

Université de Montréal

**Le benazepril et la cardiomyopathie
hypertrophique subclinique chez le chat :
une étude prospective.**

par

MYLÈNE TAILLEFER

Département de sciences clin

11612571

Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade

Maître ès sciences (M. Sc.)

en sciences vétérinaires

option sciences cliniques

Novembre 2004

© Mylène Taillefer, 2004



AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

**Le benazepril et la cardiomyopathie
hypertrophique subclinique chez le chat :
une étude prospective**

présenté par

MYLÈNE TAILLEFER

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Daniel Bousquet, président-rapporteur

Rocky Difruscia, directeur de recherche

Bertrand Lussier, membre du jury

Mémoire accepté le

RÉSUMÉ

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est la maladie cardiaque la plus fréquemment rencontrée chez le chat. Les objectifs de l'étude étaient de démontrer que l'administration de benazepril (0,5 mg/kg, per os (PO), q 24h) peut réduire l'hypertrophie ventriculaire et induire une amélioration de la fonction diastolique, et ce, d'une façon plus convaincante que le diltiazem CD (10 mg/kg, PO, q 24h). Vingt et un chats asymptomatiques ayant obtenu un diagnostic échographique de CMH ont participé à cette étude prospective. Tous les chats ont été évalués à T0, T3 et T6 mois.

Pour le groupe benazepril (n=11), le ratio du flot transmitral diastolique de l'onde E et A (ratio E/A) a significativement augmenté entre T0- T6 mois ($P = 0,009$), tandis que l'index du temps de relaxation isovolumétrique (ITRIV) a eu tendance à diminuer entre T0-T6 mois ($P = 0,06$). L'épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche en systole (PPVGs) a diminué significativement entre T0 -T3 mois ($P = 0,044$), mais cette diminution n'était plus observable à T6 mois. Pour le groupe diltiazem CD (n=5), aucun des paramètres évalués n'a varié significativement entre T0-T3 mois et T0-T6 mois. Aucune différence significative n'a été observée lorsque les deux groupes étaient comparés entre T0-T3 mois et entre T0-T6 mois.

Ces changements suggèrent que l'utilisation du benazepril, lors de CMH féline, puisse possiblement améliorer la fonction diastolique. Cependant, ces trouvailles ne sont pas nécessairement significatives du point de vue clinique compte tenu qu'aucune différence n'a été observée entre les deux groupes. Des études ultérieures seront nécessaires afin de déterminer le rôle du benazepril lors de CMH subclinique féline.

Mots-clés : benazepril, IECA, cardiomyopathie hypertrophique, fonction diastolique.

ABSTRACT

The hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most frequently diagnosed cardiac disease in cat. The purpose of this study was to determine if the administration of benazepril (0,5 mg/kg, per os (PO), *q* 24h) to cats with subclinical HCM improves cardiac diastolic function and reverses left ventricular hypertrophy when compared to diltiazem CD (10 mg/kg, PO, *q* 24h). Twenty one cats with subclinical HCM were enrolled in this prospective study. All cats were evaluated at T0, T3 and T6 months.

In the benazepril group (n=11), the diastolic transmitral flow of the E and A waves ratio (E/A ratio) increased significantly between T0-T6 months ($P = 0,009$). A trend toward a shortening of the isovolumetric relaxation time index (IVRT) was also noted between T0-T6 months ($P = 0,06$). The left ventricular free wall in systole (LVFWs) decreased significantly between T0-T3 months ($P = 0,044$), but this decrease was no longer observed at T6 month. In the diltiazem CD group (n=5), none of the parameters varied significantly between T0-T3 months and T0-T6 months. There was no difference between the benazepril and the diltiazem CD group for any of the parameters between T0-T3 months and T0-T6 months.

The administration of benazepril to cats with subclinical HCM may improve the diastolic function. However the variations observed may have been incidental as no difference was found between the benazepril and the diltiazem CD group. Further studies will be needed to establish the role of benazepril in subclinical HCM in cat.

Keywords: Benazepril, ACEI, hypertrophic cardiomyopathy, diastolic function.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iii
ABSTRACT	iv
TABLE DES MATIÈRES	v
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES FIGURES	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SIGLES	x
REMERCIEMENTS	xii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE PREMIER – Recension de littérature	3
1.0 La cardiomyopathie hypertrophique féline : Définition	4
1.1 Prévalence de la CMH	4
1.2 Étiologie	5
1.3 Pathophysiologie	8
1.3.1 Anomalie de la fonction diastolique	8
1.3.2 Ischémie du myocarde.....	9
1.3.3 Syndrome d’obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche en systole.....	10
1.3.4 Arythmies.....	11
1.3.5 Système rénine-angiotensine.....	12
1.4 Diagnostic	13
1.4.1 Anamnèse.....	13
1.4.2 Examen physique	14
1.4.3 Électrocardiographie	15
1.4.4 Radiographies thoraciques	15
1.4.5 Échocardiographie.....	15
1.4.5.1 Détermination échographique du gradient de pression dans la chambre de chasse du ventricule gauche	17
1.4.5.2 Détermination échographique de la fonction diastolique.....	18
1.4.5.3 Phénomène de pseudonormalisation	21
1.4.5.4 Détermination échographique de la masse ventriculaire	21
1.5 Traitement	24
1.5.1 Les inhibiteurs des récepteurs β -adrénergiques	25
1.5.2 Les inhibiteurs des canaux calciques	25
1.5.3 Les inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine I	26
1.5.3.1 L’hydrochlorure de benazepril.....	28
1.6 Pronostic	29
2.0 Hypothèses et objectifs	30

CHAPITRE DEUXIÈME - Article	31
<i>Benazepril and Subclinical Feline Hypertrophic Cardiomyopathy:</i>	
<i>A prospective, blinded, controlled study.</i>	32
Abstract.....	33
Introduction.....	34
Materials and Methods.....	36
Results	41
Discussion.....	45
References	54
Endnotes.....	59
CHAPITRE TROISIÈME - Discussion.....	66
CONCLUSION.....	78
BIBLIOGRAPHIE.....	79

LISTE DES TABLEAUX***Chapitre deuxième***

Table I. Signalments for cats in group 1 and group 2 upon initial visit.....	60
Table II. Echocardiographic and physiologic data for group 1.....	61
Table III. Echocardiographic and physiologic data for group 2.....	62

LISTE DES FIGURES

Chapitre premier

- Figure 1.** Distribution temporelle des 831 chats ayant subi une évaluation échocardiographique à la FMV entre 1993 et 2003.....5
- Figure 2.** Représentation schématique du mouvement antérieur de la valve mitrale en systole.....11
- Figure 3.** Détermination de la IVT à partir d'une courbe obtenue à l'aide du Doppler continu.....18
- Figure 4.** Représentation échographique du flot transmitral (onde E, A) et de l'ITRIV à l'aide du Doppler pulsé.....19
- Figure 5.** Flot transmitral (onde E, A) observé lors de CMH accompagnée d'une dysfonction diastolique sévère.....20
- Figure 6.** Représentation schématique et réelle de la surface A_1 et A_2 du ventricule gauche mesurée au niveau des cordes tendineuses du cœur dans son petit axe, en diastole.....23
- Figure 7.** Cœur en coupe longitudinale (4 chambres). Représentation de la mesure de l'axe long.....24
- Figure 8.** Représentation de la pharmacocinétique de l'hydrochlorure de benazepril.....29

Chapitre deuxième

- Figure 1.** Schematic illustration of a left ventricular cross section (short axis) at the level of the *cordea tendinae*.....64

LISTE DES FIGURES

Chapitre deuxième

Figure 2. Echocardiographic 4 chambers-right parasternal view of the heart of a cat representing the long axis of the left ventricle.....65

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SIGLES

A	:	Flot transmitral dépendant de la contraction de l'oreillette gauche
A ₁	:	Surface externe du ventricule gauche en coupe transverse
A ₂	:	Surface interne du ventricule gauche en coupe transverse
Ao	:	Aorte
CMH	:	Cardiomyopathie hypertrophique
DD	:	Délétion/Délétion
E	:	Flot transmitral dépendant de la phase passive de remplissage du ventricule gauche
ECA	:	Enzyme de conversion de l'angiotensine I
ECG	:	Électrocardiogramme
FMV	:	Faculté de médecine vétérinaire
II	:	Insertion/Insertion
IECA	:	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I
ITRIV	:	Index du temps de relaxation isovolumétrique
IVT	:	Intégral de la vitesse par le temps
L	:	Axe long du ventricule gauche en coupe longitudinale
LIVGd	:	Lumière interne du ventricule gauche en diastole
LIVGs	:	Lumière interne du ventricule gauche en systole
MV	:	Masse ventriculaire
OD	:	Oreillette droite
OG	:	Oreillette gauche

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SIGLES – suite

ΔP	:	Gradient de pression
PO	:	<i>per os</i> (par voie orale)
PPVGd	:	Paroi postérieure du ventricule gauche en diastole
PPVGs	:	Paroi postérieure du ventricule gauche en systole
SIVd	:	Septum inter-ventriculaire en diastole
t	:	Épaisseur du ventricule gauche
V	:	Vélocité
VD	:	Ventricule droit
VG	:	Ventricule gauche

REMERCIEMENTS

AU DOCTEUR ROCKY DIFRUSCIA, directeur de recherche et superviseur de résidence. Merci de m'avoir accompagnée dans ce grand projet qui prend maintenant fin. Tes encouragements étaient toujours tellement appréciés.

AUX DOCTEURES MARILYN DUNN ET MANON L'ÉCUYER. Merci de m'avoir fait confiance et de toujours avoir été là pour moi.

À MES PARENTS. Merci pour toutes ces petites attentions, tous vos encouragements qui ont mis du soleil dans mes journées. Merci pour votre sagesse et votre générosité.

À ÉRIC. Merci pour ta grande patience. Tu m'as appris à mettre de la perspective dans mon quotidien ce qui m'a été grandement utile.

AU FOND DU CENTENAIRE de la faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal, pour le support financier.

À LA COMPAGNIE NOVARTIS ANIMAL HEALTH CANADA INC, pour le support financier.

INTRODUCTION

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) se définit par une hypertrophie concentrique du ventricule gauche qui peut s'accompagner d'une dysfonction diastolique. Il s'agit de la maladie cardiaque la plus fréquemment diagnostiquée chez le chat.¹ Cette maladie se rencontre également chez l'humain et le chien.^{2,3} La présentation et l'évolution cliniques ainsi que les trouvailles échographiques et histologiques de la CMH féline sont très semblables à ce qui caractérisent la CMH chez l'humain.^{3,4} Ainsi, le chat constitue un excellent modèle animal pour l'étude de la CMH humaine.⁴

Lors de CMH, le traitement d'un patient asymptomatique demeure controversé.⁶ Historiquement, le diltiazem, un inhibiteur des canaux calciques, et/ou le propranolol, un inhibiteur des récepteurs beta sont utilisés. Ces deux molécules peuvent ralentir la fréquence cardiaque, réduire la consommation en oxygène du myocarde et améliorer la fonction diastolique du cœur. Jusqu'ici, aucune étude clinique n'a pu clairement démontrer que l'administration de l'un ou l'autre de ces médicaments pouvait améliorer l'issue clinique.⁵

Depuis 1980, les évidences biochimiques et génétiques suggérant l'existence d'un système rénine-angiotensine cardiaque chez différentes espèces s'accumulent.⁶⁻⁹ Dès lors, les chercheurs se sont attardés au rôle de l'angiotensine II dans la CMH. Ils ont découvert que l'angiotensine II pouvait altérer la fonction diastolique cardiaque et engendrer l'hypertrophie des myocytes cardiaques et l'hyperplasie des fibroblastes.^{10, 11-}
¹⁴ Ainsi, l'angiotensine II pourrait donc altérer la fonction et la structure du myocarde et possiblement contribuer à la progression de la CMH. Parallèlement, chez le chat, il

semble que l'administration d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IECA) puisse réduire l'hypertrophie du myocarde lors de CMH.^{15, 16} De même, l'administration intra-coronaire d'énalaprilate, un IECA, a permis d'améliorer la fonction diastolique du ventricule gauche chez des humains souffrant de CMH.¹¹ Ainsi, l'utilisation d'IECA lors de CMH, pourrait potentiellement contrer les effets néfastes de l'angiotensine II.

CHAPITRE PREMIER
RECENSION DE LITTÉRATURE

1.0 La cardiomyopathie hypertrophique féline : Définition

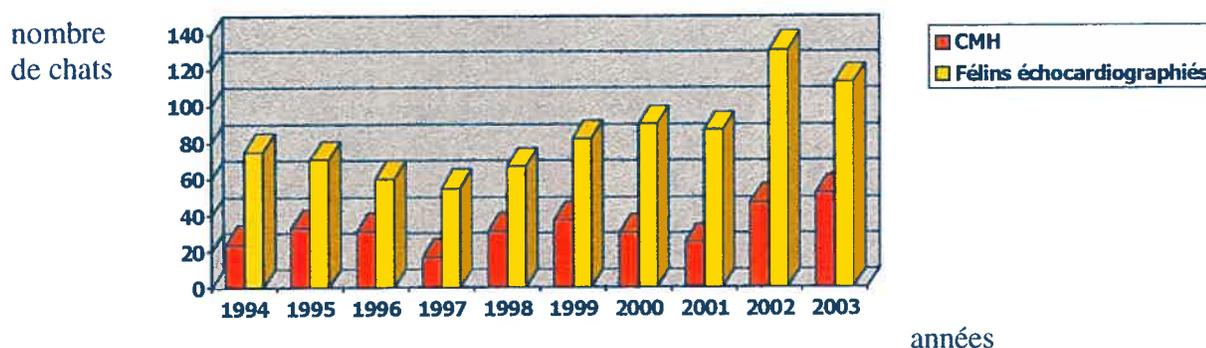
La cardiomyopathie hypertrophique féline se caractérise par une hypertrophie concentrique primaire du ventricule gauche, sans dilatation de sa lumière.^{13, 17,18} Lorsqu'une maladie systémique (ex. hypertension artérielle), métabolique (ex. hyperthyroïdie) ou cardiaque (ex. sténose aortique) concomitante est identifiée, alors les termes « hypertrophie concentrique secondaire » sont plutôt utilisés.¹⁷ Ces termes font ressortir la notion d'hypertrophie compensatoire. La CMH est dite symétrique si le septum inter-ventriculaire et la paroi postérieure du ventricule gauche sont hypertrophiés et asymétrique si seulement l'une ou l'autre de ces deux structures est hypertrophiée.¹⁹ La CMH est également caractérisée par une anomalie de la fonction diastolique.^{18,20,21} La présence d'un gradient de pression dans la chambre de chasse du ventricule gauche est une trouvaille commune.¹⁹ Ce gradient de pression résulte d'une hypertrophie marquée à la base du septum inter-ventriculaire et/ou de la présence d'un mouvement antérieur de la valve mitrale durant la systole.¹⁹ À l'histologie, la désorganisation des myofibrilles du ventricule gauche est la caractéristique qui définit la CMH.^{3, 22-24}

1.1 Prévalence de la CMH

La CMH est la maladie cardiaque la plus fréquemment diagnostiquée chez le chat.¹ Entre 1985 et 1998, des études de prévalence menées dans des hôpitaux vétérinaires nord-américains ont démontré que 1.6% de la population féline en général étaient atteintes de CMH et que 27 à 64% des 6522 chats présentés pour une évaluation échocardiographique avaient une CMH.¹⁸ Parallèlement, à la Faculté de médecine vétérinaire (FMV) de l'Université de Montréal, 28 à 51% (selon les années) des 831

chats présentés pour une évaluation échocardiographique, entre 1994 et 2003, ont obtenu un diagnostic de CMH. La figure 1 illustre la distribution temporelle de ces cas.

Figure 1 : Distribution temporelle des 831 chats ayant subi une évaluation échocardiographique à la FMV entre 1993 et 2003.



Actuellement, aucune prédisposition de race n'a été démontrée avec certitude. Cependant, la CMH semble se transmettre d'une façon héréditaire chez le chat de race Maine coon et possiblement chez le chat de race Persan et américain à poils courts.²⁶⁻²⁹ L'âge ne semble pas être un facteur de risque déterminant, par contre les chats de sexe mâle semblent affectés plus fréquemment et plus sévèrement que les femelles.^{18,25} Certains auteurs rapportent que jusqu'à 87% des chats atteints de CMH seraient de sexe mâle.^{18-20,25}

1.2 Étiologie

Jusqu'à récemment, l'étiologie de la CMH féline demeurait encore indéterminée.^{1,13} Une transmission héréditaire était suspectée, mais n'avait pu être démontrée. Dès lors,

différentes hypothèses ont été émises dans le passé afin de caractériser l'étiologie de la CMH.

En 1992, Kittleson et ses collaborateurs ont comparé les taux sériques d'hormone de croissance chez des félins normaux, des félins atteints de CMH et des félins souffrant de maladies cardiaques autres. Le taux sérique d'hormone de croissance était élevé chez 61% des félins atteints de CMH, mais l'élévation était moindre que celle notée chez des chats souffrant d'acromégalie.³⁰ Chez le chat la régulation de la sécrétion de l'hormone de croissance est encore incomprise. Il semble que la somatostatine et la somatotropine, qui stimulent la relâche d'hormone de croissance, puissent être influencées par une stimulation adrénergique. En effet, une stimulation β -adrénergique pourrait stimuler la relâche de somatotropine et une stimulation α -adrénergique pourrait stimuler la relâche de somatostatine. Une compréhension accrue de la sécrétion de l'hormone de croissance est nécessaire afin de définir la signification réelle de l'élévation de l'hormone de croissance dans la population étudiée par Kittleson et ses collaborateurs.³⁰

Freeman et ses collaborateurs se sont attardés au fait qu'une déficience en magnésium a été associée au développement de maladie cardiovasculaire chez certaines espèces. Ils n'ont cependant pas réussi à démontrer que ce facteur était réellement impliqué dans le développement de la CMH chez le chat.³¹

En 1996, Kittleson et ses collaborateurs ont étudié la transmission de la CMH dans une colonie de chats Main coon.²⁷ En 1999, ils ont démontré que dans cette colonie la CMH se transmettait selon un mode autosomal dominant avec pénétrance complète.²⁹ Parallèlement, une transmission héréditaire de la CMH était également

suspectée dans une colonie de chats Persan, ainsi que dans une famille de chats américains à poils courts et une famille de chats domestiques.^{26,28,32}

Il est également possible que des mutations spontanées surviennent chez les félins et engendre l'expression phénotypique de la CMH sans que celle-ci ait un caractère familial.¹⁸

Depuis 1958, il est reconnu que la CMH est héréditaire chez l'homme.¹⁷ Il s'agit d'une transmission autosomale dominante à pénétrance incomplète. La CMH est en fait la manifestation phénotypique de mutations de gènes codant pour différentes protéines du sarcomère des myocytes cardiaques i.e. chaîne lourde β -myosine (30%), α -troponine T (15%) et α -tropomyosine (moins de 3%).^{17,33-35} Ainsi, dans plus de 50% des cas, le gène impliqué dans le développement de la CMH demeure encore inconnu.³⁴

Chez l'humain, lors de CMH, l'expression phénotypique du génotype semble être influencée par des facteurs environnementaux et génétiques. Il est intéressant de noter que la mutation génétique responsable de la CMH se retrouve au sein des myocytes du ventricule droit et du ventricule gauche. Pourtant, l'hypertrophie ventriculaire n'est souvent présente qu'au niveau du ventricule gauche. Ainsi, il est possible que le phénotype hypertrophie ventriculaire s'exprime différemment lorsqu'il est soumis à une post-charge différente. Ceci est un exemple de facteur environnemental qui pourrait influencer l'expression phénotypique de la maladie.³³

Le génotype de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) peut également influencer l'expression phénotypique de la CMH. Il a été démontré que les patients souffrant de CMH qui possèdent un génotype DD (Délétion/Délétion) pour l'ECA présentent une hypertrophie plus sévère et sont plus à risque de décéder

subitement lorsque comparés à des patients atteints de CMH, mais ayant le génotype II (Insertion/Insertion) pour l'ECA.³⁶⁻⁴⁸ De plus, un sujet sain ayant le génotype DD présente des taux sériques d'ECA jusqu'à 60% plus élevés qu'un patient ayant le génotype II pour l'ECA.^{39,40}

1.3 Pathophysiologie

L'expression phénotypique de l'hypertrophie ventriculaire dépend d'anomalies génétiques. Parallèlement, différents facteurs peuvent intervenir et modifier le cours de la maladie.

1.3.1 Anomalie de la fonction diastolique

La CMH se caractérise par de l'hypertrophie du myocarde, mais aussi par la présence d'une dysfonction diastolique. Cette dysfonction découle d'une rigidité accrue et d'une altération de la relaxation du myocarde.¹⁸⁻²⁰

Histologiquement, la présence de tissu fibreux dans l'interstitium myocardique confère une rigidité accrue au myocarde.^{3,4} Certains auteurs suggèrent que la désorganisation des myofibrilles, notée chez environ 30% des félins atteints de CMH, l'hypertrophie et secondairement la diminution de la lumière ventriculaire contribue également à la rigidité du myocarde.^{3,4,22-24,41-43}

D'un point de vue physiologique, le couplage contraction/relaxation des myocytes cardiaques est un phénomène complexe qui requiert de l'énergie pour s'opérer. Le calcium qui est mobilisé à partir du milieu extra-cellulaire principalement, doit se lier à la troponine afin de déplacer les filaments de tropomyosine. Ceci permet

ensuite le couplage entre le filament d'actine et de myosine. Une contraction résultera de ce couplage. La consommation d'une molécule d'adénosine triphosphate (ATP) est ensuite nécessaire pour permettre un changement de conformation de la myosine et engendrer la relaxation des myocytes. La relaxation des myocytes dépend aussi du recaptage actif du calcium par le réticulum sarcoplasmique.⁴⁴ Lors de CMH, les concentrations cytosoliques de calcium sont maintenues anormalement élevées ce qui nuit à la relaxation.^{18,41} La diastole iso-volumétrique est donc prolongée et la pression murale télé-diastolique augmente.^{13, 17, 18, 41} L'augmentation de la pression télé-diastolique peut mener à une élévation de la pression dans l'oreillette gauche, puis dans les veines pulmonaires et engendrer la formation d'œdème pulmonaire.^{1,17,18}

Enfin, la dysfonction diastolique limite le remplissage ventriculaire ce qui diminue le volume d'éjection.¹⁷ Une tachycardie secondaire peut alors s'installer pour tenter de maintenir le débit cardiaque.^{17,41} Cette tachycardie peut accentuer la dysfonction diastolique, puisque la fréquence cardiaque est inversement proportionnelle à la durée de la diastole.¹

1.3.2 Ischémie du myocarde

Lors de CMH, des changements structuraux et fonctionnels peuvent favoriser le développement d'ischémie du myocarde.⁴¹ Environ 70% des chats démontrent un épaissement de la média des artérioles coronaires accompagné de fibrose et de nécrose des myocytes.^{3,13,18,41} Cet épaissement de la média accentue la résistance au flot sanguin et nuit à la perfusion du myocarde.^{3,18,45} L'altération de la fonction diastolique du cœur et la diminution de la densité capillaire par unité de surface limitent

également la perfusion du muscle cardiaque.^{18,41} L'hypertrophie des myocytes, la présence d'arythmies et la présence d'une obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche en systole augmentent la consommation en oxygène du myocarde.^{18,41} Tous ces facteurs favorisent le développement d'ischémie qui peut engendrer de la fibrose du myocarde et perpétuer la détérioration de la fonction diastolique.^{18,41}

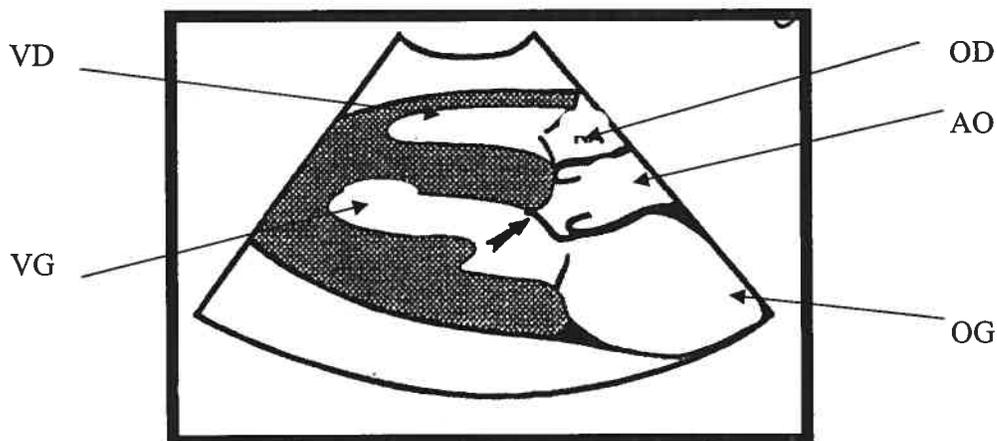
1.3.3 Syndrome d'obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche en systole

La présence d'une obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche en systole est un phénomène multifactoriel qui peut dépendre de la présence d'une hypertrophie focale de la base du septum inter-ventriculaire et /ou d'un mouvement antérieur de la valve mitrale en systole. Environ 40 à 60% des chats atteints de CMH présentent ce syndrome.^{18,20}

Le mouvement antérieur de la valve mitrale en systole est un phénomène complexe. Il dépend du positionnement anormal de l'appareil mitral dû à l'hypertrophie des muscles papillaires et de la présence d'une chambre de chasse étroite due à l'hypertrophie de la base du septum.^{18,20} Ces deux facteurs favorisent le développement d'une vitesse accrue du flot dans cette région qui aspire le feston antérieur de la valve mitrale contre la paroi du septum inter-ventriculaire durant la systole (effet Venturi).^{18,20} Le diamètre de la chambre de chasse ainsi réduit accentue la turbulence et crée un gradient de pression sous la valve aortique en systole.^{18,20} Secondairement au mouvement antérieur de la valve mitrale décrit, un flux mitral

réurgitant peut être noté.^{18,20} Il est toutefois important de rappeler que lors de CMH, une réurgitation mitrale peut-être présente en absence de mouvement antérieur de la valve mitrale.¹⁸ La figure 2 est une représentation schématique du mouvement antérieur de la valve mitrale en systole décrit précédemment.

Figure 2 : Représentation schématique du mouvement antérieur de la valve mitral en systole.



Modifié de Moise SN, Fox PR.¹⁸

Ces phénomènes d'obstruction dynamique de la chambre de chasse augmentent la post-charge et peuvent accentuer l'hypertrophie du myocarde, diminuer le volume d'éjection et le débit cardiaque.^{17,19}

1.3.4 Arythmies

La présence de fibrose dans le myocarde peut favoriser le développement de foyer possédant une automaticité intrinsèque générant ainsi des arythmies.¹⁸ Lors de CMH, les extra-systoles ventriculaires sont le type d'arythmie le plus fréquemment rencontrées (41%).¹⁸ Ces arythmies, détectées lors d'une auscultation attentive ou lors de

l'évaluation électrocardiographique, sont rarement associées à des signes cliniques. Si les arythmies sont sévères elles peuvent diminuer le débit cardiaque et entraîner de la faiblesse, des syncopes ou même une mort soudaine.^{1,17,41}

1.3.5 Système rénine-angiotensine

Depuis 1980, des évidences biochimiques et génétiques suggèrent la présence d'un système rénine-angiotensine cardiaque chez différentes espèces.⁶⁻⁸ En effet, la présence d'acide ribonucléique – messenger (ARNm) codant pour l'angiotensinogène, la rénine et l'ECA, de même que la présence du récepteur de l'angiotensine II ont été démontrés dans le cœur humain.^{9,46} Il s'agit là des principaux constituants du système rénine-angiotensine.

L'angiotensinogène, une α_2 -globuline, est transformée en angiotensine I, par la rénine. Par la suite, l'ECA transforme l'angiotensine I, un métabolite inactif, en angiotensine II, un vasoconstricteur puissant.⁴⁷ La chymase, une enzyme isolée dans les granules des mastocytes, est également capable de convertir l'angiotensine I en angiotensine II. Chez l'humain et le chien, cette voie alternative contribue significativement à la production myocardique d'angiotensine II.^{38,48-50} Par contre, chez le chat, la présence de mastocytes myocardiques ayant des granules contenant de la chymase n'a pu être démontrée jusqu'ici.⁵¹

Lorsque l'angiotensine II lie son récepteur membranaire, il active la phospholipase C qui produit deux seconds messagers intracellulaires: le diacylglycérol et l'inositol 1,4,5- triphosphate.⁵² L'inositol 1,4,5-triphosphate augmente la mobilisation du calcium des organelles intracellulaires altérant ainsi la cinétique du calcium

intracellulaire.⁵² Dès lors, la relaxation du myocarde peut être affectée.^{18,41} Parallèlement, le diacylglycérol active la protéine kinase C qui active les fibroblastes favorisant ainsi le dépôt de fibrilles de collagène de type I et II dans le milieu interstitiel.¹⁰ Lorsqu'ils sont activés, les fibroblastes secrètent, entre autre, le facteur de croissance tissulaire β_1 et l'endothéline-1.¹² De plus, il semble que l'effet trophique que l'angiotensine II exerce sur les myocytes cardiaques résulte d'une action paracrine via le facteur de croissance tissulaire β_1 et l'endothéline-1.^{12,14} Ainsi, l'angiotensine II peut possiblement accentuer la dysfonction diastolique, l'ischémie et l'hypertrophie des myocytes lors de CMH. Enfin, puisque l'expression cardiaque de l'ARNm codant pour l'ECA est fortement augmentée chez certains humains lors de CMH, il semble raisonnable de croire que l'utilisation d'IECA pourrait théoriquement être bénéfique même en l'absence d'insuffisance cardiaque.⁴⁰

1.4 Diagnostic

1.4.1 Anamnèse

La présentation clinique d'un chat atteint de CMH est très variable. En effet, certains chats ne démontreront aucun signe clinique au moment du diagnostic alors que d'autres présenteront de la tachypnée ou de la dyspnée accompagnée de signes généraux non spécifiques. La présence de thromboembolie peut se traduire par l'apparition soudaine d'une boiterie ou d'une parésie non ambulatoire. L'histoire peut également révéler la présence de syncopes, mais celles-ci sont rarement la raison unique de la présentation. Une mort soudaine peut également survenir.²⁰

1.4.2 Examen physique

L'auscultation cardiaque révèle fréquemment la présence d'un souffle systolique d'intensité variable audible au niveau du sternum ou de l'apex gauche du cœur. Le souffle peut parfois s'intensifier avec l'accélération de la fréquence cardiaque. Ce souffle résulte en général de la présence d'une régurgitation mitrale ou de la présence d'un gradient de pression dans la chambre de chasse du ventricule gauche. Un rythme de galop ou des arythmies peuvent parfois être entendus. Un faible pourcentage de chats ne présenteront ni souffle cardiaque, ni galop à l'auscultation.¹³

Lors d'insuffisance cardiaque de la tachypnée, de la dyspnée et de la cyanose de la langue peuvent être observées. L'auscultation pulmonaire peut révéler la présence de bruits respiratoires assourdis qui suggèrent l'accumulation de fluides dans l'espace pleural. Des bruits de craquement peuvent également être entendus et résultent de la présence d'œdème pulmonaire. L'animal peut être tachycarde ou bradycarde, le pouls est souvent faible et le temps de remplissage capillaire peut-être prolongé.¹⁷⁻¹⁸

Les thromboembolies, qui se logent le plus fréquemment à la trifurcation de l'aorte ou au niveau de l'artère sous-clavière droite, se traduisent par une boiterie, par de la parésie et par la palpation d'un pouls faible ou absent dans le membre affecté. L'ischémie cause de la cyanose locale, de la douleur et une fermeté anormale des muscles atteints. Le thrombus peut également se loger au niveau des artères d'organes internes telle que l'artère rénale.¹⁷⁻¹⁸

1.4.3 Électrocardiographie

L'électrocardiographie est fréquemment normale lors de CMH. Lorsque des changements sont notés, ils sont souvent peu spécifiques. Une déviation de l'axe électrique du cœur vers la gauche peut être observée et résulte soit de l'hypertrophie du ventricule gauche ou d'un bloc de la branche antérieure gauche. Des anomalies suggérant une augmentation de volume de l'oreillette gauche (onde P > 40 ms) et une augmentation de volume du ventricule gauche (onde R > 0.8 mV en dérivation II; QRS > 40 ms) peuvent aussi être visibles. Des arythmies ventriculaires et moins fréquemment supra-ventriculaires sont également rapportées.^{13,18,19}

1.4.4 Radiographies thoraciques

La CMH peut s'accompagner de cardiomégalie et d'une augmentation de la taille de l'oreillette gauche à la radiographie. L'augmentation de la taille de l'oreillette gauche peut donner au cœur une forme de valentin sur la projection ventro-dorsale. Lors d'insuffisance cardiaque congestive, il est possible d'observer une dilatation des veines pulmonaires, une pathologie alvéolaire multifocale et de l'effusion pleurale.^{13,18,19}

1.4.5 Échocardiographie

L'échocardiographie (deux dimensions, 2D ; mode en mouvement, mode-M ; Doppler) permet de déterminer d'une façon non invasive la présence de régurgitations valvulaires, de thrombi ou de volutes pré-thrombotiques, le degré d'hypertrophie ventriculaire, la présence d'un gradient de pression dans la chambre de chasse du ventricule gauche, la présence de mouvement antérieur de la valve mitrale en systole, la

fonction diastolique et la présence de maladies cardiaques concomitantes. De plus, un suivi objectif de l'évolution de la condition est possible puisque la plupart des paramètres évalués sont quantitatifs.^{13,53,54}

La présence d'une régurgitation mitrale légère à modérée est fréquente lors de CMH. Cette régurgitation mitrale résulte de la présence d'un mouvement antérieur de la valve mitrale en systole ou reflète une mauvaise apposition des festons de la valve due aux tensions anormales exercées sur les cordes tendineuses des muscles papillaires hypertrophiés. Ainsi, l'augmentation de la pré-charge résultant de la régurgitation peut mener à la dilatation de l'oreillette gauche.^{1,17}

Des thrombi peuvent être observés dans l'oreillette gauche et plus rarement dans le ventricule gauche et le cœur droit. Le thrombus se caractérise, échographiquement, par une densité hyperéchogène plus ou moins mobile selon qu'il est mural ou libre. L'observation de thrombus ou de volutes pré-thrombiques suggèrent la présence de dommages tissulaires à l'endocarde, de stase sanguine et/ou une activation plaquettaire accrue.⁵⁵

La sévérité de l'hypertrophie ventriculaire est variable et elle se limite le plus souvent au ventricule gauche. Initialement, l'hypertrophie des muscles papillaires peut être la seule anomalie identifiable et progresser vers une hypertrophie concentrique symétrique ou asymétrique, localisée ou diffuse. Un diagnostic de CMH est posé lorsque l'épaisseur du septum inter-ventriculaire en diastole (SIVd) et/ou de la paroi postérieure du ventricule gauche en diastole (PPVGd) mesurent plus de 6 mm en l'absence de maladie cardiaque, systémique ou métabolique concomitante. La lumière du ventricule gauche peut être réduite secondairement à l'hypertrophie.^{13,17,53,54}

1.4.5.1 Détermination échographique du gradient de pression dans la chambre de chasse du ventricule gauche

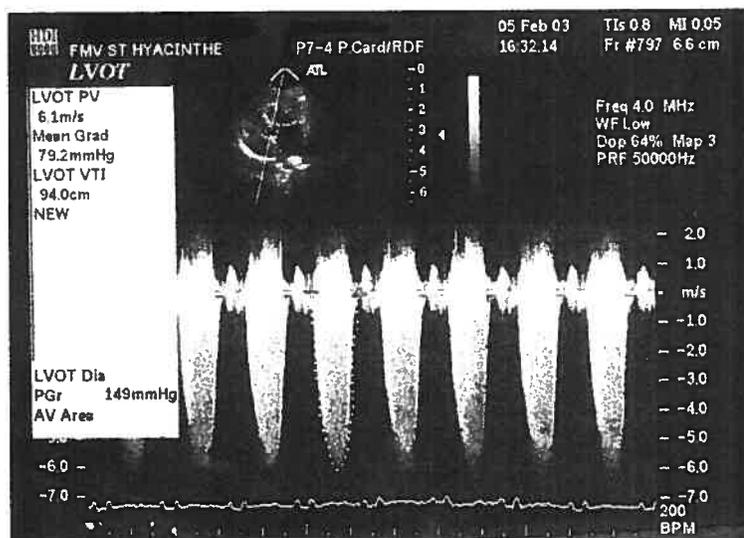
La vitesse (V) du flot sanguin i.e. la vitesse de déplacement des globules rouges dans la chambre de chasse est généralement inférieure à 1,2 m/s. En utilisant l'équation de Bernoulli, il est possible d'estimer le gradient de pression (ΔP) dans la chambre de chasse du ventricule gauche.⁵⁴

$$\Delta P = \text{Pression dans la chambre de chasse du ventricule gauche} - \text{Pression dans l'aorte}$$

$$\Delta P = 4 V^2 \text{ (Équation de Bernoulli)}$$

Il est possible de déterminer avec plus d'exactitude ce gradient de pression en mesurant l'intégral de la vitesse par le temps (IVT) qui représente en fait la mesure de l'aire sous la courbe de vitesse du flot pour un battement donné. La figure 3 représente une courbe de vitesse obtenue à l'aide du Doppler continu à partir de laquelle la IVT a été mesurée. Cette mesure représente le gradient de pression dans la chambre de chasse du ventricule gauche, exprimé en millimètre de mercure (mm Hg). Ce gradient de pression résulte d'un rétrécissement du diamètre de la chambre de chasse et génère un flot turbulent. Cette sténose sous-aortique dynamique peut être due à une hypertrophie particulièrement marquée de la base du septum inter-ventriculaire ou à la présence d'un mouvement antérieur de la valve mitrale en systole.^{13,18,19}

Figure 3 : Détermination de la IVT à partir d'une courbe de vitesse obtenue à l'aide du Doppler continu.



1.4.5.2 Détermination échographique de la fonction diastolique

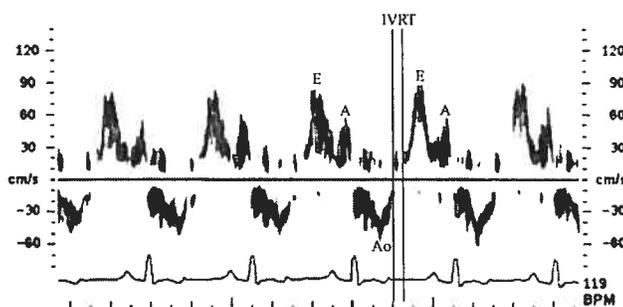
Lors de CMH, il est essentiel d'évaluer la fonction diastolique, car la sévérité de l'hypertrophie ne reflète pas toujours l'importance de la dysfonction diastolique. Ainsi, un chat démontrant peu d'hypertrophie peut avoir une dysfonction diastolique sévère et inversement.²¹ Dès lors, l'épaisseur des parois ventriculaires n'est pas toujours un indicateur fiable de la sévérité de la condition.

Différents indices permettent d'évaluer la fonction diastolique. Tau est l'indice de choix pour définir la relaxation ventriculaire. Tau se définit comme le temps nécessaire pour que la pression transmurale du ventricule gauche passe de dP/dt_{\min} à $dP/dt_{\min} - 1/e$, $R \sim dP/dt_{\min}$ marque le début de la relaxation isovolumétrique du ventricule gauche. dP/dt_{\min} se définit comme étant une mesure de la relaxation du myocarde qui est exprimé en terme de variation de pression en fonction d'un intervalle

de temps. La détermination de Tau nécessite un cathétérisme cardiaque par voie artérielle sous anesthésie générale ce qui limite grandement son utilisation dans un contexte clinique.⁵⁶ L'index du temps de relaxation isovolumétrique (ITRIV) et le ratio E/A sont deux mesures échographiques accessibles qui peuvent être utilisées pour l'évaluation de la fonction diastolique.⁵⁶

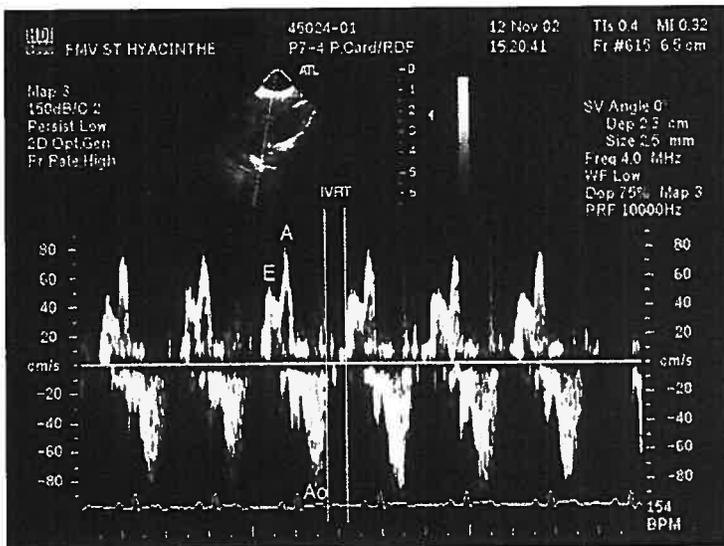
L'ITRIV représente la durée de la relaxation isovolumétrique du cœur. L'ITRIV se définit, échographiquement, comme la période de temps qui s'écoule entre la fermeture de la valve aortique et l'ouverture de la valve mitrale.⁵⁶ Shober et ses collaborateurs ont démontré qu'il existait une corrélation linéaire ($r = 0.78$) entre Tau et l'ITRIV chez des chats normaux.⁵⁷ L'ITRIV est moins spécifique que TAU, car il est influencé par l'angle d'interrogation de l'échantillonneur, les conditions de charge du ventricule et la fréquence cardiaque.^{56,58} Cependant, la corrélation entre l'ITRIV et la fréquence cardiaque est faible et lorsque cette relation est analysée par une méthode de régression pas à pas, la fréquence cardiaque n'influence pas significativement l'ITRIV.^{57,58} Lors de CMH, l'ITRIV peut être normal ou prolongé.⁵⁸ La figure 4 illustre la représentation échographique de l'ITRIV à l'aide du Doppler pulsé.

Figure 4 : Représentation échographique du flot transmitral (onde E, A) et de l'ITRIV à l'aide du Doppler pulsé.



Le ratio E/A représente le flot transmitral de la phase rapide et passive de remplissage du ventricule gauche (E) divisé par le flot transmitral dépendant de la contraction de l'oreillette gauche. (A).⁵⁶ Une diminution de la compliance et une altération de la relaxation du myocarde peuvent ainsi se traduire par des changements dans la représentation du flot transmitral en diastole (ratio E/A).⁵⁶ Le ratio E/A est également influencé par l'angle d'interrogation de l'échantillonneur, les conditions de charge du ventricule et la fréquence cardiaque.⁵⁸ L'accélération du rythme cardiaque peut parfois entraîner une fusion des ondes E et A, ce qui limite alors l'interprétation de cet indice. Lors de CMH, le ratio E/A peut être normal ou diminué. Le ratio sera diminué si le remplissage passif est limité et que la contribution de la contraction atriale au remplissage devient plus importante (onde A > onde E).⁵⁸ La figure 5 est une représentation du flot transmitral observé lors de dysfonction diastolique sévère.

Figure 5 : Flot transmitral (onde E, A) observé lors de CMH accompagnée d'une dysfonction diastolique sévère.



1.4.5.3 Phénomène de pseudonormalisation

La pseudonormalisation est un phénomène caractérisé par une normalisation de l'ITRIV et du ratio E/A malgré une détérioration de la fonction diastolique.^{18,58} Ce phénomène peut survenir si la rigidité du ventricule gauche devient telle qu'elle se traduit par une diminution du flot transmitral. On note alors une augmentation compensatoire de la pression atriale gauche qui peut éventuellement masquer l'anomalie de la fonction diastolique et entraîner une normalisation du flot transmitral.^{18,58} Une étude du flot veineux pulmonaire (Doppler) peut parfois permettre d'exclure le phénomène de pseudonormalisation. Classiquement, il s'agit d'un flot veineux pulmonaire renversé, de vélocité intense, s'étendant sur toute la durée de la contraction atriale.^{18,58}

1.4.5.4 Détermination échographique de la masse ventriculaire

Puisque la CMH se caractérise par une hypertrophie ventriculaire gauche, il est logique de penser que la masse du ventricule (MV) gauche augmente parallèlement. Ainsi, Kittleson et ses collaborateurs ont démontré que le ventricule gauche (nécropsie) d'un chat normal pèse en moyenne $4,8 \pm 1,8$ g / kg de poids corporel et que lors de CMH, la masse du ventricule gauche est plutôt de $6,0 \pm 1,4$ g / kg de poids corporel.¹³ Contrairement à l'épaisseur des parois ventriculaires qui varie tout au long du cycle cardiaque, la masse ventriculaire ne varie pas.⁵⁹ Ainsi, lors de CMH, la masse ventriculaire pourrait permettre de suivre l'évolution de l'hypertrophie d'une façon plus juste.

Différents modèles mathématiques ont été élaborés afin d'estimer la masse du ventricule gauche à partir de mesures échographiques. Les modèles mathématiques les plus fiables sont ceux élaborés à partir d'une hypothèse de départ qui définit le cœur comme étant une ellipse tronquée (méthode de surface-longueur, modèle de l'ellipse tronquée).^{60,61} Le modèle mathématique de l'ellipse tronquée, comparé à la méthode de surface-longueur, est plus fastidieux, ce qui limite son utilisation dans un cadre clinique. La méthode de surface-longueur a été validée chez le chien et il existe une excellente corrélation entre la valeur réelle de la masse ventriculaire et la valeur estimée à partir de ce modèle. Selon les auteurs, le coefficient de corrélation varie de 0,93 à 0,98.^{61,62} Jusqu'ici, aucun modèle mathématique pour le calcul de la masse ventriculaire n'a été validé chez le chat. Par contre, Schiller et ses collaborateurs soutiennent que l'utilisation de la méthode de surface-longueur est possiblement fiable et applicable dans un contexte clinique.⁶³

Coleman et ses collaborateurs ont démontré que lors d'hypertrophie cardiaque compensatrice, le modèle surface-longueur était assez sensible pour permettre de détecter des variations de la masse ventriculaire dans le temps.⁶⁴ Cependant, la sensibilité et la fiabilité de ce modèle pour la détection de changements dans la masse ventriculaire, lorsque l'hypertrophie est due à une CMH, n'ont pas été évaluées jusqu'ici.

La représentation mathématique de la masse ventriculaire gauche telle que décrite par le modèle de surface-longueur se définit comme suit :^{61,63}

$$MV = \text{densité du myocarde} \times [\{\text{volume de l'ellipse } A_1\} - \{\text{volume de l'ellipse } A_2\}]$$

La surface de l'ellipse A_1 et A_2 est déterminée échographiquement. Il s'agit en fait de l'aire de la surface externe (A_1) et interne (A_2) du ventricule gauche mesurée au niveau

des cordes tendineuses du cœur dans son petit axe, en diastole. La figure 6 illustre une représentation schématiquement et réelle de la surface A_1 et A_2 . Le volume de l'ellipse représenté par la surface A_1 et A_2 se calcule ainsi

$$\text{Volume de l'ellipse } A_1 = 5/6 A_1 (L + t)$$

$$\text{Volume de l'ellipse } A_2 = 5/6 A_2 L$$

R

A_1 = Surface externe du ventricule gauche en coupe transverse ;

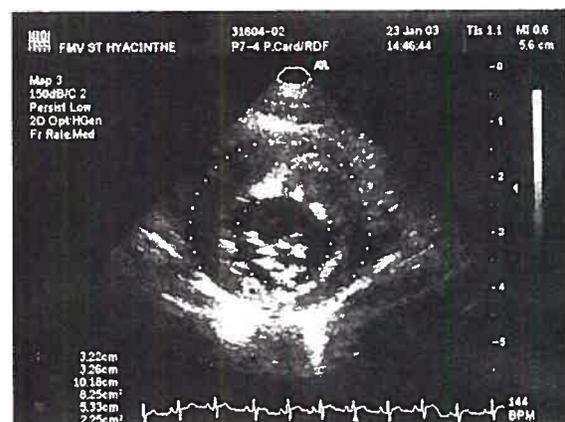
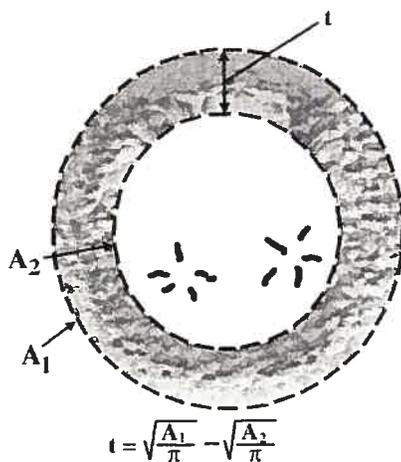
A_2 = Surface interne du ventricule gauche en coupe transverse ;

L = Axe long du ventricule gauche en coupe longitudinale;

t = Épaisseur du ventricule gauche en coupe transverse.

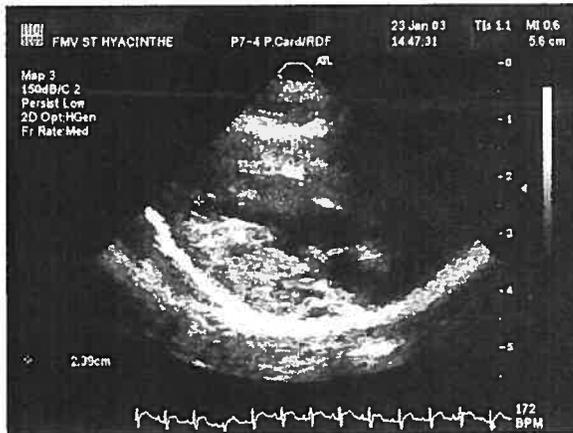
L'axe long du ventricule gauche (L) mesure la distance entre l'apex (endocarde) du ventricule gauche et l'anneau mitral en diastole tel que représenté à la figure 7.

Figure 6 : Représentation schématique et réelle de la surface A_1 et A_2 du ventricule gauche mesurée au niveau des cordes tendineuses du cœur dans son petit axe, en diastole.



Inspiré de Schiller MB *et al.*⁶³

Figure 7 : Cœur en coupe longitudinale (4 chambres). Représentation de la mesure de l'axe long.



L'épaisseur du myocarde en coupe transverse (t) se calcule ainsi

$$t = \sqrt{(A_1/\pi)} - \sqrt{(A_2/\pi)}$$

La densité du myocarde étant 1.05 g/cm^3 , la masse ventriculaire est donc

$$MV = 1.05 \left[\left\{ \frac{5}{6} A_1 (L + t) \right\} - \left\{ \frac{5}{6} A_2 L \right\} \right]$$

1.5 Traitement

Lors de CMH, le traitement d'un patient asymptomatique demeure controversé. Les inhibiteurs de canaux calciques, les inhibiteurs des récepteurs β -adrénergiques ou les IECA possèdent tous des propriétés qui théoriquement pourraient modifier le cours de la maladie cardiaque. Par contre, aucune étude clinique n'a pu démontrer que l'administration de l'une ou l'autre de ces drogues puisse retarder l'apparition d'insuffisance cardiaque ou prolonger la survie.^{5,35}

1.5.1 Les inhibiteurs des récepteurs β -adrénergiques

Les agents sympatholytiques possèdent des propriétés chronotropes et inotropes négatives qui diminuent la consommation en oxygène du myocarde. De plus, la diminution de la fréquence cardiaque peut indirectement améliorer la fonction diastolique, alors que la diminution de la contractilité peut réduire le gradient de pression dans la chambre de chasse du ventricule gauche lorsqu'il est présent.^{1,41}

Du point de vue clinique, la présence d'une obstruction dynamique dans la chambre de chasse, d'une tachycardie sévère et/ou de nombreuses extra-systoles ventriculaires sont des indications pour lesquelles des inhibiteurs des récepteurs β -adrénergiques pourraient être prescrits.^{1,41}

1.5.2 Les inhibiteurs des canaux calciques

Les inhibiteurs des canaux calciques possèdent eux aussi des propriétés chronotropes et inotropes négatives qui diminuent la consommation en oxygène du myocarde. Contrairement aux agents sympatholytiques qui améliorent la fonction diastolique d'une façon indirecte, les inhibiteurs des canaux calciques améliorent la fonction diastolique en diminuant l'afflux d'ions calciques dans le cytosol des myocytes. De plus, le diltiazem permet une vasodilatation spécifique des artérioles coronaires, ce qui améliore la perfusion du myocarde.^{1,17,41}

Le diltiazem permet donc d'améliorer la fonction diastolique et la perfusion du myocarde, deux mécanismes qui limitent le développement d'ischémie du myocarde.

1.5.3 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I

Des études réalisées chez le rat et chez le chien suggèrent que les IECA ont un effet cardioprotecteur lors d'ischémie et que leur utilisation préventive pourrait atténuer les dommages de re-perfusion au niveau du myocarde.^{6,7} Lorsque l'on considère le rôle de l'ischémie dans la pathophysiologie de la CMH, il devient impératif de s'attarder au bénéfice possible des IECA lors du traitement.

Il est important de souligner que l'ECA, en plus d'activer l'angiotensine II, permet aussi de dégrader la bradykinine, une substance vasodilatatrice. L'utilisation d'un IECA pourrait donc permettre l'accumulation de bradykinine et favoriser la dilatation des vaisseaux coronaires. Ainsi l'effet cardioprotecteur des IECA lors d'ischémie pourrait en fait être dû à l'accumulation de bradykinine et non à la diminution de la production de l'angiotensine II par l'IECA.¹¹ Cette hypothèse a toutefois été déclinée puisque l'administration d'un antagoniste des récepteurs (type 1) de l'angiotensine II limite également les dommages myocardiques post-ischémiques.^{11,48,65} Cet antagoniste inhibe spécifiquement l'activité de l'angiotensine II et n'influence nullement la dégradation de la bradykinine par l'ECA.

Lors de CMH, l'utilisation d'IECA pourrait également améliorer la fonction diastolique. Une étude prospective a été conduite sur 20 patients (humains) souffrant de cardiomyopathie hypertrophique obstructive. Suite à l'administration d'énalaprilate (intra-coronaire) la pression télé-diastolique et le gradient de pression de la chambre de chasse du ventricule gauche ont diminué et la perfusion du muscle cardiaque s'est améliorée significativement. La diminution du gradient de pression observée était attribuable à une amélioration de la fonction diastolique qui permettait une

augmentation du diamètre de la chambre de chasse en début de diastole.¹¹ Ainsi, bien que l'administration d'IECA puisse réduire la résistance périphérique et accentuer le gradient de pression lors de CMH obstructive, il semble que ce concept théorique n'ait pas une importance clinique aussi importante qu'on le croie.^{1,11,15} Oyama et ses collaborateurs ont également démontré que l'administration d'énalapril maléate PO n'influçait pas le gradient de pression de chats atteints de CMH obstructive.⁶⁶

Précédemment, il a été mentionné que l'angiotensine II pouvait possiblement contribuer au développement de l'hypertrophie ventriculaire. L'administration d'IECA pourrait donc, théoriquement permettre de réduire l'hypertrophie, mais les résultats obtenus jusqu'ici sont contradictoires.

Dans une première étude, le captopril, un IECA, a été administré à deux groupes de patients (humains) sur une période de douze mois. Une réduction de l'épaisseur du septum inter-ventriculaire et de la paroi du ventricule a été notée dans le groupe de patients (n=20) souffrant d'hypertrophie concentrique secondaire à de l'hypertension systémique. Dans le deuxième groupe, constitué de 15 patients souffrant de CMH, aucun changement n'a été remarqué.⁶⁷ Des résultats semblables ont été obtenus lors d'une étude où 26 patients souffrant de CMH ont été suivis sur une période de 40 à 50 mois.⁶⁸

Chez le chat, une étude prospective menée sur 12 mois a comparé les bénéfices de l'administration du diltiazem CD (n=9) à ceux du diltiazem CD combiné au benazepril (n=19) lors de CMH. Seule une diminution significative de l'épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche a été notée chez les chats recevant le diltiazem CD combiné au benazepril.¹⁶

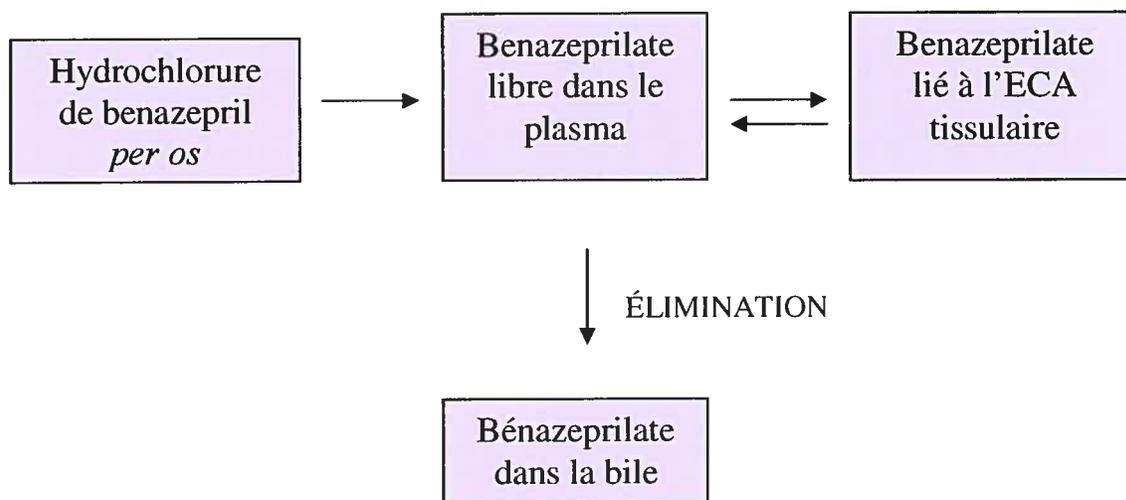
De même, une étude rétrospective incluant 19 chats souffrant de CMH a été réalisée. Au moment où l'administration de l'énalapril maleate a été débutée, les chats pouvaient recevoir une combinaison de différents médicaments dont l'aspirine, le diltiazem, le propranolol et/ou le furosémide. Lors de la réévaluation, une diminution significative du volume de l'oreillette gauche, du septum inter-ventriculaire et de la paroi postérieure du ventricule gauche a été notée.¹⁵ Ces données, bien qu'intéressantes, pourraient refléter des changements dans les conditions de charge du myocarde car 11 des 19 chats étaient en insuffisance cardiaque initialement et seulement un chat présentait toujours des signes d'insuffisance lors de la réévaluation.

Actuellement, il semble qu'il y ait un bénéfice possible à l'utilisation d'IECA lors de CMH en ce qui a trait à l'amélioration de la fonction diastolique et possiblement lors d'épisodes ischémiques. Quant à la réduction de l'hypertrophie, les résultats restent litigieux.

1.5.3.1 L'hydrochlorure de benazepril

L'hydrochlorure de benazepril est une prodrogue qui doit être transformée en benazeprilate, un IECA puissant. Suite à son activation hépatique (effet de premier passage), le benazeprilate est retiré du compartiment sanguin et se lie l'ECA tissulaire, tel que démontré schématiquement à la figure 8. Le benazeprilate est éliminé principalement par la voie biliaire.⁶⁹

Figure 8 : Représentation de la pharmacocinétique de l'hydrochlorure de benazepril.



Chez le chat, on remarque une inhibition complète (100%) de l'activité plasmatique de l'ECA, deux heures après l'administration orale de 0,5 mg/kg de benazepril. Plus de 90% de cette inhibition persiste après 24 heures.⁷⁰ Les taux d'inhibition tissulaire du benazeprilate n'ont pas été déterminés chez le chat à ce jour. Par contre, chez le rat, il fut démontré que le benazeprilate inhibait l'ECA rénale et cardiaque d'une façon similaire à l'inhibition de l'ECA plasmatique.⁷¹

1.6 Pronostic

La pathophysiologie de la CMH est complexe et il est parfois difficile de prédire l'évolution clinique à long terme. De nombreux chats atteignent l'âge adulte avant que le diagnostic de CMH soit posé. Ils mènent une vie normale avec un traitement conservateur ou pas de traitement du tout.¹⁹ Par contre, lorsqu'ils souffrent

d'insuffisance cardiaque congestive sévère, la médiane de survie est de 90 jours et 60% des chats décèdent au cours des 6 mois suivant le diagnostic. Lors de thromboembolie, la médiane de survie est de 60 jours et 100% des félins décèdent au cours des 6 mois suivant le diagnostic.²⁵

2.0 Hypothèses et objectifs

Depuis deux décennies, la reconnaissance de l'existence d'un système rénine-angiotensine au niveau cardiaque et les effets bénéfiques résultant de l'administration d'IECA sur la fonction diastolique et la réduction de l'hypertrophie ventriculaire suscitent de plus en plus d'intérêts auprès de la communauté scientifique internationale. La CMH est la maladie cardiaque la plus commune chez le chat et elle se caractérise par une dysfonction diastolique et une hypertrophie ventriculaire. Lors de CMH féline, les bénéfices théoriques potentiels résultant de l'administration d'IECA existent, mais les études cliniques vétérinaires pour supporter ces hypothèses manquent toujours. Des études cliniques sont donc essentielles pour tenter de déterminer le rôle exact des IECA dans le traitement de la CMH féline et peut-être révolutionner notre approche clinique de cette condition.

Les objectifs de cette étude étaient de démontrer que, lors de CMH féline, l'administration de benazepril (Fortekor[®]), un IECA, peut réduire l'hypertrophie ventriculaire et induire une amélioration de la fonction diastolique d'une façon plus convaincante que le diltiazem CD (Apo-diltiazem CD[®]), un inhibiteur des canaux calciques.

CHAPITRE DEUXIÈME

ARTICLE

**Benazepril and Subclinical Feline Hypertrophic Cardiomyopathy:
A prospective, blinded, controlled study.**

Mylène Taillefer DVM, Dipl. ACVIM, Rocky Di Fruscia DVM, Dipl. ACVIM.

From the Companion Animal Research Group of the Small Animal Veterinary Teaching Hospital, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, Qc, Canada.

This work was supported by a grant from Novartis Animal Health Canada inc. and from “Le Fond du Centenaire” of the Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Montréal.

Submitted to : Canadian Veterinary Journal, October 15th 2004.

Reprint requests should be sent to:

Mylène Taillefer, DVM, Dipl. ACVIM

3200, Sicotte Street, P.O. box 5000

Saint-Hyacinthe, QC, Canada, J2S 7C6

Phone: 450-778-8111

Fax: 450-778-8110

Email address: [REDACTED]

Abstract

Twenty-one cats with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) were enrolled in this study to determine if the administration of benazepril (0.5 mg/kg, *per os* [PO], *q* 24h) to cats with subclinical HCM improves cardiac diastolic function and reverses left ventricular hypertrophy when compared to diltiazem CD (10 mg/kg, PO, *q* 24h). Cats were evaluated at day 0 and after 3 and 6 months of therapy.

In the benazepril group (n=11), the E/A ratio increased significantly between 0-6 months ($P = 0.009$) and the LVFWs thickness decreased significantly between 0-3 months ($P = 0.04$). In the diltiazem CD group (n=5), none of the parameters varied significantly throughout the study. There was no difference between the benazepril and the diltiazem CD group throughout the study.

The administration of benazepril to cats with subclinical HCM may be beneficial. However the variations observed may have been incidental as no difference was found between the benazepril and the diltiazem CD group.

Introduction

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a primary myocardial disease leading to concentric symmetric or asymmetric hypertrophy with alteration of diastolic function of the left ventricle. It is the most common cardiac disease diagnosed in cats, but humans and other species are also affected.⁽¹⁻³⁾ In humans, hypertrophic cardiomyopathy has been identified as a familial disease since 1958.⁽⁴⁾ In approximately 50% of the cases of familial HCM, an autosomal dominant sarcomeric gene mutation has been demonstrated while in the other 50% spontaneous mutations were identified.⁽⁵⁻⁸⁾ The etiology of HCM in cat remains unknown although inheritance through an autosomal dominant trait with 100% penetrance has recently been proposed in a Maine coon cat colony.⁽⁹⁻¹¹⁾

In cats, clinical presentation varies from the incidental finding of a heart murmur, a gallop sound or arrhythmias in an otherwise asymptomatic cat to an acute onset of congestive heart failure, arterial thromboembolism or sudden death.⁽²⁾ Treatment of symptomatic or asymptomatic cats remains controversial since the administration of either calcium channel blockers, β -adrenergic blockers or angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) have no proven effect on disease progression or survival.⁽¹²⁾ A calcium channel blocker (diltiazem), and/or a β -adrenergic blocker (propranolol), are commonly used based on their theoretical ability to improve ventricular diastolic function, to control sinus tachycardia or to reduce obstructive outflow tract pressure gradients when present.⁽¹²⁾

Biochemical and genetic evidence for the existence of a cardiac renin-angiotensin system in different species has been accumulating since the 1980's.⁽¹³⁻¹⁶⁾ It is possible that the induction of myocyte hypertrophy and fibroblast hyperplasia by

angiotensin II could play a role in the negative alterations in diastolic function and therefore participate in the progression of cardiac dysfunction.^(2, 17-24) This knowledge has generated interest in ACEI as a potential therapeutic tool to slow down or reverse the progression of diastolic dysfunction in feline HCM.^(23,25) There is also evidence that intracoronary administration of enalapril maleate to humans with HCM improved diastolic function.⁽²⁰⁾

The objective of this prospective study was to 1) determine if the administration of benazepril^a to cats with subclinical HCM improves cardiac diastolic function and reverses cardiac hypertrophy and 2) to compare those results to cats with subclinical HCM receiving diltiazem CD^b.

Materials and Methods

Animals

Forty asymptomatic cats were referred to the Small Animal Veterinary Teaching Hospital- University of Montreal from February 2001 to March 2003 to evaluate a heart murmur or a gallop sound. Twenty-one cats with a subclinical HCM, confirmed echocardiographically (IVSd and/or LVFWd > 6mm) were enrolled in this double blinded, randomized, prospective study. None of the cats enrolled had other forms of heart disease, intracavitary thrombi, a history of thromboembolism, congestive heart failure or previous administration of cardiac medications. The cats were otherwise considered healthy based on normal physical examination.

The cats were randomly distributed in either group 1 which were to be treated with benazepril (approximately 0.5 mg/kg, *per os* [PO], *q* 24h) or group 2 which were to be treated with diltiazem CD (approximately 10 mg/kg, PO, *q* 24h). The pharmacist was responsible for the group distribution, so the single clinician in charge of all the 21 cats, the clinician performing the echocardiography, the radiologist and the owner were blinded to the treatment administered. Cats were attributed to each group alternatively, independently for the sex.

The animals were cared for according to the principles outlined in the Canadian Council on Animal Care and the protocol was approved by our institutional committee. A written consent was obtained from the owner prior to enrolment.

Protocol

At the initial visit (day 0), baseline data obtained included: a complete physical examination (including heart rate determined by auscultation by the clinician in charge), CBC^c, serum chemistry profile^d (urea nitrogen, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, albumin, globulin, glucose, sodium, potassium, chloride, calcium, phosphorous), total thyroxin level^e (if the cat was > 6 years old), indirect measurement (Doppler)^f of systolic arterial blood pressure (SABP), thoracic radiographs^g (lateral and ventrodorsal), electrocardiogram (ECG)^h and echocardiographyⁱ. Any cat showing signs of another underlying systemic disease including hyperthyroidism, hypertension (SABP > 180 mmHg) and malignant arrhythmias was excluded and placed under conventional therapy. Cats in the study were reevaluated after 3 and 6 months of therapy. At each time a physical examination, a SABP, an ECG and an echocardiography were performed. A renal profile (urea nitrogen, creatinine, albumin, globulin, glucose, sodium, potassium, chloride, calcium, phosphorous) was also obtained at the 6-month visit.

Echocardiography - Standard Measures

Echocardiography was performed by a single investigator. The IVSd, IVSs, LVIDd, LVIDs, LVFWd, LVFWs, fractional shortening, 2D circumference of the left atrium at end-systole and the left atrium (LA) to aorta (Ao) ratio were obtained. Presence of valvular regurgitation was identified using color-flow Doppler imaging (CFI). Systolic anterior motion (SAM) of the mitral valve was assessed using M-mode in a right parasternal long axis view of the left ventricular outflow tract (LVOT) at the level of the mitral valve. The existence of a pressure gradient in the LVOT was evaluated using

pulsed-wave (PW) and continuous-wave (CW) Doppler at the left apical window and was considered significant whenever outflow tract velocity exceeded 1.5 m/s. Standard 2-dimensional, Doppler and M-mode echocardiography were performed according to standard recommendations.⁽²⁶⁾ Butorphanol[†] (0.4 mg/kg, intravenous [IV]) was administered prior to each echocardiography in an attempt to decrease stress induced tachycardia.

Echocardiography - Diastolic Function Evaluation

The isovolumetric relaxation time index (IVRT) and the diastolic transmitral flow profiles (E/A ratio) were measured according to the standard protocols.^(27,28, 29) These measures were done using a simultaneous ECG display during the echocardiogram.

Left Ventricular Mass Assessment

The left ventricular mass (VM) was calculated using the area length method, a model validated in dog and considered acceptable for clinical use in cat by some authors.⁽³⁰⁻³⁵⁾

$$VM = \text{myocardial density} \times [\{ \text{volume of the ellipsoid } A_1 \} - \{ \text{volume of the ellipsoid } A_2 \}]$$

The surface A_1 and A_2 were determined echographically by measuring respectively the outer and inner surface of a cross-section of the left ventricle. Measurements were taken from a right parasternal short axis view at end-diastole and at the level of the *cordea tendinae* (Figure 1).⁽³⁰⁻³⁵⁾ The volume of the ellipsoid A_1 and A_2 were determined with the following geometric formulas:

$$\text{Volume of the ellipsoid } A_1 = 5/6 A_1 (L + t)$$

$$\text{Volume of the ellipsoid } A_2 = 5/6 A_2 L$$

where

A_1 = Surface of the left ventricular epicardial cross-section

A_2 = Surface of the left ventricular endocardial cross-section

L = Long axis of the left ventricle;

t = Thickness of the myocardial cross-section.

The long axis of the left ventricle (L) was derived from right parasternal longitudinal view (Figure 2). Measurements were taken at end-diastole by recording the length of the left ventricle from the apparent endocardial apex to the closed mitral annulus.⁽³⁰⁻³⁵⁾

The thickness of the myocardial cross-section was calculated with the formula:

$$t = \sqrt{(A_1/\pi)} - \sqrt{(A_2/\pi)}$$

Myocardial density being 1.05 g/cm^3 , the left ventricular mass could therefore be determined with the following formula:

$$VM = 1.05 \left[\frac{5}{6} A_1 (L + t) - \frac{5}{6} A_2 L \right]$$

Values for left ventricular mass were obtained at time 0, 3 and 6 months.

Statistical analysis

Results are expressed as the median and range. The Wilcoxon signed-rank test was used to determine if there were variations within groups between baseline and the 3-month visit and between baseline and the 6-month visit and between groups. A Fisher's exact test was used to determine if the proportion of cats positive for systolic anterior motion of the mitral valve varied throughout the study and between groups, when considered as a binary data (present/absent).

The significance level was set at $P < .05$ based on a two-tailed hypothesis. All statistical analyses were carried out with proprietary statistical software programs.^k

Results

Group 1 (n = 11) cats received 0.60 ± 0.06 mg/kg, PO, *q* 24h of benazepril, for 6 months and group 2 (n = 10) cats received 13.3 ± 1.2 mg/kg, PO, *q* 24h of diltiazem CD for 6 months. All the cats in group 1 completed the 6 months study. In group 2, five cats were excluded between the initial and the 3-month visit due to detection of a systemic disease (diabetes mellitus (n=1), hepatic lipidosis (n=1)) and lack of owner compliance (n=3). These cats were not included in the statistical analyses.

Signalments of the selected cats

Table I shows the signalments for cats of group 1 and 2. Body weight was significantly greater in group 1.

Minimum database.

Physical examination was unremarkable in all cats with the exception of a systolic murmur of variable intensity, heard best at the left cardiac apex (n =6) or at the sternal border (n= 9). One cat had an intermittent systolic murmur (2/6) best heard at the sternal border when the cat was tachycardic.

Electrocardiography.

One cat (Maine Coon) in group 1, had a right bundle branch block or a left anterior fascicular block at baseline that persisted throughout the study (mean electrical axis - 90°). At the six-month visit, 2 cats in group 1 had an irregular heart rhythm at auscultation and pulse deficits. The ECG revealed occasional ventricular premature complexes in one cat.

Thoracic radiographs.

In group 1, the thoracic radiographs revealed a normal thorax (n=1), mild cardiomegaly (n=6) accompanied with a valentine-shaped heart (n=2) and moderate cardiomegaly accompanied with a valentine-shaped heart (n=4). Pulmonary abnormalities suggesting subclinical airway diseases or fat infiltration were observed in 2 cats. In group 2, the thoracic radiographs revealed a normal thorax (n=1) and mild cardiomegaly (n=4). The lung fields were all normal.

Echocardiography – *Standard measurements.*

The mitral valve appeared normal and did not show evidence of primary mitral disease in any of the cats. Secondary mitral valve regurgitation was identified in 13 of the 16 cats (81%) at baseline and qualitatively characterized as mild (n=9), moderate (n=3), and moderate to severe (n=1) based on CDI. Three cats had no detectable mitral valve regurgitation with CDI.

Table II and III show the echocardiographic data for groups 1 and 2 respectively. As expected with HCM, IVSd, IVSs, LVFWd, LVFWs and LA/Ao ratio were increased whereas LVIDd and LVIDs were decreased in both groups at baseline. In group 1, the thickness of the LVFWs decreased significantly between 0 and 3 months ($P < .05$), but at 6 months, the LVFWs was not statistically different from the thickness observed at baseline. None of the other parameters evaluated varied significantly between baseline and the 3 and 6 month visits in both groups.

Echocardiography– Pressure gradient in the LVOT.

At baseline, the median for pressure gradients in the LVOT was within normal limits in both groups. No statistical difference was found between baseline and the 3 and 6 month visits in both groups.

Echocardiography– Systolic anterior motion of the mitral valve.

At baseline, two cats in group 1 and one cat in group 2 displayed a SAM of the mitral valve. In group 1, SAM of the mitral valve was observed at 0, 3 and 6 months in one cat, at baseline only in another cat and at 3 and 6 months but not at baseline in a third cat. This last cat had no identifiable pressure gradient at baseline but had a 100 mm Hg gradient 3 and 6 months. The proportion of cats positive for systolic anterior motion of the mitral valve did not vary significantly throughout the study in both groups.

Echocardiography-Diastolic Function

Upon presentation, the median for the IVRT was prolonged in both groups. No statistical difference was found between baseline and the 3 and 6 month visits in both groups.

At baseline, the E/A ratio in group 2 was significantly higher when compared to group 1 ($P < .05$). In group 1, the E/A ratio increased between baseline and 3 months and remained stable thereafter ($P < .01$). The E wave amplitude was within the reference range at baseline and no statistical difference was found between baseline and the 3 and 6 months visits in both groups. In group 1, the A wave decreased significantly between baseline and 3 months ($P < .05$), although the value obtained at 6 months was not statistically different from baseline.

Echocardiography-Left ventricular mass

The left ventricular mass and the long axis length of the left ventricle were not statistically different between baseline and the 3 and 6 months visits in both groups.

Power Analysis

In this study, the null hypothesis was that the difference between T0 and T6 month, for a given parameter, was similar when comparing group 1 and group 2. The IVRT and the E/A ratio were used to evaluate the diastolic function. The probability of rejecting a false null hypothesis for the IVRT and the E/A ratio was respectively 24% and 17%. Which mean, if IVRT decreased significantly between T0 and T6 months in group 1 when compared to group 2, we only had 24% chance to detect this difference. The IVSd and the LVFWd were the parameters used to support the diagnosis of ventricular wall hypertrophy. In this study, the probability of rejecting a false null hypothesis for the IVSd and the LVFWd was respectively 22% and 6%.

Discussion

At baseline, 3 females (14%) and 18 males (86%) were diagnosed with HCM which is similar to sex ratios reported elsewhere.⁽³⁶⁻³⁸⁾ All patients enrolled in the study were domestic cats except for one Maine coon cat. Kittleson *et al* suggested that in the Maine coon cat, the HCM was transmitted as an autosomal dominant trait,^(9-11, 39) An identical mode of transmission for HCM has also been suspected in a family of American Short Hair and in a family of mixed-breed cats.^(40, 41) The body weight was significantly greater in group 1 when compare to group 2 at baseline. This difference was not expected to influence our statistical analyses since each cats was its own control and since body weight is only weakly correlated ($r = 0.27$ to 0.35) to echocardiographic parameters in this species.⁽⁴²⁾

As 0.5 mg/kg, PO, *q* 24h of benazepril is proven to inhibit the plasma renin-angiotensin system and possibly the cellular renin-angiotensin system, all cats in group 1 received at least this dose.^(43,44) Diltiazem CD, a sustained-release form of diltiazem was used as a control drug. The dose of 10 mg/kg, PO, *q* 24h was used as it is known to produce serum levels that are considered therapeutic.⁽⁴⁵⁾

All the cats in our study had a systolic heart murmur and none had a gallop sound. However, it is possible to have HCM without the presence of a heart murmur or a gallop.⁽³⁸⁾ In HCM, the systolic heart murmur is suspected to be due to mitral valve regurgitation resulting from SAM of the mitral valve and/or from distortion of the mitral valve apparatus related to hypertrophy.^(2,46) Since SAM of the mitral valve was identified in only 3 cats at baseline, the mitral valve regurgitation in the remaining 10 cats was suspected to be due to distortion of the mitral valve apparatus related to

hypertrophy. Three cats in this study had no detectable mitral valve regurgitation with CDI. The first cat had a mild pressure gradient in the LVOT (19 mm Hg) which could have participated in generating the systolic heart murmur.⁽³⁹⁾ The second cat had an intermittent systolic heart murmur which was present only with tachycardia. Therefore, it is possible that administration of butorphanol had influenced blood flow velocities in such a way that subtle abnormalities became unrecognizable once the cat was sedated. The origin of the heart murmur could not be identified in a third cat and subtle turbulence of the flow in the LVOT was also suspected.

Mild to moderate cardiomegaly was observed in fourteen cats and probably reflected the cardiac hypertrophy and/or atrial dilation. The valentine-shaped heart (n=6) was suspected to be due to enlarged atria in 2 cats where the LA/Ao ratio was > 2. The LA/Ao ratio was within normal limits for the remaining 3 cats and the valentine-shaped heart could have been attributed to hypertrophy of the base of the left ventricle.

Electrocardiographic abnormalities were rarely identified. A right bundle branch block or a left anterior fascicular block was noted in the Maine coon cat (group 1) and persisted throughout the study. Unfortunately, precordial leads were not recorded at any time to clarify the exact origin of the block. Fox *et al* reported that 10% of the 46 cats evaluated had left anterior fascicular block.⁽²⁹⁾ At the 6 month reevaluation, arrhythmias, not reported previously, were found in two cats (group 1). The ECG revealed occasional single ventricular premature complexes in one cat. The second cat had a normal ECG and arrhythmias were not identified at that time. It is probable that intermittent supraventricular or ventricular premature complexes were occurring and a

Holter examination was not done since the cat was subclinical.⁽²⁹⁾ The arrhythmias observed were benign in nature but likely represented progression of the disease.

In group 1, the values obtained for the LVFWs and the LVIDd at 6 months were not different from the value obtained at baseline. This would imply that the significant decrease in thickness of the LVFWs observed at 3 months appears to be the result of variations in loading conditions especially since a trend towards an increase in LVIDd ($P = 0.056$) was concurrently noted at 3 months. Normal variation or measurement error were other possible explanations. In a retrospective study, Rush *et al*, reported a significant decrease in IVSd, IVSs and LVFWd when comparing a group of HCM cats receiving a polytherapy that included enalapril and another group of patients receiving a polytherapy that excluded enalapril. In this study, 15 of the 19 cats were initially in congestive heart failure and only one remained in congestive heart failure at reevaluation 3 to 6 months later. Therefore, it was not clear whether the improvement in the LV and IVS thickness were due to a reduction of hypertrophy, a manifestation of the natural evolution of the disease or changes in cardiac loading condition.⁽²⁵⁾ In another prospective study, Amberger *et al*, reported a significant decrease in LVFWd when a group of cats receiving diltiazem and benazepril were compared to a group of cats receiving diltiazem only.⁽²³⁾

The pressure gradient in the left ventricular outflow tract usually results from SAM of the mitral valve or from prominent hypertrophy of the base of the septum. In both situations, an obstructive narrowing of the outflow tract, just below the aortic valve is responsible for the acceleration of blood flow and the pressure gradient.^(29,38,46) Oyama *et al* showed that the administration of benazepril to cats with the dynamic

obstructive form of HCM did not cause a significant elevation of the pressure gradient in the LVOT.⁽⁴⁷⁾

In group 1, the pressure gradient in the LVOT worsened in four of the 11 cats. The first cat had no detectable pressure gradient, SAM and mitral valve regurgitation at baseline, but had a pressure gradient of 100 mm Hg, SAM and a mild mitral valve regurgitation observed at 3 and 6 months. Theoretically, benazepril could cause the development of SAM of the mitral valve and/or a pressure gradient in the LVOT through a decrease in afterload.⁽²⁵⁾ In this cat, the thickness of the basal portion of the septum remained stable throughout the study and the systolic blood pressure (130 mm Hg at baseline) was 165 mm Hg at 6 months. Consequently, this cat may have an unusual course of HCM where stiffness dominates hypertrophy. In the three other cats, the pressure gradient in the LVOT at baseline was 0, 16 and 19 mm Hg and reached 17, 25 and 34 mm Hg respectively at 6 months. All three cats had experienced a thickening of the IVSd at 6 months when compared to baseline. Therefore, the worsening of the pressure gradient in the LVOT was possibly due to the progression of the septal hypertrophy.

In group 1, one cat had SAM of the mitral valve and a mild pressure gradient in the LVOT (25 mm Hg) at baseline. However, the SAM of the mitral valve was not detected at 3 and 6 months and the pressure gradient in the LVOT decreased to 7 mm Hg at 6 months. This cat's systolic blood pressure remained stable throughout the study (120 mm Hg initially to 130 mm Hg at 6 months). It was hypothesized that the normalization of the pressure gradient may be due to a decrease in IVS thickness (from

8.0 to 7.0 mm) and an improved diastolic function (IVRT from 50 ms to 45 ms), which could alleviate the pressure gradient and the SAM of the mitral valve.

In 1990, Spirito *et al* evaluated the relationship between hypertrophy and diastolic function in HCM and concluded that these two parameters were independent.⁽⁴⁸⁾ Therefore, sole consideration of ventricular thickness may not be an adequate predictor of the natural course of HCM in cats. The time constant of left ventricular pressure fall (Tau) is the preferred method used to assess relaxation. Tau determination is invasive and its clinical use is therefore limited.⁽²⁸⁾ Schober *et al* found that a linear and moderately strong correlation ($r = 0.78$) exists between IVRT and Tau in normal cats.⁽⁴⁹⁾ In our study, the IVRT was evaluated as an indicator of the left ventricular diastolic function. In group 1, a trend towards a shortening of the IVRT ($P = 0.06$) was observed at 6 months. The loading conditions at 6 months were not significantly different from baseline since the LVIDd, LVIDs, the long axis of the left ventricle and the heart rate at 6 months were not statistically different from baseline. Therefore, the trend towards a shortening of the IVRT could suggest an improvement in diastolic function in group 1.

In HCM, the early transmitral flow wave (E wave) may decrease due to impaired relaxation and the late inflow signal (A wave) may increase due to increase contribution of the atrial contraction to ventricular filling.⁽²⁷⁾ At baseline, the E/A ratio in group 2 was greater than in group 1, which could suggest a more normal diastolic function in group 2. In group 1, an improvement in diastolic function is suggested by an increase in the E/A ratio observed between baseline and 3 months, and baseline and 6 months. The increase in the E/A ratio between baseline and 3 months was attributed to a significant

decrease in the A wave since the E wave was not statistically different from baseline. The decrease in the A wave could be attributed to technical variations in the measurements, presence of a restrictive pathology or variations in loading condition since the LVIDd tended to increase at 3 months. However, the elevation of the E/A ratio at 6 months compared to baseline resulted from a trend towards elevation of the E wave ($P = 0.06$) which may represent an actual improvement in ventricular relaxation and compliance.⁽²⁷⁾ Although, pseudonormalization could not be excluded. The A wave at 6 months was similar to the value obtained at baseline. Heart rate may also alter the E/A ratio, but this parameter did not vary significantly throughout the study.

Pseudonormalization is a phenomenon whereby with time, the IVRT and the E/A ratio normalize even though diastolic function continues to deteriorate.^(27,29) This phenomenon is possibly explained by the fact that left ventricular stiffness increases to an extent where blood flow through the mitral valve annulus decreases. The compensatory rise in left atrial pressure eventually masks the impaired relaxation pattern and the mitral valve flow profile may appear normal.^(27,29) In this case, Doppler evaluation of the pulmonary flow can sometimes help to differentiate normal from abnormal diastolic function. High velocity reversal of flow lasting for the entire atrial contraction period is observed if left ventricular diastolic pressure increases abnormally during atrial contraction, regardless of atrial flow profile.^(27,29) Technically, it was not possible to assess the pulmonary vein flow in this study. However, it appeared unlikely that the improvement of the E/A ratio, as a marker of the diastolic function, was related to pseudonormalization given the size of the left atria and the LA/Ao ratio remained stable throughout the study.

Coleman *et al* reported that the area length model was sensitive enough to detect variations in LV mass over time in a volume overload model.⁽⁵⁰⁾ To the author's knowledge, such a study using HCM as a model has not been reported. No mathematic model has been validated to calculate the left ventricular mass in cat. However, the area length method used here has been validated in dogs and was considered as a potentially valid tool for left ventricular mass determination in cats.^(30-32,34,35) Since evaluating left ventricular thickness may not be adequate to assess progressive disease or subtle changes such as focal form of HCM, the left ventricular mass was determined in an attempt to establish if this parameter could be a useful clinical tool. In this study, each cat was its own control and variations in LV mass were studied through the 6-month duration of the study. The LV mass did not vary significantly throughout the study. It is possible that reduction of LV hypertrophy did not occur, but lack of sensitivity of the mathematical model could not be excluded. It will be interesting to compare the value obtained here with those obtained from normal cats and see if the determination of the LV mass in conjunction with other clinical parameter could be useful in better characterizing subclinical HCM.

No statistical difference was found for any parameters in group 2, most probably due to the small number of cats in this group. In group 1, interesting variations or trends regarding IVRT and E/A ratio were observed, but when group 1 is compared to group 2 for the difference obtained between baseline and 3 months and baseline and 6 months, no statistical difference was observed for any of the parameters.

Sixteen of the 21 cats enrolled completed the 6 months study. None of the 5 cats excluded was removed due to cardiac causes. Of the 16 cats that completed the study,

14 remained asymptomatic at the writing of this article. Two cats died within 5 months after completion of the study. Those two cats maintained a good body condition throughout the study period. The first cat (Maine coon) was found dead at home, 5 months after completion of the study while he was still receiving benazepril.

The owner did not authorize a post-mortem examination. However, sudden death from lethal arrhythmias or massive thromboembolism was suspected since no clinical sign had been identified previously by the owner. The second cat died of congestive heart failure after being anesthetized (isoflurane) for a minor procedure. The owner did not authorize a post-mortem examination. At the time, the cat was still receiving benazepril and a decrease in LA circumference (8.4 cm to 7.2 cm), in LA/Ao ratio (2.2 to 2.1) and in IVRT (55 ms to 30 ms) was suggestive of an improvement in diastolic function.

One of the major limitations of this study was the small number of patients recruited. As shown by the power analysis, if IVRT, E/A ratio, IVSd and LVFWd decreased significantly between T0 and T6 months in group 1 when compared to group 2, we only had respectively 24%, 17%, 22% and 6% chance to detect this difference. This showed that the absence of statistical difference between groups observed in this study may be due to a lack of power (type II error). A larger number of patients in each group would have increased the power of the statistical analysis and our chances to reject a false null hypothesis.

Because of the controversy surrounding treatment strategies for subclinical HCM, having a control group under no treatment would have helped to determine if the changes observed were real or reflected measurement variations. However, due to ethical concerns it was decided not to leave any diagnosed cat without treatment. It is

known that benazepril has a good affinity for cardiac tissue in rats.⁽⁵¹⁾ However further studies are needed to confirm that the chosen dosage of benazepril is adequate to inhibit the feline cardiac renin-angiotensin system. Also taking into consideration that little is known about the natural course of the disease, a six month study period may not have been long enough to evaluate the long term effects of benazepril.

Finally, from what is known about the pathophysiology of the HCM and the central role that angiotensin II may play in the development of cardiac hypertrophy and alterations in intracellular calcium kinetics, benazepril appeared to be an interesting drug. We demonstrated that administration of benazepril (0.5 mg/kg, PO, *q* 24h) to cats with subclinical HCM might improve diastolic function. However the variations observed may have been incidental as no difference was found between the benazepril and the diltiazem CD group. Multicentric studies will be needed to gather a sufficient number of cases to establish the role, if any, of benazepril in subclinical HCM.

References

1. Liu S-K, Roberts WC, Maron BJ. Comparison of morphologic findings in spontaneously occurring hypertrophic cardiomyopathy in humans, cats and dogs. *Am J Cardiol* 1993;72:944-951.
2. Kittleson MD, Kienle RD. *Small Animal Cardiovascular Medicine*. St-Louis: Mosby, 1998:347-361.
3. Maron BJ, Spirito P. Implications of the left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81:1339-1344.
4. Maron BJ, Mulvihill JJ. The genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1986;105:610.
5. Jarcho JA, McKenna W, Pare JA *et al*. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med* 1989;321:1372.
6. Rosenzweig A, Watkins H, Hwang DS *et al*. Mutations in cardiac myosin heavy chain genes cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Biol Med* 1991; 8: 159.
7. Tanigawa G, Jarcho JA, Kass S *et al*. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: an alpha/beta cardiac myosin heavy chain hybrid gene. *Cell* 1990;62:991.
8. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tannigawa G *et al*. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990;62:999.
9. Kittleson MD, Kittleson JA, Mekhamer Y. Development and progression of inherited hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon cats. *J Vet Intern Med* 1996;10:165. (abstract).
10. Kittleson MD, Meurs KM, Kittleson JA *et al*. Heritable characteristics, phenotypic expression, and natural history of hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon cats. *J Vet Intern Med* 1998;12:198.
11. Kittleson MD, Meurs KM, Munro MJ *et al*. Familial hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon cats: an animal model of human disease. *Circulation* 1999;99:3172-3180.

12. Petrie JP. Feline cardiomyopathy: update and review. Proc 21st ACVIM Forum 2003;148.
13. Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system. Am J Med 1988; 84 (suppl. 3A): 22-26.
14. Manwen J, Wilhelm MJ, Lang RE *et al.* Endogenous tissue renin-angiotensin systems. Am J Med 1988;84 (suppl. 3A):28-36.
15. Schunkert H, Jackson B, Shih Tang S *et al.* Distribution and functional significance of cardiac angiotensin-converting enzyme in hypertrophied rat hearts. Circulation 1993; 87:1328-1339.
16. Endo-Mochizuki Y, Mochizuki N, Sawa H *et al.* Expression of renin and angiotensin-converting enzyme in human hearts. Heart Vessels 1995;10:285-293.
17. Brilla CG, Maisch B. Regulation of the structural remodeling of the myocardium: from hypertrophy to heart failure. Eur Heart J 1994;15 (suppl. D):45-52.
18. Booz GW, Baker KM. Protein kinase C in angiotensin II signaling in neonatal rat cardiac fibroblasts. Role in the mitogenic response. Ann N Y Acad Sci 1995;752:158-167.
19. Takeda A, Takeda N. Different pathophysiology of cardiac hypertrophy in hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 1997;29:2961-2965.
20. Kyriakidis M, Triposkiadis F, Dernellis J *et al.* Effects of cardiac versus circulatory angiotensin-converting enzyme inhibition on the left ventricular diastolic function and coronary blood flow in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation 1998;97: 1342-1347.
21. Gray MO, Long CS, Kalinyak JE *et al.* Angiotensin II stimulates cardiac myocyte hypertrophy via paracrine release of TGF-beta and endothelin-1 from fibroblasts. Cardiovasc Res 1998;40:352-363.
22. Ambrose J, Pribnow DG, Giraud GD *et al.* Angiotensin type 1 receptor antagonism with irbesartan inhibits ventricular hypertrophy and improves

- diastolic function in the remodeling post-myocardial infarction ventricle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33 (3): 433-439.
23. Amberger CN, Glardon O, Glaus T *et al.* Effects of benazepril in the treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy. Results of a prospective, open-label, multicenter clinical trial. *J Vet Cardiol* 1999;1 (1):19-26.
 24. Booz GW, Dostal DE, Baker KM. Paracrine actions of cardiac fibroblasts on cardiomyocytes: implications for the cardiac renin-angiotensin system. *Am J Cardiol* 1999;83 (12A):44H-47H.
 25. Rush JE, Freeman LM, Brown DJ *et al.* The use of enalapril in the treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998;34:38-41.
 26. Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ *et al.* Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. *J Vet Intern Med* 1993;7:247-252.
 27. Bright JM, Herrtage ME, Schneider JF. Pulsed Doppler assessment of left ventricular diastolic function in normal and cardiomyopathic cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999;35:285-291.
 28. Constable P, Muir W, Sisson DD. Clinical assessment of left ventricular relaxation. *J Vet Intern Med* 1999;13:5-13.
 29. Fox PR. Feline cardiomyopathies. In: Fox PR, Sisson DD, Moise NS. *Canine and Feline Cardiology, Principles and Clinical Practice*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999:621-641
 30. Wyatt HL, Heng MK, Meerbaum S *et al.* Cross-sectional echocardiography I. Analysis of mathematic models for quantifying mass of the left ventricle in dogs. *Circulation* 1979;60:1104-1113.
 31. Schiller NB, Skiölddebrand CG, Schiller EJ *et al.* Canine left ventricular mass estimation by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1983;68:210-216.
 32. Stack RS, Ramage JE, Bauman RP *et al.* Validation of in vivo two-dimensional echocardiographic dimension measurements using myocardial mass estimates in dogs. *Am Heart J* 1987;113:725-731.

33. Schiller NB, Shah PM, Crawford M *et al.* Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.
34. Nyland T, Matton J. *Veterinary Diagnostic Ultrasound*. Philadelphia: WB Saunders, 1995:208-211.
35. Kittleson MD, Kienle RD. *Small Animal Cardiovascular Medicine*. St-Louis: Mosby, 1998:95-115.
36. Harpster NK. Feline myocardial diseases. In: Bonagura JD. *Kirk's Current Veterinary Therapy IX*. Philadelphia: WB Saunders, 1986:380-398.
37. Atkins CE, Gallo AM, Kurzmann ID *et al.* Risks factors, clinical signs and survival of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: 74 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1992;201 (4):613-618.
38. Rodriguez DB, Harpster N. Feline Hypertrophic cardiomyopathy: etiology, pathophysiology, and clinical features. *Comp Cont Educ Pract Vet* 2002;24:364-372.
39. Kittleson MD. CVT Update: feline hypertrophic cardiomyopathy. In: Bonagura JD. *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, 1995:854-862.
40. Meurs KM, Kittleson MD, Towbin J *et al.* Familial systolic anterior motion of the mitral valve and/or hypertrophic cardiomyopathy is apparently inherited as an autosomal dominant trait in a family of American shorthair cats. *J Vet Intern Med* 1997;11:138 (abstract).
41. Kraus Ms, Calvert CA, Jacobs GJ. Hypertrophic cardiomyopathy in a litter of five mixed-breed cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999;35:293-296.
42. Sisson DD, Knight DH, Helinski C *et al.* Plasma taurine concentrations and M-mode echocardiographic measures in healthy cats and in cats with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 1991;5:232-238.
43. King JN, Humbert-Droz E, Maurer M. Pharmacokinetics of benazepril and inhibition of plasma ACE activity in cats. *Proc 14th ACVIM Forum* 1996;745. (abstract)

44. King JN, Humbert-Droz E, Maurer M. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and pharmacokinetics of benazepril and benazeprilat in cats after single and repeated oral administration of benazepril HCl. *J Vet Pharmacol Ther* 1999;22:360-367.
45. Johnson LM, Atkins CE, Keene BW, Bai SA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic proprieties of conventional and CD-formulated diltiazem in cats. *J Vet Intern Med* 1996;10:316-320.
46. Abbott JA. Feline myocardial disease – I. Proc 16th ACVIM Forum 1998; 352-353.
47. Oyama MA, Gidlewski J, Sisson DD. Effect of ACE-inhibition on the dynamic left ventricular obstruction in cats with hypertrophic cardiomyopathy. Proc 21st ACVIM Forum 2003; 84. (abstract)
48. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and diastolic filling abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:808-813.
49. Schober KE, Luis Fuentes V, Bonagura JD. Comparison between invasive hemodynamic measurements and noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized cats. *Am J Vet Res* 2003;64:93-103.
50. Coleman B, Cothran LN, Ison-Franklin EL *et al.* Estimation of the left ventricular mass in conscious dogs. *Am J Physiol* 1986;251:H1149-1157.
51. Chen B, Perich R, Jackson B *et al.* Benazepril: profile of a new ACE inhibitor. *Proc R Soc Med* 1990;166:17-27.
52. Moise SN, Fox PR. Echocardiography and Doppler imaging. In: Fox PR, Sisson D, Moise PR. *Canine and Feline Cardiology, Principles and Clinical Practice*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999:130-163.

Endnotes

- a. Fortekor[®], Novartis Animal Health Canada Inc, Mississauga, ON, Canada
- b. Apo-diltiazem CD[®], Apotex Inc, Weston, ON, Canada
- c. Cell-Dyn 3500, Abbott Laboratories – Diagnostic division, Mississauga, ON, Canada
- d. Synchron CX-5, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA
- e. DPC Coat-a-count Gamma-Counter C-12, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA
- f. Ultrasonic Doppler Flow Detector 811, Parks Medical Electronics Inc, Aloha, OR, USA
- g. Gigantos 1012MP, Siemens, Pointe-Claire, QC, Canada
- h. Auto Cardiner FCP 4101AN, Fukuda Denshi Co Ltd, Tokyo, Japan
- i. HDI 5000, Philips Medical Systems Co, Bothell, WA, USA
- j. Torbugesic[®], Ayerst Veterinary Laboratories (Wyeth-Ayerst Canada Inc), Guelph, ON, Canada
- k. Number Cruncher Statistical System 2001, NCSS Statistical Software, Kaysville, Utah, USA

Table I. Signalments for cats in group 1 and group 2 upon initial visit.

	Group 1 (n = 11)	Group 2 (n = 5)
Sex		
Female	2 (18%)	1 (20%)
Male	9 (82%)	4 (80%)
Age (years)	6.1 ± 3.3	6.2 ± 4.2
Body weight (kg)	6.6 ± 1.5*	4.9 ± 0.7*
Breed	1 Maine coon cat 10 domestic cats	5 domestic cats

Data are expressed as mean ± standard deviation (SD).

*Statistically significant ($P < .05$).

Table II. Echocardiographic and physiologic data for group 1.

Parameters	Reference ^{29,42,52}	Day 0	3 months	6 months
HR (beat/min)	140 – 180	196 [160;216]	200 [160;264]	204 [150;260]
SABP (mm Hg)	100 – 180	143 [108;180]	140 [102;178]	140 [120;180]
LA circum (cm)		5.25 [3.97;8.39]	5.18 [4.39;8.96]	4.97 [4.11;10.51]
LA/Ao	1.07 – 1.43	1.4 [0.9;2.2]	1.3 [1;2.7]	1.5 [0.9;2.4]
IVSd (mm)	3.5 – 4.9	7.4 [5;8.5]	7.0 [5;10]	7.0 [5;9]
IVSs (mm)	5.5 – 7.9	9.7 [8.1;11.4]	9.7 [7;12]	9.0 [8;12]
LVIDd (mm)	13 – 17	12.8 [8.6;14.1]	13.0 [9;17]	12.0 [8;17]
LVIDs (mm)	5.7 – 8.7	5.4 [2;8.1]	6.0 [3;8]	5.0 [2;8]
LVFWd (mm)	3.4 – 4.8	6.1 [5;8.1]	6.0 [3.9;10]	6.0 [4;9]
LVFWs (mm)	5.7 – 7.9	9.2 [8;11.7]	9.0 ^b [7.4;11]	10.0 [7;11]
FS (%)	45 – 59	55 [37;82]	59 [47;77]	59 [36;82]
IVRT (ms)	42.4 – 49	55 [37;145]	50 [40-75]	50 [30;75]
E wave (cm/s)	55 – 77	54 [21;66]	55 [38;69]	55 [49;78]
A wave (cm/s)	44 – 60	67 [54;104]	63 ^b [45;81]	73 [42;96]
E/A ratio	> 1	0.6 [0.4;1]	0.9 ^a [0.6;1.1]	0.7 ^a [0.6;1.4]
Long axis (cm)		2.21 [1.87;3.37]	2.54 [1.92;3.07]	2.51 [1.8;3.18]
LV mass (g)		13.28 [8.4;25.51]	14.46 [9.26;28.93]	13.34 [9.4;25.65]
PG LVOT (mmHg)	< 10	4.0 [4;29]	5.8 [4;100]	7.8 [4;100]

Day 0, 3 months and 6 months values are expressed as median [minimum;maximum]. **HR**, heart rate; **SABP**, systolic arterial blood pressure; **LA circum**, left atrium circumference; **LA/Ao**, left atrium/aorta ratio; **IVSd**, interventricular septum in diastole; **IVSs**, interventricular septum in systole; **LVIDd**, left ventricular internal dimension in diastole; **LVIDs**, left ventricular internal dimension in systole; **LVFWd**, left ventricular free wall in diastole; **LVFWs**, left ventricular free wall in systole; **FS**, fractional shortening; **IVRT**, isovolumic relaxation time index; **LV mass**, left ventricular mass; **PG LVOT**; pressure gradient in the left ventricular outflow tract.

^a Statistically significant ($P < .01$)

^b Statistically significant ($P < .05$)

Table III. Echocardiographic and physiologic data for group 2.

Parameters	Reference ^{29,42,52}	Day 0		3 months		6 months	
HR (beat/min)	140 – 180	200	[108;212]	180	[160;240]	226	[168;246]
SABP (mm Hg)	100 – 180	121	[110;122]	138.5	[97;152]	124	[120;127]
LA circum (cm)		5.59	[5.25;5.93]	5.36	[4.77;8.68]	5.65	[5.53;5.98]
LA/Ao	1.07 – 1.43	1.6	[1.4;2.1]	1.5	[1.3;2.8]	1.4	[1.3;1.5]
IVSd (mm)	3.5 – 4.9	7.8	[6.2;8]	6.3	[6;9]	6.0	[4;8]
IVSs (mm)	5.5 – 7.9	10.7	[7.6;13]	10.0	[6.7;12.3]	9.0	[7;11]
LVIDd (mm)	13 – 17	12.0	[7.6;15.1]	12.5	[8;16.4]	12.0	[9;15]
LVIDs (mm)	5.7 – 8.7	5.4	[3;9.9]	6.3	[5;9.2]	5.5	[4;6]
LVFWd (mm)	3.4 – 4.8	8.1	[5.8;10]	8.3	[7;10]	7.5	[5;10]
LVFWs (mm)	5.7 – 7.9	10.0	[9;13]	11.0	[8;12.1]	10.0	[8;13]
FS (%)	45 – 59	57.5	[34;75]	44.0	[38;62]	56.5	[45;67]
IVRT (ms)	42.4 – 49	55.0	[30;100]	55.0	[35;60]	54.0	[40;80]
E wave (cm/s)	55 – 77	64.5	[55;90]	56.5	[48;82]	75.5	[54;95]
A wave (cm/s)	44 – 60	75.0	[48;82]	73.0	[39;96]	75.0	[57;93]
E/A ratio	> 1	1.0 ^c	[0.8;1.2]	0.7	[0.6;1.6]	0.9	[7;13]
Long axis (cm)		2.38	[1.48;2.97]	2.40	[2.05;3.06]	2.61	[2.5;2.71]
LV mass (g)		16.16	[8.83;25.7]	17.09	[11.7;27.85]	16.63	[12.7;20.09]
PG LVOT (mm Hg)	< 10	23.0	[4;46.2]	16.0	[4;60]	16.7	[4;46]

Day 0, 3 months and 6 months values are expressed as median [minimum;maximum]. **HR**, heart rate; **SABP**, systolic arterial blood pressure; **LA circum**, left atrium circumference; **LA/Ao**, left atrium/aorta ratio; **IVSd**, interventricular septum in diastole; **IVSs**, interventricular septum in systole; **LVIDd**, left ventricular internal dimension in diastole; **LVIDs**, left ventricular internal dimension in systole; **LVFWd**, left ventricular free wall in diastole; **LVFWs**, left ventricular free wall in systole; **FS**, fractional shortening; **IVRT**, isovolumic relaxation time index; **LV mass**, left ventricular mass; **PG LVOT**; pressure gradient in the left ventricular outflow tract.

^c Statistically different from group 1 at baseline ($P < 0.05$).

Figure Legends

Figure 1. Schematic illustration of a left ventricular cross section (short axis) at the level of the *cordea tendinae*. A_1 , Surface of the left ventricular epicardial cross section; A_2 , Surface of the left ventricular endocardial cross section; t , Thickness of the myocardial cross section.

Figure 2. Echocardiographic 4 chambers-right parasternal view of the heart of a cat representing the long axis of the left ventricle.

Figure 1.

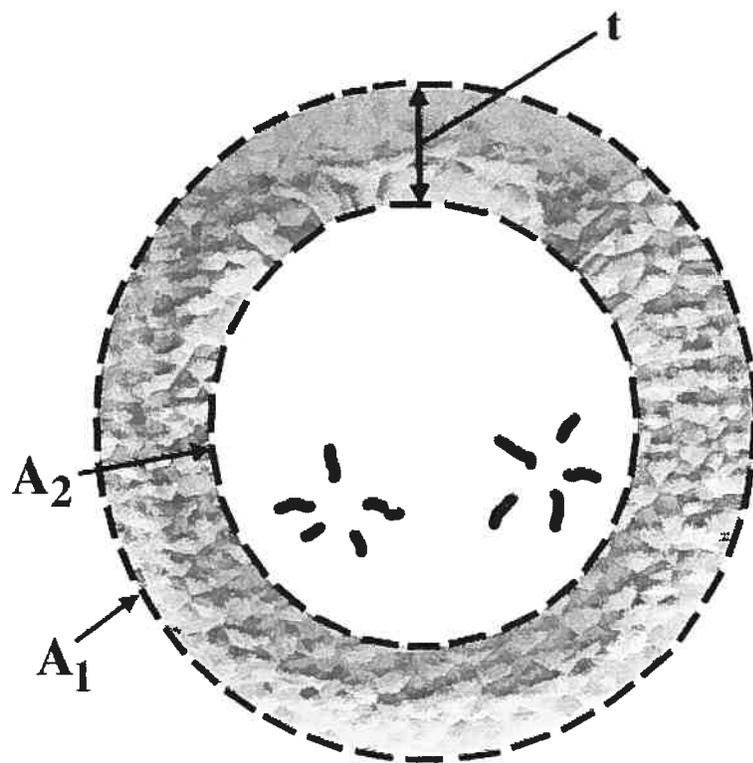
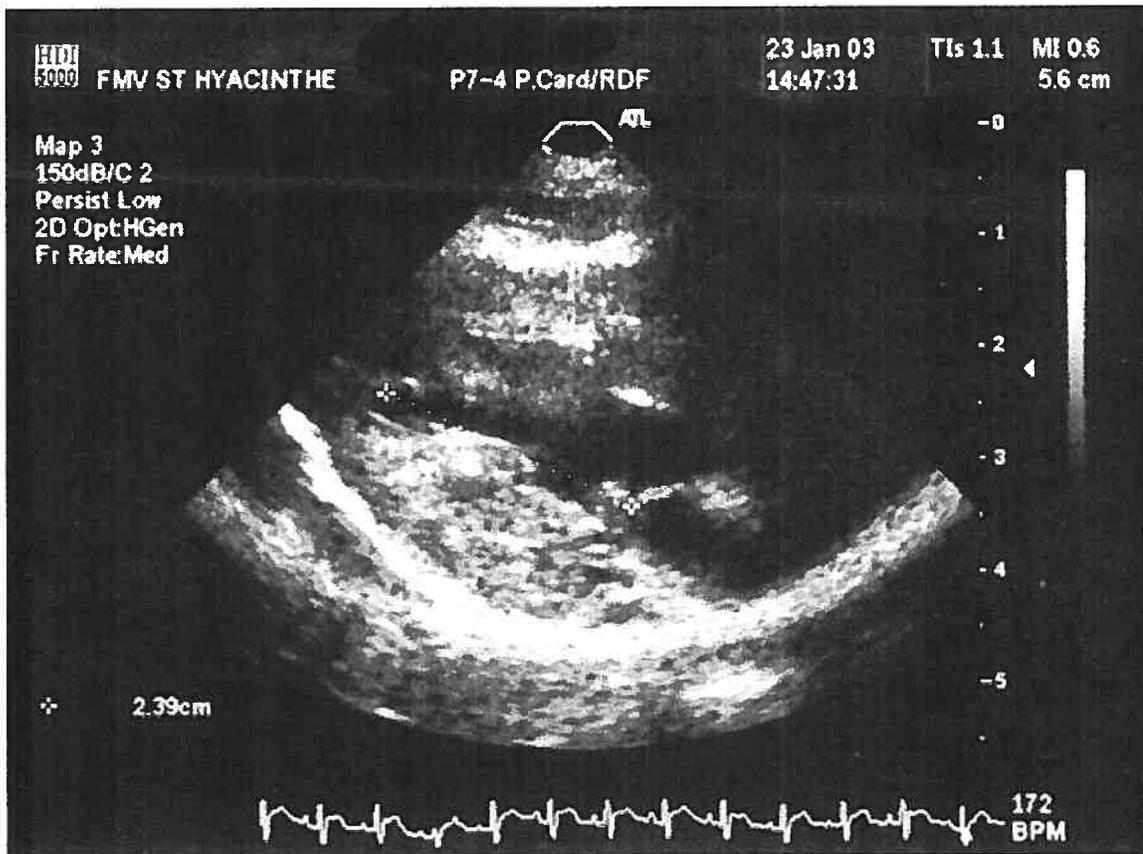


Figure 2.



CHAPITRE TROISIÈME

DISCUSSION

Discussion

Les objectifs de cette étude étaient de démontrer que, lors de CMH féline, l'administration de benazepril (Fortekor[®]), un IECA, peut réduire l'hypertrophie ventriculaire et induire une amélioration de la fonction diastolique d'une façon plus convaincante que le diltiazem CD (Apo-diltiazem CD[®]), un inhibiteur des canaux calciques. L'analyse des résultats obtenus dans le cadre de cette étude prospective ne nous a pas permis d'appuyer cette affirmation. En effet, lorsque le groupe 1 est comparé au groupe 2, aucune différence significative n'est observée entre T0-T3 mois et T0-T6 mois pour l'ensemble des paramètres étudiés.

Le petit nombre de chats recrutés (n=21) dans cette étude diminue grandement le pouvoir des analyses statistiques limitant ainsi la probabilité de mettre en évidence des différences entre les deux groupes étudiés. Dans cette étude, l'hypothèse nulle suggérait que la différence obtenue entre T0 et T6 mois, pour un paramètre donné, était similaire pour le groupe 1 et le groupe 2. L'analyse du pouvoir pour les paramètres évaluant la fonction diastolique (l'ITRIV et le ratio E/A) et ceux évaluant l'hypertrophie ventriculaire (SIVd et PPVGd) a été réalisée. La probabilité de rejeter l'hypothèse nulle, lorsqu'elle est réellement fautive, pour l'ITRIV, le ratio E/A, le SIVd et la PPVGd était respectivement de 24%, 17%, 22% et 6%. Ceci signifie que si l'ITRIV du groupe 1 diminue significativement par rapport au groupe 2 entre T0 et T6 mois, nous avons seulement 24% de chance de détecter cette différence. Il devient donc évident que la taille de notre échantillon introduit une erreur statistique de type II dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats obtenus. Pour l'ITRIV, le ratio E/A, le SIVd et la PPVGd, la taille des groupes nécessaires pour nous permettre de détecter une

différence jugée cliniquement significative dans 80% du temps varie entre 25 et 92 candidats par groupe selon le paramètre étudié. Considérant, que le recrutement des candidats est la pierre angulaire du succès d'une étude prospective, la communauté vétérinaire avait été informée des critères de sélection pour la détection de candidats potentiels. Quarante candidats répondant aux critères de sélection initiaux (présence d'un souffle cardiaque sur un chat ne présentant pas de signe clinique), ont été référés pour une évaluation cardiaque. De ces 40 candidats, seulement 21 présentaient une CMH. La période de recrutement s'est échelonnée sur une période de 2 ans. Il devient donc évident que pour arriver à recruter 25 à 92 candidats par groupe, la période de recrutement devrait s'étendre sur de nombreuses années. Une alternative serait de standardiser le protocole établi dans le cadre de cette étude et de le soumettre afin de réaliser une étude multicentrique. Ceci permettrait d'avoir accès à un plus grand bassin de population.

Le caractère prospectif de cette étude avait pour but de standardiser les traitements administrés et le suivi, et de restreindre les intervenants afin de limiter les biais dans l'analyse des résultats. Cependant, les études prospectives présentent également des inconvénients. La difficulté de recruter un nombre suffisant de candidats a déjà été mentionnée. Ce type d'étude permet d'avoir un suivi étroit sur les patients, cependant la disponibilité et la rigueur des propriétaires impliqués sont essentielles et la perte de candidats au suivi est inévitable et imprévisible. Dans cette étude, cinq chats ont été retirés de l'étude entre T0 et T3 mois. Trois de ces cinq chats ont été retirés car le propriétaire administrait le médicament prescrit d'une façon erratique. Les deux autres chats ont développé une maladie métabolique (diabète mellitus, lipidose

hépatique) et ont été retirés. Les cinq chats retirés faisaient tous partie du groupe 2. Ainsi, malgré que la distribution des candidats dans les groupes fût aléatoire, il semble que la perte des candidats en cours d'étude a été inégale. Dans cette étude, la perte de candidats au suivi a aussi contribué à la diminution du pouvoir des analyses statistiques.

Lors d'étude prospective, il est difficile de s'assurer de l'homogénéité des groupes en terme de nombre de candidats et de sévérité de la maladie à l'intérieur des critères de sélection établis. Ainsi, dans le but de maximiser l'homogénéité des deux groupes étudiés, les candidats recrutés pour cette étude devaient être asymptomatiques. Avec le recul, il est possible que la décision d'inclure que des candidats asymptomatiques ait contribué à l'absence de différence observée entre les 2 groupes pour les différents paramètres. La courte durée de l'étude par rapport à la lente évolution de la maladie, chez certains patients asymptomatiques peut aussi limiter la mise en évidence de différences entre les deux groupes étudiés.

Malgré l'absence de différence significative entre le groupe 1 et le groupe 2, pour l'ensemble des paramètres étudiés, certains paramètres du groupe 1 ont varié. L'analyse de ces données est intéressante à certains égards quand elles sont comparées avec la littérature existante. Dans le groupe 2, aucun des paramètres évalués n'a varié dans le temps.

D'abord, attardons-nous à la description de la population étudiée. Trois femelles (14%) et 18 mâles (86%) ont obtenu un diagnostic de cardiomyopathie hypertrophique. Ce ratio est similaire à ce qui est rapporté dans la littérature.^{20,25} Ce ratio illustre bien que les chats mâles sont plus à risque de souffrir de CMH.^{20,25} Tous les chats participant à l'étude étaient de race domestique à l'exception d'un chat de race Maine

coon. La masse corporelle des chats du groupe 1 était significativement plus élevée que celle des chats du groupe 2 à T0 mois. Puisque chaque chat agissait comme son propre contrôle et que la masse corporelle, chez le chat, influence peu les paramètres échographiques étudiés, nous n'avons pas jugé que cette différence de poids entre les groupes puisse influencer nos analyses statistiques.⁷²

Les doses de benazepril et de diltiazem CD ont été déterminées à partir de données issues de la littérature vétérinaire. Une dose minimale de 0,5 mg/kg, PO, q 24h de benazepril a été administrée à tous les chats du groupe 1, puisque cette dose inhibe adéquatement l'activité de l'ECA au niveau plasmatique et possiblement au niveau tissulaire.⁷⁰⁻⁷¹ Le diltiazem CD, un inhibiteur des canaux calciques à action prolongée, a été administré à tous les chats du groupe 2 à titre de contrôle. La dose de 10 mg/kg, PO, q 24h a été utilisée car cette dose permet d'atteindre des taux sériques thérapeutiques.⁷³

Tous les chats participant à cette étude étaient asymptomatiques et présentaient un souffle cardiaque systolique. Aucun chat ne présentait de galop à l'auscultation. Il est important de noter qu'une CMH peut-être présente en l'absence de souffle ou de galop.²⁰ Lors de CMH, le souffle systolique est généralement dû à une régurgitation mitrale qui résulte d'un mouvement antérieur de la valve mitrale en systole et/ou d'une distorsion de l'appareil mitral due à l'hypertrophie des muscles papillaires.^{1,17} Dans notre étude, un mouvement antérieur de la valve mitrale a été observé chez trois chats et l'application de forces anormales sur l'appareil mitral suite à l'hypertrophie des muscles papillaires était suspectée chez 10 chats à T0 mois. Enfin, trois chats ne présentaient pas de régurgitation mitrale détectable à l'aide du Doppler couleur à T0 mois. Le premier chat avait un gradient de pression dans la chambre de chasse de son ventricule

gauche en systole ($\Delta P = 19$ mm Hg). La turbulence générée par ce gradient de pression aurait pu être à l'origine du souffle.¹³ Le second chat avait un souffle cardiaque audible seulement lors d'épisode de tachycardie. Ainsi, il est possible que l'administration du butorphanol ait influencé la fréquence cardiaque et la vitesse du flot de façon à camoufler le gradient de pression suspecté. Dans le dernier cas, l'origine du souffle n'a pu être identifiée et la présence d'un flot turbulent subtil dans la chambre de chasse du ventricule gauche a été suspectée.

L'analyse des données électrocardiographiques a démontré des anomalies chez seulement 3 chats. Un bloc de conduction de la branche droite ou de la branche antérieure gauche a été noté chez le chat de race Maine coon (groupe 1) dès la première visite. Cette anomalie a persisté durant toute la durée de l'étude. Fox et ses collaborateurs rapportaient que 10% des 46 chats atteints de CMH évalués présentaient un bloc de la branche antérieure gauche.¹⁸ À T6 mois, deux autres chats (groupe 1) présentaient des déficits de pouls et des arythmies audibles à l'auscultation. L'électrocardiogramme (ECG) a révélé la présence d'extrasystoles ventriculaires isolées chez le premier chat. Le second chat avait un ECG dans les limites de la normale. Un ECG en continu sur 24 heures (Holter) aurait possiblement permis d'établir le type d'arythmie en cause, mais considérant que le chat était asymptomatique, cet examen complémentaire n'a pas été réalisé.¹⁸ Ces arythmies étaient bénignes et représentent possiblement une manifestation du caractère progressif de la CMH.

L'analyse des données échographiques a démontré que dans le groupe 1, les valeurs obtenues à T6 mois pour l'épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche en systole (PPVGs) et la lumière interne du ventricule gauche en diastole (LIVGd)

n'étaient pas différentes de celles obtenues à T0 mois. Ainsi, la diminution significative du PPVGs ($P = 0,044$) observée à T3 mois résulte probablement de changements dans les conditions de charge. L'observation d'une tendance vers l'augmentation de la LIVGd ($P = 0,056$) à T3 mois supporte cette affirmation. D'autres hypothèses pourraient également avoir contribué à la diminution du PPVGs à T 3 mois : 1) l'évolution de la maladie, 2) une erreur de mesure, 3) une trouvaille fortuite.

Lors de CMH obstructive féline, Oyama et ses collaborateurs ont démontré que l'administration de benazepril, ne résultait pas en une augmentation significative du gradient de pression dans la chambre de chasse.⁶⁶ Dans notre étude, 4 des 11 chats du groupe 1 qui présentaient un gradient de pression dans la chambre de chasse du ventricule gauche à T0 mois, ont vu leur gradient de pression s'accroître au cours de l'étude. Dans le premier cas, aucun mouvement antérieur de la valve mitrale en systole, aucun gradient de pression dans la chambre de chasse et aucune régurgitation mitrale n'était détectable à T0 mois. Cependant, un gradient de pression de 100 mm Hg, un mouvement antérieur de la valve mitrale en systole et une régurgitation mitrale étaient présents à T3 et T6 mois. Théoriquement, le benazepril, en diminuant la post-charge, pourrait entraîner le développement d'un mouvement antérieur de la valve mitrale en systole et d'un gradient de pression dans la chambre de chasse.^{1,11,15} Cependant, dans ce cas précis, la pression artérielle systolique est passée de 130 mm Hg à T0 mois à 165 mm Hg à T6 mois. Une diminution de la post-charge n'est donc pas responsable des changements observés. L'épaisseur de la base du septum inter-ventriculaire est restée la même durant toute la durée de l'étude. Ainsi, il est difficile d'expliquer les changements de gradient de pression observés. Il s'agit d'une manifestation peu

commune de la CMH où la rigidité du myocarde prédomine peut-être sur l'hypertrophie. Chez les trois autres chats, le gradient de pression dans la chambre de chasse est passé de 0, 16 et 19 mm Hg à T0 mois à 17, 25 et 34 mm Hg respectivement à T6 mois. Ces trois chats démontraient un épaissement du septum inter-ventriculaire en diastole plus important à T6 mois qu'à T0 mois. Ainsi, la progression de l'hypertrophie septale est probablement responsable de l'augmentation du gradient de pression dans la chambre de chasse du ventricule gauche.

Inversement, un chat (groupe 1) présentait un mouvement antérieur de la valve mitrale en systole et un léger gradient de pression dans la chambre de chasse (25 mm Hg) à T0 mois, anomalies qui n'étaient plus détectables à T3 et T6 mois. La pression artérielle systolique de ce chat est demeurée stable au cours des 6 mois de l'étude (120 mm Hg à T0 mois et 130 mm Hg à T6 mois). Il est intéressant de noter, dans ce cas précis, que l'épaisseur du septum inter-ventriculaire gauche en systole a diminué (de 8,0 mm à T0 mois à 7,0 mm à T6 mois) et que la fonction diastolique s'est possiblement améliorée (ITRIV 50 ms à T0 mois et 45 ms à T6 mois). Ces deux facteurs peuvent avoir contribué à la diminution du gradient de pression et à la disparition du mouvement antérieur de la valve mitrale en systole.

En 1990, Spirito et ses collaborateurs ont établi que lors de CMH, la sévérité de l'hypertrophie du myocarde était indépendante du degré d'anomalie de la fonction diastolique.²¹ Ceci suggère que l'évaluation de l'épaisseur des parois du ventricule gauche lors de CMH, ne reflète pas toujours adéquatement la pathologie en cours et souligne l'importance de l'évaluation de la fonction diastolique. Dans le groupe 1, l'ITRIV a eu tendance à diminuer ($P = 0,06$) à T6 mois. Des changements dans les

conditions de charge à T6 mois semblent peu probable pour expliquer cette diminution car la LIVGd, la LIVGs, l'axe long du ventricule gauche et la fréquence cardiaque n'étaient pas statistiquement différents des valeurs obtenues à T0 mois. Ainsi, la tendance observée pourrait suggérer une amélioration de la fonction diastolique dans le groupe 1.

Lors de CMH, il est possible d'observer une diminution de la vitesse du flot transmitral initial (flot E) et une augmentation de la contribution atriale au remplissage ventriculaire (flot A).⁵⁸ À T0 mois, le ratio E/A dans le groupe 2 était plus grand que dans le groupe 1 ($P = 0,046$). Ceci pourrait suggérer une dysfonction diastolique plus importante chez les chats du groupe 1. Dans le groupe 1, l'augmentation significative du ratio E/A à T3 et T6 mois ($P = 0,009$) pourrait suggérer une amélioration de la fonction diastolique. Entre T0 et T3 mois, l'augmentation du ratio E/A résulte d'une diminution significative du flot A. Cette diminution peut être attribuée à des variations dans la technique de mesure, à la présence d'une pathologie restrictive ou à des variations dans les conditions de charge. Cette dernière hypothèse est supportée par le fait que la LIVGd a eu tendance à diminuer à T3 mois ($P = 0,056$). Cependant la situation est différente à T6 mois, car l'augmentation du ratio E/A résulte d'une tendance vers une augmentation du flot E ($P = 0,06$), ce qui pourrait représenter une amélioration de la relaxation et de la compliance ventriculaire.⁵⁸ Il est intéressant de noter que le flot A à T6 mois n'était pas différent de celui observé à T0 mois et que la fréquence cardiaque, un autre paramètre qui peut influencer le ratio E/A, n'a pas varié entre T0 et T6 mois. Nous ne pouvons cependant pas exclure que l'amélioration du ratio E/A à T6 mois résulte d'un phénomène de pseudonormalisation.^{18,58}

L'évaluation du flot veineux pulmonaire aurait pu nous permettre d'exclure cette hypothèse, mais il a été techniquement impossible de réaliser cette mesure dans le cadre de notre étude. Cependant, il apparaît peu probable que l'amélioration du ratio E/A résulte de la pseudonormalisation car la taille de l'oreillette gauche et le ratio OG/Ao n'ont pas varié entre T0 et T6 mois.

L'unique évaluation de l'épaisseur des parois ventriculaires limite parfois la capacité de détecter la progression de la CMH, particulièrement lorsque l'hypertrophie est subtile ou focale.⁵⁹ Ainsi, la détermination de la masse ventriculaire pourrait être un outil clinique peu invasif intéressant. Aucune variation significative n'a été observée pour ce paramètre au cours de notre étude. Il est possible que l'hypertrophie n'ait réellement pas diminué, mais l'absence de variation dans le temps peut également être due au manque de sensibilité du modèle mathématique utilisé. Il serait intéressant de comparer les valeurs obtenues ici avec celles de chats normaux et voir si la masse ventriculaire en combinaison avec d'autres paramètres cliniques constitue un outil pour le diagnostic de la CMH subclinique chez le chat.

Seize des 21 chats recrutés ont complété cette étude d'une durée de 6 mois. Aucun des 5 chats retirés de l'étude n'a été exclu à cause de complications relatives à leur CMH. Des 16 chats qui ont complété l'étude, 14 étaient toujours asymptomatiques au moment de la rédaction de ce mémoire et deux étaient décédés. Le premier chat (Maine coon) a été trouvé mort à la maison, 5 mois après avoir complété l'étude. Il recevait toujours le benazepril. Le propriétaire a refusé la réalisation d'un examen post-mortem. Un syndrome de mort subite secondaire à des arythmies ou à un thromboembolie massif était suspecté considérant l'absence de signe clinique précédant

le décès. Le second chat a été anesthésié (isoflurane) pour une procédure mineure et il a développé de l'insuffisance cardiaque congestive aiguë dans les heures qui ont suivi le réveil. Le propriétaire a refusé la réalisation d'un examen post-mortem. Le benazepril était toujours administré. Il pourrait être intéressant de suivre les 14 chats toujours asymptomatiques afin de faire une étude de survie. Bien que certaines études vétérinaires se sont attardées à faire des études de survie pour des animaux souffrant d'insuffisance cardiaque congestive ou de thromboembolie, il n'y a pas, à ce jour, d'étude de survie pour des chats souffrant de CMH asymptomatiques.²⁵

L'absence de groupe contrôle négatif limite l'interprétation des trouvailles faites au sein du groupe 1. Bien qu'il existe une grande controverse dans la façon d'adresser les chats atteints de CMH subclinique dans la littérature, pour des raisons d'éthique, nous avons décliné la possibilité de laisser sans traitement un chat ayant obtenu un diagnostic de CMH. Cependant, il pourrait être intéressant dans le futur de réaliser une étude similaire où l'administration du benazepril serait comparée à l'administration d'un placebo. Ceci pourrait nous permettre de faire ressortir des différences plus subtiles entre les deux groupes étudiés.

Il existe de nombreux IECA disponibles sur le marché et leur affinité pour chacun des organes varie. Chez le rat, le benazepril semble avoir une bonne affinité pour le tissu cardiaque.⁷¹ Cependant, des études sont nécessaires pour confirmer que la dose de benazepril utilisée ici permet une inhibition adéquate de l'activité cardiaque de l'ECA chez le chat.

Enfin, la CMH est une maladie dont bien des aspects demeurent mystérieux. En effet, les caractéristiques du cours naturel de la condition demeurent peu définies.

Ainsi, il est possible que la réalisation d'une étude similaire avec un plus grand nombre de chats et un suivi prolongé nous permettent de mettre en évidence des différences qui n'ont pas pu être appréciées ici.

CONCLUSION

Considérant la pathophysiologie de la CMH et le rôle important que peut jouer l'angiotensine II dans la progression de l'hypertrophie cardiaque et la détérioration de la fonction diastolique, le benazepril semble être une avenue thérapeutique intéressante. Nous avons démontré que l'utilisation du benazepril (0,5 mg/kg, PO, *q* 24h) lors de CMH subclinique chez le chat peut possiblement améliorer la fonction diastolique. Cependant, ces trouvailles ne sont pas nécessairement significatives du point de vue clinique compte tenu qu'aucune différence significative pour les paramètres étudiés n'a été observée entre le groupe de chat recevant le diltiazem CD et celui recevant le benazepril. Des études ultérieures seront donc nécessaires afin d'éclaircir le rôle exact du benazepril dans le traitement de la CMH subclinique féline.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rush JE. Therapy of feline hypertrophic cardiomyopathy. *Vet Clin N Am SA Pract* 1998; 28, 6: 1459-1479.
2. Maron BJ, Spirito P, Wesley Y *et al.* Development and progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1986; 315: 610-614.
3. Si-Kwang L, Roberts WC, Maron BJ. Comparison of morphologic findings in spontaneously occurring hypertrophic cardiomyopathy in humans, cats and dogs. *Am J Cardiol* 1993; 72: 944-951.
4. Fox RF, Si-Kwang L, Maron BJ. Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human disease. *Circulation* 1995; 92: 2645-2651.
5. Petrie JP. Feline cardiomyopathy: update and review. *Proc 21st ACVIM Forum* 2003; 234-237.
6. Manwen J, Wilhelm MJ, Lang RE *et al.* Endogenous tissue renin-angiotensin systems. *Am J Med* 1988; 84 (3A): 28-36.
7. Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system. *Am J Med* 1988; 84 (3A): 22-26.
8. Schunkert H, Jackson B, Shih Tang S *et al.* Distribution and functional significance of cardiac angiotensin converting enzyme in hypertrophied rat hearts. *Circulation* 1993; 87: 1328-1339.
9. Endo-Mochizuki Y, Mochizuki N, Sawa H *et al.* Expression of renin and angiotensin-converting enzyme in human hearts. *Heart Vessels* 1995; 10: 285-293.

10. Booz GW, Baker KM. Protein kinase C in angiotensin II signaling in neonatal rat cardiac fibroblasts. Role in the mitogenic response. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 752: 158-167.
11. Kyriakidis M, Triposkiadis F, Dernellis J *et al.* Effects of cardiac versus circulatory angiotensin-converting enzyme inhibition on the left ventricular diastolic function and coronary blood flow in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97: 1342-1347.
12. Gray MO, Long CS, Kalinyak JE *et al.* Angiotensin II stimulates cardiac myocyte hypertrophy via paracrine release of TGF-beta and endothelin-1 from fibroblasts. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 352-363.
13. Kittleson MD, Kienle RD. *Small Animal Cardiovascular Medicine*. St-Louis: Mosby, 1998: 95-115, 347-361.
14. Booz GW, Dostal DE, Baker KM. Paracrine actions of cardiac fibroblasts on cardiomyocytes: implications for the cardiac renin-angiotensin system. *Am J Cardiol* 1999; 83 (12A): 44H-47H.
15. Rush JE, Freeman LM, Brown DJ *et al.* The use of enalapril in the treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34: 38-41.
16. Amberger CN, Glardon O, Glaus T *et al.* Effects of benazepril in the treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy. Results of a prospective, open-label, multicenter clinical trial. *J Vet Cardiol* 1999; 1: 19-26.
17. Kittleson MD. CVT Update: Feline hypertrophic cardiomyopathy. De: Bonagura JD. *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 854-862.

18. Fox PR. Feline cardiomyopathies. De: Fox PR, Sisson D, Moise NS. Canine and Feline Cardiology. Principles and Clinical Practice. 2^{ème} éd. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 621-641.
19. Fox PR. Feline Cardiomyopathies. De : Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of Veterinary Small Animal Internal Medecine. 5^{ème} éd. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 896-919.
20. Rodriguez DB, Harpster N. Feline Hypertrophic cardiomyopathy: etiology, pathophysiology, and clinical features. Comp Cont Educ Pract Vet 2002; 24: 364-372.
21. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and diastolic filling abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 808-813.
22. Lui SK, Maron BJ, Tilley LP. Feline hypertrophic cardiomyopathy. Gross anatomic and quantitative histologic features. Am J Pathol 1981; 102: 388-395.
23. Peterson EN, Moise SN, Brown CA *et al.* Heterogeneity of hypertrophy in feline hypertrophic heart disease. J Vet Intern Med 1993; 7: 183-189.
24. Atkins CE. Therapeutic strategies in feline heart disease. Proc 21st ACVIM Forum 2003; 514-515.
25. Atkins CE, Gallo AM, Kurzmann ID *et al.* Risks factors, clinical signs and survival of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: 74 cases (1985-1989). J Am Vet Med Assoc 1992; 201, 4: 613-618.
26. Martin L, Vande Woude S, Boon J *et al.* Left ventricular hypertrophy in a closed colony of Persian cats. J Vet Intern Med 1994; 8: 143 (abstract).

27. Kittleson MD, Kittleson JA, Mekhamer Y. Development and progression of inherited hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon cats. *J Vet Intern Med* 1996; 10: 165 (abstract).
28. Meurs KM, Kittleson MD, Towbin J *et al.* Familial systolic anterior motion of the mitral valve and/or hypertrophic cardiomyopathy is apparently inherited as an autosomal dominant trait in a family of American shorthair cats. *J Vet Intern Med* 1997; 11: 138 (abstract).
29. Kittleson MD, Meurs KM, Munro MJ *et al.* Familial hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon cats: An animal model of human disease. *Circulation* 1999; 99: 3172-3180.
30. Kittleson MD, Pion PD, DeLellis LA *et al.* Increased serum growth hormone concentration in feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 1992; 6: 320-324.
31. Freeman LM, Brown DJ, Smith FWK *et al.* Magnesium status and the effect of magnesium supplementation in feline hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Vet Res* 1997; 61: 227-231.
32. Kraus MS, Clavert CA, Jacobs GJ. Hypertrophic cardiomyopathy in a litter of five mixed-breed cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 293-296.
33. Marian AJ, Robert R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 1336-1347.
34. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L *et al.* Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1058-1063.

35. Spirito P, Seidman CE, McKenna W *et al.* The managements of hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med* 1997; 336:775-785.
36. Marian A, Yu Q, Workman R *et al.* Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *Lancet* 1993; 342: 1085-1086.
37. Lechin M, Quinones MA, Omran A *et al.* Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 1808-1812.
38. Pfeufer A, Osterziel KJ, Urata H *et al.* Angiotensin-converting enzyme and heart chymase gene polymorphisms in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 362-364.
39. Rigat, B, Hubert C, Alhenc-Gelas F *et al.* An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of the serum enzyme level. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-1346.
40. Jan Danser AH, Schalekamp M, Bax WA *et al.* Angiotensin-converting enzyme in human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92: 1387-1388.
41. Bright JM, Golden L. Evidence for or against the efficacy of calcium channel blockers for management of hypertrophic cardiomyopathy in cats. *Vet Clin N Am SA Pract* 1991; 21, 5: 1023-1034.
42. Marian AJ, Yu QT, Mann DL *et al.* Expression of a mutation causing hypertrophic cardiomyopathy disrupts sarcomere assembly in adult feline cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 1995; 77, 1: 98-106.

43. Baty CJ, Malarkey DE, Atkins CE *et al.* Natural history of hypertrophic cardiomyopathy and aortic thromboembolism in a family of domestic shorthair cats. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 595-599.
44. Cunningham JG. *Textbook of veterinary physiology*. 3^{ème} éd. Philadelphie : WB Saunders, 2002 : 6-7.
45. Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodelling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1339-1344.
46. Sawa H, Tokuchi F, Mochizuki N *et al.* Expression of the angiotensinogen gene and localization of its protein in the human heart. *Circulation* 1992; 86: 138-146.
47. Itkin RJ. Effects of the renin-angiotensin system on the kidneys. *Comp Cont Educ Pract Vet* 1994; 16: 753-764.
48. Bohm M, Zolk O, Flesch M *et al.* Effects of angiotensin II type 1 receptor blockade and angiotensin-converting enzyme inhibition on cardiac β -adrenergic signal transduction. *Hypertension* 1998; 31: 747-754.
49. Matsumoto T, Wada A, Tsutamoto T *et al.* Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2555-2558.
50. Wei CC, Meng Q, Palmer R *et al.* Evidence for angiotensin-converting enzyme- and chymase-mediated angiotensin II formation in the interstitial fluid space of the dog heart in vivo. *Circulation* 1999; 99: 2583-2589.
51. Noviana D, Kono F, Nagakui Y *et al.* Distribution and enzyme histochemical characterization of mast cells in cats. *Histochem J* 2001; 33: 597-603.

52. Mattiazzi A. Positive inotropic effect of angiotensin II. Increases in intracellular calcium or changes in myofilament calcium responsiveness? *J Pharmacol Toxicol Methods* 1997; 37: 205-214.
53. Bonagura JD, O'Grady MR, Herring DS. Echocardiography. Principle of interpretation. *Vet Clin N Am SA Pract* 1985; 15: 1177-1195.
54. Fox PR. Echocardiography and doppler imaging De: Fox PR, Sisson D, Moise NS. *Canine and Feline Cardiology. Principles and Clinical Practice*. 2^{ème} éd. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 130-154.
55. Rodriguez DB, Harpster N. Aortic thromboembolism associated with feline hypertrophic cardiomyopathy. *Comp Cont Educ Pract Vet* 2002; 24: 478-481.
56. Constable P, Muir III W, Sisson D. Clinical assessment of left ventricular relaxation. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 5-13.
57. Schober KE, Fuentes VL, Bonagura JD. Comparison between invasive hemodynamic measurements and non-invasive assessment of left ventricular diastolic function by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized cats. *Am J Vet Res* 2003; 64: 93-103.
58. Bright JM, Herrtage ME, Schneider JF. Pulsed doppler assessment of left ventricular diastolic function in normal and cardiomyopathic cats. *J Am Anim Assoc* 1999; 35: 285-291.
59. Schiller NB, Skioldebrand CG, Schiller EJ *et al*. Canine left ventricular mass estimation by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1983; 68: 210-216.

60. Nyland T, Matton J. *Veterinary Diagnostic Ultrasound*. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 208-211.
61. Wyatt HL, Heng MK, Meerbaum S *et al*. Cross-sectional echocardiography I. Analysis of mathematic models for quantifying mass of the left ventricle in dogs. *Circulation* 1979; 60: 1104-1113.
62. Stack RS, Ramage JE, Bauman RP *et al*. Validation of in vivo two-dimensional echocardiographic dimension measurements using myocardial mass estimates in dogs. *Am Heart J* 1987; 113: 725-731.
63. Schiller NB, Shah PM, Crawford M *et al*. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
64. Coleman B, Cothran LN, Ison-Franklin EL *et al*. Estimation of the left ventricular mass in conscious dogs. *Am J Physiol* 1986; 251: H1149-1157.
65. Ambrose J, Pribnow DG, Giraud GD *et al*. Angiotensin type 1 receptor antagonism with irbesartan inhibits ventricular hypertrophy and improves diastolic function in the remodeling post-myocardial infraction ventricle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 (3): 433-439.
66. Oyama MA, Gidlewski J, Sisson DD. Effect of ACE-inhibition on the dynamic left ventricular obstruction in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Proc 21st ACVIM Forum* 2003; 84 (abstract).
67. Takeda A, Takeda N. Different pathophysiology of cardiac hypertrophy in hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 2961-2965.

68. Hartmann A, Putz A, Hopf R. Effect of long term ACE-inhibitor therapy in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *J Am Coll Cardiol* 1995; 234A (abstract).
69. Webb RL, Miller D, Traina V *et al.* Benazepril. *Cardiovasc Drugs Reviews* 1990; 8: 89-104.
70. King JN, Humbert-Droz E, Maurer M. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and pharmacokinetics of benazepril and benazeprilat in cats after single and repeated oral administration of benazepril HCl. *J Vet Pharmacol Ther* 1999; 22: 360-367.
71. Chen B, Perich R, Jackson B *et al.* Benazepril: profile of a new ACE inhibitor. *Proc R Soc Med* 1990; 166: 17-27.
72. Sisson DD, Knight DH, Helinski C *et al.* Plasma taurine concentrations and M-mode echocardiographic measures in healthy cats and in cats with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 1991; 5: 232-238.
73. Johnson LM, Atkins CE, Keene BW, Bai SA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic proprieties of conventional and CD-formulated diltiazem in cats. *J Vet Intern Med* 1996;10:316-320.

Liste des co-auteurs pour le mémoire de Mylène Taillefer :

Dr Rocky Difruscia, DVM, Dipl. ACVIM.

ACCORD ET PERMISSION DES COAUTEURS D'UN ARTICLE¹

IDENTIFICATION DE L'ÉTUDIANT

Nom de l'étudiant Mylène Taillefer		Code permanent [REDACTED]
Sigle du programme M.Sc.	Titre du programme Sciences vétérinaires	Option Sciences Cliniques

DESCRIPTION DE L'ARTICLE

Auteurs Dre Mylène Taillefer, Dr Rocky Difruscia	
Titre Benazepril and subclinical feline hypertrophic cardiomyopathy : A prospective, blinded, controlled study.	
Revue Canadian Veterinary Journal	Date de publication

DÉCLARATION DES COAUTEURS

Déclaration		
<i>À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, j'autorise le microfilmage du mémoire et je suis d'accord que MYLENE TAILLEFER inclut cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre LE BENAZEPIIL ET LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE SUBCLINIQUE CHEZ LE CHAT : UNE ETUDE PROSPECTIVE.</i>		
Coauteur Dr Rocky Difruscia	Signature X [REDACTED]	Date 2004-10-5
Coauteur	Signature	Date

Envoyé à la FÉS le

¹Annexe II du Guide de présentation et d'évaluation des mémoires de maîtrise et des thèses de doctorat, mars 2001

