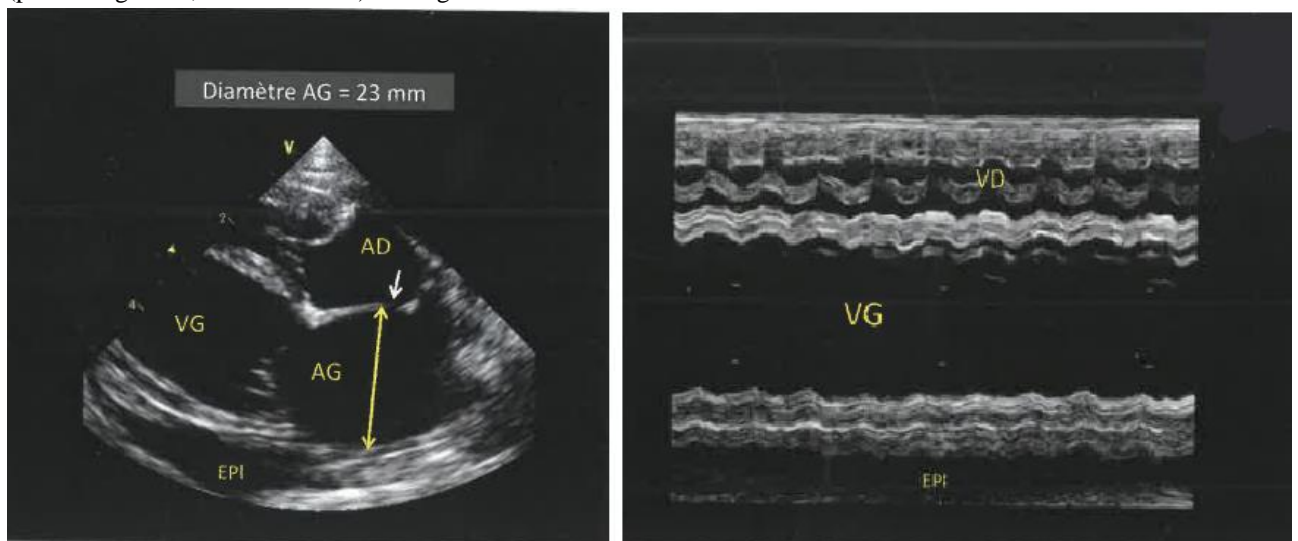
### a. Phénotype « myocardiopathie dilatée » du chat

La cause la plus fréquente du phénotype MCD est la MCD elle-même. Bien qu'il s'agisse de la myocardiopathie la plus fréquente chez le chien, la MCD est beaucoup plus rare chez le chat, représentant par exemple 4,4% des myocardiopathies vues entre 1997 et 2015 par l'équipe de Locatelli *et al.* en 2018 (bien que les critères ayant servi à la classification ne soient pas explicités). Les caractéristiques échographiques sont similaires à celles décrites pour la MCD canine avec une dysfonction systolique caractérisée par une augmentation progressive des dimensions ventriculaires puis atriales, les parois myocardiques étant d'épaisseur normale à diminuée (Luis Fuentes *et al.*, 2020). Une échocardiographie caractéristique de MCD chez le chat est présentée sur la Figure 31.

#### Figure 31 : Aspect échocardiographique d'une myocardiopathie dilatée primitive décompensée chez un chat (d'après Chetboul, 2018).

AG : atrium gauche ; AD : atrium droit ; EPI : épanchement pleural ; VG : ventricule Gauche.

Noter (photo de gauche) la dilatation ventriculaire gauche et la dilatation biatriale importante sur la coupe grand axe 4 cavités (voie parasternale droite) ainsi que la présence d'un épanchement pleural (EPI). La coupe temps-mouvement transventriculaire (photo de droite) confirme une hypokinésie importante avec une fraction de raccourcissement de 15%. Un épanchement pleural, signalant une insuffisance cardiaque congestive et une communication interatriale (photo de gauche, flèche blanche) sont également visibles.



Hambrook et Bennett en 2012, ont constitué leur cohorte de 32 chats atteints de MCD en utilisant les critères d'inclusion suivants :

- Diamètre téléstolique du ventricule gauche > 14 mm ;
- FR < 28% ;
- Absence de réponse à un traitement à base de taurine (Pion *et al.* en 1987 ont, en effet, montré qu'une carence en taurine pouvait induire un phénotype MCD).

Il est également important de noter que les 32 chats étaient euthyroïdiens au moment de leur inclusion (2 avaient précédemment été traités par radiothérapie à l'iode).

Le pronostic de la MCD féline est extrêmement sombre avec une médiane de survie de seulement 49 jours malgré prescription d'un inotrope (pimobendane) *versus* 12 jours dans le cas inverse (Hambrook et Bennett, 2012).

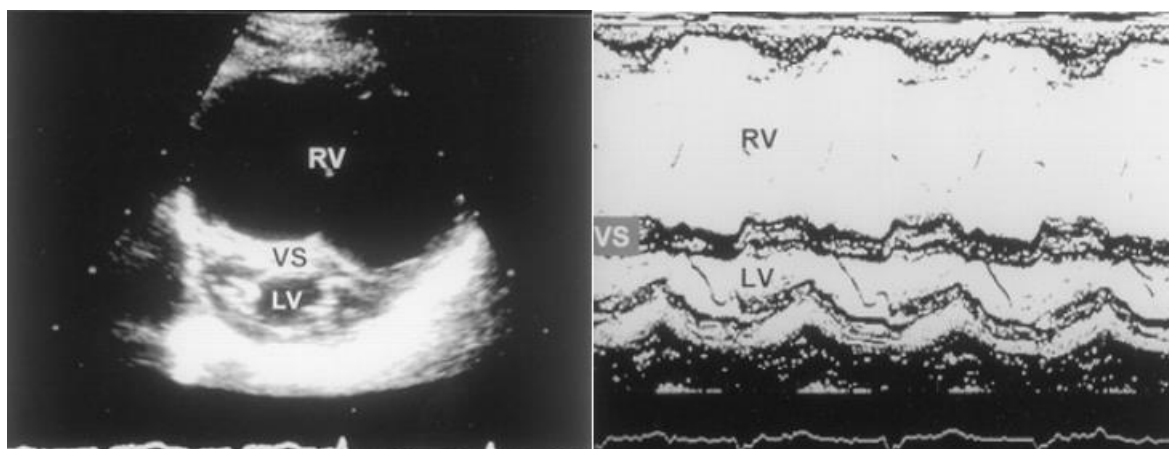
D'autres cardiopathies peuvent mimer une MCD féline car elles sont caractérisées elles-aussi par une dilatation marquée du ventriculaire gauche en systole et en diastole. C'est notamment le cas de la myocardiopathie tauriprive, devenue rare suite à la supplémentation systématique des aliments industriels en taurine (Pion *et al.*, 1987). Elle est caractérisée à l'examen échographique par une augmentation du diamètre systolique du ventricule gauche, un amincissement des parois myocardiques et une baisse de la FR (Chetboul, 2018). Une supplémentation en taurine peut conduire à une réversion de ce phénotype en 3 à 9 semaines (Pion *et al.*, 1987). Après revue attentive de la littérature, à notre connaissance, il ne semble pas qu'il y ait de cas rapportés de chats hyperthyroïdiens présentant un phénotype MCD à l'heure actuelle.

#### **a. Phénotype « myocardiopathie arythmogène droite » du chat**

La myocardiopathie arythmogène droite féline, seule cause du phénotype «myocardiopathie arythmogène droite » est la cardiopathie la plus rare chez le chat dont la première description a été faite par Fox *et al.* en 2000. Les 12 chats de leur série présentaient tous une dilatation ventriculaire droite plus ou moins marquée avec, à l'examen histologique, des remaniements similaires à ceux observés chez le chien, prédominants sur le myocarde ventriculaire droit avec remplacement des cardiomyocytes par du tissu fibreux, fibro-adipeux ou adipeux. Une infiltration fibreuse a également été retrouvée au sein du myocarde ventriculaire gauche pour 10/12 chats, du septum interventriculaire et des parois atriales pour 8 et 2 chats respectivement. Tous présentaient une dilatation ventriculaire droite moyenne à importante (bien qu'il n'y ait eu pas de quantification précise de cette dilatation) et deux avaient, de plus, un élargissement modéré du ventricule gauche comme illustré par la Figure 32.

**Figure 32 : Coupe petit axe transventriculaire (voie parasternale droite) et coupe temps-mouvement transventriculaire chez un chat atteint de myocardiopathie arythmogène droite (d'après Fox *et al.*, 2000).**

LV : ventricule gauche ; RV : ventricule droit ; VS : septum interventriculaire ;. Noter l'importante dilatation ventriculaire droite sur les deux coupes.



Peu de cas sont à ce jour rapportés dans la littérature, rendant délicate la définition de critères quantitatifs et discriminants en échocardiographie. Le pronostic de la myocardiopathie arythmogène droite est sombre avec une médiane de survie d'un mois seulement pour les six chats décédés d'insuffisance cardiaque congestive de la série de 12 cas de Fox *et al.* (2000). De même, d'autres études ultérieures font état d'une survie post-diagnostic allant de 3 à 16 jours (Harvey *et al.*, 2005 ; Ciaramella *et al.*, 2009).

### **3. Conséquences de l'hyperthyroïdie sur la fonction cardiovasculaire**

#### **A. Conséquences sur la fonction myocardique**

##### ***a. Effets moléculaires des hormones thyroïdiennes sur le cardiomyocyte***

- ***Effets génomiques***

En raison de leur faible liposolubilité, les hormones thyroïdiennes passent la membrane cellulaire via diverses familles de transporteurs comme les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP), le transporteur 10 de monocarboxylate (MCT10) et surtout le transporteur 8 de monocarboxylate (MCT8) qui s'il est muté, est la cause du syndrome de Allan-Herndon-Dudley (Friesema *et al.*, 1999, 2003) Ce syndrome, uniquement décrit chez l'Homme, comprend, en plus d'autres signes, une fréquence cardiaque anormalement haute, certainement consécutive à une concentration en T4 et T3 libres anormalement hautes (Sarret *et al.*, 1993).

De nombreuses études réalisées *in vivo* chez le rat ou le cochon d'Inde ont montré que les hormones thyroïdiennes avaient une action sur l'expression du génome (Rohrer et Dillmann, 1988 ; Davis et Davis, 1993). Après avoir traversé la membrane plasmique, les hormones se retrouvent dans le cytoplasme majoritairement sous forme de T4. Elles seront converties en forme active T3 par des désiodases et captées par des récepteurs cytoplasmiques. L'ensemble va alors transloquer

dans le noyau et agir comme facteur de transcription en se fixant sur les régions promotrices des gènes hormono-dépendants (Razvi *et al.*, 2018). Le Tableau 12 présente les différents gènes codant pour des protéines myocardiques selon qu'ils soient positivement ou négativement régulés.

**Tableau 12 : Liste des gènes codant pour des protéines cardiaques positivement ou négativement régulés par la triiodothyronine (T3) (d'après Klein and Ojamaa, 2001).**

Gènes dont l'expression est augmentée	Gènes dont l'expression est diminuée
Chaîne lourde de myosine $\alpha$	Chaîne lourde de myosine $\beta$
Canaux $K^+$ voltage-dépendants	Phospholambane
SERCA2	Adénylyl cyclase type V et VI
Pompe $Na^+/K^+$ ATPasique	Récepteur nucléaire $\alpha_1$ à la T3
Récepteur $\beta_1$ -adrénergique	Transporteurs membranaires MCT8 et MCT10
Adénine nucléotide translocase	

Les différents gènes régulés permettent de comprendre les différentes actions des hormones thyroïdiennes sur le myocarde :

- L'effet inotrope positif peut s'expliquer par une hausse du ratio  $\frac{Myosine_{\alpha}}{Myosine_{\beta}}$ . En effet, il a été démontré expérimentalement chez des souris que la libération de l'ADP après un cycle ATPasique est plus rapide avec les myosines de type alpha. En sachant que la puissance correspond au produit de la force et de la vitesse, on comprend qu'avec l'augmentation du nombre de myosines alpha, la puissance globale du cardiomyocyte et donc du myocarde augmente (Walklate *et al.*, 2021).
- L'effet lusitrope positif s'explique par l'expression accrue de la pompe sarcoplasmique calcique (SERCA2) et la diminution de l'expression du phospholambane, qui a une action contraire. En effet, SERCA2 permet de ré-intérioriser au sein du réticulum le calcium intracellulaire lors de la phase de relaxation du myocarde. Une relaxation plus rapide conduira à une fréquence cardiaque plus rapide (Dillmann, 2010). La modification de l'expression des différents canaux ioniques, quant à elle, permet de coordonner les réponses biochimique et mécanique du myocarde (Klein et Ojamaa, 2001).

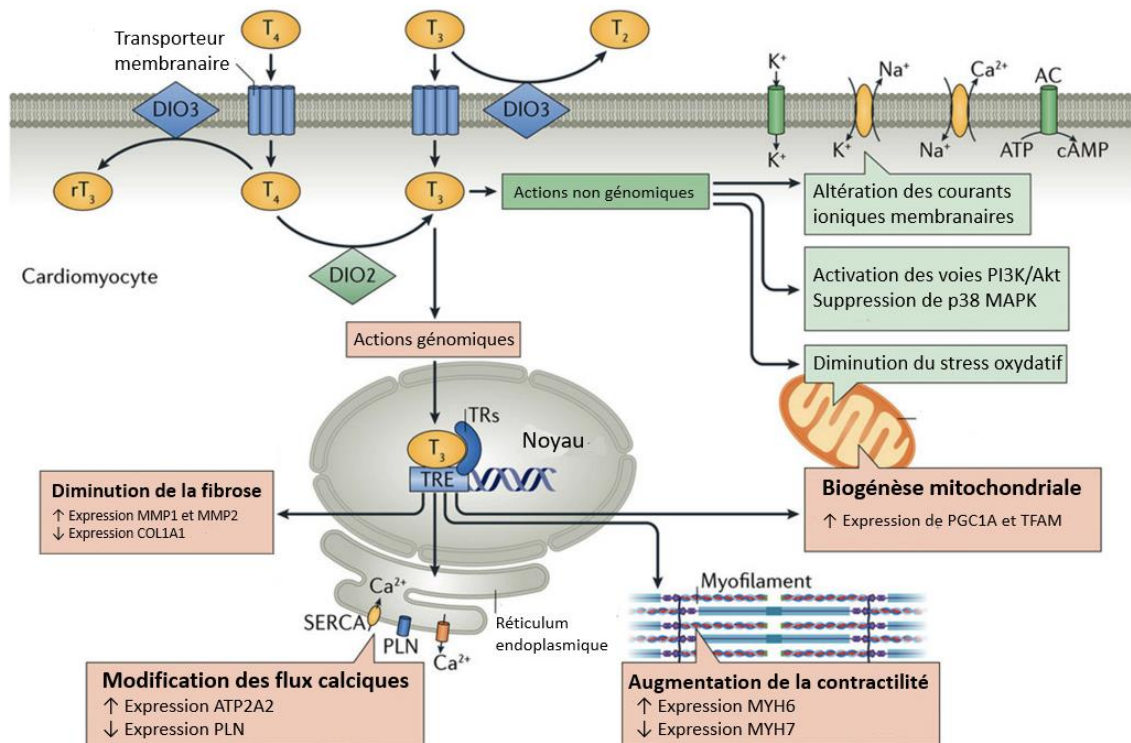
- *Effets non-génomiques*

En parallèle des effets génomiques, des effets beaucoup plus immédiats sont observables ce qui indique que leur origine n'est pas liée à une modification de l'expression génomique. Ces effets comprennent notamment une augmentation du métabolisme mitochondrial et sont permis par l'existence de récepteurs aux hormones intra-mitochondriaux (Davis *et al.*, 2016). De surcroît, via notamment des seconds messagers déjà présents dans le cytoplasme, les hormones thyroïdiennes conduisent à une activation des canaux ioniques membranaires (avec par exemple l'échangeur  $Na^+/H^+$  de type 1). Ces effets peuvent se surajouter aux effets génomiques avec une hausse de

l'expression de la pompe ATPasique Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> et une activation de celle-ci via la voie des phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) comme illustré sur la Figure 33.

**Figure 33 : Synthèse des effets génomiques et non-génomiques des hormones thyroïdiennes sur les cardiomyocytes (traduit d'après Cappola *et al.*, 2019).**

Akt : famille de sérine/thréonine kinases ; ATP : adénosine triphosphate ; ATP2A2 : transporteur calcique ATPasique sarcoplasmique ; cAMP : adénosine monophosphate cyclique ; COL1A1 : collagène de type I, alpha1 ; DIO2 : iodine désiodase type II ; DIO3 : iodine désiodase type III ; MAPK : MAP kinase ; MMP1 : métalloprotéinase de type I ; MMP2 : métalloprotéinase de type II ; MYH6 : chaîne lourde de myosine type VI ; MYH7 : chaîne lourde de myosine type VII ; PGC1A : coactivateur transcriptionnel de prolifération du peroxysoxe ; PI3K : phosphoinositide 3-kinase ; PLN : phospholambane ; TFAM : facteur de transactivation mitochondrial.



Enfin, il a été récemment montré que les hormones thyroïdiennes peuvent également moduler l'expression de différents gènes par l'intermédiaire de modifications épigénétiques et d'ARN non-codants (Forini *et al.*, 2019).

- **Sensibilisation aux catécholamines**

Chez l'Homme, plusieurs études se sont intéressées à la similitude des signes cliniques entre une hyperthyroïdie, un phéochromocytome ou un traitement par des sympathomimétiques. La forte ressemblance, couplée à l'efficacité du traitement symptomatique de l'hyperthyroïdie par un β-bloquant ont conduit à l'hypothèse que les hormones thyroïdiennes stimulaient la production de catécholamines. Cependant, de nombreuses études ont montré que, chez l'Homme, la production de catécholamines n'était pas modifiée lors d'hyperthyroïdie ou lors d'hypothyroïdie (Coulombe *et al.*, 1976). Une autre tentative d'explication de cette ressemblance des signes cliniques résidait en une augmentation, T<sub>4</sub>-médiée, de la densité et de l'affinité des récepteurs β-adrénergiques sur la surface des cellules cibles. Williams *et al.* (1977) rapportent ainsi une exposition accrue des récepteurs β-

adrénergiques sur les membranes de cardiomyocytes chez des rats hyperthyroïdiens. Cependant, (Liggett *et al.*, 1989), s'ils retrouvent bien cette densification des récepteurs  $\beta$  dans le tissu adipeux de patients supplémentés en T3, n'observent pas une sensibilisation accrue aux effets des catécholamines. L'hypothèse prédominante à l'heure actuelle est une synergie entre les voies de signalisation des hormones thyroïdiennes et des catécholamines dans diverses réponses physiologiques avec des seconds messagers communs aux 2 voies, comme cela a pu être démontré dans la réponse physiologique au froid (Tsibulnikov *et al.*, 2020).

### ***b. Remodelage structurel cardiaque***

#### **□ Actions directes des hormones thyroïdiennes**

L'augmentation de la fréquence cardiaque et de l'inotropisme lors d'un exercice physique conduisent, à terme, à une hypertrophie cardiaque initialement physiologique et compensatrice. Ce phénomène est possible grâce à des mécanorécepteurs qui détectent les forces s'exerçant sur le cardiomyocyte et les convertissent *in fine* en réactions biochimiques. Ces dernières vont aboutir à une modification de l'expression de certains gènes et à un changement structural du cardiomyocyte (Lyon *et al.*, 2015). Chez l'Homme, l'hypertrophie engendrée par l'hyperthyroïdie est le plus souvent concentrique suite à l'épaississement des parois myocardiques (due à un ajout en parallèle des sarcomères dans le cardiomyocyte) et s'accompagne d'une hausse de la contractilité et de la vitesse de relaxation (Barreto-Chaves *et al.*, 2020). Par ailleurs, l'hypertrophie induite par les hormones thyroïdiennes ne s'accompagne pas d'une fibrose car ces dernières inhibent l'expression d'un gène majoritaire codant pour le collagène de type 1 (Chen *et al.*, 2000). Cela pourrait ainsi expliquer pourquoi l'hypertrophie est réversible si l'on traite l'hyperthyroïdie médicalement ou chirurgicalement chez l'Homme (Muthukumar *et al.*, 2016).

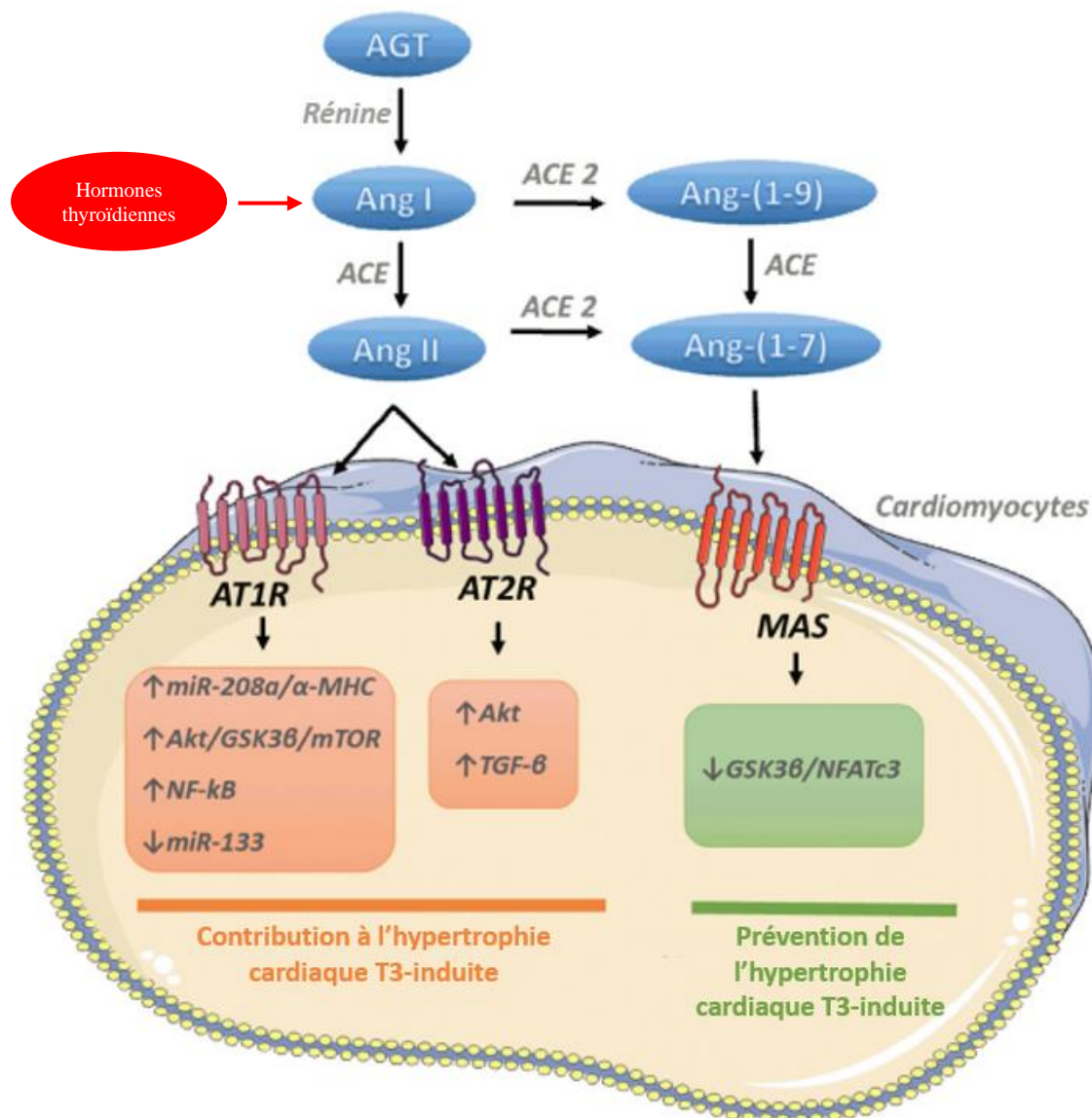
#### **□ Actions indirectes des hormones thyroïdiennes**

En parallèle de leur action directe sur l'architecture myocardique, il a été montré que les hormones thyroïdiennes stimulent la production de rénine par les cellules juxtaglomérulaires rénales de manière indépendante du système nerveux sympathique (Kobori *et al.*, 1997). De plus, il a été montré que les gènes codant pour l'angiotensinogène, l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les récepteurs à l'angiotensine sont exprimés dans les cellules cardiaques. Par conséquent, à partir de la rénine d'origine rénale, les cellules cardiaques réalisent elles-mêmes la synthèse d'angiotensine II. Cette molécule va ensuite agir localement en se fixant sur ses récepteurs spécifiques (van Kats *et al.*, 1998). La fixation sur les récepteurs entraînera l'activation de différentes voies de signalisation (notamment la voie Akt) et l'inhibition d'autres ce qui, *in fine*, pourra aboutir à une hypertrophie cardiaque (Carneiro-Ramos *et al.*, 2010 ; Takano *et al.*, 2018) ce qui est illustré sur la Figure 34.



**Figure 34 : Implication du Système-Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) dans l'hypertrophie cardiaque (modifié d'après Barreto-Chaves *et al.*, 2020).**

$\alpha$ -MHC : chaîne lourde de myosine isoforme  $\alpha$  ; ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine ; ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine de type II ; AGT : angiotensinogène ; Akt : famille de sérine/thréonine kinases ; Ang I : angiotensine I ; Ang II : angiotensine II ; Ang 1-7 : angiotensine 1,7 ; Ang 1-9 : angiotensine 1,9 ; AT1R : récepteur à l'angiotensine de type I ; AT2R : récepteur à l'angiotensine de type II ; GSK3 $\beta$  : glycogène Synthase Kinase 3 $\beta$  ; MAS : récepteur à l'angiotensine oncogène Mas ; miR-208a : microARN 208a ; miR-133 : microARN 133 ; mTOR : kinase cible de la rapamycine ; NFATc3 : facteur nucléaire des lymphocytes T activés de type 3 ; NF- $\kappa$ B : facteur de transcription  $\kappa$ B ; TGF- $\beta$  : facteur de croissance transformant type  $\beta$ .



Il a été montré que le blocage du récepteur à l'angiotensine II ou l'inhibition de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine limitaient le développement de l'hypertrophie myocardique, *in vitro* et *in vivo* au sein d'un modèle murin, ce qui souligne l'importance du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) dans l'hypertrophie en contexte d'hyperthyroïdie (Takano *et al.*, 2018).

Néanmoins, il a récemment été montré que, chez le rat, l'activation de la voie de l'angiotensine 1-7 limitait le développement de l'hypertrophie T3-induite et réduisait également les niveaux plasmatiques de l'angiotensine II (Senger *et al.*, 2018), ce qui est également illustré sur la Figure 34. L'importance de cette voie n'est pas connue chez l'Homme ou le chat hyperthyroïdiens.

En parallèle de son activité directe sur le cardiomyocyte, l'angiotensine II stimule la production d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'aldostérone a des propriétés profibrotiques sur le myocarde ce qui pourrait expliquer l'irréversibilité des lésions hypertrophiques lors de sollicitation chronique du SRAA (Lijnen et Petrov, 2000). Il a été récemment montré que, lors d'hyperthyroïdie expérimentale de 4 semaines chez le rat, les taux sanguins d'aldostérone étaient significativement plus élevés mais les implications cardiaques de cette hausse n'ont pas été étudiés (Mayyas *et al.*, 2020).

## **B. Conséquences hémodynamiques**

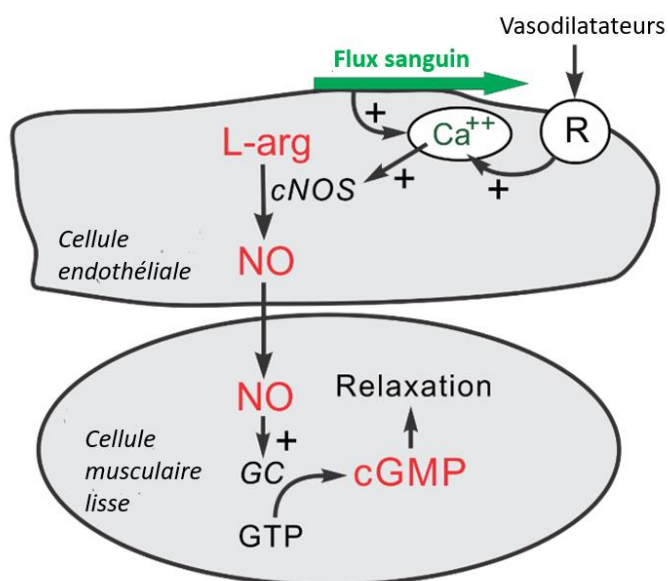
L'hyperthyroïdie est la première cause d'hypertension artérielle systémique non essentielle chez l'homme, 20 à 30% des patients hyperthyroïdiens étant hypertendus (Prisant *et al.*, 2007). Chez le chat, environ 13% des patients hyperthyroïdiens sont hypertendus au moment du diagnostic (Morrow *et al.*, 2009). De plus jusqu'à 25% des chats développeront une hypertension lors du traitement antithyroïdien (Taylor *et al.*, 2017). L'origine de l'hypertension lors d'hyperthyroïdie chez le chat est mal comprise mais est certainement, comme chez l'Homme, multifactorielle.

### **a. Modification de la résistance vasculaire périphérique**

L'un des acteurs moléculaires essentiels régissant le diamètre du capillaire et donc la résistance vasculaire est le monoxyde d'azote (NO) produit par les cellules endothéliales en réponse à une augmentation de la vitesse d'écoulement du sang. Le monoxyde d'azote diffuse ensuite librement au travers de la membrane lipidique de la cellule musculaire lisse sous-jacente (*cf.* Figure 35). Il va ensuite modifier la transcription de certains gènes grâce à des seconds messagers intracellulaires et exercer une action plus immédiate sur les canaux calciques ce qui *in fine* entraînera une relaxation musculaire et donc une augmentation du diamètre du capillaire (Bolotina *et al.*, 1994).

**Figure 35 : Schéma simplifié de la production de monoxyde d'azote en réponse à une augmentation du flux sanguin.**

cNOS : oxyde nitrique synthase ; cGMP : guanosine monophosphate synthase cyclique ; GC : guanylyl cyclase ; GTP : guanosine triphosphate ; L-arg : L-arginine ; NO : monoxyde d'azote ; R : récepteur.

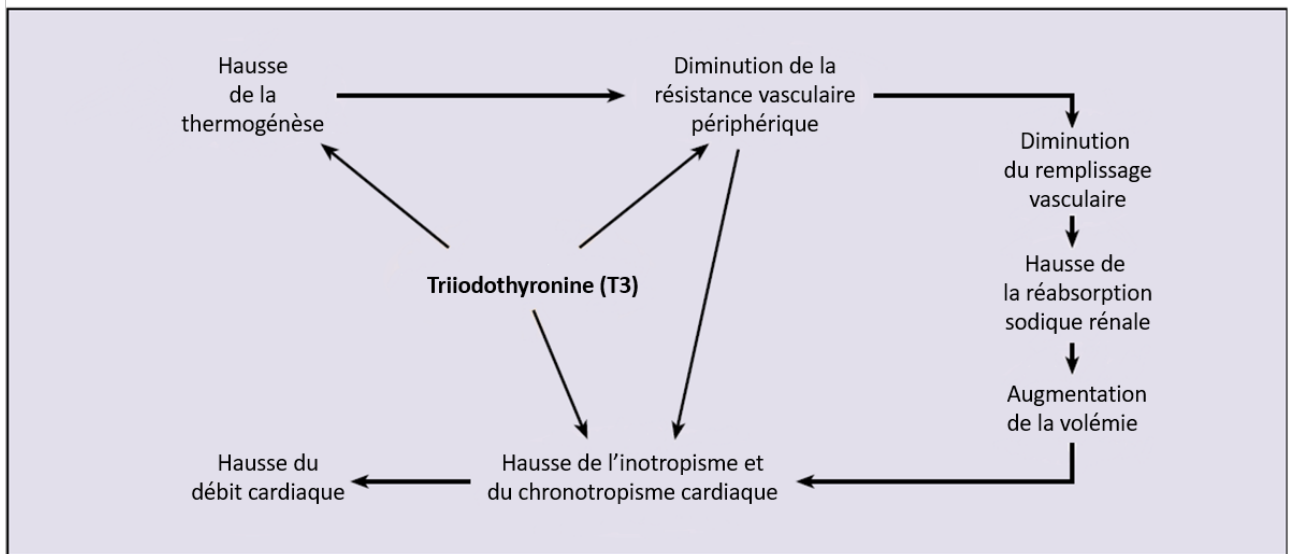


Les hormones thyroïdiennes, en plus de leurs actions génomiques, exercent leurs effets sur la production endothéliale de monoxyde d'azote mais aussi directement sur la cellule musculaire lisse. Il en résulte une vasodilatation très importante et se produisant en quelques heures après élévation de la thyroïdinémie (Barreto-Chaves *et al.*, 2011).

### **b. Modifications de la volémie**

La baisse de pression artérielle systolique systémique (PAS) dans l'artère afférente rénale consécutive à la vasodilatation induite par l'hyperthyroïdie induit une activation du système SRAA (Resnick et Laragh, 1982), en plus de l'activation directe de ce système par les hormones thyroïdiennes. L'hyperaldostérisme secondaire induit entraînera une hausse de la réabsorption rénale sodique et par conséquent une réabsorption d'eau augmentée et une hausse de la volémie. Cette augmentation de la volémie conduira à son tour à une augmentation de la précharge cardiaque et donc à un volume d'éjection systolique accru. Ce mécanisme est illustré par la Figure 36 et pourrait représenter chez l'Homme, l'une des explications à l'hypertension artérielle systémique observée lors de certains cas d'hyperthyroïdie.

**Figure 36 : Schéma expliquant une des origines possibles de l'hypertension retrouvée chez l'Homme lors d'hyperthyroïdie (traduit d'après Klein and Ojamaa, 2001).**



Chez le chat, l'étude de Williams *et al.*, 2013 a montré que les niveaux de rénine et d'aldostérone plasmatiques n'étaient pas différents entre les individus hyperthyroïdiens hypertendus et les individus hyperthyroïdiens sans hypertension artérielle. D'autres hypothèses sont donc envisagées chez le chat comme l'existence de maladie rénale chronique subclinique pouvant affecter la PAS ou des variations intratissulaires des effecteurs du SRAA.

### **C. Conséquences sur l'architecture myocardique**

Deux études se sont intéressées aux altérations échocardiographiques rencontrées lors d'hyperthyroïdie chez le chat (Bond *et al.*, 1988; Weichselbaum *et al.*, 2005). Le Tableau 13 présente une synthèse comparative des données obtenues.

**Tableau 13 : Comparaison des anomalies échocardiographiques observées chez les chats hyperthyroïdiens de deux études (adapté d'après Bond *et al.*, 1988; Weichselbaum *et al.*, 2005).**

FR : fraction de raccourcissement ; PLVGd : paroi libre du ventricule gauche en télédiastole ; PLVGs : paroi libre du ventricule gauche en télésystole ; SIVd : septum interventriculaire en télédiastole ; SIVs : septum interventriculaire en télésystole ; VGd : diamètre du ventricule gauche en télédiastole ; VGs : diamètre du ventricule gauche en télésystole.

		<b>Étude de Bond <i>et al.</i> (1988) n = 103</b>	<b>Étude de Weichselbaum <i>et al.</i> (2005) n = 91</b>
<b>Description de la population</b>	Age médian	12,9±2,3 ans	12,8±0,3 ans
	Sex-ratio	54,4% de mâles 45,6% de femelles	41,8% de mâles 58,2% de femelles
	Nombre de chats recevant un traitement cardiaque	Inconnu	26
	Nombre de chats ayant déjà reçu un traitement antihyperthyroïdien	Inconnu	28
<b>Variables échocardiographiques</b>	VGd (mm)	16,6 (11 – 24)	16,3 (6,4 – 20,9)
	SIVd (mm)	4,9 (2,1 – 7,2)	4,4 (2,7 – 7,2)
	PLVGd (mm)	5,1 (3,0 – 7,7)	4,7 (2,8 – 8,9)
	VGs (mm)	8,9 (3,6 – 20)	8,0 (4,2 – 11,3)
	SIVs (mm)	Inconnu	7,8 (4,1 – 11,4)
	PLVGs (mm)	Inconnu	7,8 (4,9 – 10,2)
	FR (%)	47,4 (10,9 – 73,3)	50,6 (34 – 66)
	Remarques	Examen réalisé sous kétamine pour tous les chats	

L'analyse du Tableau 13 doit se faire en prenant en compte plusieurs critères.

- Les deux études sont séparées de 17 ans, ce qui sous-entend une différence dans les technologies disponibles et une possible moins bonne précision des mesures dans l'étude de 1988 (il n'est ainsi pas fait de distinction entre les phases systolique et diastolique pour la mesure des parois du myocarde gauche) ;
- Au sein des deux études, une comparaison des variables échocardiographiques était entreprise avec des populations de chats sains différentes ;

- Tous les chats inclus dans l'étude de 1988 étaient sédatisés, contrairement à ceux de l'étude de 2005, d'où des différences potentielles de mesures.

Néanmoins, les valeurs acquises en mode bidimensionnel sont assez similaires. En termes de fréquences, l'étude de Bond *et al.*, 1988 relève que la principale anomalie observée chez les chats hyperthyroïdiens est une augmentation de l'épaisseur de la paroi libre du ventricule gauche, retrouvée chez près de 72% des chats, suivie d'une augmentation de l'épaisseur du septum interventriculaire chez 60% des chats. Bien qu'il n'y ait à cette époque pas de critères objectifs pour classer les différents types d'hypertrophie, la proximité de ces 2 pourcentages suppose qu'une majorité des chats hyperthyroïdiens au sein de l'étude avaient un PMCH symétrique.

L'étude de Weichselbaum *et al.* (2005) montre également que l'augmentation de l'épaisseur de la paroi libre du ventricule gauche et du septum interventriculaire sont les anomalies parmi les plus retrouvées chez les chats hyperthyroïdiens. En revanche, leur prévalence générale est extrêmement faible (respectivement 12% et 3%). Cette différence de prévalence entre les deux études peut s'expliquer de 2 façons :

- Les groupes contrôles n'étaient pas les mêmes dans les deux études ;
- L'équipe de Weichselbaum *et al.* a considéré qu'une paroi était significativement hypertrophiée uniquement si l'épaisseur pariétale mesurée était supérieure d'un millimètre à la limite supérieure de l'intervalle de référence.

Chez l'Homme, une méta-analyse récente a également montré que les épaisseurs de la paroi libre du ventricule gauche et du septum interventriculaire étaient significativement augmentées chez les patients hyperthyroïdiens, quelle que soit l'origine de l'élévation de la thyroïdémie et quelle que soit la technique d'imagerie employée (échographie 2D conventionnelle ou échocardiographie 3D) (Li *et al.*, 2021).

## **D. Effets du traitement de l'hyperthyroïdie sur les anomalies cardiovasculaires**

### **a. Réversibilité des lésions myocardiques**

Chez l'Homme, l'hyperthyroïdie est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires et ce même après retour à une euthyroïdie par thyroïdectomie ou radiothérapie (Ryödi *et al.*, 2018). De plus, la durée pendant laquelle l'hyperthyroïdie n'est pas traitée est directement corrélée au risque de survenue d'une maladie cardiovasculaire (Lillevang-Johansen *et al.*, 2019). Peu d'études se sont intéressées au suivi cardiaque des chats hyperthyroïdiens avant et après traitement même si dès 1988, Bond *et al.* ont supposé que l'hypertrophie cardiaque observée lors d'hyperthyroïdie devait être réversible après traitement antihyperthyroïdien. Weichselbaum *et al.* (2005) ont montré que les variables échocardiographiques anormalement élevées lors d'hyperthyroïdie diminuaient et redevenaient normales dans la grande majorité des cas lors de traitement par radiothérapie métabolique (Tableau 14).

**Tableau 14 : Évolution des modifications échocardiographiques avant et 6 à 8 semaines après traitement par radiothérapie métabolique chez des chats hyperthyroïdiens (adapté d'après Weichselbaum *et al.*, 2005)**

AG : diamètre atrial gauche en fin de systole ; FR : fraction de raccourcissement ; PLVGd : paroi libre du ventricule gauche en télédiastole ; PLVGs : paroi libre du ventricule gauche en télésystole ; SIVd : septum interventriculaire en télédiastole ; SIVs : septum interventriculaire en télésystole ; VGd : diamètre du ventricule gauche en télédiastole ; VGs : diamètre du ventricule gauche en télésystole.

	Avant traitement		Après traitement	
	Nombre de valeurs supérieures à l'intervalle de référence	Nombre de valeurs ayant diminué	Nombre de valeurs devenues normales	
<b>SIVd</b>	3	3/3	1/3	
<b>SIVs</b>	8	8/8	6/8	
<b>VGd</b>	6	5/6	3/6	
<b>VGs</b>	9	6/9	4/9	
<b>PLVGd</b>	11	11/11	11/11	
<b>PLVGs</b>	9	9/9	9/9	
<b>AG</b>	7	6/7	5/7	
<b>FR</b>	0	0/0	0/0	

Il semble ainsi qu'à partir de 3 mois post-injection d'iode radioactif, les éventuelles lésions myocardiques liées à l'hyperthyroïdie régressent et peuvent disparaître totalement s'il n'y a pas de cardiopathie primitive sous-jacente (ce qui reste malgré tout une possibilité compte-tenu de l'âge avancé des chats au moment du diagnostic de l'hyperthyroïdie). Un autre argument en faveur de cette réversibilité des lésions est la diminution de la concentration plasmatique des marqueurs lésionnels cardiaques lors du traitement de l'hyperthyroïdie. La concentration sérique en troponine I est ainsi significativement augmentée chez les chats hyperthyroïdiens et régresse après traitement à l'iode radioactif (Connolly *et al.*, 2005). De même, la concentration en NT-proBNP est plus importante chez les chats hyperthyroïdiens et régresse après traitement à l'iode radioactif (Sangster *et al.*, 2014a). En revanche, ces deux biomarqueurs cardiaques ne diffèrent pas significativement entre des chats hyperthyroïdiens ayant un phénotype hypertrophique et les chats euthyroïdiens atteints de MCH. Enfin, une dernière étude a montré que la baisse de la concentration sérique en NT-proBNP était également observée chez des chats hyperthyroïdiens traités par médication antihyperthyroïdienne ou chirurgicalement (Menaut *et al.*, 2012).

#### ***b. Expression d'une maladie rénale chronique sous-jacente***

L'hyperthyroïdie et la maladie rénale chronique sont toutes deux fréquentes chez le chat âgé et peuvent, par conséquent, coexister chez un même animal. Néanmoins, l'hyperthyroïdie s'accompagne d'une augmentation du débit de filtration glomérulaire et d'une diminution de la

masse musculaire, d'où une possible baisse de la créatinémie, limitant ainsi l'interprétation optimale de la fonction rénale avec les tests biochimiques et urinaires standards.

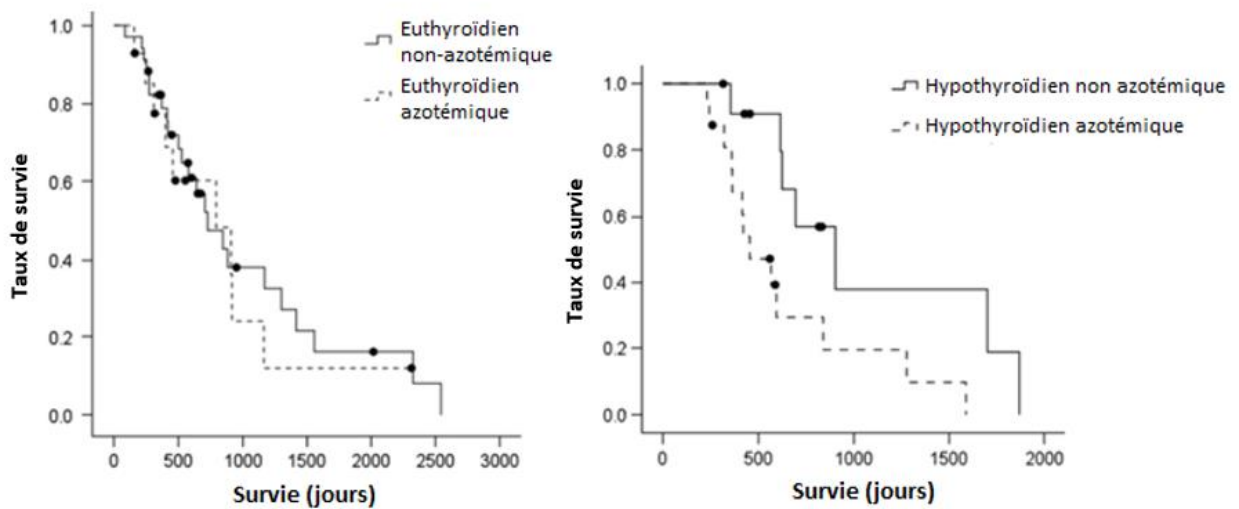
Lors du retour à l'euthyroïdie suite à un traitement efficace, le débit de filtration glomérulaire diminue et peut ainsi « démasquer » la maladie rénale sous-jacente. Selon les études, environ 10% des chats hyperthyroïdiens sont azotémiques lors du diagnostic et entre 15% et 60% le deviennent dans les mois suivant le traitement (Buresova *et al.*, 2019). Il existe par conséquent un dilemme pour le clinicien qui est de savoir quand traiter une hyperthyroïdie car cette dernière peut antagoniser les conséquences d'une maladie rénale chronique sur le débit de filtration glomérulaire. De nombreuses études ont donc cherché des marqueurs permettant d'anticiper l'apparition d'une maladie rénale post-traitement, mais aucune n'a réussi à trouver un marqueur fiable (Williams *et al.*, 2014 et 2017). Seule une créatinémie importante au moment du diagnostic de l'hyperthyroïdie préfigure le développement d'une azotémie marquée post-traitement (Williams *et al.*, 2010b).

Néanmoins, une étude a montré que l'apparition d'une azotémie modérée (stades IRIS II et III) après traitement antithyroïdien n'affectait pas les médianes de survie ce qui implique que les chats légèrement azotémiques sont également des candidats potentiels à un traitement définitif de l'hyperthyroïdie (Daminet *et al.*, 2014). En revanche, une hypothyroïdie iatrogène impacte négativement la survie (Figure 37), certainement à cause de la diminution accrue du débit de filtration glomérulaire, ce qui légitime une complémentation en lévothyroxine pour rétablir un état euthyroïdien chez ces chats (Williams *et al.*, 2010 ; Figure 37).



**Figure 37 : Courbes de Kaplan-Meier illustrant la survie des chats traités contre l'hyperthyroïdie en fonction du statut rénal (azotémie ou non) et de la thyroïdémie post-traitement (traduit d'après Williams *et al.*, 2010).**

La courbe de gauche présente les taux de survie de chats hyperthyroïdiens devenus euthyroïdiens suite à un traitement de 6 mois selon qu'ils aient développé une azotémie ou non. Il n'y a pas de différence significative ( $p = 0.532$ ) entre les médianes de survie des chats devenus euthyroïdiens non azotémiques (794 jours [401 ; 907]) et ceux devenus euthyroïdiens et azotémiques (728 jours [420 ; 1416]). La courbe de droite présente les taux de survie de chats hyperthyroïdiens devenus hypothyroïdiens suite à un traitement de 6 mois selon s'ils ont développé une azotémie ou non. Les chats hypothyroïdiens et azotémiques ont une médiane de survie (456 jours [362 ; 841]) qui est significativement inférieure ( $p = 0.018$ ) à celle des chats hypothyroïdiens non azotémiques (625 jours [905 ; 1701]).







# Deuxième partie : étude rétrospective des anomalies échocardiographiques associées à l'hyperthyroïdie féline

---

## 1. Introduction

L'apparition de myocardopathies secondaires à l'hyperthyroïdie féline est suspecté dès 1984 par Liu *et al.* qui montrent qu'une majorité de chats au sein de leur population (20/23 chats, 87%) présente une hypertrophie ventriculaire gauche diffuse (i.e. affectant à la fois la paroi libre du ventricule gauche et le septum interventriculaire). D'autres études ont confirmé par la suite que l'hypertrophie ventriculaire gauche était fréquente lors d'hyperthyroïdie féline et qu'elle était généralement réversible plusieurs mois après la mise en place d'un traitement antithyroïdien oral ou un traitement par l'iode radioactif (Bond *et al.*, 1988 ; Weichselbaum *et al.*, 2005). Outre le PMCH, le PMCR a été suggéré comme étant associé à l'hyperthyroïdie féline par le groupe consensus de l'ACVIM sur les myocardopathies félines (Luis Fuentes *et al.*, 2020). Cependant, à la connaissance des auteurs, aucune étude n'a, à ce jour, investigué cette hypothèse.

Les objectifs de cette étude rétrospective furent donc : (1) de décrire les phénotypes de myocardopathie associés avec l'hyperthyroïdie féline, (2) de comparer les paramètres échocardiographiques des chats hyperthyroïdiens présentant un PMCH et un PMCR avec ceux d'une population de chats non hyperthyroïdiens contemporains, appariés sur l'âge et le poids, respectivement atteints de MCH primitive et MCR primitive, et (3) d'analyser l'évolution des phénotypes de myocardopathie associés à l'hyperthyroïdie féline après la mise en place d'un traitement antithyroïdien au cours du temps.

## 2. Matériels et méthodes

### A. Population de l'étude

#### a. Population initiale

La population source de l'étude était composée de chats appartenant à des clients du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (CHUVA) ou à des étudiants de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA), diagnostiqués hyperthyroïdiens ou suivis pour une hyperthyroïdie au service de médecine de l'ENVA et pour lesquels un examen écho-Doppler a été réalisé au sein de l'UCA entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2022. Ces chats devaient avoir un dossier médical complet comprenant les données épidémiologiques (âge, sexe, statut stérilisé ou non, poids, race, mode de vie, alimentation), cliniques et paracliniques pour être inclus dans l'étude. Ces données ont été relues et analysées de manière rétrospective à partir d'une base de données informatiques. Le moment du diagnostic de l'hyperthyroïdie était connu pour chaque chat et la date de l'examen écho-

Doppler par rapport au diagnostic était systématiquement précisée. La présence de maladies concomitantes, la date et le type de traitement (médicamenteux ou iode radioactif) reçu par l'animal au moment du diagnostic ou lors du suivi étaient également renseignés. La valeur de la PAS, lorsque disponible, était également notée.

#### ***b. Critères d'inclusion de la population totale des chats de l'étude***

Les chats qui ne présentaient pas un dossier médical complet (date de l'examen échocardiographique inconnue, valeur de la thyroxinémie totale ou libre non disponible, par exemple) ont été exclus de l'étude. Si le traitement antithyroïdien avait été instauré longtemps avant l'échocardiographie, celui-ci aurait été susceptible d'influencer le phénotype de myocardiopathie initialement associé à l'hyperthyroïdie. D'autre part, si l'intervalle de temps entre la mesure de thyroxinémie diagnostique et l'échocardiographie était trop important, les anomalies échographiques observées n'auraient pas été obligatoirement celles associées avec l'hyperthyroïdie au moment du diagnostic.

D'après les rares résultats disponibles dans la littérature vétérinaire, il est suspecté que les premières améliorations visibles des anomalies écho-Doppler associées à l'hyperthyroïdie féline ou l'hypothyroïdie canine, apparaissent à partir de 2 à 3 mois après la mise en place du traitement thyroïdien spécifique (Guglielmini *et al.*, 2019 ; Sangster *et al.*, 2014 ; Weichselbaum *et al.*, 2005).

Ainsi, les chats étaient finalement inclus dans l'étude si le diagnostic de l'hyperthyroïdie était établi moins de 3 mois avant ou après l'examen écho-Doppler initial.

#### ***c. Critères d'inclusion de la population de chats atteints de myocardiopathie hypertrophique primitive***

Dans le but d'analyser les caractéristiques échocardiographiques spécifiques du PMCH associé à l'hyperthyroïdie, un groupe de chats atteints de MCH primitive, contemporain des chats hyperthyroïdiens inclus dans l'étude, a été constitué. Ces chats atteints de MCH primitive devaient être âgés de 9 ans ou plus, de poids < 6 kg, indemnes de maladies intercurrentes avec une valeur de T4 et de PAS normale, l'hypertrophie ventriculaire gauche ayant été confirmée par échocardiographie selon les critères définis ci-dessus. Les mesures de T4 et de PAS devaient être réalisées dans un délai de 3 mois maximum avant ou après l'examen écho-Doppler diagnostique.

#### ***d. Critères d'inclusion de la population des chats du groupe suivi***

L'effet du traitement antithyroïdien sur les paramètres échocardiographiques et sur l'évolution des phénotypes de myocardiopathie au cours du temps a été évalué. Pour cela, les chats avec un deuxième examen échocardiographique réalisé plus de 3 mois après l'initiation du traitement et donc du diagnostic, et plus de 3 mois après la première échocardiographie étaient inclus dans le groupe suivi. Ces chats devaient avoir une mesure de contrôle de T4 réalisée de manière concomitante. Les examens clinique et écho-Doppler de suivi devaient respecter les mêmes conditions que celles citées précédemment.

### **e. Critères d'inclusion de la population de chats atteints de MCR primitive**

Le groupe de chats atteints de MCR primitive a été constitué à partir de la population issue de l'étude de Chetboul *et al.*, (2019), d'une manière similaire à la population de chats atteints de MCH primitive. Seuls les chats pesant moins de 6kg, ayant plus de 9 ans et ayant un dosage de la thyroïdémie normal ont été retenus.

## **B. Réalisation des examens complémentaires**

### **a. Mesure de la thyroïdémie totale ou libre par dialyse à l'équilibre**

En présence de signes cliniques évocateurs d'hyperthyroïdie, la fonction thyroïdienne a été investiguée par un dosage de la thyroïdémie totale (T4) au sein du laboratoire de biochimie de l'ENVA (dosage par la méthode immuno-enzymatique ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) avec l'automate CatalystOne, IDEXX ou au sein d'un laboratoire partenaire privé. Le diagnostic de l'hyperthyroïdie était établi en présence d'au moins un signe clinique évocateur, pour une valeur de T4 supérieure ou égale à 50 nmol/L (laboratoire de biochimie de l'ENVA) ou à la valeur maximale de l'intervalle de référence (laboratoire privé), comme recommandé chez le chat (Scott-Moncrieff, 2015). Lorsque le dosage de T4 était douteux en présence de signes cliniques évocateurs d'hyperthyroïdie, c'est à dire avec une valeur de T4 dans les valeurs hautes de l'intervalle de référence ou en cas de maladie intercurrente, un nouveau dosage de T4 ou de T4 libre après dialyse à l'équilibre pouvait être réalisé 2 à 4 semaines après le premier dosage, comme recommandé chez le chat (Scott-Moncrieff, 2015). Une valeur de T4 dans la moitié supérieure de l'intervalle de référence associée à une valeur de T4 libre augmentée, dans un contexte clinique évocateur, était en faveur d'un diagnostic d'hyperthyroïdie. Lorsqu'un chat était inclus dans l'étude avec une valeur de T4 normale et une valeur de T4 libre augmentée, sa valeur de thyroïdémie totale n'était pas incluse dans les études statistiques.

### **b. Mesure de la pression artérielle systémique**

Lorsque disponible et réalisée lors de la consultation diagnostique, la PAS était rapportée. Elle était mesurée par méthode Doppler à la queue (811-BL, Parks Medical Electronics, Inc, Aloha, Oregon, USA), par un manipulateur entraîné, selon les recommandations proposées par le consensus de l'ACVIM concernant le diagnostic et la prise en charge de l'hypertension artérielle chez le chat et le chien (Acierno *et al.*, 2018) Au moins cinq mesures de PAS étaient réalisées et la moyenne calculée, après exclusion des deux valeurs extrêmes. Un chat était considéré comme hypertendu lorsque la valeur de PAS était > 160 mmHg et que l'animal était calme au moment de la mesure. Lorsque le chat était trop stressé et la mesure peu fiable (grande variabilité des mesures successives), sa valeur moyenne n'était pas comptabilisée dans les études statistiques.

### **c. Examen écho-Doppler**

L'examen écho-Doppler était réalisé chez des chats vigiles, délicatement maintenus en position debout, comme recommandé (Luis Fuentes *et al.*, (2020). Les examens échocardiographiques étaient réalisés par des opérateurs entraînés en cardiologie vétérinaire (Diplômés ECVIM-CA (Cardiology), résidents ECVIM-CA (Cardiology) supervisés, cliniciens spécialistes titulaires du DESV de médecine interne (option cardiologie) ou cliniciens ayant au

moins 5 ans d'expérience exclusive en cardiologie) avec l'utilisation de différents échographes (Vingmed System 5, Vivid 5, Vivid 7, Vivid E9, Vivid E95 ; General Electric Medical System, Waukesha, Wisconsin, USA).

- *Examen échocardiographique et Doppler*

Les paramètres échocardiographiques issus du mode TM ont été mesurés sur trois cycles cardiaques successifs puis moyennés, comme recommandé chez le chat (Chetboul *et al.*, 2003a ; Luis Fuentes *et al.*, 2020). Les diamètres ventriculaires gauches télédiastolique (VGd) et télésystolique (VGs), les épaisseurs télédiastolique et télésystolique du septum interventriculaire (respectivement SIVd et SIVs), les épaisseurs télédiastolique et télésystolique de la paroi libre du ventricule gauche (respectivement PLVGd et PLVGs), le diamètre du ventricule droit en télédiastole (VDd), la paroi du ventricule droit en télésystole (PVDs) ont été mesurés sur la coupe TM transventriculaire, réalisée à partir de la coupe petit axe transventriculaire obtenue par voie parasternale droite. La FR du ventricule gauche était ensuite calculée. Le septum interventriculaire en région sous-aortique (SIV<sub>ssAo</sub>) a été mesuré en mode 2D en télédiastole sur la coupe grand axe 5 cavités obtenue par voie parasternale droite, à la hauteur de la jonction cordages-feuillets mitraux comme décrit par Chetboul *et al.*, 2012, afin de rechercher une forme focale sous-aortique de phénotype hypertrophique. La géométrie et la taille des muscles papillaires ont été évaluées de manière qualitative à partir de la coupe petit axe transventriculaire par voie parasternale droite.

Pour chaque chat, les paramètres échocardiographiques issus du mode TM ont été comparés aux intervalles de prédiction à 95% établis selon le poids à partir d'une très grande population de chats sains (Hägström *et al.*, 2016). Les diamètres de l'AG et de l'aorte (Ao) ont été mesurés en télédiastole sur la coupe petit axe transaortique obtenue par voie parasternale droite au niveau de la visualisation des cuspidés aortiques, comme décrit et validé chez le chat (Chetboul *et al.*, 2003a et 2019). Le rapport atrium gauche sur aorte (AG/Ao) a alors été calculé, et la dilatation atriale gauche a été définie pour un rapport AG/Ao supérieur ou égal à 1,2 (valeur seuil obtenue à partir d'une population de 100 chats sains recrutés de manière prospective dans l'étude de Chetboul *et al.*, 2006). Lorsque disponible, le diamètre latéro-médial maximal et le volume de l'AG (méthode Simpson modifiée) ont été calculés à partir de la coupe grand axe 4 cavités obtenue par voie parasternale droite en télésystole, sur l'image précédent l'ouverture de la valve mitrale (Schober *et al.*, 2014 ; Schober et Chetboul, 2015 ; Rauch *et al.*, 2020).

La présence d'un contraste échographique spontané ou de thrombus dans l'AG étaient recherchés, et lors de dilatation atriale gauche, une inspection échographique minutieuse de l'auricule gauche était effectuée, comme recommandé chez le chat (Schober et Maerz, 2006 ; Luis Fuentes *et al.*, 2020). Le diamètre de l'atrium droit télédiastolique a été mesuré au niveau de l'anneau tricuspide sur la coupe grand axe 4 cavités par voie parasternale droite (hAD ; Chetboul *et al.*, 2019), et comparé au diamètre de l'atrium gauche (hAG) mesuré sur la même image échographique au niveau de l'anneau mitral, comme décrit chez le chien par l'Unité de Cardiologie d'Alfort (Serres *et al.*, 2009). L'atrium droit était considéré comme dilaté si  $hAD > 15$  mm (Chetboul *et al.*, 2019) ou si  $hAD/hAG > 1,2$  lorsque l'atrium gauche était normal (données non

publiées issues d'une population de 120 chats adultes en apparence bonne santé examinés à l'Unité de Cardiologie d'Alfort).

- *Examen Doppler conventionnel*

Les modes Doppler spectraux (pulsé et continu) ont été utilisés pour mesurer la vitesse des flux sanguins. La vitesse diastolique maximale des ondes E et A mitrales a été déterminée en utilisant le mode Doppler pulsé sur la coupe apicale 4 cavités obtenue par voie parasternale gauche et le ratio E/A a été calculé. Le mode Doppler continu a été utilisé pour mesurer la vitesse maximale du flux transpulmonaire et du flux transaortique respectivement sur la coupe petit axe transaortique obtenue par voie parasternale droite et la coupe apicale 5 cavités obtenue par voie parasternale gauche. La présence d'une obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche (ODCCVG) était systématiquement recherchée. L'ODCCVG a été définie par un flux systolique transaortique turbulent, de vitesse maximale mesurée en mode Doppler continu  $> 2$  m/s (Chetboul *et al.*, 2006). Un mouvement systolique antérieur de la valve mitrale, participant à l'ODCCVG, était recherché sur la coupe TM transmitrale ainsi que sur la coupe grand axe 5 cavités obtenue par voie parasternale droite et/ou la coupe apicale 5 cavités obtenue par voie parasternale gauche (Chetboul *et al.*, 2006 ; Schober et Todd, 2010). Le mode Doppler couleur a été utilisé pour identifier la présence d'un reflux mitral, typiquement excentré lors de mouvement systolique antérieur de la valve mitrale. Enfin, les modes Doppler couleur et spectraux ont été utilisés pour systématiquement exclure la présence de shunts et de lésions sténotiques autres que celles à l'origine d'une ODCCVG.

### **C. Mesures échocardiographiques et classification des phénotypes**

L'acquisition des données échocardiographiques a été réalisée par, ou sous la supervision d'un clinicien diplômé du collège européen de Cardiologie vétérinaire (ECVIM-CA Cardiology) ou d'un Diplôme d'Études Spécialisées Vétérinaires (DESV) option Cardiologie. Comme recommandé par le panel d'experts du groupe consensus de l'ACVIM sur les myocardiopathies félines, le terme phénotype a été utilisé pour caractériser les anomalies de structure et de fonction myocardiques (Luis Fuentes *et al.*, 2020). Selon les critères proposés dans ce consensus, celles-ci ont été réparties selon quatre phénotypes : PMCH, PMCR, PMCD, phénotype « myocardiopathie arythmogène droite » et PMCNS.

Le PMCH était défini par une augmentation focale ou généralisée de l'épaisseur des parois myocardiques du ventricule gauche, sans dilatation de la cavité ventriculaire gauche (Luis Fuentes *et al.*, 2020). Pour analyser les épaisseurs myocardiques et les diamètres du ventricule gauche, chaque variable issue du mode TM était comparée aux intervalles de prédiction à 95% établis selon le poids à partir d'une très grande population de chats sains (Häggström *et al.*, 2016). Le SIV-SAO était considéré comme hypertrophié si son épaisseur était supérieure ou égale à 6,0 mm (Chetboul *et al.*, 2006 ; Luis Fuentes *et al.*, 2020). L'hypertrophie ventriculaire gauche était considérée comme symétrique si le rapport SIVd/PLVGd était compris entre 0,7 et 1,3 (Chetboul *et al.*, 2003b).

Le PMCR était défini par un flux Doppler transmitral avec un profil restrictif (rapport E/A mitral  $> 2$ ) associé à une dilatation atriale gauche ou une dilatation biatriale, avec un ventricule gauche normal à sub-normal (Chetboul *et al.*, 2019 ; Luis Fuentes *et al.*, 2020). La tachycardie



sinusale étant fréquente chez le chat en consultation, les chats avec une fusion partielle ou totale des ondes E et A mitrales pouvaient tout de même être inclus dans le groupe PMCR s'ils avaient une dilatation atriale gauche ou biatriale, associée avec des paramètres TM et 2D du ventricule gauche parfaitement normaux, afin d'éviter toute confusion avec un PMCH ou un PMCD (Chetboul *et al.*, 2019 ; Luis Fuentes *et al.*, 2020).

Le PMCD était défini par une dilatation ventriculaire gauche télésystolique, associé à une diminution de la fraction de raccourcissement ( $FR \leq 28\%$ ) avec ou sans dilatation ventriculaire gauche télédiastolique et dilatation atriale (Häggström *et al.*, 2016 ; Luis Fuentes *et al.*, 2020 ; Karp *et al.*, 2022). Le phénotype « myocardiopathie arythmogène droite » était caractérisé par une dilatation atriale droite et ventriculaire droite, avec dysfonction systolique et amincissement de la paroi ventriculaire droite (diminution de PVDs), avec ou sans arythmies ou insuffisance cardiaque congestive droite (Fox *et al.*, 2000 ; Harvey *et al.*, 2005 ; Ciaramella *et al.*, 2009). Enfin, un phénotype ne remplissant pas les critères des phénotypes précédemment décrits, était appelé PMCNS, comme recommandé (Luis Fuentes *et al.*, 2020).

Tous les examens écho-Doppler pour lesquelles les valeurs mesurées et le diagnostic établi semblaient incohérents ou douteux ont été réévalués et les mesures refaites par un spécialiste européen en cardiologie vétérinaire. Cette réévaluation a également été systématiquement réalisée pour tous les examens écho-Doppler ayant conduit au diagnostic de phénotypes autres que le PMCH.

#### **D. Analyse statistique**

La comparaison des variables épidémiologiques, cliniques et échocardiographiques entre les groupes a été réalisée par un test du Chi-square ou un test exact de Fischer pour les variables qualitatives (en fonction du nombre d'individus), et par un test de Mann-Whitney pour les variables continues. Concernant les chats du groupe suivi, les valeurs des variables échocardiographiques avant la mise en place du traitement ont été comparées aux mêmes variables des mêmes chats au moment du suivi en utilisant un test d'association de Wilcoxon. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.

Le recueil des informations de chaque chat a été réalisé avec le logiciel Excel et l'analyse des données a été faite de manière conjointe entre ce dernier et le logiciel GraphPad Prism. Les données quantitatives (âge, poids...) sont présentées sous la forme de médiane avec un écart interquartile associé sous la forme [1<sup>er</sup> quartile-3<sup>ème</sup> quartile]. Les données qualitatives sont présentées sous forme de proportions et de pourcentages.

Les variables quantitatives ont été testées sur leur potentielle distribution selon une loi normale ou non grâce à un test de Shapiro-Wilk. En fonction du résultat, les données ont ensuite été comparées avec un t-test ou un test de Mann-Whitney (selon si elles suivaient respectivement une loi normale ou non). La comparaison entre des variables qualitatives a été réalisée par le test du Chi-square ou un test exact de Fischer selon les situations.

La corrélation entre la valeur de T4 et les variables échocardiographiques a été analysée par une analyse de corrélation de Pearson.

L'étude de l'évolution des lésions échocardiographiques a été réalisée en utilisant des tests tenant compte de l'appariement des valeurs avant et après traitement pour chacun des chats : t-test apparié ou test de Wilcoxon (selon si les variables suivaient ou non une loi normale).

Les variables quantitatives épidémiologiques et échocardiographiques sont présentées sous forme de box-plot avec visualisation des valeurs minimales et maximales, de la médiane et de l'écart interquartile.

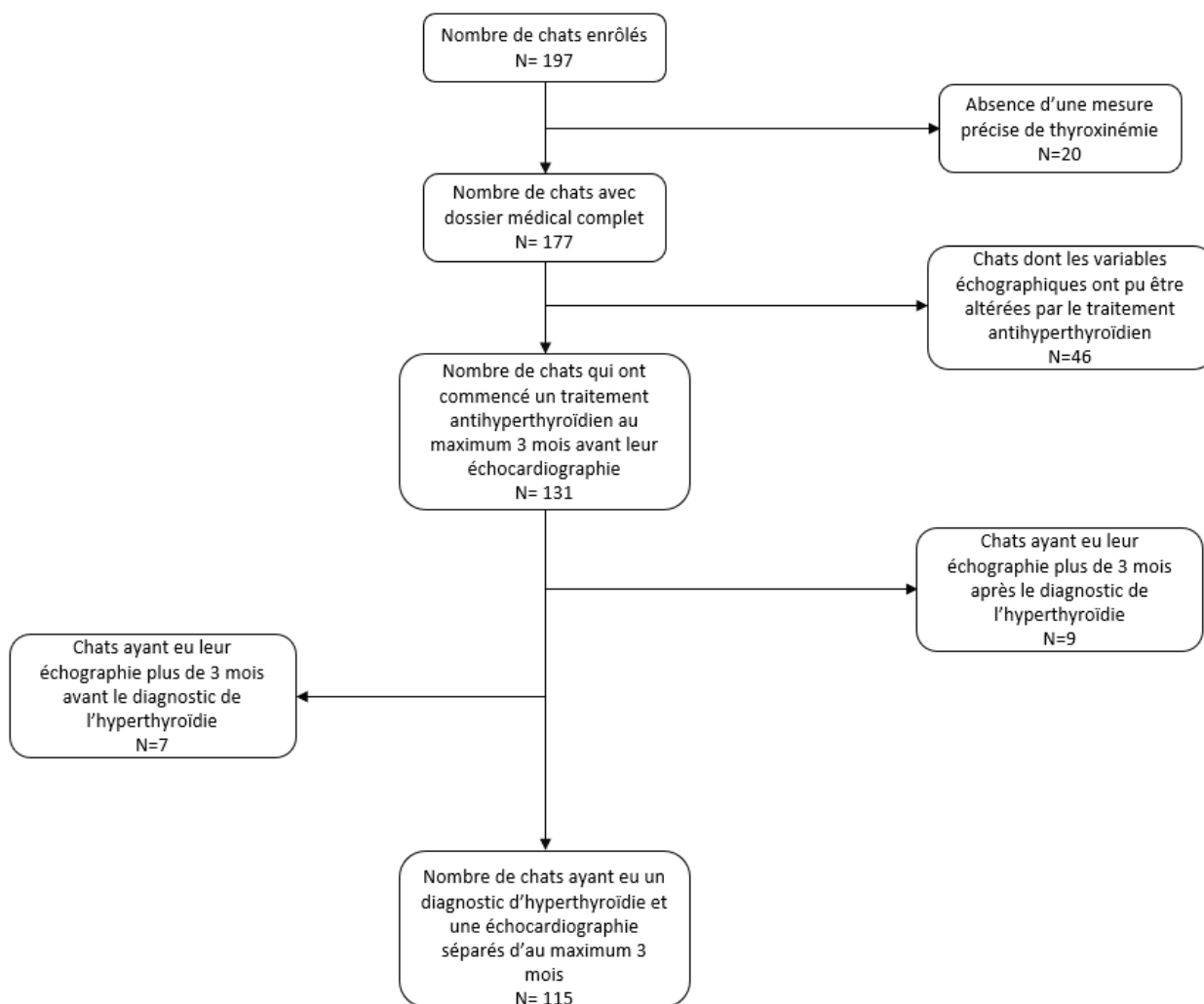
### 3. Résultats

#### A. Description générale de la population étudiée

##### a. Répartition des phénotypes échocardiographiques

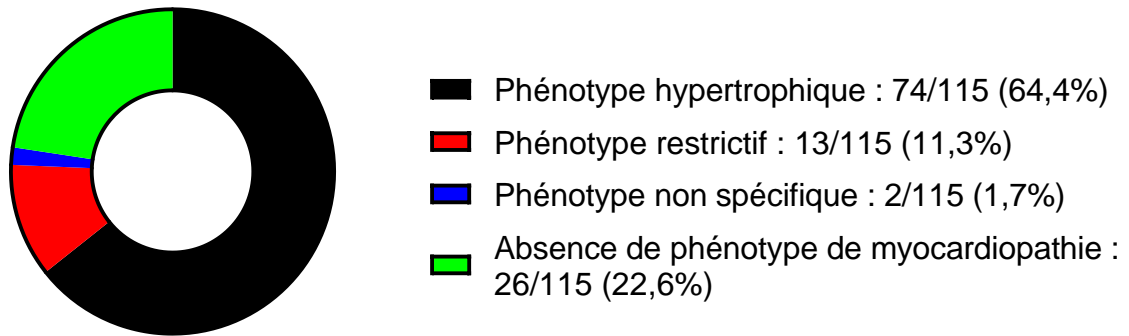
Au total 115 chats furent inclus dans l'étude. L'ensemble des chats exclus de l'étude et les différentes raisons d'exclusion sont résumés dans la Figure 38.

**Figure 38 : Critères d'inclusion utilisés pour constituer la population d'étude visant à caractériser les anomalies myocardiques associées à l'hyperthyroïdie chez le chat.**



Une myocardiopathie a été diagnostiquée chez 89 des 115 chats de l'étude (77%) réparties comme suit : 74/89 (83,1%) avec un PMCH, 13/89 (14,6%) avec un PMCR et 2/89 (2,3%) avec un PMNS (Figure 39). Aucun PMCD et aucun phénotype « myocardiopathie arythmogène droite » n'a été diagnostiqué.

**Figure 39 : Répartition des phénotypes de myocardiopathie diagnostiqués par examen échocardiographique au sein de la population d'étude (n = 115 chats hyperthyroïdiens).**

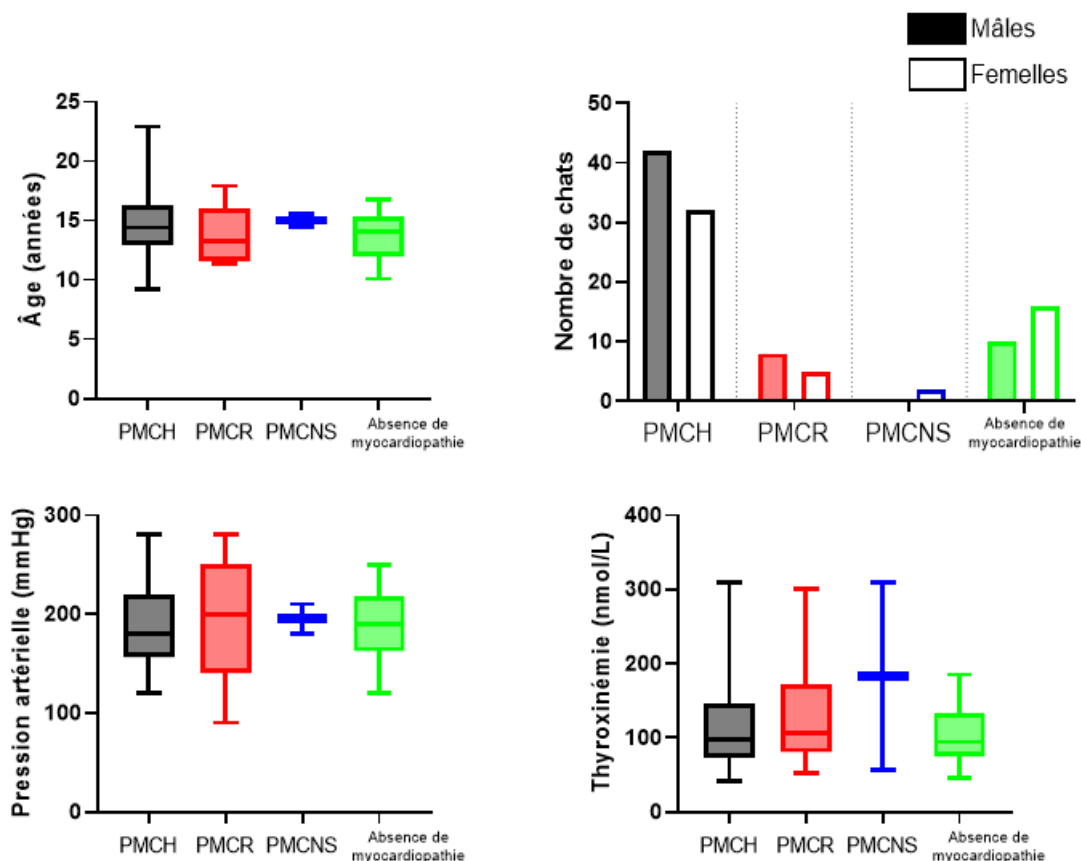


#### ***b. Variables non cardiaques***

La population des chats de l'étude (115 chats) était composée de 59 mâles (51,3%) et 56 femelles (48,7%). L'âge médian [écart interquartile] au moment de l'échocardiographie initiale était de 14,2 ans [12,5-15,8], le poids médian de 3,8 kg [3,0-4,8], la PAS de 185 mmHg [160-220] et la thyroxinémie totale de 97,2 nmol/L [70,8-137,8]. Les variables épidémiologiques ont été comparées entre les différentes sous-populations phénotypiques et les résultats sont présentés à la Figure 40. Aucune différence significative concernant l'âge, le sex-ratio, la PAS ou la thyroxinémie n'a été mise en évidence entre les différentes sous-populations.

**Figure 40 : Comparaisons du sexe (mâle/femelle), de l'âge, de la pression artérielle systémique et de la thyroxinémie au moment du diagnostic des chats de l'étude (n = 115 chats hyperthyroïdiens) selon le phénotype de myocardopathie.**

Noir : phénotype « myocardopathie hypertrophique » (PMCH) ; Rouge : phénotype « myocardopathie restrictive » (PMCR) ; Bleu : phénotype « myocardopathie non spécifique » (PMCNS) ; Vert : absence de myocardopathie. Aucune différence significative d'âge ( $p = 0,39$ ), de sex-ratio ( $p = 0,16$ ), de thyroxinémie ( $p = 0,23$ ) ou de pression artérielle ( $p = 0,96$ ) n'a été observée entre les différents groupes.

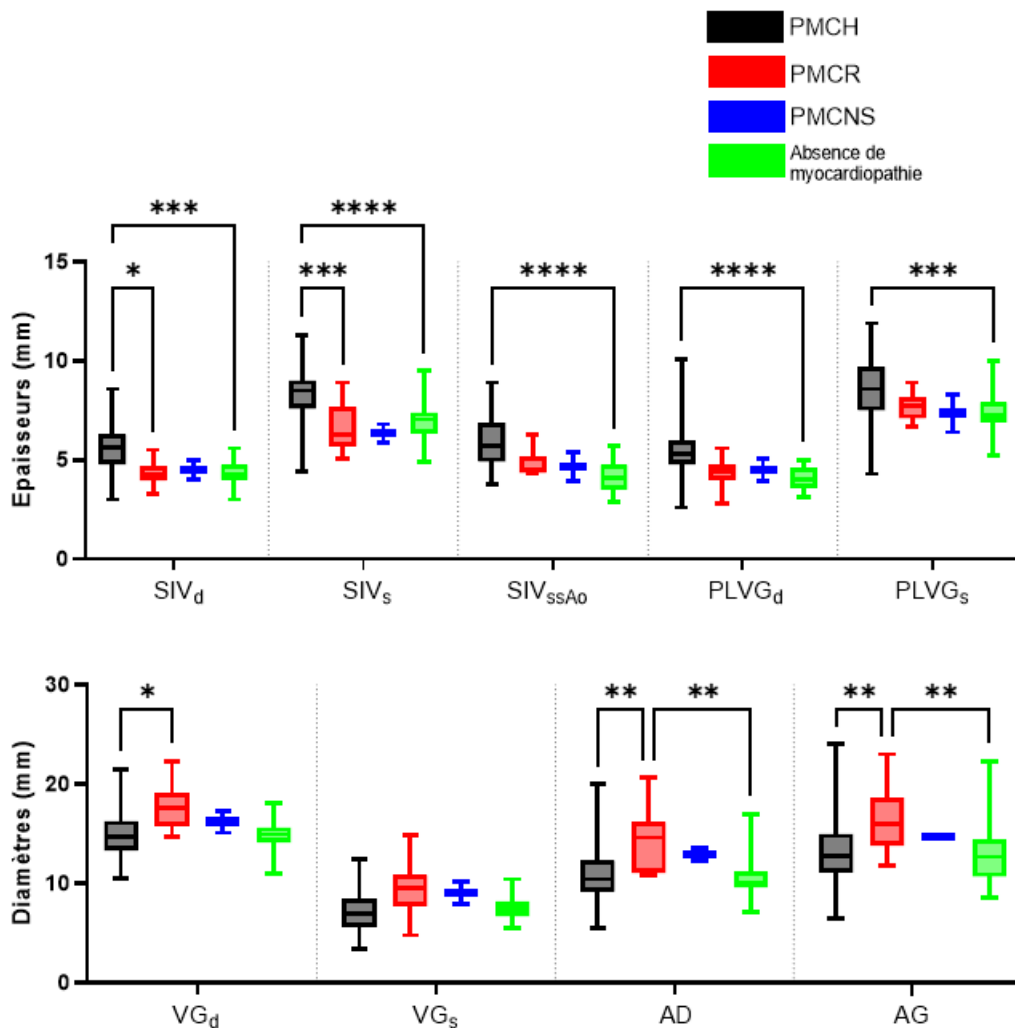


### ***c. Comparaison des variables échocardiographiques selon le phénotype de myocardopathie***

Les variables écho-Doppler conventionnelles ont été comparées entre les groupes phénotypiques. Les résultats sont présentés à la Figure 41.

**Figure 41 : Comparaison des variables écho-Doppler conventionnelles des chats hyperthyroïdiens de l'étude (n = 115) classés selon le phénotype de myocardopathie.**

AD : diamètre de l'atrium droit ; AG : diamètre de l'atrium gauche ; FR : fraction de raccourcissement ; PLVGd : paroi libre du ventricule gauche en télédiastole ; PLVGs : paroi libre du ventricule gauche en télésystole ; PMCH : phénotype « myocardopathie hypertrophique » ; PMCNS : « phénotype myocardopathie non spécifique » ; PMCR : « phénotype myocardopathie restrictive » ; SIVd : septum interventriculaire en télédiastole ; SIVs : septum interventriculaire en télésystole ; SIV<sub>ssAo</sub> : septum interventriculaire en région sous-aortique ; VGd : diamètre du ventricule gauche en télédiastole ; VGs : diamètre du ventricule gauche en télésystole. \* : p<0.05 ; \*\* : p<0.01 ; \*\*\* : p<0.001 ; \*\*\*\* : p<0.0001.



La Figure 41 montre ainsi que les parois myocardiques, en systole comme en diastole (PLVG, SIV) ainsi que SIV<sub>ssAo</sub> sont significativement plus épaisses chez les chats atteints de PMCH que les chats hyperthyroïdiens indemnes de myocardopathie. De plus, les chats avec un PMCR sont caractérisés par un diamètre ventriculaire gauche télédiastolique significativement plus grand que

les chats avec un PMCH et une taille plus importante des deux atria comparativement aux chats avec un PMCH et aux chats indemnes de myocardopathie.

## B. Étude du phénotype « myocardopathie hypertrophique » associé à l'hyperthyroïdie

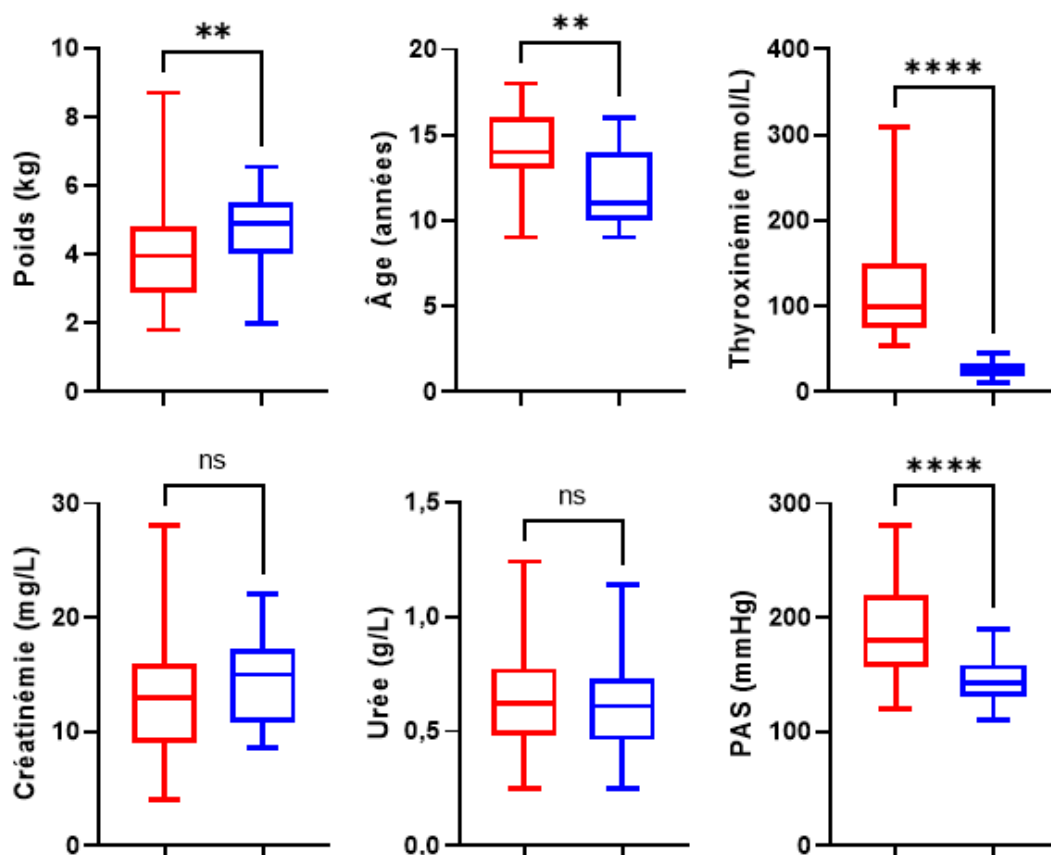
### a. Comparaison avec une population de chats atteints de myocardopathie hypertrophique primitive

- Variables non cardiaques

Les chats hyperthyroïdiens de l'étude avec un PMCH ont été comparés avec une population de chats euthyroïdiens atteints de MCH primitive d'une précédente étude réalisée à l'Unité de Cardiologie d'Alfort (Trehieu-Sechi *et al.*, 2012). La Figure 42 présente ainsi les différentes variables comparées. L'âge, la thyroxinémie et la PAS étaient significativement plus élevés chez les chats hyperthyroïdiens que chez ceux euthyroïdiens atteints de MCH primitive. À l'inverse, leur poids corporel était significativement inférieur. Aucune différence concernant l'urémie et la créatininémie n'a été constatée différente entre les deux populations.

**Figure 42 : Comparaison des variables non échocardiographiques entre la population de chats hyperthyroïdiens avec un phénotype « myocardopathie hypertrophique » (rouge, n = 74) et une population de chats euthyroïdiens atteints de myocardopathie hypertrophique primitive (bleu, n = 28).**

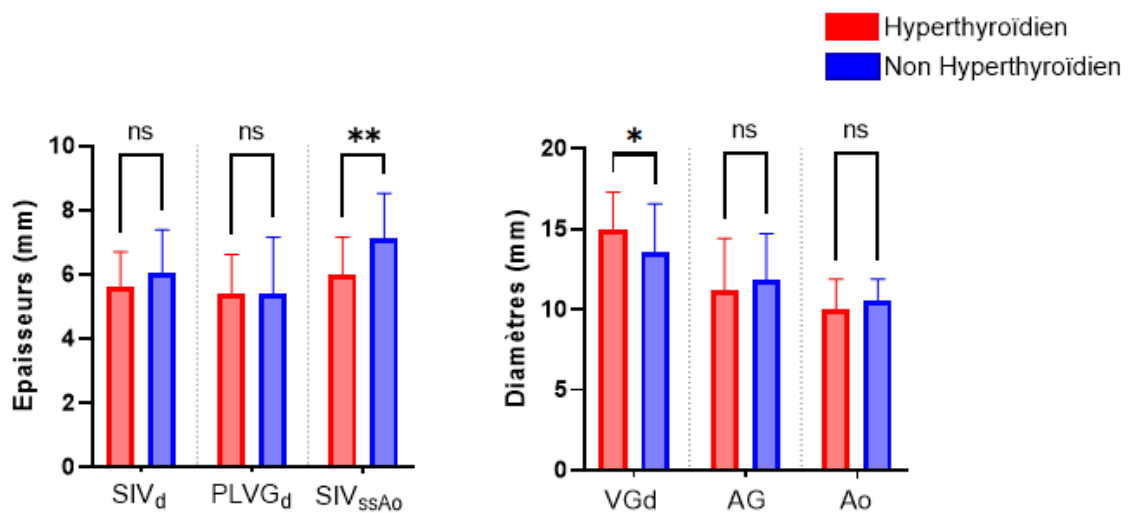
PAS : pression artérielle systémique systolique. \* :  $p < 0,05$  ; \*\* :  $p < 0,01$  ; \*\*\*\* :  $p < 0,0001$  ; ns : non significatif.



- Variables échocardiographiques

**Figure 43 : Comparaison des variables écho-Doppler conventionnelles entre les chats hyperthyroïdiens de l'étude avec un phénotype « myocardopathie hypertrophique » (rouge, n = 74) et une population de chats atteints de MCH primitive (bleu ; n = 28).**

Ao : diamètre de l'aorte ; AG : diamètre atrial gauche ; PLVG<sub>d</sub> : paroi libre du ventricule gauche en télédiastole ; SIV<sub>d</sub> : septum interventriculaire en télédiastole ; SIV<sub>ssAo</sub> : septum interventriculaire en région sous-aortique ; VG<sub>d</sub> : diamètre du ventricule gauche en télédiastole ; \* : p<0,05 ; \*\* : p<0,01 ; ns : non significatif.



L'étude des paramètres écho-Doppler conventionnels a montré que l'épaisseur télédiastolique du SIV<sub>ssAo</sub> était significativement plus importante (p = 0,0028) chez les chats euthyroïdiens atteints de MCH primitive (6,9 mm [6,25-7,25]) que chez les chats hyperthyroïdiens avec un PMCH (5,7 mm [4,9-6,9]). En revanche, le diamètre télédiastolique du ventricule gauche était significativement plus grand (p = 0,036) chez les chats hyperthyroïdiens avec un PMCH (14,7 mm [13,3-16,3]) que chez ceux euthyroïdiens atteints de MCH primitive (13,4 mm [11,8-15,4]).

Aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre la valeur de la thyroxinémie et le SIV<sub>d</sub> (p = 0,61), le PLVG<sub>d</sub> (p = 0,27), le SIV<sub>ssAo</sub> (p = 0,99) et le VG<sub>d</sub> (p = 0,052).

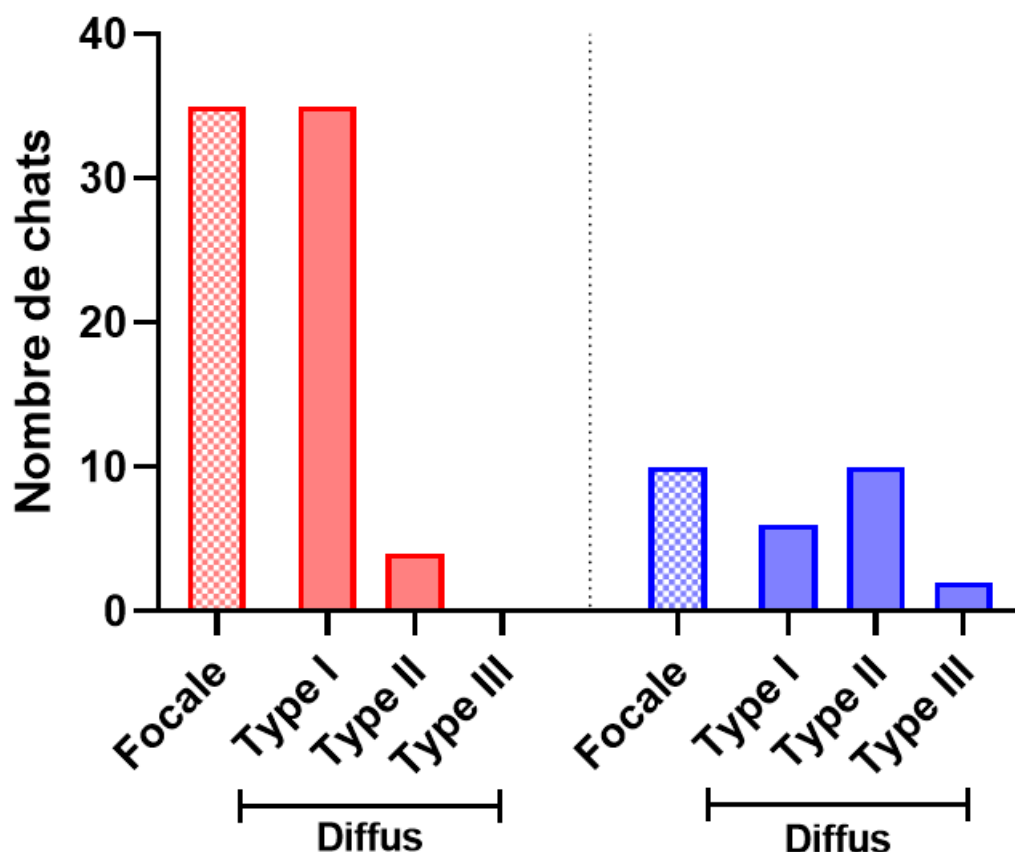
- Fréquence des différents phénotypes de myocardopathie hypertrophique

Chez les chats hyperthyroïdiens avec un PMCH (n = 74), l'hypertrophie ventriculaire gauche était diffuse dans 52% (38/74) des cas, tandis que chez les chats atteints de MCH primitive (n = 28), la forme diffuse a été diagnostiquée dans 64,3% (18/28) des cas. Cette hypertrophie diffuse était symétrique dans 89,4% (34/38) des cas chez les chats hyperthyroïdiens et dans 33,3% (6/18) des cas chez ceux atteints de MCH primitive. Avec un odds-ratio de 3,3, les hypertrophies myocardiques diffuses et symétriques étaient significativement (p = 0,02) plus fréquentes chez les

chats hyperthyroïdiens avec un PMCH (35/74, 47,3%) que chez les chats euthyroïdiens atteints de MCH primitive (6/28, 21,4%).

**Figure 44 : Répartition des différents types d'hypertrophie myocardique chez les chats hyperthyroïdiens avec un phénotype « myocardiopathie hypertrophique » (rouge, n = 74) et chez des chats euthyroïdiens atteints de myocardiopathie hypertrophique primitive (bleu, n = 28).**

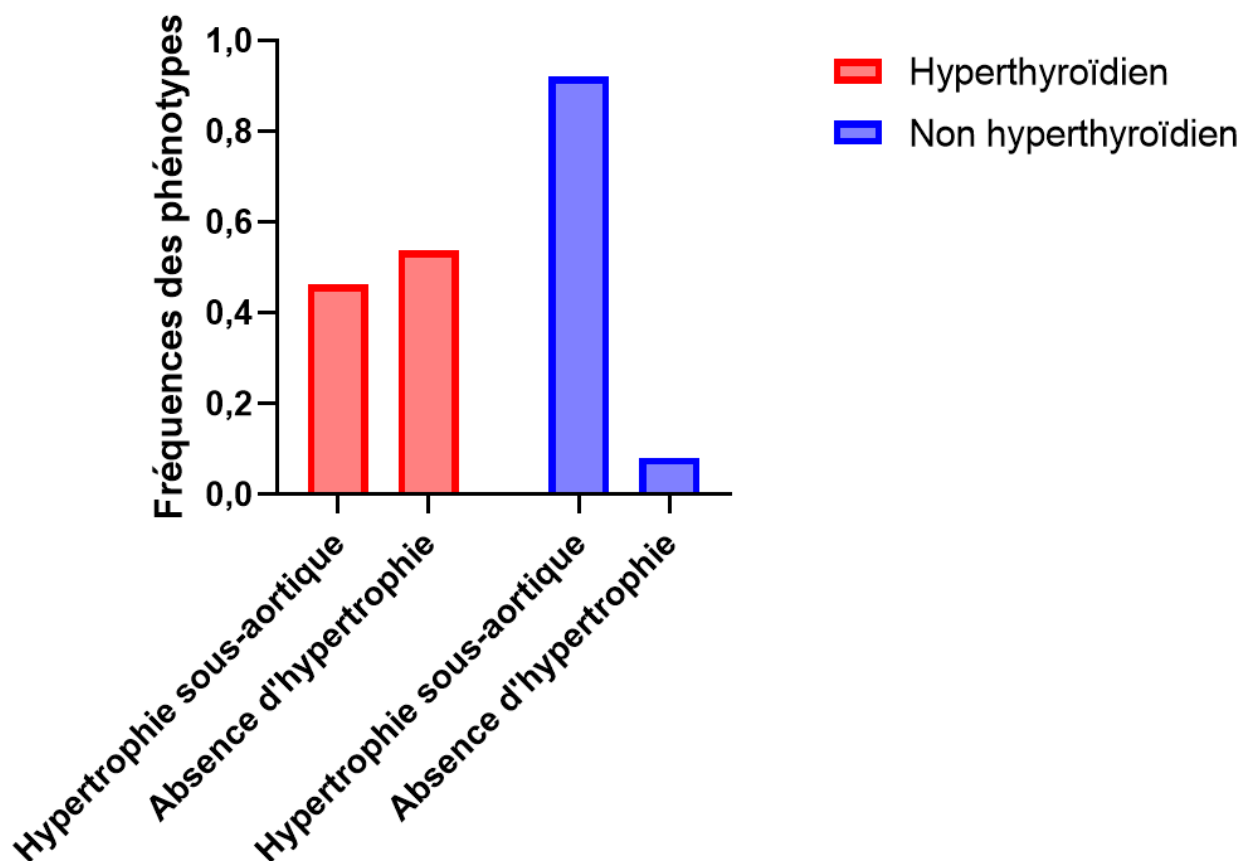
Type I : hypertrophie ventriculaire gauche diffuse symétrique ; Type II : hypertrophie ventriculaire gauche diffuse avec prédominance septale ; Type III : hypertrophie ventriculaire gauche diffuse avec prédominance pariétale gauche.



À notre connaissance, la prévalence des hypertrophies focales du septum interventriculaire en région sous-aortique n'a pas été rapportée chez les chats hyperthyroïdiens. Nous avons mesuré l'épaisseur du SIV<sub>ssAo</sub>, chez les chats hyperthyroïdiens et l'avons comparée aux valeurs obtenues chez des chats atteints de MCH primitive. Le SIV<sub>ssAo</sub> a été évalué chez 67/74 chats PMCH et chez 25/28 chats atteints de MCH primitive. La Figure 45 montre que l'hypertrophie focale sous-aortique est significativement plus fréquente ( $p < 0,0001$ ) chez les chats atteints de MCH primitive ((23/25, 92%) que chez les chats hyperthyroïdiens avec un PMCH (31/67, 46,2% ; odds ratio=13,35).



Figure 45 : Prévalence de l'hypertrophie septale sous-aortique chez les chats hyperthyroïdiens de l'étude avec un phénotype myocardiopathie hypertrophique (rouge, n = 67) et chez des chats euthyroïdiens atteints de myocardiopathie hypertrophique primitive (bleu, n = 25).

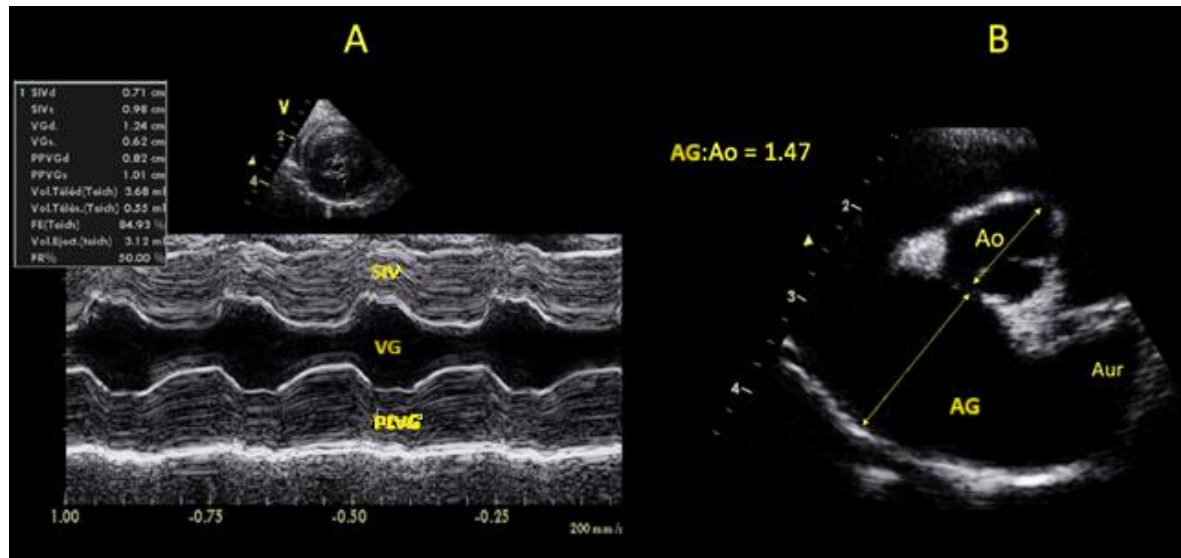


De même, la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche diffuse et symétrique a été comparée entre les 74 chats hyperthyroïdiens de l'étude avec un PMCH et la population de 28 chats atteints de MCH primitive.

La Figure 46 montre un exemple d'hypertrophie ventriculaire gauche diffuse et symétrique, avec dilatation télédiastolique atriale et auriculaire gauche secondaire, chez un chat hyperthyroïdien de l'étude avant initiation d'un traitement antithyroïdien.

**Figure 46 : Coupe temps-mouvement transventriculaire (A) et coupe petit axe transaortique obtenue par voie parasternale droite (B) chez un chat hyperthyroïdien de 19 ans de l'étude atteint d'un phénotype « myocardiopathie hypertrophique symétrique » (crédit photo : Pr . V. Chetboul).**

AG:Ao : ratio télédiastolique du diamètre atrial gauche et de l' aorte ; Aur : auricule gauche ; PLVG : paroi libre du ventricule gauche ; SIV : septum interventriculaire ; VG : ventricule gauche. Noter la dilatation auriculaire et atriale gauche (le rapport AG/Ao est supérieur au seuil de 1,2 ; Chetboul *et al.*, 2006).



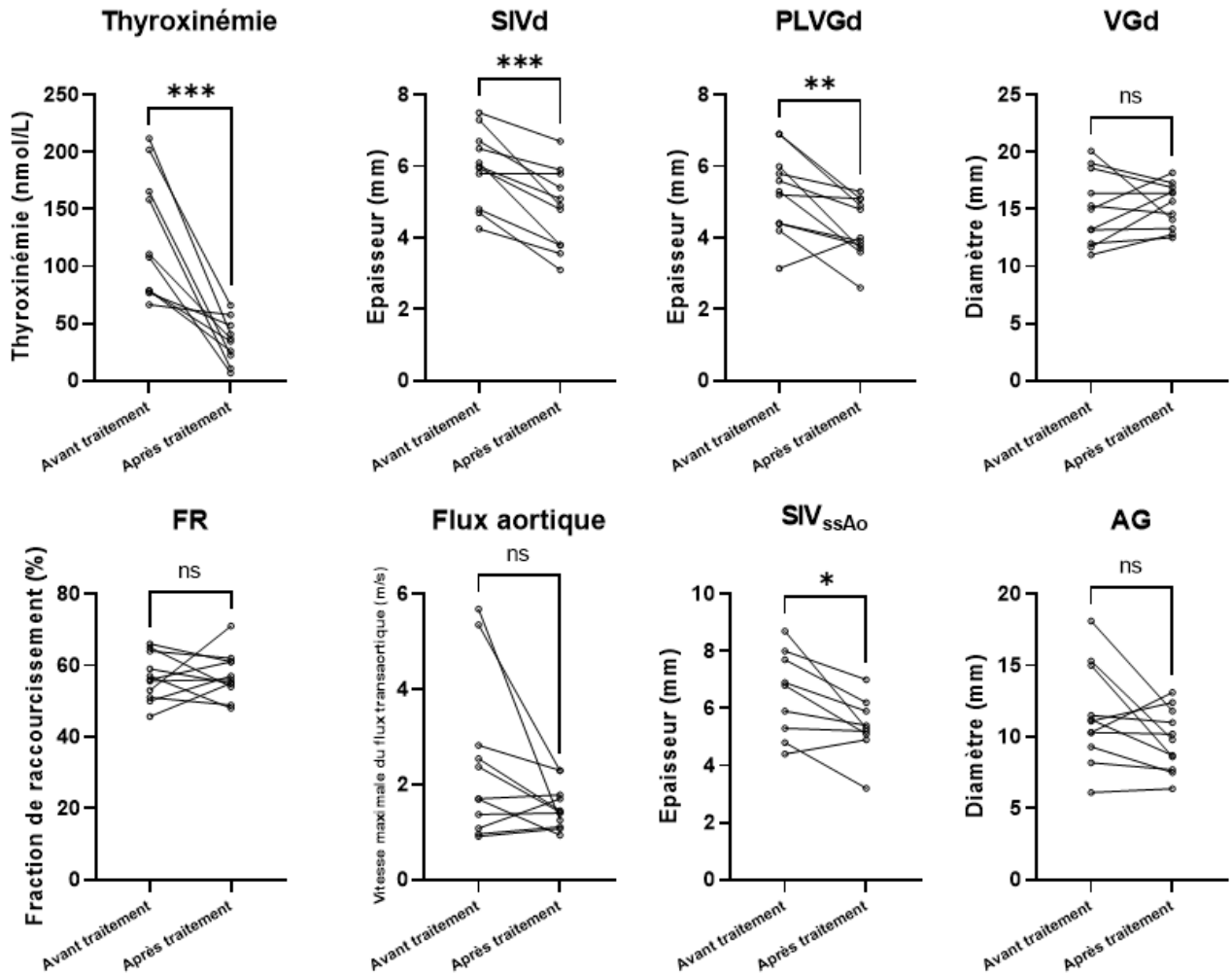
### ***b. Évolution de l'hypertrophie myocardique lors du traitement de l'hyperthyroïdie***

L'étude de Weichselbaum *et al.*, (2005) a montré que les lésions myocardiques lors d'hyperthyroïdie étaient en majorité réversibles avec un traitement à l'iode 131. Nous avons étudié si cette réversion était également possible lors d'un traitement médicamenteux antithyroïdien et détaillé ces évolutions échocardiographiques au cours du temps. Le traitement initial consistait en l'administration d'une dose de 1,25 à 2,5mg/kg en 2 prises de méthimazole par jour par animal et pouvait ensuite être ajusté en fonction de la réponse clinique et biologique des animaux.

Le temps médian [écart interquartile] séparant l'initiation du traitement de l'échographie de contrôle était de 209 jours [167-308]. Le temps séparant les 2 examens échocardiographiques était de 255 jours [181-316]. Ainsi, comme illustré sur la Figure 47, une diminution significative de la thyroxinémie, de l'épaisseur de la paroi libre du ventricule gauche et du septum interventriculaire (à la fois en région médiane et en région sous-aortique) a été constatée après un minimum de 3 mois de traitement antithyroïdien. En revanche, aucune différence significative du diamètre des cavités cardiaques gauches en diastole et systole avant et après traitement n'a été observée.

**Figure 47 : Évolution de la thyroxinémie et des paramètres échocardiographiques au cours du temps chez les chats avec un phénotype « myocardiopathie hypertrophique » pour lesquels un suivi est disponible (n = 11/74).**

AG : diamètre de l'atrium gauche en télédiastole. ; FR : Fraction de raccourcissement ; PLVG<sub>d</sub> : paroi libre du ventricule gauche en télédiastole ; SIV<sub>ssAo</sub> : septum interventriculaire en région sous-aortique ; SIV<sub>d</sub> : septum interventriculaire en télédiastole ; VG<sub>d</sub> : diamètre du ventricule gauche en télédiastole ; \* : p<0,05 ; \*\* : p<0,01 ; \*\*\* : p<0,001 ; ns : non significatif.



## C. Étude du phénotype « myocardopathie restrictive » associé à l'hyperthyroïdie

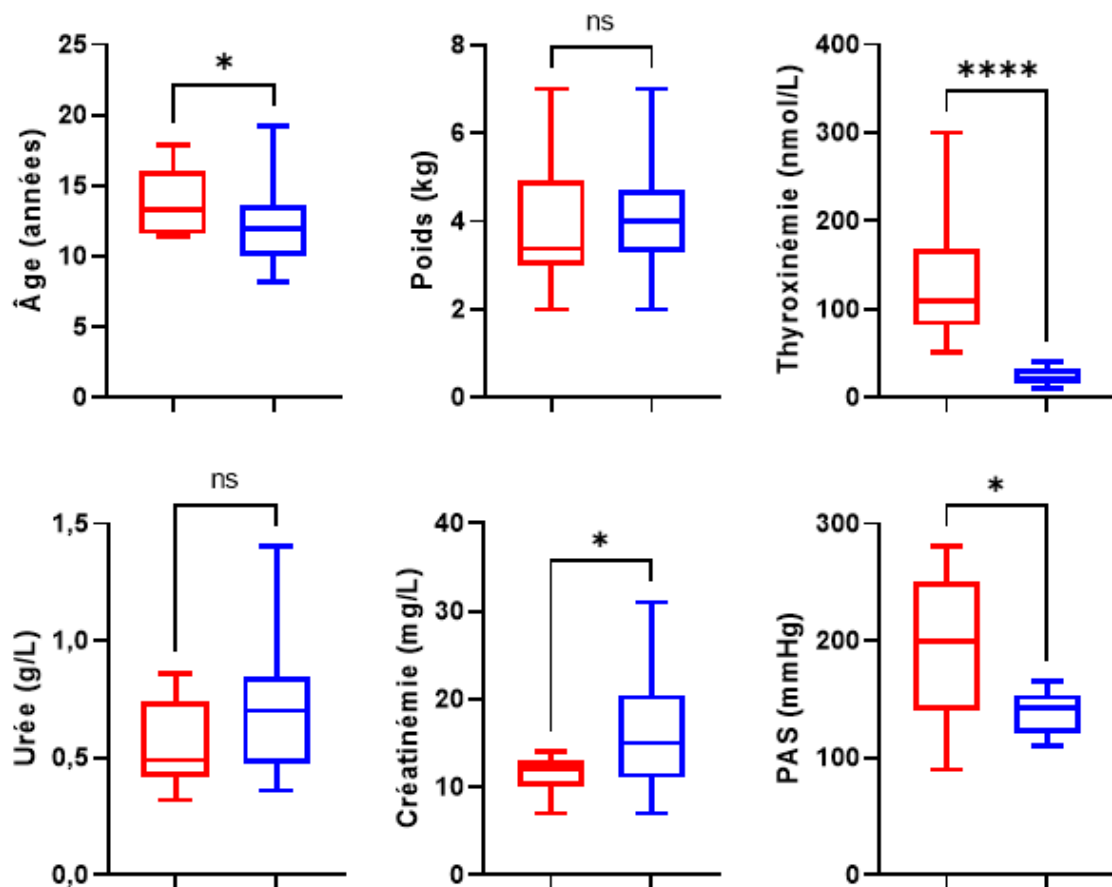
### a. Comparaison avec une population de chats atteints de myocardopathie restrictive primitive

- Variables non cardiaques

Les paramètres écho-Doppler conventionnels des chats hyperthyroïdiens de l'étude présentant un PMCR (n = 13) ont été comparés à ceux d'une population de chats atteints de MCR primitive (n = 51), constituée à partir de la population de l'étude de Chetboul *et al.* en 2019. La Figure 48 montre que les chats hyperthyroïdiens avec un PMCR ont une créatinémie et une thyroxinémie respectivement inférieure (p<0,05) et supérieure (p<0,0001) aux chats atteints de MCR. Ces derniers sont également significativement moins âgés et ont une PAS moins élevée (p<0,05). Aucune différence significative du poids ou de l'urémie n'a été mise en évidence entre les deux populations.

**Figure 48 : Comparaison des variables non échocardiographiques entre les chats hyperthyroïdiens de l'étude avec un phénotype « myocardopathie restrictive » (PMCR, rouge, n = 13) et les chats atteints de myocardopathie restrictive primitive (MCR, bleu, n = 51).**

PAS : pression artérielle systémique systolique \* : p<0,05 ; \*\*\*\* : p<0,0001 ; ns : non significatif.

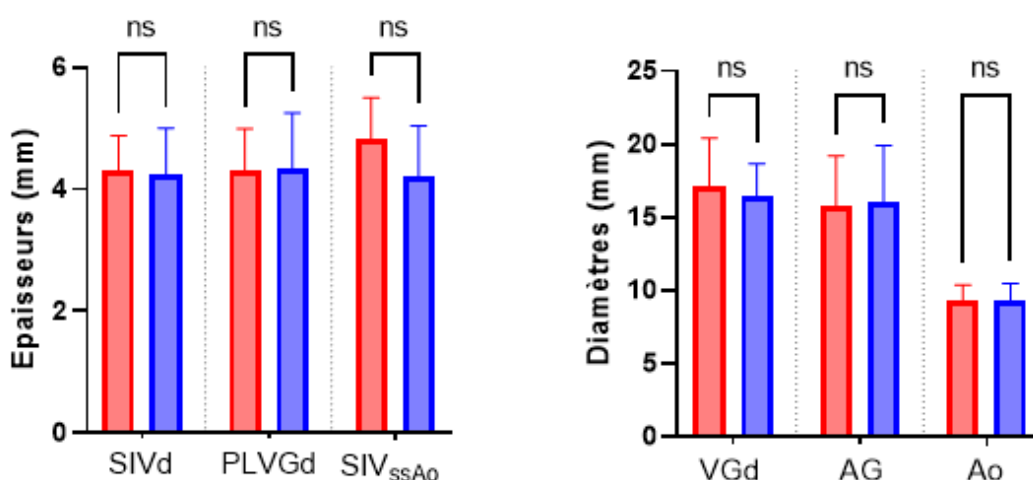


- *Variables échocardiographiques*

L'étude des principales données échocardiographiques acquises en mode 2D ou TM ne montre aucune différence significative entre les chats hyperthyroïdiens de l'étude avec un PMCR (n = 13) et ceux euthyroïdiens atteints de MCR primitive (n = 51) comme illustré sur la figure 49. Ces résultats sont à prendre avec précaution en raison du faible nombre de chats présents dans chaque population.

**Figure 49 : Comparaison des variables échocardiographiques usuelles entre les populations de chats hyperthyroïdiens de l'étude avec un phénotype mycardiopathie restrictive restrictive (rouge, n = 13) et des chats atteints de mycardiopathie restrictive primitive (bleu, n = 51).**

AG : diamètre atrial gauche en télédiastrale ; Ao : diamètre de l'aorte en télédiastrale ; PLVG<sub>d</sub> : paroi libre du ventricule gauche en télédiastrale ; SIV<sub>d</sub> : septum interventriculaire en télédiastrale ; SIV<sub>ssAo</sub> : septum interventriculaire en région sous-aortique ; VGd : diamètre du ventricule gauche en télédiastrale ; ns : non significatif.



### ***b. Évolution des lésions lors de traitement antithyroïdien***

Même si l'hypothèse d'un phénotype MCR induit par l'hyperthyroïdie féline a été suggérée dans le consensus ACVIM de 2019, il n'existe pas, à l'heure actuelle, à notre connaissance, d'étude s'étant intéressée à l'évolution de ce phénotype lors de traitement antithyroïdien efficace. Trois chats sur les 13 avec un PMCR lors de l'examen initial ont fait l'objet d'un examen échocardiographique de contrôle, au moins 3 mois après initiation d'un traitement médical de l'hyperthyroïdie (respectivement après 196, 267 et 933 jours). Ces chats ont ainsi pu être inclus dans le groupe suivi et leurs données biologiques et écho-Doppler sont présentées dans le Tableau 15.

**Tableau 15 : Évolution des données biologiques et écho-Doppler de trois chats hyperthyroïdiens de l'étude avec un phénotype « mycardiopathie restrictive » avant et après initiation d'un traitement médical de l'hyperthyroïdie.**

AD : diamètre atrial droit en télédiastrale ; AG : diamètre atrial gauche en télédiastrale ; AG/Ao télédiastralique : rapport du diamètre de l'atrium gauche en télédiastrale sur le diamètre de l'aorte ; Ao : diamètre de l'aorte en télédiastrale ; FR : fraction de raccourcissement ; PLVG<sub>d</sub> : paroi libre du ventricule gauche en télédiastrale ; rapport E/A mitral : rapport de

l'onde E mitrale et de l'onde A mitrale ; SIV<sub>d</sub> : septum interventriculaire en télédiastole ; SIV<sub>ssAo</sub> : septum interventriculaire en région sous-aortique ; VG<sub>d</sub> : diamètre du ventricule gauche en télédiastole.

		<b>Chat n°1</b>	<b>Chat n°2</b>	<b>Chat n°3</b>
<b>Examen T0</b>	Poids (kg)	<b>3,9</b>	<b>3,0</b>	<b>4,7</b>
	Thyroxinémie (nmol/L)	<b>128,4</b>	<b>300,1</b>	<b>51,5</b>
	VG <sub>d</sub> (mm)	<b>15,6</b>	<b>17,8</b>	<b>18,4</b>
	SIV <sub>d</sub> (mm)	<b>4,1</b>	<b>4,4</b>	<b>4,7</b>
	SIV <sub>ssAo</sub> (mm)	<b>4,8</b>	<b>4,4</b>	<b>5,5</b>
	PLVG <sub>d</sub> (mm)	<b>4,1</b>	<b>4,5</b>	<b>4,4</b>
	FR (%)	<b>41,3</b>	<b>46,2</b>	<b>46,8</b>
	AD (mm)	<b>17,0</b>	<b>15,0</b>	<b>14,4</b>
	AG (mm)	<b>17,1</b>	<b>18,8</b>	<b>13,8</b>
	Ao (mm)	<b>11,5</b>	<b>7,7</b>	<b>10,4</b>
	AG/Ao télédiastolique	<b>1,49</b>	<b>2,44</b>	<b>1,33</b>
	Rapport E/A mitral		<b>1,62/0,74</b>	
<b>Examen de suivi</b>	Délai depuis le début du traitement (jours)	<b>267</b>	<b>196</b>	<b>933</b>
	Délai depuis la précédente échocardiographie (jours)	<b>283</b>	<b>194</b>	<b>920</b>
	Poids (kg)	<b>5,0</b>	<b>3,4</b>	<b>4,0</b>
	Thyroxinémie (nmol/L)	<b>47,6</b>	<b>47,5</b>	<b>27,3</b>
	VG <sub>d</sub> (mm)	<b>13 (-16,6%)</b>	<b>18 (+1,1%)</b>	<b>16,7 (-9,1%)</b>
	SIV <sub>d</sub> (mm)	<b>4 (-2,5%)</b>	<b>4,2 (-4,6%)</b>	<b>3,4 (-27,7%)</b>
	SIV <sub>ssAo</sub> (mm)	<b>5 (+4,2%)</b>	<b>4,5 (+2,2%)</b>	<b>3,4 (-38,2%)</b>
	PLVG <sub>d</sub> (mm)	<b>3,4 (-17,1%)</b>	<b>4,6 (+2,2%)</b>	<b>2,4 (-45,4%)</b>
	FR (%)	<b>41 (-0,8%)</b>	<b>43 (-7%)</b>	<b>48 (+2,6%)</b>
	AD (mm)	<b>9 (-47,1%)</b>	<b>13,6 (-9,3%)</b>	<b>12 (-16,7%)</b>
	AG (mm)	<b>10,1 (-41%)</b>	<b>12,4 (-34%)</b>	<b>8,2 (-40,6%)</b>
	Ao (mm)	<b>12,5 (+8,7%)</b>	<b>8,3 (+7,8%)</b>	<b>9,6 (+7,7%)</b>
	AG/Ao télédiastolique	<b>0,81</b>	<b>1,49</b>	<b>0,85</b>

Rapport E/A mitral	<b>1,02/0,93</b>	<b>1,28/1,05</b>	
Conclusion	<b>Disparition du PMCR</b>	<b>Persistance du PMCR avec nette diminution de la dilatation atriale gauche</b>	<b>Disparition du PMCR</b>

Chez ces trois chats, une normalisation de la thyroxinémie a été constatée lors de l'examen écho-Doppler de suivi. Une résolution complète du PMCR a été observée chez deux d'entre eux, avec une diminution nette du diamètre atrial gauche (environ 40%) et du diamètre ventriculaire gauche en télédiastole (environ 10%).

#### **D. Suivi clinique et échocardiographique d'un chat initialement atteint d'un phénotype « myocardiopathie hypertrophique » puis un phénotype myocardiopathie non spécifique**

Sur les 15 chats hyperthyroïdiens de l'étude atteint de myocardiopathie et pour lesquels un suivi écho-Doppler était disponible, un changement de phénotype a été constaté chez un chat (1/15, 6,7%). Il s'agissait d'un chat mâle, âgé de 10 ans et pesant 2,75 kg au moment du premier examen échocardiographique. Sa thyroxinémie avant initiation du premier traitement était de 158 nmol/L. Les données issues des 4 examens successifs sont regroupées dans le Tableau 16.

Le phénotype initialement diagnostiqué était un PMCH. Cependant, progressivement, les épaisseurs pariétales ventriculaires gauches (notamment la PLVG<sub>d</sub>, le SIV<sub>d</sub> et le SIV<sub>ssAo</sub>) ont diminué tandis que les diamètres des cavités ventriculaire et atriale gauches ont augmenté. On note également que l'hyperthyroïdie n'a jamais été contrôlée avec une valeur de thyroxinémie toujours supérieure à la limite haute de l'intervalle de référence malgré une hausse graduelle des quantités de thiamazole utilisées.

**Tableau 16 : Évolution des données biologiques et écho-Doppler d'un chat hyperthyroïdien de l'étude avant et après initiation d'un traitement médical de l'hyperthyroïdie.**

AD : diamètre atrial droit en télédiastole ; AG : diamètre atrial gauche en télédiastole ; AG/Ao: rapport du diamètre de l'atrium gauche en télédiastole sur le diamètre de l'aorte ; Ao : diamètre de l'aorte en télédiastole ; FR : fraction de raccourcissement ; PLVG<sub>d</sub> : paroi libre du ventricule gauche en télédiastole ; rapport E/A mitral : rapport de l'onde E mitrale et de l'onde A mitrale ; PMCD : phénotype « myocardiopathie dilatée » ; PMCH : phénotype « myocardiopathie hypertrophique » ; PMCNS : phénotype « myocardiopathie non spécifique » ; SIV<sub>d</sub> : septum interventriculaire en télédiastole ; SIV<sub>ssAo</sub> : septum interventriculaire en région sous-aortique ; VG<sub>d</sub> : diamètre du ventricule gauche en télédiastole.

	T0 (inclusion)	T1 (1506 jours)	T2 (1743 jours)	T3 (1946 jours)
<b>Poids (kg)</b>	2,75	3,05	3,4	3,2
<b>Thyroxinémie (nmol/L)</b>	158	87,1	71,0	Non disponible
<b>VG<sub>d</sub> (mm)</b>	16,4	18,0	20,0	21,5
<b>SIV<sub>d</sub> (mm)</b>	4,3	4,5	4,0	3,8
<b>PLVG<sub>d</sub> (mm)</b>	5,4	4,5	3,9	3,9
<b>SIV<sub>ssAo</sub> (mm)</b>	6,2	5,6	4,4	4,9
<b>FR (%)</b>	41,0	43,4	34,9	35,0
<b>AG/Ao</b>	1,04	1,3	1,29	2,27
<b>E/A</b>	0,75/0,64	Fusionnées	1,24/0,45	Fusionnées
<b>Vitesse du flux transaortique (m/s)</b>	1,43	0,79	1,05	1,15
<b>Vitesse du flux transpulmonaire (m/s)</b>	1,02	1,09	0,77	0,78
<b>Traitement antithyroïdien au moment de l'échographie</b>	/	Thiamazole à la dose de 1,5mg/kg 2 fois par jour	Thiamazole à la dose de 2mg/kg 2 fois par jour	Thiamazole à la dose de 3mg/kg 2 fois par jour
<b>Autres traitements au moment de l'échographie</b>	/	/	/	Furosémide à la dose de 1mg/kg une fois par jour  Clopidogrel à la dose de 6,25mg/kg une fois par jour
<b>Conclusions</b>	PMCH modéré	PMCH modéré	PMCD	PMCNS
<b>Remarques</b>				Epanchements péricardique et pleural



## 4. Discussion

### A. Phénotypes de myocardiopathie associés à l'hyperthyroïdie

À l'instar des résultats de l'étude de Bond *et al.*, (1988), la grande majorité des chats hyperthyroïdiens de l'étude étaient atteints de myocardiopathie (77,4% *versus* 72% dans l'article de Bond *et al.*). De même, le PMCH était largement prédominant, représentant 85.4% des phénotypes recensés. L'hypertrophie ventriculaire gauche, caractérisant le PMCH, était le plus souvent diffuse (52%) et symétrique (89,7% des hypertrophies diffuses), concernant ainsi moins fréquemment le septum interventriculaire en région sous-aortique comparativement à une population de chats euthyroïdiens appariés sur l'âge et le poids et atteints de MCH primitive. Le caractère diffus rencontré majoritairement lors de phénotype MCH associé à l'hyperthyroïdie pourrait être une conséquence directe des effets systémiques de cette dysendocrinie. En effet, il a été expérimentalement démontré qu'un excès en hormones thyroïdiennes circulantes pouvait conduire à une hypertrophie concentrique diffuse des cardiomyocytes (Barreto-Chaves *et al.*, 2020). Si l'ensemble du myocarde demeure correctement perfusé, cette hypertrophie serait donc *a priori* équivalente quelle que soit la zone myocardique considérée. De plus, l'activation systémique du SRAA par les hormones thyroïdiennes pourrait expliquer tout au moins en partie l'hypertrophie myocardique. Cette hypothèse est corroborée chez l'Homme par deux études (Kobori *et al.*, 1997 ; Takano *et al.*, 2018). La première a démontré que le blocage des récepteurs AT1 de l'angiotensine II conduisait à une moindre activation des voies de signalisation impliquées dans l'hypertrophie des cardiomyocytes (Takano *et al.*, 2018). La seconde a montré que les taux circulants de rénine étaient significativement augmentés chez les patients hyperthyroïdiens (Kobori *et al.*, 1997). Chez le chat, aucune étude n'a comparé les taux circulants des différents éléments du SRAA entre chats euthyroïdiens et hyperthyroïdiens. Néanmoins, une étude a démontré qu'un traitement antithyroïdien efficace conduisait, chez le chat, à une diminution de la concentration plasmatique en rénine et en aldostérone (Williams *et al.*, 2013). La sur-activation du SRAA chez les chats hyperthyroïdiens pourrait donc expliquer, tout au moins en partie, le développement fréquent d'une hypertrophie ventriculaire gauche de ces derniers.

Par ailleurs, 14,6 % des myocardiopathies correspondaient à un PMCR tel que défini dans la partie I.2.C. La comparaison avec une population de chats âgés euthyroïdiens n'a pas montré de différences échographiques significatives concernant les variables échocardiographiques quantitatives mesurées en modes TM et 2D. En médecine vétérinaire, seul le consensus ACVIM de 2020 sur les myocardiopathies félines a émis l'hypothèse d'un lien causal entre hyperthyroïdie et le PMCR, basé sur l'expérience clinique des experts du panel (Luis Fuentes *et al.*, 2020b). Histologiquement, la MCR primitive est caractérisée par une fibrose excessive des tissus qui explique la perte progressive des propriétés élastiques du myocarde (et dans une moindre mesure, plus tardivement, de ses propriétés contractiles). Cette restriction au remplissage ventriculaire est souvent, chez l'Homme, secondaire à des maladies de surcharge (amyloïdose, hémochromatose) (*cf.* partie I.2.C). Le diabète sucré peut également induire un PMCR (ou un PMCD). Les mécanismes impliqués semblent inclure l'hyperglycémie, l'état pro-inflammatoire secondaire au diabète et la lipotoxicité (Seferović et Paulus, 2015).

À notre connaissance, aucun article ne relate l'existence d'un lien causal entre l'hyperthyroïdie et le PMCR en médecine humaine. Néanmoins, une étude réalisée chez un modèle murin a montré que des souris, dont le gène codant pour la désiodase de type 3 (impliquée dans l'inactivation de l'hormone thyroïdienne) est inactivé, développent une forme de MCD (Ueta *et al.*, 2012). On retrouve, notamment à l'examen échographique de ces souris, un profil restrictif et, à l'examen histologique, une fibrose myocardique significative. L'administration d'isoprotérénol, un agoniste des récepteurs adrénergiques, s'accompagne d'un renforcement du phénotype échocardiographique et d'une aggravation des signes cliniques cardiogéniques. Par conséquent, on peut faire l'hypothèse que chez les chats hyperthyroïdiens avec un PMCR, l'origine de ce dernier soit multifactorielle impliquant un dysfonctionnement concomitant du SRAA et des récepteurs adrénergiques.

## **B. Évolution des lésions myocardiques après traitement de l'hyperthyroïdie**

Le lien causal entre hyperthyroïdie et hypertrophie myocardique est connu et étayé par de nombreuses études sur les phénomènes cellulaires impliqués chez l'Homme (*cf.* partie I.3.A.b). Bien que des études similaires manquent en médecine vétérinaire, plusieurs études ont souligné la réversibilité du phénotype lors du traitement définitif de l'hyperthyroïdie féline, ce qui est un argument fort en faveur d'un lien causal entre la dysendocrinie et le PMCH chez le chat (Weichselbaum *et al.*, 2005). Au sein de notre population de chats avec un PMCH, l'épaisseur télédiastolique des parois (SIVd, SIV<sub>ssAo</sub> et PLVGd) a significativement diminué après l'initiation d'un traitement antithyroïdien pendant au moins 3 mois. En revanche, le VGd, la FR, la vitesse du flux aortique et le diamètre atrial gauche n'ont pas montré de variations significatives avant et après traitement. Ces résultats sont en cohérence avec ceux obtenus par Weichselbaum *et al.*, (2005) ayant montré que SIVd et surtout PLVGd étaient les deux variables qui diminuaient le plus fréquemment chez les chats hyperthyroïdiens avec un PMCH, traités à l'iode 131. Il n'existe cependant pas de critère « *a priori* » satisfaisant pour savoir si un traitement adéquat de l'hyperthyroïdie permettra une normalisation des variables échocardiographiques, ce d'autant plus que nous n'avons pas observé de corrélation entre la valeur de la thyroxinémie, l'importance de l'hypertrophie myocardique et de sa réversion au cours du temps. Les PMCH symétriques, s'ils sont significativement plus fréquents chez les chats hyperthyroïdiens, peuvent aussi être détectés chez les chats atteints de MCH primitive. Il est donc difficile de savoir si la persistance de l'hypertrophie myocardique malgré une normalisation de la thyroxinémie est imputable ou non à une myocardiopathie primitive sous-jacente. Des études longitudinales comparant l'évolution des lésions myocardiques en fonction du délai d'initiation d'un traitement spécifique de l'hyperthyroïdie permettraient peut-être de répondre à cette question.

Un autre résultat illustré par notre étude est la réversion partielle ou complète de plusieurs PMCR associés à l'hyperthyroïdie après l'initiation d'un traitement médicamenteux efficace pendant plus de 3 mois. Si le faible nombre de chats et la variabilité des délais entre initiation du traitement antithyroïdien et l'échocardiographie de contrôle nous empêchent de conclure avec certitude, ce résultat suggère tout de même que le PMCR, à l'instar du PMCH, pourrait être

secondaire à l'hyperthyroïdie avec une régression voire une disparition possible du phénotype après mise en place d'un traitement antithyroïdien.

La MCR primitive est associée à un pronostic généralement réservé à court terme avec des signes de décompensation cardiaque très souvent déjà présents au moment du diagnostic (Locatelli *et al.*, 2018 ; Chetboul *et al.*, 2019). Histologiquement, elle se manifeste par une fibrose importante des parois myocardiques conduisant à une perte des propriétés élastiques du myocarde entraînant une insuffisance cardiaque secondaire. La sur-activation du SRAA pourrait être une des hypothèses expliquant, tout au moins en partie, ce remodelage cardiaque et cette fibrose myocardique. Une étude a montré que lors d'hyperthyroïdie induite pendant 4 semaines, une hausse du taux d'aldostérone circulant était observée, l'aldostérone ayant un effet pro-fibrotique bien démontré (Lijnen et Petrov, 2000 ; Williams *et al.*, 2013).

Par conséquent, des études histologiques du myocarde de chat hyperthyroïdiens avec un PMCR permettraient de savoir si les anomalies macroscopiques observées sont similaires ou non à la MCR primitive au niveau microscopique et, par là même, de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques responsables de ce phénotype.

### **C. Limites de l'étude et perspectives**

Certaines limites de l'étude sont inhérentes à son caractère rétrospectif. La longue période de l'étude (18 années) choisie pour le recrutement des chats hyperthyroïdiens implique que les échocardiographies ont été réalisées avec plusieurs générations d'échographes, et ce par différents opérateurs, induisant ainsi une variabilité inter- et intra-opérateur difficile à évaluer (cette grande période d'étude ayant eu cependant l'avantage indéniable de permettre l'inclusion d'un nombre important de chats hyperthyroïdiens). De même, certains examens ont été réalisés antérieurement aux définitions consensuelles de certains phénotypes, notamment restrictifs, ce qui laisserait supposer un risque d'erreurs dans la répartition des phénotypes de myocardiopathie. Cependant, afin de limiter ce risque, tous les examens écho-Doppler litigieux entre la conclusion et les valeurs mesurées ont été réévalués et les mesures refaites si besoin par un spécialiste européen en cardiologie vétérinaire. De plus, tous les examens écho-Doppler des phénotypes de myocardiopathie autres que le PMCH (PMCR et PMCNS) ont été ré-analysés de manière systématique par le même diplômé spécialiste.

Un autre biais dans le recrutement de la population d'étude est la non-prise en compte d'éventuelles médications, autres que les traitements cardiaques et antithyroïdiens, dans les commémoratifs de chaque animal. Certaines molécules couramment prescrites en cardiologie, telles que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou la spironolactone par exemple, sont connues pour leur effet anti-remodelage cardiaque. Si prescrites avant le développement de l'hyperthyroïdie, elles auraient pu limiter le développement d'une hypertrophie et d'une fibrose myocardique chez les chats hyperthyroïdiens.

Enfin, des études prospectives longitudinales évaluant l'évolution des phénotypes de myocardiopathie associés à l'hyperthyroïdie, avec des contrôles écho-Doppler et de thyroxinémie à

intervalles de temps standardisés, pourraient permettre de mieux comprendre l'origine et l'évolution de ces phénotypes, ainsi que de caractériser leur lien de cause à effet avec la dysendocrinie.

# Conclusion

---

Plusieurs études ont souligné chez le chat comme chez l'Homme qu'un excès en hormones thyroïdiennes peut avoir des conséquences directes et indirectes sur l'architecture et la physiologie du muscle cardiaque. On retrouve notamment des effets directs sur les cardiomyocytes par modification de l'expression du génome (augmentation de l'expression d'un certain type de myosine, de pompes ioniques, répression de l'expression de protéines impliquées dans la phase de relaxation...) ou par des mécanismes n'impliquant pas de synthèse *de novo* de protéines (augmentation du métabolisme mitochondrial, altération des courants ioniques membranaires...). Par ailleurs, des actions indirectes avec notamment la stimulation par les hormones thyroïdiennes du SRAA expliquent certaines des conséquences de l'hyperthyroïdie sur le myocarde.

Cette étude rétrospective s'inscrit dans la continuité d'anciens travaux ayant caractérisé les altérations myocardiques chez les chats hyperthyroïdiens avant et après initiation d'un traitement. Ces études ont notamment montré que l'hyperthyroïdie pouvait s'accompagner d'un PMCH souvent réversible avec un traitement adéquat de la dysendocrinie. Nous avons ici constitué une population de 115 chats ayant fait l'objet d'une échographie cardiaque au maximum 3 mois avant ou après le diagnostic d'hyperthyroïdie. La grande majorité de ces chats (78%) présentait des anomalies myocardiques à l'examen échocardiographique. Il convient cependant de relativiser cette apparente forte prévalence : les examens échocardiographiques étaient, en effet, souvent préconisés lors de souffle détecté à l'examen clinique ou lors de signes cliniques évocateurs d'une cardiopathie sous-jacente. Une étude prospective systématisant l'échographie cardiaque lors de la détection d'une hyperthyroïdie permettrait de déterminer de façon plus fine la prévalence réelle des myocardopathies chez les chats hyperthyroïdiens.

Dans la continuité des études précédentes, nous avons montré que le phénotype prédominant chez les chats hyperthyroïdiens était le PMCH. Parmi les différentes formes d'hypertrophie, une comparaison avec une population de chats atteints de MCH primitive a mis en avant 2 singularités structurales du PMCH associé à l'hyperthyroïdie :

- L'hypertrophie ventriculaire gauche est fréquemment diffuse chez le chat hyperthyroïdien avec PMCH (52%) et dans ce cas elle est majoritairement symétrique (89,4%) *versus* 64,3% et 33,3% respectivement chez les chats atteints de MCH primitive ;
- Les hypertrophies focales sous-aortiques sont moins fréquentes chez le chat hyperthyroïdien atteint de PMCH (46,2%) que chez celui atteint de MCH primitive (92% ; odds-ratio=13,35)

Il faut cependant souligner que notre protocole de recrutement ne nous a pas permis d'écarter, de notre population de chats hyperthyroïdiens avec un PMCH, ceux qui auraient été atteints d'une myocardopathie primitive sous-jacente. Compte-tenu de la forte prévalence chez le chat âgé de cette cardiopathie, il convient de considérer les statistiques présentées précédemment avec prudence.

Néanmoins, dans notre étude, un traitement antithyroïdien médical a permis, dans la majorité des cas, une régression de l'hypertrophie du septum interventriculaire et de la paroi libre ventriculaire gauche, venant ainsi confirmer les conclusions de la seule autre étude dédiée aux chats hyperthyroïdiens traités à l'iode radioactif (Weichselbaum *et al.*, 2005). Chez les chats, dont la réversibilité a pu être complète, l'hypothèse d'une MCH primitive associée paraît peu probable.

Enfin, un de nos résultats princeps est la découverte de 13/89 (14,6%) chats hyperthyroïdiens avec un PMCR. Chez trois d'entre eux, dont le suivi était disponible, les anomalies échocardiographiques associées ont de plus régressé partiellement ou totalement avec l'instauration d'un traitement antithyroïdien. Ces observations viennent pour la première fois, à notre connaissance, conforter l'hypothèse émise lors du consensus ACVIM sur les myocardopathies félines de l'existence d'un lien causal entre la dysendocrinie et ce phénotype particulier (Luis Fuentes *et al.*, 2020). Ce lien, non rapporté chez l'Homme, invite à réaliser de futures études histologiques afin de comprendre comment un excès en hormones thyroïdiennes pourrait participer à restreindre la fonction diastolique ventriculaire gauche chez les chats hyperthyroïdiens.

# 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]
- BARRETO-CHAVES, M.L., DE SOUZA MONTEIRO, P., FÜRSTENAU, C.R. (2011) Acute actions of thyroid hormone on blood vessel biochemistry and physiology. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* vol. 18, n° 5, p. 300-303. [https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32834a785c]
- BARRETO-CHAVES, M.L.M., SENGER, N., FEVEREIRO, M.R., *et al.* (2020) Impact of hyperthyroidism on cardiac hypertrophy. *Endocrine Connections* vol. 9, n° 3, p. R59-R69. [https://doi.org/10.1530/EC-19-0543]
- BÉDARD, C., LANEVSCHI-PIETERSMA, A., DUNN, M. (2007) Evaluation of coagulation markers in the plasma of healthy cats and cats with asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 36, n° 2, p. 167-172. [https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2007.tb00203.x]
- BELERENIAN, G., DONATI, P.A., RODRIGUEZ, C.D., *et al.* (2021) Findings suggestive of coronary microvascular dysfunction in cats with myocardial ischemia. *Open Veterinary Journal* vol. 11, n° 3, p. 468-470. [https://doi.org/10.4314/ovj.v11i3.20]
- BIASATO, I., FRANCESCONE, L., LA ROSA, G., *et al.* (2015) Anatomopathological staging of feline hypertrophic cardiomyopathy through quantitative evaluation based on morphometric and histopathological data. *Research in Veterinary Science* vol. 102, p. 136-141. [https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2015.08.004]
- BOLOTINA, V.M., NAJIBI, S., PALACINO, J.J., *et al.* (1994) Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature* vol. 368, n° 6474, p. 850-853. [https://doi.org/10.1038/368850a0]
- BOND, B.R., FOX, P.R., PETERSON, M.E., *et al.* (1988a) Echocardiographic findings in 103 cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 192, n° 11, p. 1546-1549.
- BOND, B.R., FOX, P.R., PETERSON, M.E., *et al.* (1988b) Echocardiographic findings in 103 cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 192, n° 11, p. 1546-1549.
- BORGEAT, K., WRIGHT, J., GARROD, O., *et al.* (2014) Arterial Thromboembolism in 250 Cats in General Practice: 2004–2012. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 28, n° 1, p. 102-108. [https://doi.org/10.1111/jvim.12249]
- BURESOVA, E., STOCK, E., PAEPE, D., *et al.* (2019) Assessment of symmetric dimethylarginine as a biomarker of renal function in hyperthyroid cats treated with radioiodine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 2, p. 516-522. [https://doi.org/10.1111/jvim.15407]
- CAMPBELL, F.E., KITTLESON, M. D. (2007) The Effect of Hydration Status on the Echocardiographic Measurements of Normal Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 21, n° 5, p. 1008-1015. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03057.x]
- CANEY, S.M.A. (2013) An online survey to determine owner experiences and opinions on the management of their hyperthyroid cats using oral anti-thyroid medications. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 15, n° 6, p. 494-502. [https://doi.org/10.1177/1098612X13485481]

- CAPPOLA, A.R., DESAI, A.S., MEDICI, M., *et al.* (2019) Thyroid and Cardiovascular Disease Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. *Circulation*. [https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036859]
- CARNEIRO-RAMOS, M.S., DINIZ, G.P., NADU, A.P., *et al.* (2010) Blockage of Angiotensin II type 2 receptor prevents thyroxine-mediated cardiac hypertrophy by blocking Akt activation. *Basic Research in Cardiology* vol. 105, n° 3, p. 325-335. [https://doi.org/10.1007/s00395-010-0089-0]
- CHEN, W.-J., LIN, K.-H., LEE, Y.-S. (2000) Molecular characterization of myocardial fibrosis during hypothyroidism: evidence for negative regulation of the pro- $\alpha$ 1(I) collagen gene expression by thyroid hormone receptor. *Molecular and Cellular Endocrinology* vol. 162, n° 1, p. 45-55. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207(00)00203-3]
- CHETBOUL, V., CONCORDET, D., POUHELON, J.L., *et al.* (2003) Effects of inter- and intra-observer variability on echocardiographic measurements in awake cats. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine* vol. 50, n° 6, p. 326-331. [https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2003.00546.x]
- CHETBOUL, Valérie, LEFEBVRE, H.P., PINHAS, C., *et al.* (2003) Spontaneous feline hypertension: clinical and echocardiographic abnormalities, and survival rate. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 17, n° 1, p. 89-95. [https://doi.org/10.1892/0891-6640(2003)017<0089:sfhcae>2.3.co;2]
- CHETBOUL, V., PASSAVIN, P., TREHIU-SECHI, E., *et al.* (2019) Clinical, epidemiological and echocardiographic features and prognostic factors in cats with restrictive cardiomyopathy: A retrospective study of 92 cases (2001-2015). *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 3, p. 1222-1231. [https://doi.org/10.1111/jvim.15464]
- CHETBOUL, V., PETIT, A., GOUNI, V., *et al.* (2012) Prospective echocardiographic and tissue Doppler screening of a large Sphynx cat population: reference ranges, heart disease prevalence and genetic aspects. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 14, n° 4, p. 497-509. [https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.08.001]
- CHETBOUL, V., SAMPEDRANO, C.C., TISSIER, R., *et al.* (2006) Quantitative assessment of velocities of the annulus of the left atrioventricular valve and left ventricular free wall in healthy cats by use of two-dimensional color tissue Doppler imaging. *American Journal of Veterinary Research* vol. 67, n° 2, p. 250-258. [https://doi.org/10.2460/ajvr.67.2.250]
- CHETBOUL, V., TATON, C. (2018) Chapitre 12 - Myocardiopathies. In Chetboul, Valérie, Taton, Charlotte (Éd.), *Encyclopédie Animée D'imagerie Cardiovasculaire Ultrasonore du Chien et du Chat*. Paris, Elsevier Masson, p. 515-609. [https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74873-8.00012-6]
- CIARAMELLA, P., BASSO, C., DI LORIA, A., *et al.* (2009) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy associated with severe left ventricular involvement in a cat. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 11, n° 1, p. 41-45. [https://doi.org/10.1016/j.jvc.2009.02.007]
- CONNOLLY, D.J., GUITIAN, J., BOSWOOD, A., *et al.* (2005) Serum troponin I levels in hyperthyroid cats before and after treatment with radioactive iodine. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 7, n° 5, p. 289-300. [https://doi.org/10.1016/j.jfms.2005.01.002]
- COPPINI, R., SANTINI, L., OLIVOTTO, I., *et al.* (2020) Abnormalities in sodium current and calcium homeostasis as drivers of arrhythmogenesis in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular Research* vol. 116, n° 9, p. 1585-1599. [https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa124]
- COSCIA, F., TALER-VERČIČ, A., CHANG, V.T., *et al.* (2020) The structure of human thyroglobulin. *Nature* vol. 578, n° 7796, p. 627-630. [https://doi.org/10.1038/s41586-020-1995-4]
- COULOMBE, P., DUSSAULT, J.H., LETARTE, J., *et al.* (1976) Catecholamines metabolism in thyroid diseases. I. Epinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism. *The*



- Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol. 42, n° 1, p. 125-131.  
[<https://doi.org/10.1210/jcem-42-1-125>]
- DAMINET, S., KOOISTRA, H.S., FRACASSI, F., *et al.* (2014) Best practice for the pharmacological management of hyperthyroid cats with antithyroid drugs. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 55, n° 1, p. 4-13. [<https://doi.org/10.1111/jsap.12157>]
- DAVIS, P.J., DAVIS, F.B. (1993) Acute cellular actions of thyroid hormone and myocardial function. *The Annals of Thoracic Surgery* vol. 56, n° 1 Suppl, p. S16-23.  
[[https://doi.org/10.1016/0003-4975\(93\)90550-2](https://doi.org/10.1016/0003-4975(93)90550-2)]
- DAVIS, P.J., GOGLIA, F., LEONARD, J.L. (2016) Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nature Reviews Endocrinology* vol. 12, n° 2, p. 111-121.  
[<https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.205>]
- DILLMANN, W. (2010) Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. *Heart Failure Reviews* vol. 15, n° 2, p. 125-132. [<https://doi.org/10.1007/s10741-008-9125-7>]
- DONOVAN, T.A., BALAKRISHNAN, N., CARVALHO BARBOSA, I., *et al.* (2018) Bartonella spp. as a Possible Cause or Cofactor of Feline Endomyocarditis-Left Ventricular Endocardial Fibrosis Complex. *Journal of Comparative Pathology* vol. 162, p. 29-42.  
[<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2018.05.002>]
- ELLIOTT, P.M., GIMENO, J.R., TOMÉ, M.T., *et al.* (2006) Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal* vol. 27, n° 16, p. 1933-1941. [<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl041>]
- FELDMAN, E.C., NELSON, R.W., REUSCH, C., *et al.* (2014) Canine and Feline Endocrinology - E-Book. Elsevier Health Sciences.
- FERASIN, L., STURGESS, C.P., CANNON, M.J., *et al.* (2003) Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994-2001). *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 5, n° 3, p. 151-159. [[https://doi.org/10.1016/S1098-612X\(02\)00133-X](https://doi.org/10.1016/S1098-612X(02)00133-X)]
- FONFARA, S., HETZEL, U., HAHN, S., *et al.* (2015) Age- and gender-dependent myocardial transcription patterns of cytokines and extracellular matrix remodelling enzymes in cats with non-cardiac diseases. *Experimental Gerontology* vol. 72, p. 117-123.  
[<https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.09.018>]
- FORINI, F., NICOLINI, G., PITTO, L., *et al.* (2019) Novel Insight Into the Epigenetic and Post-transcriptional Control of Cardiac Gene Expression by Thyroid Hormone. *Frontiers in Endocrinology* vol. 10.
- FOX, P.R. (2004) Endomyocardial fibrosis and restrictive cardiomyopathy: pathologic and clinical features. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 6, n° 1, p. 25-31.  
[[https://doi.org/10.1016/S1760-2734\(06\)70061-3](https://doi.org/10.1016/S1760-2734(06)70061-3)]
- FOX, P.R. (2003) Hypertrophic Cardiomyopathy. Clinical and Pathologic Correlates. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 5, n° 2, p. 39-45. [[https://doi.org/10.1016/S1760-2734\(06\)70051-0](https://doi.org/10.1016/S1760-2734(06)70051-0)]
- FOX, P.R., BASSO, C., THIENE, G., *et al.* (2014) Spontaneously occurring restrictive nonhypertrophied cardiomyopathy in domestic cats: a new animal model of human disease. *Cardiovascular Pathology* vol. 23, n° 1, p. 28-34.  
[<https://doi.org/10.1016/j.carpath.2013.08.001>]
- FOX, P.R., KEENE, B.W., LAMB, K., *et al.* (2018) International collaborative study to assess cardiovascular risk and evaluate long-term health in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy and apparently healthy cats: The REVEAL Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 32, n° 3, p. 930-943. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15122>]
- FOX, P.R., MARON, B.J., BASSO, C., *et al.* (2000) Spontaneously Occurring Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in the Domestic Cat. *Circulation* vol. 102, n° 15, p. 1863-1870. [<https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.15.1863>]

- FRIESEMA, E.C.H., DOCTER, R., MOERINGS, E.P.C.M., *et al.* (1999) Identification of Thyroid Hormone Transporters. *Biochemical and Biophysical Research Communications* vol. 254, n° 2, p. 497-501. [<https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9974>]
- FRIESEMA, E.C.H., GANGULY, S., ABDALLA, A., *et al.* (2003) Identification of Monocarboxylate Transporter 8 as a Specific Thyroid Hormone Transporter. *Journal of Biological Chemistry* vol. 278, n° 41, p. 40128-40135. [<https://doi.org/10.1074/jbc.M300909200>]
- GUGLIELMINI, C., BERLANDA, M., FRACASSI, F., *et al.* (2019) Electrocardiographic and echocardiographic evaluation in dogs with hypothyroidism before and after levothyroxine supplementation: A prospective controlled study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 5, p. 1935-1942. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15600>]
- HÄGGSTRÖM, J., ANDERSSON, Å.O., FALK, T., *et al.* (2016) Effect of Body Weight on Echocardiographic Measurements in 19,866 Pure-Bred Cats with or without Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 30, n° 5, p. 1601-1611. [<https://doi.org/10.1111/jvim.14569>]
- HAMBROOK, L.E., BENNETT, P.F. (2012) Effect of pimobendan on the clinical outcome and survival of cats with non-aurine responsive dilated cardiomyopathy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 14, n° 4, p. 233-239. [<https://doi.org/10.1177/1098612X11429645>]
- HARVEY, A.M., BATTERSBY, I.A., FAENA, M., *et al.* (2005) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in two cats. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 46, n° 3, p. 151-156. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00306.x>]
- HEMDON, W.E., KITTLESON, M.D., SANDERSON, K., *et al.* (2002) Cardiac Troponin I in Feline Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 16, n° 5, p. 558-564. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2002.tb02387.x>]
- HOLZWORTH, J., THERAN, P., CARPENTER, J.L., *et al.* (1980) Hyperthyroidism in the cat: ten cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 176, n° 4, p. 345-353.
- KARP, S.I., FREEMAN, L.M., RUSH, J.E., *et al.* (2022) Dilated cardiomyopathy in cats: survey of veterinary cardiologists and retrospective evaluation of a possible association with diet. *Journal of Veterinary Cardiology* -vol. 39, p. 22-34. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.11.002>]
- KIMURA, Y., KARAKAMA, S., HIRAKAWA, A., *et al.* (2016) Pathological Features and Pathogenesis of the Endomyocardial Form of Restrictive Cardiomyopathy in Cats. *Journal of Comparative Pathology* vol. 155, n° 2-3, p. 190-198. [<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2016.06.003>]
- KITTLESON, M.D., CÔTÉ, E. (2021) The Feline Cardiomyopathies: 2. Hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 23, n° 11, p. 1028-1051. [<https://doi.org/10.1177/1098612X211020162>]
- KITZ, S., FONFARA, S., HAHN, S., *et al.* (2019) Feline Hypertrophic Cardiomyopathy: The Consequence of Cardiomyocyte-Initiated and Macrophage-Driven Remodeling Processes? *Veterinary Pathology* vol. 56, n° 4, p. 565-575. [<https://doi.org/10.1177/0300985819837717>]
- KLEIN, I., OJAMAA, K. (2001) Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. *New England Journal of Medicine* vol. 344, n° 7, p. 501-509. [<https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440707>]
- KOBORI, H., ICHIHARA, A., SUZUKI, H., *et al.* (1997) Thyroid hormone stimulates renin synthesis in rats without involving the sympathetic nervous system. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. [<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1997.272.2.E227>]

- KRAVETS, I. (2016) Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician* vol. 93, n° 5, p. 363-370.
- LARSEN, P.R., ZAVACKI, A.M. (2013) Role of the Iodothyronine Deiodinases in the Physiology and Pathophysiology of Thyroid Hormone Action. *European Thyroid Journal* vol. 1, n° 4, p. 232-242. [https://doi.org/10.1159/000343922]
- LI, B., LI, Z., HUANG, Y. (2021) Investigating Changes in Cardiac Function and Structure of Left Ventricle by Speckle-Tracking Echocardiography in Patients With Hyperthyroidism and Graves' Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* vol. 8, p. 695736. [https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.695736]
- LIGGETT, S.B., SHAH, S.D., CRYER, P.E. (1989) Increased fat and skeletal muscle beta-adrenergic receptors but unaltered metabolic and hemodynamic sensitivity to epinephrine in vivo in experimental human thyrotoxicosis. *The Journal of Clinical Investigation* vol. 83, n° 3, p. 803-809. [https://doi.org/10.1172/JCI113961]
- LIJNEN, P., PETROV, V. (2000) Induction of Cardiac Fibrosis by Aldosterone. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* vol. 32, n° 6, p. 865-879. [https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1129]
- LILLEVANG-JOHANSEN, M., ABRAHAMSEN, B., JØRGENSEN, H.L., *et al.* (2019) Duration of Hyperthyroidism and Lack of Sufficient Treatment Are Associated with Increased Cardiovascular Risk. *Thyroid* vol. 29, n° 3, p. 332-340. [https://doi.org/10.1089/thy.2018.0320]
- LINNEY, C.J., DUKES-MCEWAN, J., STEPHENSON, H.M., *et al.* (2014) Left atrial size, atrial function and left ventricular diastolic function in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 55, n° 4, p. 198-206. [https://doi.org/10.1111/jsap.12186]
- LIU, S.K., PETERSON, M.E., FOX, P.R. (1984) Hypertrophic cardiomyopathy and hyperthyroidism in the cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 185, n° 1, p. 52-57.
- LIU, S.-K., ROBERTS, W.C., MARON, B.J. (1993) Comparison of morphologic findings in spontaneously occurring hypertrophic cardiomyopathy in humans, cats and dogs. *The American Journal of Cardiology* vol. 72, n° 12, p. 944-951. [https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)91112-U]
- LOCATELLI, C., PRADELLI, D., CAMPO, G., *et al.* (2018) Survival and prognostic factors in cats with restrictive cardiomyopathy: a review of 90 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 20, n° 12, p. 1138-1143. [https://doi.org/10.1177/1098612X18755955]
- LUIS FUENTES, V., ABBOTT, J., CHETBOUL, V., *et al.* (2020a) ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 3, p. 1062-1077. [https://doi.org/10.1111/jvim.15745]
- LUIS FUENTES, V., ABBOTT, J., CHETBOUL, V., *et al.* (2020b) ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 3, p. 1062-1077. [https://doi.org/10.1111/jvim.15745]
- LYON, R.C., ZANELLA, F., OMENS, J.H., *et al.* (2015) Mechanotransduction in cardiac hypertrophy and failure. *Circulation Research* vol. 116, n° 8, p. 1462-1476. [https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304937]
- MACLEA, H.B., BOON, J.A., BRIGHT, J.M. (2013) Doppler echocardiographic evaluation of midventricular obstruction in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 27, n° 6, p. 1416-1420. [https://doi.org/10.1111/jvim.12175]
- MARON, B.J., FOX, P.R. (2015) Hypertrophic cardiomyopathy in man and cats. *Journal of Veterinary Cardiology*-vol. 17 Suppl 1, p. S6-9. [https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.03.007]

- MARON, M.S., OLIVOTTO, I., BETOCCHI, S., *et al.* (2003) Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine* vol. 348, n° 4, p. 295-303. [<https://doi.org/10.1056/NEJMoa021332>]
- MAYYAS, F.A., ALJOHMANI, A.I., ALZOUBI, K.H. (2020) The Impact of Spironolactone on Markers of Myocardial Oxidative Status, Inflammation and Remodeling in Hyperthyroid Rats. *Current Molecular Pharmacology* vol. 13, n° 3, p. 206-215. [<https://doi.org/10.2174/1874467212666191113150553>]
- MENAUT, P., CONNOLLY, D.J., VOLK, A., *et al.* (2012) Circulating natriuretic peptide concentrations in hyperthyroid cats. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 53, n° 12, p. 673-678. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2012.01301.x>]
- MORROW, L., ADAMS, V., ELLIOTT, J., *et al.* (2009) Hypertension in hyperthyroid cats: prevalence, incidence and predictors of its development. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 23, n° 3, p. 699. [<https://doi.org/10.1011/j.1939-1676.2009.0316.x>]
- MUCHTAR, E., BLAUWET, L.A., GERTZ, M.A. (2017) Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circulation Research* vol. 121, n° 7, p. 819-837. [<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310982>]
- MUTHUKUMAR, S., SADACHARAN, D., RAVIKUMAR, K., *et al.* (2016) A Prospective Study on Cardiovascular Dysfunction in Patients with Hyperthyroidism and Its Reversal After Surgical Cure. *World Journal of Surgery* vol. 40, n° 3, p. 622-628. [<https://doi.org/10.1007/s00268-015-3352-6>]
- NISHIMURA, R.A., HOLMES, D.R. (2004) Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* vol. 350, n° 13, p. 1320-1327. [<https://doi.org/10.1056/NEJMcp030779>]
- NOVO MATOS, J., GARCIA-CANADILLA, P., SIMCOCK, I.C., *et al.* (2020) Micro-computed tomography (micro-CT) for the assessment of myocardial disarray, fibrosis and ventricular mass in a feline model of hypertrophic cardiomyopathy. *Scientific Reports* vol. 10, n° 1, p. 20169. [<https://doi.org/10.1038/s41598-020-76809-5>]
- PAIGE, C.F., ABBOTT, J.A., ELVINGER, F., *et al.* (2009) Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 234, n° 11, p. 1398-1403. [<https://doi.org/10.2460/javma.234.11.1398>]
- PAYNE, J.R., BORGEAT, K., CONNOLLY, D.J., *et al.* (2013) Prognostic Indicators in Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 27, n° 6, p. 1427-1436. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12215>]
- PAYNE, J.R., BRODBELT, D.C., LUIS FUENTES, V.L., (2015) Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study). *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 17 Suppl 1. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.03.008>]
- PETER, H.J., GERBER, H., STUDER, H., *et al.* (1987) Autonomy of growth and of iodine metabolism in hyperthyroid feline goiters transplanted onto nude mice. *The Journal of Clinical Investigation* vol. 80, n° 2, p. 491-498. [<https://doi.org/10.1172/JCI113097>]
- PETER, H.J., GERBER, H., STUDER, H., *et al.* (1985) Pathogenesis of heterogeneity in human multinodular goiter. A study on growth and function of thyroid tissue transplanted onto nude mice. *Journal of Clinical Investigation* vol. 76, n° 5, p. 1992-2002.
- PETERSON, M. (2012) Hyperthyroidism in Cats: What's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 14, n° 11, p. 804-818. [<https://doi.org/10.1177/1098612X12464462>]
- PETERSON, M.E., BROOME, M.R. (2015) Thyroid Scintigraphy Findings in 2096 Cats with Hyperthyroidism. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 56, n° 1, p. 84-95. [<https://doi.org/10.1111/vru.12165>]

- PETERSON, M.E., CASTELLANO, C.A., RISHNIW, M. (2016) Evaluation of Body Weight, Body Condition, and Muscle Condition in Cats with Hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 30, n° 6, p. 1780-1789. [<https://doi.org/10.1111/jvim.14591>]
- PETERSON, M.E., DAVIGNON, D.L., SHAW, N., *et al.* (2020) Serum thyroxine and thyrotropin concentrations decrease with severity of nonthyroidal illness in cats and predict 30-day survival outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 6, p. 2276-2286. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15917>]
- PETERSON, M.E., KEENE, B., FERGUSON, D.C., *et al.* (1982) Electrocardiographic findings in 45 cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 180, n° 8, p. 934-937.
- PETERSON, M.E., KINTZER, P.P., CAVANAGH, P.G., *et al.* (1983) Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 183, n° 1, p. 103-110.
- PETERSON, M.E., MELIÁN, C., NICHOLS, R. (2001) Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 218, n° 4, p. 529-536. [<https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.529>]
- PETERSON, M.E., WARD, C.R. (2007) Etiopathologic Findings of Hyperthyroidism in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, The Thyroid* vol. 37, n° 4, p. 633-645. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.05.001>]
- PION, P.D., KITTLESON, M.D., ROGERS, Q.R., *et al.* (1987) Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy. *Science* -vol. 237, n° 4816, p. 764-768. [<https://doi.org/10.1126/science.3616607>]
- PLUMMER, H.S. (1913) THE CLINICAL AND PATHOLOGIC RELATIONSHIPS OF HYPERPLASTIC AND NONHYPERPLASTIC GOITER. *Journal of the American Medical Association* vol. 61, n° 9, p. 650-651. [<https://doi.org/10.1001/jama.1913.04350090018006>]
- PRISANT, L.M., GUJRAL, J.S., MULLOY, A.L. (2007) Hyperthyroidism: A Secondary Cause of Isolated Systolic Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension* vol. 8, n° 8, p. 596-599. [<https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2006.05180.x>]
- RAUCH, J., FEHR, M., BEYERBACH, M., *et al.* (2020) Comparative assessment of left atrial volume in healthy cats by two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *BMC Veterinary Research* vol. 16, n° 1, p. 263. [<https://doi.org/10.1186/s12917-020-02473-6>]
- RAZVI, S., JABBAR, A., PINGITORE, A., *et al.* (2018) Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 71, n° 16, p. 1781-1796. [<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.045>]
- RESNICK, L.M., LARAGH, J.H. (1982) PLasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. *Life Sciences* vol. 30, n° 7-8, p. 585-586. [[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(82\)90273-9](https://doi.org/10.1016/0024-3205(82)90273-9)]
- RIESEN, S.C., KOVACEVIC, A., LOMBARD, C.W., *et al.* (2007) Prevalence of heart disease in symptomatic cats: an overview from 1998 to 2005. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde* vol. 149, n° 2, p. 65-71. [<https://doi.org/10.1024/0036-7281.149.2.65>]
- ROHRER, D., DILLMANN, W.H. (1988) Thyroid hormone markedly increases the mRNA coding for sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase in the rat heart. *The Journal of Biological Chemistry* vol. 263, n° 15, p. 6941-6944.
- ROSOL, T.J., GRÖNE, A. (2016) Chapter 3 - Endocrine Glands. In Maxie, M.G. (Éd.), *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 3*. 6th Edition. St Louis, W.B. Saunders, p. 269-357.e1. [<https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5319-1.00014-1>]

- RYÖDI, E., METSO, S., HUHTALA, H., *et al.* (2018) Cardiovascular Morbidity and Mortality After Treatment of Hyperthyroidism with Either Radioactive Iodine or Thyroidectomy. *Thyroid* vol. 28, n° 9, p. 1111-1120. [<https://doi.org/10.1089/thy.2017.0461>]
- SAHN, D.J., DEMARIA, A., KISSLO, J., *et al.* (1978) Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* vol. 58, n° 6, p. 1072-1083. [<https://doi.org/10.1161/01.cir.58.6.1072>]
- SANGSTER, J.K., PANCIERA, D.L., ABBOTT, J.A., *et al.* (2014a) Cardiac biomarkers in hyperthyroid cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 28, n° 2, p. 465-472. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12259>]
- SANGSTER, J.K., PANCIERA, D.L., ABBOTT, J.A., *et al.* (2014b) Cardiac biomarkers in hyperthyroid cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 28, n° 2, p. 465-472. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12259>]
- SARRET, C., OLIVER PETIT, I., TONDUTI, D. (1993) Allan-Herndon-Dudley Syndrome. In Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., *et al.* (Éd.), *GeneReviews®*. Seattle (WA), University of Washington, Seattle.
- SAXON, B., HENDRICK, M., WADDLE, J.R. (1991) Restrictive cardiomyopathy in a cat with hypereosinophilic syndrome. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 32, n° 6, p. 367-369.
- SCHOBER, K., TODD, A. (2010) Echocardiographic assessment of left ventricular geometry and the mitral valve apparatus in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 12, n° 1, p. 1-16. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2009.09.004>]
- SCHOBER, K.E., CHETBOUL, V. (2015) Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in cats: Hemodynamic determinants and pattern recognition. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 17 Suppl 1, p. S102-133. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.02.002>]
- SCHOBER, K.E., MAERZ, I. (2006) Assessment of left atrial appendage flow velocity and its relation to spontaneous echocardiographic contrast in 89 cats with myocardial disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 20, n° 1, p. 120-130. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb02831.x>]
- SCHOBER, K.E., SAVINO, S.I., YILDIZ, V. (2016) Right ventricular involvement in feline hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 18, n° 4, p. 297-309. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2016.08.001>]
- SCHOBER, K.E., WETLI, E., DROST, W.T. (2014) Radiographic and echocardiographic assessment of left atrial size in 100 cats with acute left-sided congestive heart failure. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 55, n° 4, p. 359-367. [<https://doi.org/10.1111/vru.12131>]
- SCHOBER, K.E., ZIENTEK, J., LI, X., *et al.* (2013) Effect of treatment with atenolol on 5-year survival in cats with preclinical (asymptomatic) hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 15, n° 2, p. 93-104. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2013.03.003>]
- SCOTT-MONCRIEFF, J.C. (2015) Chapter 4 - Feline Hyperthyroidism. In Feldman, E.C., Nelson, R.W., Reusch, C.E., *et al.* (Éd.), *Canine and Feline Endocrinology* 5th Edition. St. Louis, W.B. Saunders, p. 136-195. [<https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4456-5.00004-3>]
- SEFEROVIĆ, P.M., PAULUS, W.J. (2015) Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *European Heart Journal* vol. 36, n° 27, p. 1718-1727, 1727a- 1727c. [<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv134>]
- SENGER, N., MELO, M.B., DINIZ, G.P., *et al.* (2018) Angiotensin-(1-7) reduces cardiac effects of thyroid hormone by GSK3B/NFATc3 signaling pathway. *Clinical Science* vol. 132, n° 11, p. 1117-1133. [<https://doi.org/10.1042/CS20171606>]
- SERRES, F., CHETBOUL, V., TISSIER, R., *et al.* (2009) Quantification of pulmonary to systemic flow ratio by a Doppler echocardiographic method in the normal dog: Repeatability,

- reproducibility, and reference ranges. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 11, n° 1, p. 23-29. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2009.04.001>]
- SHAH, J.S., ESTEBAN, M.T.T., THAMAN, R., *et al.* (2008) Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* vol. 94, n° 10, p. 1288-1294. [<https://doi.org/10.1136/hrt.2007.126003>]
- SPALLA, I., LOCATELLI, C., RISCAZZI, G., *et al.* (2016) Survival in cats with primary and secondary cardiomyopathies. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 18, n° 6, p. 501-509. [<https://doi.org/10.1177/1098612X15588797>]
- STOKOL, T., BROOKS, M., RUSH, J. e., *et al.* (2008) Hypercoagulability in Cats with Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 22, n° 3, p. 546-552. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0098.x>]
- SYME, H.M. (2007) Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 37, n° 4, p. 723-743, vi. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.05.011>]
- TAKANO, A.P.C., SENGER, N., MUNHOZ, C.D., *et al.* (2018a) AT1 receptor blockage impairs NF-κB activation mediated by thyroid hormone in cardiomyocytes. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* vol. 470, n° 3, p. 549-558. [<https://doi.org/10.1007/s00424-017-2088-6>]
- TAKANO, A.P.C., SENGER, N., MUNHOZ, C.D., *et al.* (2018b) AT1 receptor blockage impairs NF-κB activation mediated by thyroid hormone in cardiomyocytes. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* vol. 470, n° 3, p. 549-558. [<https://doi.org/10.1007/s00424-017-2088-6>]
- TAYLOR, S.S., SPARKES, A.H., BRISCOE, K., *et al.* (2017) ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Hypertension in Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 19, n° 3, p. 288-303. [<https://doi.org/10.1177/1098612X17693500>]
- TOMSA, K., GLAUS, T.M., KACL, G.M., *et al.* (2001) Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulation Test to Assess Thyroid Function in Severely Sick Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 15, n° 2, p. 89-93. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2001.tb01237.x>]
- TREHIU-SECHI, E., TISSIER, R., GOUNI, V., *et al.* (2012) Comparative Echocardiographic and Clinical Features of Hypertrophic Cardiomyopathy in 5 Breeds of Cats: A Retrospective Analysis of 344 Cases (2001–2011). *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 26, n° 3, p. 532-541. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00906.x>]
- TREPANIER, L.A. (2007) Pharmacologic management of feline hyperthyroidism. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 37, n° 4, p. 775-788, vii. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.03.004>]
- TSAI, L.M., CHEN, J.H., TSAO, C.J. (1998) Relation of left atrial spontaneous echo contrast with prethrombotic state in atrial fibrillation associated with systemic hypertension, idiopathic dilated cardiomyopathy, or no identifiable cause (lone). *The American Journal of Cardiology* vol. 81, n° 10, p. 1249-1252. [[https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00131-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00131-3)]
- TSIBULNIKOV, S., MASLOV, L., VORONKOV, N., *et al.* (2020) Thyroid hormones and the mechanisms of adaptation to cold. *Hormones* -vol. 19, n° 3, p. 329-339. [<https://doi.org/10.1007/s42000-020-00200-2>]
- UETA, C.B., OSKOU EI, B.N., OLIVARES, E.L., *et al.* (2012) Absence of myocardial thyroid hormone inactivating deiodinase results in restrictive cardiomyopathy in mice. *Molecular Endocrinology* vol. 26, n° 5, p. 809-818. [<https://doi.org/10.1210/me.2011-1325>]
- VAN HOEK, I., DAMINET, S., VANDERMEULEN, E., *et al.* (2008) Recombinant human thyrotropin administration enhances thyroid uptake of radioactive iodine in hyperthyroid

- cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 22, n° 6, p. 1340-1344. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0191.x]
- VAN KATS, J.P., DANSER, A.H.J., VAN MEEGEN, J.R., *et al.* (1998) Angiotensin Production by the Heart. *Circulation* vol. 98, n° 1, p. 73-81. [https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.1.73]
- VISSER, L.C., SLOAN, C.Q., STERN, J.A. (2017) Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Size and Function in Cats With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 31, n° 3, p. 668-677. [https://doi.org/10.1111/jvim.14688]
- VISSER, T.J. (2018) Regulation of Thyroid Function, Synthesis and Function of Thyroid Hormones. In Vitti, P., Hegedus, L. (Éd.), *Thyroid Diseases: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment, Endocrinology*. Cham, Springer International Publishing, p. 1-30. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-29195-6\_1-1]
- WAGNER, T., FUENTES, V.L., PAYNE, J.R., *et al.* (2010) Comparison of auscultatory and echocardiographic findings in healthy adult cats. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 12, n° 3, p. 171-182. [https://doi.org/10.1016/j.jvc.2010.05.003]
- WALKLATE, J., FERRANTINI, C., JOHNSON, C.A., *et al.* (2021) Alpha and beta myosin isoforms and human atrial and ventricular contraction. *Cellular and Molecular Life Sciences* vol. 78, n° 23, p. 7309-7337. [https://doi.org/10.1007/s00018-021-03971-y]
- WARD, C.R., ACHENBACH, S.E., HOLT, D., *et al.* (2005) Thyrotropin-Stimulated DNA Synthesis and Thyroglobulin Expression in Normal and Hyperthyroid Feline Thyrocytes in Monolayer Culture. *Thyroid* vol. 15, n° 2, p. 114-120. [https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.114]
- WATSON, S.G., RADFORD, A.D., KIPAR, A., *et al.* (2005) Somatic mutations of the thyroid-stimulating hormone receptor gene in feline hyperthyroidism: parallels with human hyperthyroidism. *Journal of Endocrinology* vol. 186, n° 3, p. 523-537. [https://doi.org/10.1677/joe.1.06277]
- WEICHSELBAUM, R.C., FEENEY, D.A., JESSEN, C.R. (2005a) Relationship Between Selected Echocardiographic Variables Before and After Radioiodine Treatment in 91 Hyperthyroid Cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 46, n° 6, p. 506-513. [https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2005.00099.x]
- WEICHSELBAUM, R.C., FEENEY, D.A., JESSEN, C.R. (2005b) Relationship Between Selected Echocardiographic Variables Before and After Radioiodine Treatment in 91 Hyperthyroid Cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 46, n° 6, p. 506-513. [https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2005.00099.x]
- WILLIAMS, L.T., LEFKOWITZ, R.J., WATANABE, A.M., *et al.* (1977) Thyroid hormone regulation of beta-adrenergic receptor number. *The Journal of Biological Chemistry* vol. 252, n° 8, p. 2787-2789.
- WILLIAMS, T. I., ELLIOTT, J., SYME, H. m. (2013) Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activity in Hyperthyroid Cats with and without Concurrent Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 27, n° 3, p. 522-529. [https://doi.org/10.1111/jvim.12062]
- WILLIAMS, T.L., ELLIOTT, J., SYME, H.M., *et al.* (2017) Investigation of the association between serum protein concentrations and concurrent chronic kidney disease in hyperthyroid cats. *Research in Veterinary Science* vol. 115, p. 412-417. [https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.07.023]
- WILLIAMS, T.L., ELLIOTT, J., SYME, H.M. (2014) Association between urinary vascular endothelial growth factor excretion and chronic kidney disease in hyperthyroid cats. *Research in Veterinary Science* vol. 96, n° 3, p. 436-441. [https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.02.011]
- WILLIAMS, T.L., ELLIOTT, J., SYME, H.M. (2010a) Association of iatrogenic hypothyroidism with azotemia and reduced survival time in cats treated for hyperthyroidism. *Journal of*



*Veterinary Internal Medicine* vol. 24, n° 5, p. 1086-1092. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0566.x>]

- WILLIAMS, T.L., PEAK, K.J., BRODBELT, D., *et al.* (2010b) Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 24, n° 4, p. 863-869. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0550.x>]
- YOKOYAMA, Y., SHIMODA, T., SHIMADA, Y.J., *et al.* (2023) Alcohol septal ablation versus surgical septal myectomy of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* vol. 63, n° 3, p. ezad043. [<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad043>]

# PHÉNOTYPES ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES ASSOCIÉS À L'HYPERTHYROÏDIE FÉLINE AVANT ET APRÈS TRAITEMENT : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 115 CAS (2005-2022)

---

**AUTEUR : RESLINGER Benjamin**

**RESUMÉ :** L'hyperthyroïdie est une dysendocrinie fréquente chez le chat âgé dont les conséquences organiques sont multiples. Un consensus sur les myocardopathies félines, paru en 2020, rappelle le lien causal entre l'hyperthyroïdie et le phénotype « myocardopathie hypertrophique » (PMCH) et fait état d'un lien potentiel entre l'hyperthyroïdie et le phénotype « myocardopathie restrictive » (PMCR).

Cette étude rétrospective s'est placée dans la continuité de ce consensus et a eu plusieurs objectifs : 1) de décrire les anomalies échocardiographiques, et notamment les phénotypes de myocardopathie, au sein d'une large population (n = 115) de chats diagnostiqués hyperthyroïdiens ; 2) de comparer les variables échocardiographiques des chats hyperthyroïdiens présentant un PMCH ou un PMCR à celles de chats atteints respectivement de myocardopathie hypertrophique (MCH) ou restrictive (MCR) primitive ; et enfin, 3) d'évaluer les lésions myocardiques chez les chats hyperthyroïdiens après initiation d'un traitement de l'hyperthyroïdie pendant au moins trois mois.

Les chats hyperthyroïdiens de notre étude présentaient majoritairement un PMCH (74/115 64,3%). L'hypertrophie était significativement moins présente (odds-ratio = 13,35) en région septale interventriculaire sous-aortique (SIV<sub>ssAo</sub>) et était fréquemment diffuse et symétrique (odds-ratio = 3,3) chez les chats hyperthyroïdiens avec un PMCH comparativement à la population de chats atteints de MCH (n = 28).

L'initiation d'un traitement antithyroïdien chez 13 chats hyperthyroïdiens avec un PMCH s'est accompagnée d'une diminution significative de l'épaisseur de la paroi libre ventriculaire gauche (PLVG) et du septum interventriculaire (SIV), ce qui constitue un argument en faveur d'un lien causal entre l'hyperthyroïdie et l'hypertrophie myocardique chez le chat.

Au sein de notre population, 13 chats présentaient un PMCR, soit 14,6% de l'ensemble des phénotypes de myocardopathie. L'initiation d'un traitement antithyroïdien chez 3 chats hyperthyroïdiens avec un PMCR s'est accompagnée d'une disparition du phénotype chez deux des trois chats et d'une diminution modérée des diamètres cavitaires chez le troisième. Ceci semble indiquer que l'hyperthyroïdie chez le chat pourrait conduire au développement d'un PMCR bien qu'à notre connaissance, aucune étude chez l'Homme ne fait état de ce lien.

En conclusion, cette étude confirme que l'hyperthyroïdie est une cause fréquente d'hypertrophie myocardique chez le chat, cette dernière étant réversible avec un traitement médical antithyroïdien de plus de trois mois. Ce PMCH a des caractéristiques échocardiographiques particulières par comparaison avec celles de la MCH primitive. De plus, cette étude semble indiquer, pour la première fois, un lien causal entre la dysendocrinie et le développement d'un PMCR. Des études ultérieures incorporant davantage de chats et des analyses histologiques de myocarde pourront permettre d'approfondir ce lien.

**MOTS CLÉS :** HYPERTHYROIDIE ; MYOCARDIOPATHIE ; CHAT ; ECHO-DOPPLER ;  
CARDIOLOGIE ; PHÉNOTYPE ; TRAITEMENT

## **JURY :**

Président : Pr. DESQUILBET Loïc  
Directrice de thèse : Pr CHETBOUL Valérie  
Examinatrice : Pr MAUREY-GUËNEC Christelle

# ECHOCARDIOGRAPHIC PHENOTYPES ASSOCIATED WITH FELINE HYPERTHYROIDISM BEFORE AND AFTER TREATMENT: RETROSPECTIVE STUDY OF 115 CASES (2005-2022)

---

**AUTHOR:** Benjamin RESLINGER

**SUMMARY:** Hyperthyroidism is a common feline endocrinopathy which has several consequences on many organs. A consensus on feline cardiomyopathies, published in 2020, recalls the causal link between hyperthyroidism and the "hypertrophic cardiomyopathy" phenotype (HCMP), and mentions a potential link between hyperthyroidism and the "restrictive cardiomyopathy" phenotype (RCMP).

This retrospective study followed this consensus and had several objectives: 1) to describe echocardiographic abnormalities, and in particular cardiomyopathy phenotypes, in a large population (n = 115) of cats diagnosed with hyperthyroidism; 2) to compare the echocardiographic variables of hyperthyroid cats with HCMP or RCMP with those of cats with primary hypertrophic cardiomyopathy (HCM) or restrictive cardiomyopathy (RCM) respectively; and finally, 3) to evaluate myocardial lesions in hyperthyroid cats after initiation of treatment for hyperthyroidism for at least three months

The majority of hyperthyroid cats in our study had HCMP (74/115 ; 64.3%). Hypertrophy was significantly less present (odds-ratio = 13.35) in the subaortic interventricular septal region (IVS<sub>SSAo</sub>) and was frequently diffuse and symmetrical (odds-ratio = 3.3) in hyperthyroid cats with PMCH compared with the population of cats having HCM (n = 28). The initiation of antithyroid treatment in 13 hyperthyroid cats with HCMP was accompanied by a significant decrease in left ventricular free wall thickness (LVFWT) and interventricular septal thickness (IVS), providing support for a causal link between hyperthyroidism and myocardial hypertrophy in cats.

In our population, 13 cats had RCMP, representing 14.6% of all cardiomyopathy phenotypes. Initiation of antithyroid treatment in 3 hyperthyroid cats with PMCR was accompanied by disappearance of the phenotype in two of the three cats, and a moderate decrease in cavity diameters in the third. This suggests that hyperthyroidism in cats may lead to the development of RCMP, although, to our knowledge, there are no human studies reporting this link.

In conclusion, this study confirms that hyperthyroidism is a frequent cause of myocardial hypertrophy in cats, the latter being reversible with more than three months' antithyroid medical treatment. This HCMP has particular echocardiographic features compared with those of primary HCM. Moreover, this study suggests, for the first time, a causal link between dysendocrinia and the development of RCMP. Further studies incorporating more cats and histological analyses of myocardia may enable this link to be further investigated.

**KEYWORDS:** HYPERTHYROIDISM ; CARDIOMYOPATHY ; CAT ; ECHO-DOPPLER ; CARDIOLOGY ; PHENOTYPE ; TREATMENT

## **JURY:**

Chairperson: Pr. DESQUILBET Loïc

Thesis Director: Pr CHETBOUL Valérie

Reviewer: Pr MAUREY-GUÉNEC Christelle