

Université de Montréal

Les paramètres hémodynamiques pulmonaires chez les chats hyperthyroïdiens

Par
Laury Lachance

Département de sciences cliniques
Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté de médecine vétérinaire
en vue de l'obtention du grade de *Maîtrise ès sciences* (M. Sc.)
en sciences vétérinaires, option sciences cliniques

AOÛT 2021

© Laury Lachance, 2021

Université de Montréal
Département de sciences cliniques, Faculté de médecine vétérinaire

Ce mémoire intitulé

Les paramètres hémodynamiques pulmonaires chez les chats hyperthyroïdiens

Présenté par
Laury Lachance

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Cyrielle, Finck
Présidente-rapporteuse

Isabelle, Masseau
Directrice de recherche

Bérénice, Conversy
Codirectrice

Marie-Claude, Blais
Membre du jury

Résumé

L'hyperthyroïdie représente la maladie endocrinienne la plus commune chez les chats gériatriques. Ses répercussions systémiques sont similaires chez l'espèce féline et l'humain. L'hypertension pulmonaire se développe chez plus du deux tiers des humains hyperthyroïdiens. L'objectif de cette étude est d'évaluer si l'hyperthyroïdie féline affecte les paramètres hémodynamiques pulmonaires mesurés à l'échocardiographie (volet rétrospectif) ainsi que leur évolution dans le temps (volet prospectif).

L'étude rétrospective a été réalisée à partir des examens échocardiographiques révisés de 26 chats hyperthyroïdiens non traités. Pour l'étude prospective, 7 chats hyperthyroïdiens non traités ont été recrutés et des échocardiographies ont été réalisées au moment du diagnostic, puis un mois et six mois suivant le retour à l'état euthyroïdien. Les groupes hyperthyroïdiens de chacun des volets ont été comparés à un groupe de chats sains (n = 15).

Les chats hyperthyroïdiens présentent 1) une hyperdynamie ventriculaire droite, 2) un ratio du temps d'accélération sur le temps d'éjection du flux pulmonaire et une vitesse pulmonaire maximale augmentés et 3) un débit ou une fréquence cardiaque augmentés. L'évolution de ces changements dans le temps n'a montré aucune différence significative.

Cette étude montre pour la première fois la présence d'altérations hémodynamiques pulmonaires à l'échocardiographie chez les chats hyperthyroïdiens. Les changements observés sont en partie différents de ceux décrits chez les humains hyperthyroïdiens, suggérant des mécanismes d'adaptation particuliers à l'espèce féline. Une importante variation à même la population féline dans la réponse métabolique aux hormones thyroïdiennes est soupçonnée. Des études supplémentaires sont nécessaires pour corréliser les changements échocardiographiques observés au développement d'hypertension pulmonaire chez les chats hyperthyroïdiens.

Mots-clés: temps d'intervalles systoliques, hypertension pulmonaire, poumons, hyperthyroïdie, félin, gériatrique, échocardiographie, physiologie cardiovasculaire

Abstract

Hyperthyroidism represents the most common endocrine disease in cats >10-years-old. Several of its multisystemic repercussions are similar between feline species and humans, including an increased basal metabolic rate and an activation of the sympathetic nervous system. Pulmonary hypertension has been reported in more than two third of humans with hyperthyroidism. This study aims to determine whether feline hyperthyroidism affects pulmonary arterial hemodynamics (retrospective study) and their progression in time (prospective study) with echocardiography.

A bi-center retrospective study was realized from reviewed echocardiographic examinations of 26 untreated hyperthyroid cats. For the prospective study, 7 untreated hyperthyroid cats were recruited, and echocardiographic examinations were performed initially, followed by one and six months after treatment of hyperthyroidism. Hyperthyroid groups of each study were compared to a group of healthy cats (n = 15).

Hyperthyroid cats presented 1) an hyperdynamic right ventricle, 2) elevated acceleration to ejection time ratio of the pulmonary flow and maximal pulmonary velocity and 3) a higher cardiac output or heart rate than healthy cats. The magnitude of these changes did not vary significantly over time.

This study shows for the first time the presence of pulmonary hemodynamic alterations in hyperthyroid cats using echocardiography. These changes are partially different from those described in hyperthyroid humans, suggesting adaptation mechanisms specific to the feline species. Significant variation within the feline population in the metabolic response to thyroid hormones is suspected. Further studies are needed to correlate echocardiographic changes with the development of pulmonary hypertension in hyperthyroid cats.

Keywords : systolic time intervals, pulmonary hypertension, lungs, hyperthyroidism, feline, geriatric, echocardiography, cardiovascular physiology

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	4
Table des matières.....	5
Liste des tableaux.....	8
Liste des figures.....	9
Liste des sigles, symboles et abréviations	11
Remerciements	13
Introduction	15
Chapitre 1 : Recension de la littérature	17
1.1 Physiologie de la glande thyroïde.....	17
1.1.1 Anatomie et fonction.....	17
1.1.2 Physiologie	17
1.1.3 Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien.....	20
1.2 Physiologie du système cardiovasculaire	21
1.2.1 Physiologie de la contraction des myocytes cardiaques.....	21
1.2.2 Électrophysiologie du cœur	23
1.2.3 Physiologie de la circulation cardiaque	25
1.2.4 Pressions normales des chambres cardiaques	25
1.3 Physiologie de la circulation pulmonaire.....	26
1.3.1 Anatomie et fonction.....	26
1.3.2 Morphologie et structure des vaisseaux sanguins pulmonaires.....	27
1.4 Hyperthyroïdie féline	29
1.4.1 Définition	29
1.4.2 Épidémiologie	29
1.4.3 Étiologie.....	30
1.4.4 Signes cliniques.....	31
1.4.5 Pathophysiologie	31
1.4.6 Méthodes diagnostiques.....	38

1.4.7 Options thérapeutiques	40
1.5 Hypertension pulmonaire.....	42
1.5.1 Définition et prévalence	42
1.5.2 Signes cliniques.....	43
1.5.3 Classification des causes d'hypertension pulmonaire	44
1.5.4 Pathophysiologie	46
1.5.5 Méthodes diagnostiques.....	51
1.5.6 Traitements.....	60
1.6 Association entre l'hypertension pulmonaire et l'hyperthyroïdie chez l'humain.....	60
1.6.1 Prévalence et épidémiologie.....	61
1.6.2 Étiologie.....	61
1.6.3 Pathophysiologie	63
1.6.4 Changements observés à l'échocardiographie	65
1.6.5 Traitement.....	66
1.7 Hypothèse et objectifs	67
Chapitre 2 : Paramètres échocardiographiques suggestifs d'hypertension pulmonaire au moment du diagnostic d'hyperthyroïdie (volet rétrospectif) - Article	68
2.1 Abstract	70
2.2 Introduction.....	72
2.3 Materials and Methods.....	74
2.3.1 Study design	74
2.3.2 Echocardiography	74
2.3.3 Statistical analysis.....	78
2.4 Results.....	78
2.5 Discussion.....	84
2.6 Conclusion	86
2.7 Acknowledgements	86
2.8 References	87
Chapitre 3 : Évolution des paramètres échocardiographiques suggestifs d'hypertension pulmonaire suite à un traitement ciblé pour l'hyperthyroïdie (volet prospectif)	90

3.1 Résumé	91
3.2 Introduction.....	93
3.3 Matériel et méthode	96
3.3.1 Protocole.....	96
3.3.2 Échocardiographie.....	97
3.3.3 Analyses statistiques.....	97
3.4 Résultats.....	98
3.5 Discussion.....	106
3.6 Conclusion	112
3.7 Références	113
Chapitre 4 : Discussion générale.....	116
4.1 Mise en perspective des résultats rétrospectifs et prospectifs	117
4.1.1 Paramètres reliés au ventricule droit	117
4.1.2 Paramètres reliés au tronc pulmonaire	119
4.1.3 Régurgitation tricuspide et pression artérielle pulmonaire systolique	120
4.1.4 Autres paramètres évalués.....	122
4.1.5 Amélioration de certaines limites de l'étude rétrospective.....	122
4.2 Influence de la sévérité et de la chronicité de l'hyperthyroïdie dans le temps	123
4.3 Signes cliniques respiratoires chez les chats hyperthyroïdiens	124
4.4 Effet de l'âge sur la circulation pulmonaire.....	124
4.5 Variabilité inter et intra-espèces	126
4.5.1 Variabilité inter-espèce.....	126
4.5.2 Variabilité intra-espèce.....	127
4.6 Variabilité intra-observateur	128
4.7 Défis, possibles biais et pistes de solutions.....	130
Chapitre 5 : Conclusions et perspectives.....	132
Bibliographie.....	133

Liste des tableaux

Tableau 1.1.	Trouvailles cliniques suggestives d'hypertension pulmonaire (HP) chez le chien. Traduit de Reinerio et al., 2020.....	43
Tableau 1.2.	Classification de l'hypertension pulmonaire féline. Traduit de Jaffey et al., 2017.....	45
Tableau 1.3.	Principaux paramètres échocardiographiques utilisés dans le diagnostic de l'hypertension pulmonaire.	52
Tableau 1.4.	Probabilité échocardiographique d'hypertension pulmonaire (HP) chez le chien. Traduit de Reinerio et al., 2020.....	55
Tableau 2.1.	Acquisition and calculation of echocardiographic parameters to assess the probability of pulmonary hypertension in hyperthyroid cats by anatomical site.....	75
Tableau 2.2.	Acquisition and calculation of echocardiographic parameters not specifically related to the three previously described anatomic sites ^{35, 56, 57}	76
Tableau 2.3.	Demographics and physical examination data of the healthy and hyperthyroid cat groups.....	79
Tableau 2.4.	Echocardiographic data of hyperthyroid and healthy cats.	81
Tableau 3.1.	Données démographiques et de l'examen physique des chats hyperthyroïdiens (T0, T1 et T2) et des chats sains.....	101
Tableau 3.2.	Données échocardiographiques des chats sains et hyperthyroïdiens au moment du diagnostic (T0), et à la suite de la normalisation des valeurs sériques de T4 (T1 et T2).....	103
Tableau 4.1.	Données disponibles dans la littérature sur la variabilité intra et inter-observateur de certains paramètres échocardiographiques chez le chat.....	129

Liste des figures

Figure 1.1.	Morphologie microscopique du tissu thyroïdien.....	18
Figure 1.2.	La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes par la cellule folliculaire.....	19
Figure 1.3.	Le rétrocontrôle négatif exercé par l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien sur la synthèse des hormones thyroïdiennes.....	20
Figure 1.4.	Métabolisme calcique pendant la contraction musculaire cardiaque.....	21
Figure 1.5.	Représentation schématique du sarcomère en état de relaxation (A) et de contraction (B) musculaire.....	22
Figure 1.6.	Électrophysiologie du cœur.....	23
Figure 1.7.	Potentiel membranaire selon la phase du potentiel d'action.....	24
Figure 1.8.	Système rénine-angiotensine-aldostérone et ses effets.	34
Figure 1.9.	Effet des hormones thyroïdiennes sur la fonction cardiovasculaire.....	37
Figure 1.10.	Causes et effets de la dysfonction de l'endothélium vasculaire lors d'hypertension pulmonaire.	49
Figure 1.11.	Schématisation de changements histomorphologiques des artères pulmonaires associés à l'hypertension pulmonaire.....	50
Figure 1.12.	Types de profils du flux pulmonaire artériel.....	57
Figure 1.13.	Analogie du cadran sur la silhouette cardiaque radiographique.....	59
Figure 2.1.	Representative example of an echocardiographic image from a 4-year-old healthy cat (domestic short hair neutered female) illustrating the determination of the acceleration (AT) and ejection time (ET) of the pulmonary trunk flow.	77
Figure 2.2.	Graph-distribution of serum thyroxine (T4) concentrations among hyperthyroid and healthy cats.....	80
Figure 2.3.	Distributions of (a) RVFS, (b) AT, (c) AT:ET ratio, (d) MaxPV and (e) CO in healthy and hyperthyroid cats.....	82
Figure 2.4.	Estimation of systolic PAP derived from tricuspid regurgitation peak velocity jet measured with echocardiography in relation to blood levels of thyroid hormones.	83
Figure 3.1.	Taux sériques d'hormones thyroïdiennes (T4) chez les chats sains (n = 15) et hyperthyroïdiens (n = 7) au moment du diagnostic (T0) puis à deux reprises (T1) et (T2) suivant le retour à l'état euthyroïdien.	99
Figure 3.2.	Distributions de (a) RVFS, (b) ET, (c) AT :ET et (d) MaxPV chez les chats sains et hyperthyroïdiens au moment du diagnostic de l'hyperthyroïdie (T0).....	104

Figure 3.3.	Estimation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique à partir de la vitesse maximale de la régurgitation tricuspide mesurée à l'échocardiographie des chats sains et hyperthyroïdiens au moment du diagnostic (T0), et à la suite de la normalisation des valeurs sériques de T4 (T1 et T2).....	105
Figure 4.1.	Estimation de la PAP systolique à partir de la vitesse maximale de la régurgitation tricuspide mesurée à l'échocardiographie en fonction des taux sériques d'hormones thyroïdiennes.....	122

Liste des sigles, symboles et abréviations

α : alpha
 β : beta
 δ : gamma
 μm : micromètre(s)
 $^{\circ}\text{C}$: degré Celsius
ADP: adenosine diphosphate
ARN: acide ribonucléique
AT: temps d'accélération du flux pulmonaire
ATP: adénosine triphosphate
BD : bidimensionnel
bpm : battement(s) par minute
 Ca^{2+} : ion calcium
Cl⁻ : ion chlorure
cm : centimètre(s)
DIT : diiodotyrosine
ECA : enzyme de conversion de l'angiotensinogène
ET : temps d'éjection du flux pulmonaire
GMP : guanosine monophosphate
I⁻: ion iodure
 I^{131} : iode radioactif
K⁺: ion potassium
kg: kilogramme(s)
L/min: litre(s) par minute
m/s: mètre(s) par seconde
MHz: mégahertz
MIT: monoiodotyrosine
ml: millilitre(s)
mm: millimètre(s)
mmHg: millimètre(s) de mercure
ms: milliseconde(s)
mV : millivolt(s)
Na⁺: ion sodium
nmol/l: nanomole(s) par litre
PAP: pression artérielle pulmonaire
HP: hypertension pulmonaire
PaO₂: pression partielle en oxygène
Pi: ion phosphate
ppm: partie par million
rpm : respiration(s) par minute
rT3: *reverse triiodothyronine*, triiodothyronine inverse
SPF: *specific-pathogen-free*, exempt d'organismes pathogènes spécifiques
STI: *systolic time intervals*, temps d'intervalles systoliques
T3: triiodothyronine
T4: thyroxine
TM: temps mouvement
TRH: thyrotropin releasing hormone
TSH: thyroid-stimulating hormone
WU: *Wood units*, unités Wood

Parce que les citations de ma petite sœur sont un baume pour l'esprit;

C'est toujours mieux quand c'est la personne qui dit qui va le faire qui le fait.

Julianne, 2019

Remerciements

J'aimerais d'abord remercier ma directrice de recherche Dre Isabelle Masseau, sans qui je n'aurais jamais eu la folle idée de débiter une maîtrise tout en terminant mon doctorat en médecine vétérinaire. Elle a su m'épauler, me guider, m'encourager durant tout ce processus, alliant professionnalisme, compréhension et douceur en parfaite harmonie. Son aide m'a été très précieuse, autant dans la rédaction des multiples versions de ce mémoire que ses conseils avisés quant à mes décisions pour ma future carrière.

Je remercie également ma co-directrice de recherche Dre Bérénice Conversy, une interniste incroyable qui m'a transmis une passion indéniable pour la cardiologie. Son dévouement, son enthousiasme et sa bonne humeur contagieuse ont teinté ces heures de collecte de données d'une touche unique de positivisme captivant. Son regard sur mes écrits fut toujours révélateur, pertinent et encourageant, sans lequel ce mémoire ne serait pas le même à ce jour.

Merci au jury qui évaluera le fruit de mon travail avec pragmatisme et impartialité, au meilleur de sa connaissance.

Merci à Rachel Saint-Arnaud-Massicotte, qui a fait preuve d'une écoute et d'une entraide exceptionnelles en tant que collègue et amie. Je lui souhaite du succès dans ses projets futurs, autant qu'elle a contribué à la réalisation des miens.

Merci à Corine Lavigne, grâce à qui le volet prospectif de mon étude aura une seconde chance.

Merci à mes merveilleuses colocataires, Florence Dupuis-Dowd et Rosie Tourangeau, qui ont su alimenter de façon substantielle ma motivation à la rédaction d'une partie de ce mémoire conjointement à ma dernière année au doctorat en médecine vétérinaire. Elles ont su créer une atmosphère délicieusement équilibrée entre plaisir et sérieux, mariant présentation de séminaire à karaoké déchainé, des soirées uniques et inoubliables.

Merci à mes adorables parents, qui m'ont toujours supportée dans mon cheminement scolaire et personnel, peu importe sa direction. La nourriture qu'il m'ont prodigué tout au long de mes études universitaires a fournis à mes neurones une source d'énergie adéquate en ces temps mouvementés de rédaction, ainsi qu'un soupçon de réconfort (parce quoi de mieux que la lasagne de papa ou les sushis de maman ?). Leurs paroles emplies de sagesses résonnent à mes oreilles lorsque je doute de moi et me permettent de continuer et de pousser plus loin.

Merci à mon copain exceptionnel Gabriel, qui a su être patient lors des moments où mes surrénales s'activaient de façon exagérée. Ses cadeaux d'urgence ont su raviver ma motivation comme aucune date limite n'a jamais su le faire, d'autant que ses connaissances supérieures avec les machines (ingénieur informatique et espion à temps partiel) m'ont sauvé beaucoup d'heures de frustration, ce qui lui vaut mon entière gratitude et dévotion.

Introduction

L'hyperthyroïdie est un désordre endocrinien fréquent chez l'espèce féline et auquel les vétérinaires travaillant dans ce domaine de pratique sont régulièrement confrontés. Cette maladie résulte d'une production exagérée d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde, laquelle devient insensible au rétrocontrôle négatif médié par l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien (Carney et al., 2016; Peterson, 2012). Les hormones thyroïdiennes ayant des récepteurs sur plusieurs types cellulaires, leur taux excessif dans le sang entraîne de nombreuses répercussions sur plusieurs organes vitaux dont entre autres le cœur, les poumons et les reins. Les humains pouvant eux aussi développer la maladie partagent avec les chats hyperthyroïdiens des effets systémiques similaires (Peterson, 2012; Song et al., 2011). Les sujets humains et félins atteints voient notamment, une augmentation du taux métabolique de base ainsi qu'une activation du système nerveux sympathique. Ces deux phénomènes provoquent une augmentation globale de la consommation en oxygène des tissus, et requièrent une adaptation de la fonction cardiaque pour augmenter le transport d'oxygène dans le sang. L'oxygène doit être activement capté par les alvéoles pulmonaires en échange de gaz carbonique et les gaz sont ensuite activement transportés dans le sang via la circulation pulmonaire. La réponse de l'organisme aux quantités excessives d'hormones thyroïdiennes dans le sang repose donc sur une capacité accrue d'échanges gazeux et des adaptations de la circulation pulmonaire (Scicchitano et al., 2016; Siu et al., 2007; Song et al., 2011).

La circulation pulmonaire est partie intégrante d'un circuit indépendant mais parallèle à la circulation systémique, caractérisée par une faible résistance malgré qu'un volume sanguin important y circule. Cette caractéristique vient de la capacité importante de distension des vaisseaux pulmonaires et le recrutement des capillaires pulmonaires pouvant accommoder la totalité du volume sanguin éjecté par le ventricule droit à chaque battement cardiaque (Cunningham et Klein, 2013). Chez les humains hyperthyroïdiens, les taux sériques élevés d'hormones thyroïdiennes ont des effets directs sur les vaisseaux pulmonaires et leurs répercussions systémiques provoquent une circulation pulmonaire hyperdynamique, c'est-à-dire une augmentation du volume sanguin y circulant par unité de temps (Scicchitano et al., 2016; Siu et al., 2007). Ceci s'explique à la fois par une augmentation compensatoire du débit cardiaque (et du flot sanguin pulmonaire) pour subvenir aux besoins rehaussés de l'organisme ainsi que par les effets directs des hormones thyroïdiennes sur le lit vasculaire et la fonction endothéliale pulmonaire. Les contraintes et les forces de cisaillement occasionnées par l'augmentation du flot pulmonaire au niveau de l'endothélium vasculaire pulmonaire entraînent une prolifération aberrante des muscles lisses pulmonaires vasculaires par

l'activation de mécano-récepteurs (Scicchitano et al., 2016). L'hypertension pulmonaire, se définissant par une pression artérielle pulmonaire systolique de plus de 30 mmHg (Kittleson et Kienle, 1998; Marvisi et al., 2006), est d'ailleurs une comorbidité observée chez près du deux tiers des humains hyperthyroïdiens. Elle est réversible suite au retour des taux sériques d'hormones thyroïdiennes dans les valeurs normales (Gazzana et al., 2018; Scicchitano et al., 2016; Siu et al., 2007; Suk et al., 2011; Tudoran et al., 2018).

À ce jour, aucune étude n'a démontré d'association entre les taux sériques d'hormones thyroïdiennes et le développement d'hypertension pulmonaire chez le chat. Les principaux objectifs de cette recherche sont (1) de déterminer avec l'échocardiographie si les chats hyperthyroïdiens non traités présentent une altération de leurs paramètres hémodynamiques pulmonaires comparativement à un groupe de chats sains et (2) de suivre l'évolution de ces paramètres dans le temps à la suite du retour à l'état euthyroïdien. Le projet de recherche s'appuie sur l'hypothèse générale que les chats hyperthyroïdiens non traités ont une pression artérielle pulmonaire systolique augmentée et des temps d'intervalles systoliques ventriculaires droits diminués à l'échocardiographie, des changements décrits comme étant compatibles avec une hypertension pulmonaire chez les espèces canine et humaine (Martin-Duran et al., 1986; Reinerio et al., 2020; Wang et al., 2018).

Notre étude vise à approfondir les connaissances sur les nombreux effets des hormones thyroïdiennes et permettre de mieux comprendre les multiples facettes de cette maladie endocrinienne complexe et fréquente chez le chat. De plus, une telle association pourrait être considérablement importante quant à la compréhension des mécanismes de l'hypertension pulmonaire, ainsi que les facteurs de risques qui y sont associés chez l'espèce féline.

Chapitre 1 : Recension de la littérature

1.1 Physiologie de la glande thyroïde

Dans les prochaines sous-sections, la physiologie de la glande thyroïde sera décrite afin de comprendre les mécanismes qui régissent la synthèse, la production et la régulation des hormones thyroïdiennes. Ces connaissances permettront de mieux caractériser les facteurs susceptibles d'influencer ce système endocrinien chez le chat.

1.1.1 Anatomie et fonction

La thyroïde est la glande la plus importante pour la régulation du métabolisme de base de l'organisme (Cunningham et Klein, 2013). Sa fonction primaire est la synthèse et l'entreposage des hormones thyroïdiennes puisqu'elle en est la seule source (Molina, 2013). Elle joue également un rôle important dans la croissance et la régulation des dépenses énergétiques (Nilsson et Fagman, 2017). Chez le chat, la glande thyroïde est composée de deux lobes (sans isthme) (Hudson, 2010), situés de chaque côté de la trachée, caudaux au larynx (Cunningham et Klein, 2013; Nilsson et Fagman, 2017; Volckaert et al., 2016b). Chaque lobe mesure approximativement 2 cm en longueur par 0,3 cm de largeur, mais la taille peut varier selon plusieurs facteurs, tel que l'apport en iode dans la diète (Volckaert et al., 2016b). La glande est rarement palpable chez un chat en santé (Hudson, 2010), mais jusqu'à 20% des chats peuvent présenter un nodule thyroïdien en l'absence d'hyperthyroïdie (Wehner et al., 2018).

1.1.2 Physiologie

1.1.2.1 Morphologie microscopique

Le tissu glandulaire est divisé en follicules, lesquels constituent l'unité fonctionnelle de la glande thyroïde (Figure 1.1). Chaque follicule est tapissé de cellules folliculaires dont le rôle est la synthèse des hormones thyroïdiennes (Nilsson et Fagman, 2017; Reece et al., 2015). La lumière du follicule est remplie de colloïde, une substance amorphe, homogène et très riche en protéines. Le colloïde contient la thyroglobuline, une protéine sécrétée par les cellules folliculaires, jouant un rôle central dans la synthèse et l'entreposage des hormones thyroïdiennes (Molina, 2013). Entre les différents follicules, on retrouve un regroupement de cellules parafolliculaires, les cellules C, dont le rôle est la production de calcitonine, une hormone régulant le métabolisme du calcium (Nilsson et Fagman, 2017).

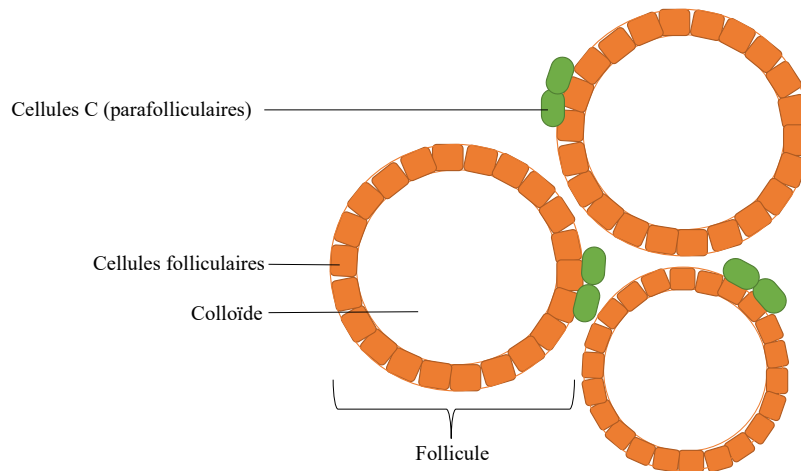


Figure 1.1. Morphologie microscopique du tissu thyroïdien.

Le follicule, unité fonctionnelle de la glande thyroïde, est un arrangement circulaire de cellules folliculaires formant un épithélium simple cubique à cylindrique autour de la substance colloïdale. Les cellules parafolliculaires sont situées entre les follicules.

1.1.2.2 Synthèse des hormones thyroïdiennes

Contrairement à la majorité des hormones synthétisées à l'intérieur des cellules, l'assemblage final de l'hormone thyroïdienne s'effectue dans la substance colloïdale et donc en portion extracellulaire (Figure 1.2) (Cunningham et Klein, 2013; Maxie et Jubb, 2016). La synthèse de l'hormone repose d'abord sur l'ingestion de l'ion iodure (I^-) provenant de l'alimentation. Celui-ci est absorbé puis transporté dans le sang (Figure 1.2, étape 1) et entre dans la cellule folliculaire via un co-transporteur Na^+/I^- (Figure 1.2, étape 2) situé dans la membrane baso-latérale (Volckaert et al., 2016b). L'iode possède une affinité très élevée pour cette protéine membranaire, spécifique à l'ion iodure, à laquelle il accède rapidement grâce à la vascularisation développée de la glande thyroïde (Mondal et al., 2016). Le transport actif de l'ion iodure I^- plasmatique contre son gradient de concentration permet l'atteinte d'une concentration 25 à 200 fois plus élevée à l'intérieur de la cellule folliculaire qu'au niveau du milieu extracellulaire (Maxie et Jubb, 2016; Reece et al., 2015). De l'intérieur de la cellule, l'ion iodure I^- est ensuite libéré dans la lumière folliculaire via un co-transporteur Cl^-/I^- , situé cette fois sur la membrane apicale de la cellule (Figure 1.2, étape 3) (Molina, 2013). C'est également à la surface de la membrane apicale que l'ion iodure I^- se couple à la tyrosine de la thyroglobuline grâce à l'enzyme thyroperoxydase (Figure 1.2, étape 4) ; c'est la réaction d'iodation. Ces tyrosines iodées seront ensuite couplées par le biais de cette même enzyme, qui est la principale actrice de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes dans la lumière folliculaire (Figure 1.2, étape 5) (Molina, 2013).

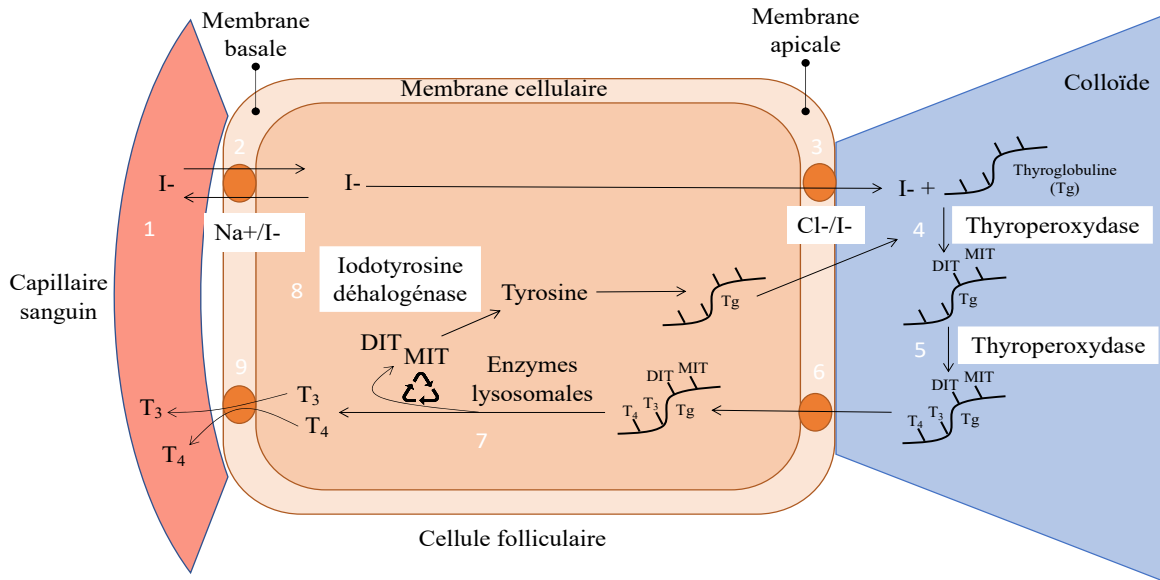


Figure 1.2. La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes par la cellule folliculaire.

L'iodure libre circulant dans le plasma (étape 1) est transporté à l'intérieur de la cellule folliculaire par le transporteur Na^+/I^- sur la membrane basale (étape 2). Après avoir traversé la cellule folliculaire, l'iodure est libéré vers la substance colloïde par le transporteur Cl^-/I^- (étape 3), sur la membrane apicale. Dans la substance colloïde l'enzyme thyroperoxydase couple l'iodure à la thyroglobuline (étape 4), formant le diiodotyrosine et le monoiodotyrosine. La même enzyme permettra de coupler les tyrosines iodées afin de former les hormones thyroïdiennes T_3 et T_4 (étape 5), toujours attachées à la thyroglobuline. Le complexe formé sera incorporé à l'intérieur de la cellule folliculaire par endocytose (étape 6), puis fusionné aux lysosomes à l'intérieur de la cellule. Les enzymes lysosomales (étape 7) permettront la dissociation du complexe (séparation des MIT/DIT et des hormones thyroïdiennes). Les MIT et DIT seront recyclés grâce à l'enzyme iodotyrosine déhalogénase (étape 8). Le groupement tyrosine participera à la synthèse d'hormones thyroïdiennes subséquentes. Les hormones thyroïdiennes se retrouvent dans la circulation systémique en traversant la membrane basale passivement grâce à leur caractère lipophile (étape 9).

1.1.2.3 Métabolisme des hormones thyroïdiennes

À la suite de leur synthèse et leur sécrétion dans le sang, les hormones thyroïdiennes joueront un rôle important dans le métabolisme basal de plusieurs organes cibles, dont le cœur, le foie et les reins (Molina, 2013; Scott-Moncrieff, 2012). Dans le sang, la majorité des hormones sont liées à des protéines étant donné leur caractère lipophile. La fraction non liée des hormones thyroïdiennes possède la capacité d'entrer à l'intérieur des cellules cibles. Lorsque la thyroxine (T_4) atteint un organe cible, elle subit une désiodation graduelle par une enzyme spécifique, la 5'-monodeiodinase, présente en plus grand nombre dans certains organes en particulier, tels que le foie et les reins (Cunningham et Klein, 2013). Le produit de la réaction de désiodation de la T_4 génère une hormone plus active, la triiodothyronine (T_3), et une petite proportion de rT_3 (reverse-triiodothyronine), biologiquement inactive (Molina, 2013; Scott-Moncrieff, 2012). À la suite de la désiodation en T_3 , elle

pourra alors se lier aux récepteurs nucléaires thyroïdiens, qui agissent en tant que transducteurs de signaux afin d'initier les nombreux effets des hormones sur le métabolisme cellulaire (Peterson, 2012).

1.1.3 Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien

L'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien est le principal mécanisme de régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes, exerçant un rétrocontrôle négatif de leur production (Figure 1.3). Ce sont d'abord les neurones de l'hypothalamus qui relâchent la TRH (« thyrotropin releasing hormone ») dans la circulation portale hypophysaire suite à une diminution des taux sériques d'hormones thyroïdiennes (T3 et T4) (Maxie et Jubb, 2016). La TRH stimule ensuite la production de TSH (« thyroid-stimulating hormone ») par les cellules thyrotropes de l'adénohypophyse. La TSH diffuse dans la circulation sanguine et atteint les cellules folliculaires de la glande thyroïde, stimulant la sécrétion et la synthèse des hormones thyroïdiennes (Reece et al., 2015; Scott-Moncrieff, 2012).

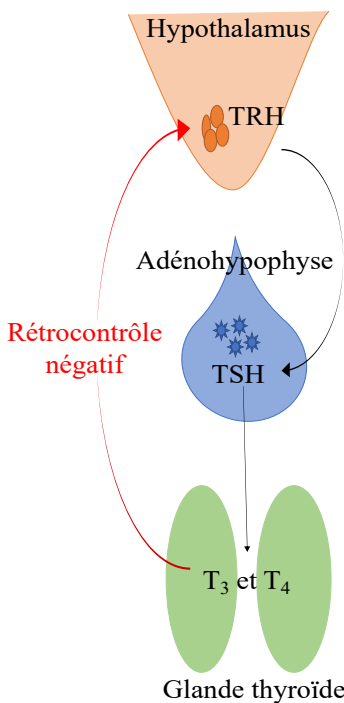


Figure 1.3. Le rétrocontrôle négatif exercé par l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien sur la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Lorsque les taux sériques d'hormones thyroïdiennes diminuent, l'hypothalamus sécrète la TRH («thyrotropin releasing hormone») qui agit sur l'adénohypophyse et provoque la sécrétion de TSH («thyroid stimulating hormone») par les cellules thyrotropes. La TSH stimule la production d'hormones thyroïdiennes par les cellules folliculaires de la glande thyroïde. Les hormones thyroïdiennes exercent ensuite un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus pour diminuer la production de TRH.

1.2 Physiologie du système cardiovasculaire

La présente section détaille les principes de physiologie cardiovasculaire nécessaires à la compréhension de l'évaluation échocardiographique du cœur normal. Ces principes sont également la base permettant d'intégrer la pathophysiologie de l'hypertension pulmonaire ainsi que les effets des hormones thyroïdiennes sur la fonction cardiovasculaire.

1.2.1 Physiologie de la contraction des myocytes cardiaques

La principale fonction du myocyte cardiaque est d'exécuter la contraction et la relaxation du cœur. Lorsque le potentiel d'action se disperse sur le sarcolemme (membrane cellulaire du myocyte), il active les canaux Ca^{2+} voltage-dépendants permettant l'entrée d'une petite quantité de Ca^{2+} à l'intérieur de la cellule (Figure 1.4, étape 1). Les canaux de libération du calcium sur le réticulum sarcoplasmique sont alors activés (Figure 1.4, étape 2) provoquant une libération massive de Ca^{2+} intracellulaire (Figure 1.4, étape 3) et entraînant l'initiation de la contraction musculaire. La relaxation musculaire est ensuite initiée par les canaux Ca^{2+} -ATPase, qui récupèrent les ions et provoquent la diminution des concentrations intracellulaires de calcium (Figure 1.4, étape 4) (Braunwald et Bonow, 2012; Cunningham et Klein, 2013; Morikin et al., 1983; Reece et al., 2015). Les canaux $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ permettent le maintien de l'homéostasie calcique à l'intérieur de la cellule (Figure 1.4, étape 5) (Braunwald et Bonow, 2012).

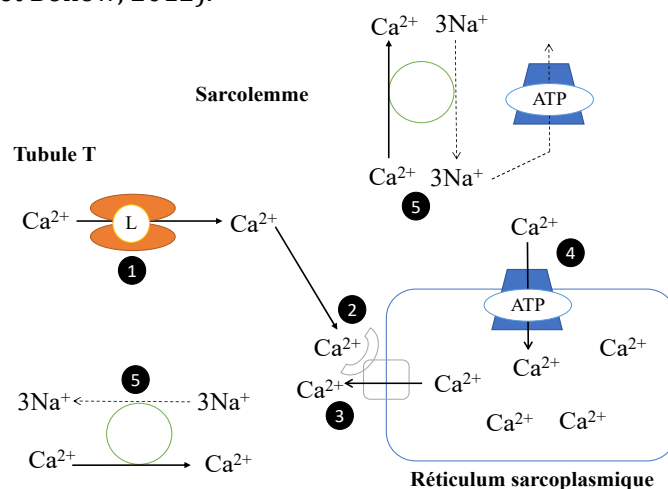


Figure 1.4. Métabolisme calcique pendant la contraction musculaire cardiaque.

La dépolarisation membranaire active les canaux calciques voltage dépendants (type L) sur les tubules T (étape 1). En découle une légère entrée de Ca^{2+} dans la cellule, permettant d'activer les récepteurs à la ryanodine sur le réticulum sarcoplasmique (étape 2). Le calcium emmagasiné à l'intérieur est alors libéré dans le sarcoplasme (étape 3). La relaxation musculaire est enclenchée par les pompes Ca^{2+} -ATPase qui rapatrient les ions Ca^{2+} dans le réticulum sarcoplasmique (étape 4). Les canaux $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ sont nécessaires à l'homéostasie calcique du cardiomyocyte (étape 5).

Le Ca^{2+} intracellulaire interagit avec l'unité contractile des myocytes cardiaques, le sarcomère (Figure 1.5A). Plus précisément, les sarcomères (entre deux lignes Z) sont composés de deux types de protéines contractiles, l'actine (filaments minces, attachés sur la ligne Z) et la myosine (filaments épais, centrés sur la ligne M) (Morkin et al., 1983). L'ion calcium initie la contraction musculaire en se liant à la troponine C, ce qui libère l'actine et lui permet d'interagir avec la myosine. La myosine est formée de 2 chaînes lourdes dont les sites de liaison pour l'ATP (adénosine triphosphate) se trouvent à leur extrémité (tête de la myosine). Lorsqu'activée, l'ATPase de la tête de myosine hydrolyse la molécule d'ATP en ADP + Pi (adénosine diphosphate + phosphate). Le fléchissement de la myosine qui en résulte lui permet de se lier au filament d'actine, engendrant le glissement des protéines contractiles et le raccourcissement du sarcomère (Figure 1.5B) (Braunwald et Bonow, 2012; Cunningham et Klein, 2013; Morkin et al., 1983). Une molécule d'ATP est nécessaire pour redonner sa conformation initiale à la tête de myosine et permettre la relaxation musculaire (Braunwald et Bonow, 2012; Cunningham et Klein, 2013; Reece et al., 2015).

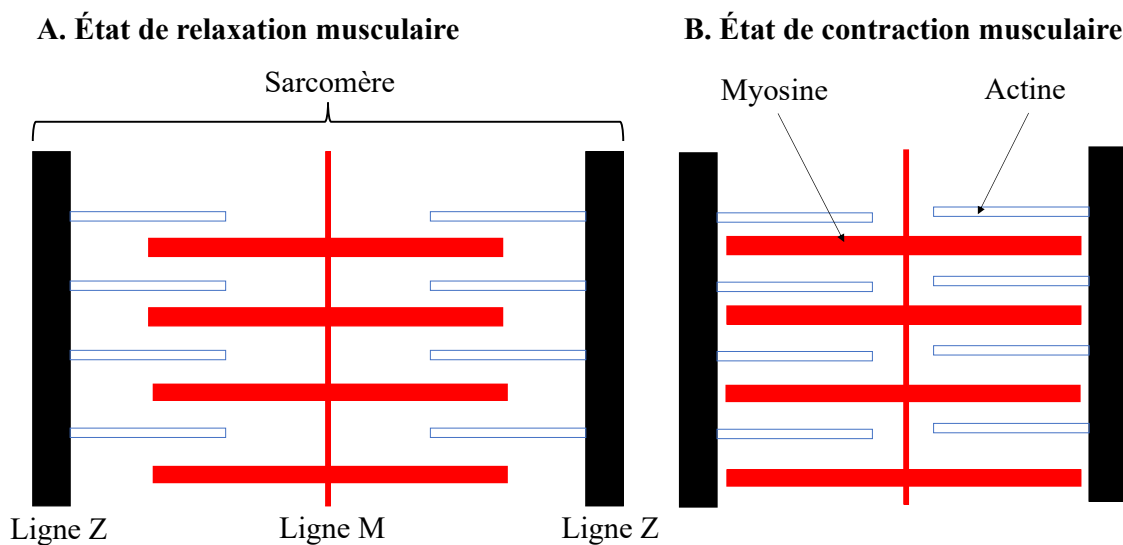


Figure 1.5. Représentation schématique du sarcomère en état de relaxation (A) et de contraction (B) musculaire.

Le sarcomère (unité contractile du muscle cardiaque) s'étend entre deux lignes Z, auxquelles sont reliées des filaments d'actine (minces). La ligne M, centrale, est le point de départ des filaments de myosine (épais). Lors de la contraction musculaire, le sarcomère est raccourci par le recourbement des têtes de la myosine qui sont reliées aux filaments d'actine.

1.2.2 Électrophysiologie du cœur

Les cellules du muscle cardiaque sont électriquement reliées entre elles par les jonctions intercalaires, permettant la propagation de la contraction musculaire d'une cellule à l'autre et donc la contraction uniforme du muscle cardiaque. Les cellules pacemakers du nœud sino-atrial, près de l'entrée des veines caves dans l'oreillette droite (Figure 1.6), possèdent la capacité de se dépolariser spontanément, engendrant ainsi un potentiel d'action et donc un battement cardiaque subséquent. Le potentiel d'action se propage d'abord dans les myocytes de l'oreillette droite et gauche, atteint le nœud atrio-ventriculaire puis se distribue dans le faisceau de His qui se divise en 2 branches (droite et gauche). Ces branches se dispersent dans les ventricules grâce à un réseau de fibres à conduction rapide, les fibres de Purkinje (Figure 1.6).

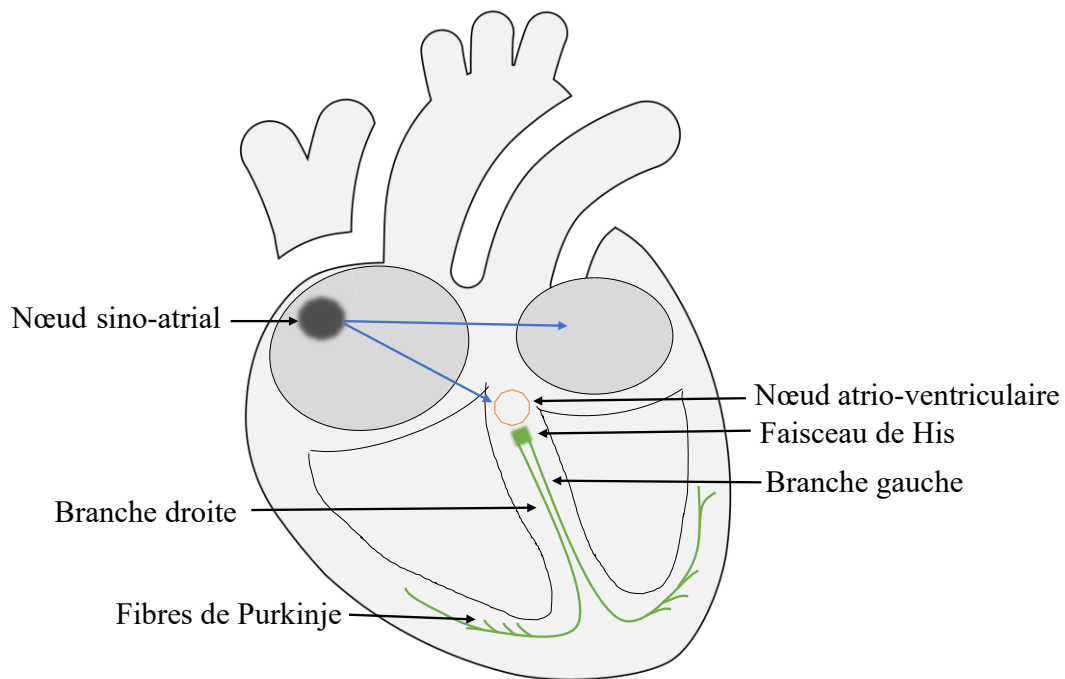


Figure 1.6. Électrophysiologie du cœur.

Les cellules pacemakers dans le nœud sino-atrial sont des cellules à dépolarisation spontanée. Lorsqu'un potentiel d'action est créé, il se propage dans les myocytes des oreillettes puis est acheminé au nœud atrio-ventriculaire. Le nœud atrio-ventriculaire permet le passage de l'influx au faisceau de His et ses branches droites et gauches pour finalement se propager aux fibres de Purkinje, permettant la dépolarisation des cardiomyocytes ventriculaires.

Le potentiel membranaire de repos (-80mV) est médié par des canaux K^+ , laissant librement circuler le potassium, et des canaux Na^+ et Ca^{2+} qui sont fermés (Braunwald et Bonow, 2012). Lors de l'atteinte du seuil de dépolarisation, l'ouverture des canaux Na^+ voltage-dépendants permet l'entrée massive d'ions sodium dans la cellule (Figure 1.7, phase 0). Ces canaux se referment rapidement, initiant la phase de repolarisation (Figure 1.7, phase 1) (Braunwald et Bonow, 2012). Les myocytes cardiaques se distinguent des myocytes squelettiques par les canaux Ca^{2+} voltage-dépendants (type L), qui sont plus lents à s'ouvrir et restent ouverts pour une plus longue durée, prolongeant le plateau correspondant à la phase de repolarisation (Figure 1.7, phase 2). Après environ 200ms, les canaux K^+ voltage-dépendants s'ouvrent permettant la sortie des ions potassium de la cellule, simultanément à la fermeture des canaux calciques (Figure 1.7, phase 3). Cela permet la repolarisation de la cellule et le retour à son potentiel membranaire de repos (Figure 1.7, phase 4). La durée qui sépare deux potentiels d'action se nomme la période réfractaire absolue, durant laquelle la cellule ne peut pas être dépolarisée une seconde fois (Cunningham et Klein, 2013; Reece et al., 2015).

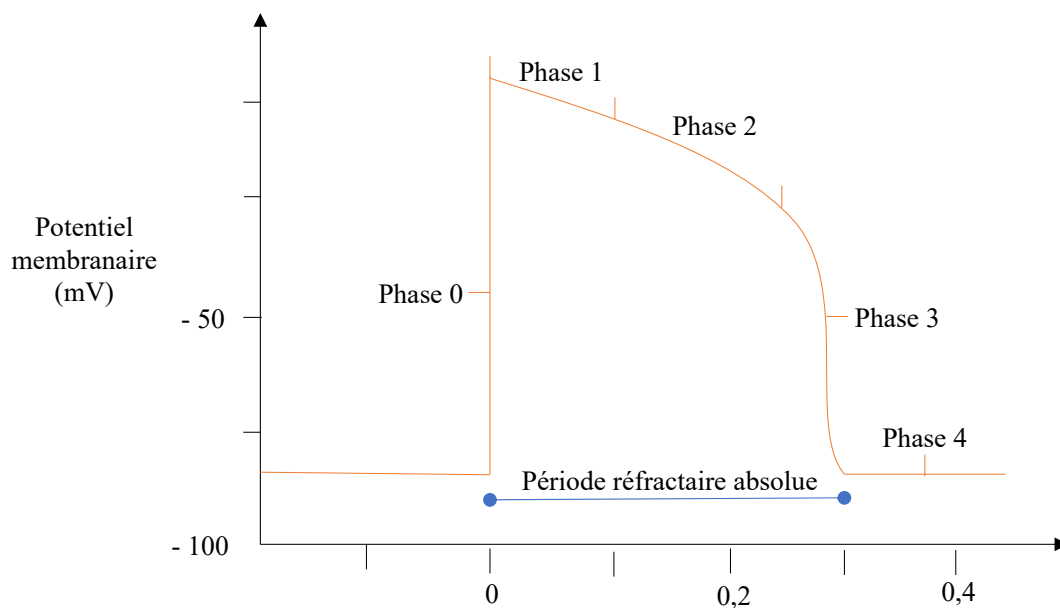


Figure 1.7. Potentiel membranaire selon la phase du potentiel d'action.

Le potentiel membranaire de repos du myocyte cardiaque se situe à -80mV. Lors de l'atteinte du seuil de dépolarisation, les canaux Na^+ voltage-dépendants s'ouvrent provoquant une entrée d'ions Na^+ dans la cellule (phase 0) et une modification positive du potentiel membranaire. Ces canaux se referment rapidement (phase 1), mais le plateau du potentiel d'action est prolongé par l'ouverture simultanée puis la fermeture lente des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants (phase 2). Après environ 200ms, les canaux K^+ voltage-dépendants s'ouvrent ce qui entraîne la sortie des ions K^+ et les canaux calciques se ferment (phase 3), permettant le retour de la membrane à son potentiel de repos (phase 4). La période réfractaire est la période durant laquelle la cellule ne peut subir une seconde dépolarisation.

1.2.3 Physiologie de la circulation cardiaque

Chaque cycle cardiaque (correspondant à un battement) est divisé en deux phases; le remplissage des ventricules, la diastole, et l'éjection du sang, la systole. Le volume de sang éjecté par les ventricules lors de la contraction correspond au volume d'éjection systolique. Le cycle débute par la contraction atriale (dépolariation du nœud sino-atrial) qui propulse le sang des oreillettes vers les ventricules. Lorsque le potentiel d'action franchit le nœud atrio-ventriculaire et se propage dans le myocarde ventriculaire, la contraction des myocytes cardiaques fait augmenter la pression à l'intérieur des ventricules. Lorsque la pression intra-ventriculaire dépasse celle des oreillettes, les valves atrio-ventriculaires se ferment. La systole ventriculaire comprend la phase isométrique durant laquelle les valves pulmonaires et aortiques sont fermées et la tension des parois ventriculaires s'accroît sans changement de volume. La pression à l'intérieur du ventricule augmente jusqu'à ce qu'elle dépasse la pression pulmonaire ou systémique, déclenchant l'ouverture des valves sigmoïdes. Débute alors la phase isotonique (ou d'éjection), durant laquelle le sang est propulsé à l'extérieur des ventricules (Cunningham et Klein, 2013). Le volume d'éjection systolique est d'abord éjecté rapidement, puis une phase d'éjection lente permet à la pression ventriculaire de diminuer graduellement. La pression que le ventricule doit combattre pour éjecter le sang dans la circulation correspond à la post-charge. La fermeture des valves sigmoïdes se produit lorsque la pression ventriculaire devient plus faible que dans l'aorte ou le tronc pulmonaire, marquant le début de la diastole ventriculaire. Celle-ci se déroule également en deux phases: la phase de relâchement isovolumétrique durant laquelle toutes les valves cardiaques sont fermées; puis la phase de remplissage, débutant par l'ouverture des valves atrio-ventriculaires lorsque la pression des oreillettes excède celle des ventricules (Cunningham et Klein, 2013). Le volume de sang présent dans les ventricules à la fin de la diastole correspond à la pré-charge (Braunwald et Bonow, 2012; Cunningham et Klein, 2013).

1.2.4 Pressions normales des chambres cardiaques

La pression systolique générée dans le système cardiovasculaire provient de la résistance contre laquelle le ventricule éjecte le sang à chaque contraction, et est donc un produit du flot sanguin généré et de la résistance à ce flot. Dans la circulation systémique, cette résistance est 5 à 6 fois plus élevée que dans la circulation pulmonaire puisque la circulation systémique a plusieurs lits vasculaires secondaires de haute résistance, tels que la circulation cardiaque et rénale. Les pressions systoliques sont donc plus importantes dans le ventricule gauche, soit entre 90 à 150 mmHg, que dans le ventricule droit, qui varient entre 15 et 30 mmHg. Les pressions systoliques dans l'aorte et le tronc

pulmonaire sont similaires à celles retrouvées dans les ventricules respectifs. Les pressions ventriculaires diastoliques sont quant à elles déterminées par le volume sanguin dans les ventricules en diastole et la compliance de ceux-ci. Le ventricule gauche, plus épais, est moins compliant, donc sa pression diastolique se situe entre 4 à 12 mmHg, en comparaison au ventricule droit, dont la pression est entre 0 et 5 mmHg. Les valves atrio-ventriculaires étant ouvertes en diastole, les pressions auriculaires sont équivalentes. L'aorte a une pression diastolique entre 60 et 100 mmHg et le tronc pulmonaire entre 5 et 15 mmHg (Kittleson et Kienle, 1998).

1.3 Physiologie de la circulation pulmonaire

Dans cette section, la physiologie de la circulation pulmonaire est décrite afin de favoriser une meilleure compréhension de la pathophysiologie de l'hypertension pulmonaire et des impacts potentiels de cette condition sur l'organisme.

1.3.1 Anatomie et fonction

La principale fonction du système respiratoire réside dans l'apport d'oxygène à l'organisme, tout en permettant l'élimination du dioxyde de carbone (Cunningham et Klein, 2013; Reece et al., 2015). La consommation en oxygène et la production de dioxyde de carbone dépend du métabolisme basal, dont le taux peut varier en fonction du niveau d'activité de l'animal (Cunningham et Klein, 2013).

1.3.1.1 Vascularisation des poumons

La particularité de l'apport vasculaire des poumons réside dans le fait qu'il est double, recevant à la fois la circulation pulmonaire et bronchique. La circulation artérielle pulmonaire est un système à débit élevé mais à faible pression qui reçoit l'entièreté du volume sanguin provenant du ventricule droit. La circulation artérielle bronchique quant à elle fait partie du système vasculaire systémique, et est donc à débit faible mais à haute pression. Ainsi, l'apport sanguin de la circulation artérielle bronchique peut provenir de l'aorte, des artères intercostales ou sous-clavières et sa fonction principale est d'alimenter les bronches et les bronchioles; elle correspond à environ 1% du débit cardiaque total (Braunwald et Bonow, 2012). La circulation pulmonaire fournit l'apport nécessaire aux alvéoles et draine l'entièreté des poumons jusqu'à la partie proximale de la trachée (Cunningham et Klein, 2013; Maxie et Jubb, 2016). La circulation pulmonaire peut être divisée en deux parties distinctes, soient 1- les vaisseaux alvéolaires, correspondant aux fins capillaires où s'effectuent les échanges gazeux et 2- les vaisseaux extra-alvéolaires, incluant les veines et artères pulmonaires. Des études réalisées sur des poumons de chiens ont démontré que 46% de la résistance

vasculaire pulmonaire résulte des artères pulmonaires, 20% des veines pulmonaires et que les capillaires contribuent à 34% de la résistance vasculaire pulmonaire totale (Bhattacharya et Staub, 1980; Cunningham et Klein, 2013).

1.3.2 Morphologie et structure des vaisseaux sanguins pulmonaires

Les artères pulmonaires sont classifiées d'élastiques ou de musculaires. Les artères pulmonaires élastiques servent principalement à acheminer le sang vers les sites d'échanges gazeux. Plus leur calibre diminue, moins il y a de fibres élastiques et plus le nombre de fibres musculaires augmente, jusqu'à n'être qu'exclusivement musculaires (Braunwald et Bonow, 2012; Kay, 1983). La paroi des artères pulmonaires se divise en plusieurs couches distinctes soit, de la lumière vasculaire vers le milieu extravasculaire : l'intima, la media et l'adventice. L'intima est composée de l'endothélium vasculaire. La media, aussi appelée membrane élastique interne, est un arrangement circulaire de cellules musculaires lisses. Finalement, l'adventice, ou membrane élastique externe, est constituée de tissu fibreux (Kay, 1983; Rhodin, 1978; Tudor, 2017).

1.3.2.1 Différences morphologiques des vaisseaux sanguins pulmonaires entre les espèces

Dans une étude comparant la morphologie des différentes couches vasculaires pulmonaires de plusieurs espèces, il a été démontré que les parois des artères pulmonaires de l'espèce féline semblent comparativement plus épaisses même dans des conditions normales [physiologique]. Également, la média des vaisseaux artériels pulmonaires humains représente entre 2 à 6,9% de la paroi vasculaire totale (épaisseur de 100 à 1000 μ m) (Chazova et al., 1995; Kay, 1983; Tudor, 2017), tandis que chez le chat, ce pourcentage est de 8 à 25% (Kay, 1983). Les études de Hamilton et Rogers et al. décrivent chacune une prévalence respective de 34,7% et 39,2% d'hyperplasie médiale artérielle pulmonaire chez le chat, mais n'établissent pas de consensus quant à la cause de ces changements (Hamilton, 1966; Rogers et al., 1971). L'étude de Hamilton, dans laquelle 256 chats de diverses provenances (refuges, cliniques vétérinaires, colonies d'enseignement) et d'âges et de sexes différents ont été étudiés, rapporte une prévalence plus élevée d'hyperplasie médiale artérielle pulmonaire chez les chats de plus de 9 ans (52,4%) que chez les chats entre 3 et 8 ans (39,3%), les chats entre 7 mois et 2 ans (23,4%) et les chatons de moins de 6 mois (15%). Parmi les chats présentant des changements histologiques de leurs artères pulmonaires, les lésions ont été comparées selon différents groupes, soit les chats infectés par des vers pulmonaires, les chats avec d'autres comorbidités et les chats sains. Aucune différence histomorphométrique n'a été mise en évidence entre les groupes, amenant l'auteur à suggérer un facteur étiologique commun autre que l'âge et le sexe, le facteur le plus probable étant l'infection par des vers pulmonaires active ou passée

(Hamilton, 1966). Dans l'étude de Rogers, 120 chats ont été étudiés, regroupant 23 chats exempts de pathogènes spécifiques (specific-pathogen-free, SPF), 28 chats sains et 69 chats avec des comorbidités diverses; ces deux derniers groupes ayant été sélectionnés aléatoirement dans la population (population générale d'Ohio, USA). Les lésions artérielles pulmonaires caractérisées par un épaissement de la média des petites artères pulmonaires musculaires et des artéioles (hypertrophie et/ou hyperplasie des muscles lisses) sont rapportées chez 52,2% des chats classés SPF, et n'ont été associées à aucune comorbidité particulière. Aucun chat n'était infecté par des vers du cœur dans cette étude. Des lésions similaires ont été mises en évidence chez 35,7% des chats sains et chez 36,2% des chats avec des comorbidités diverses (Rogers et al., 1971). Cette étude appuie la présence des différences histomorphométriques dans la circulation pulmonaire féline dont la cause n'est pas élucidée, et qui pourraient être une variation anatomique normale chez le chat, tel que soulevé par les études décrites précédemment.

1.3.2.2 Implication clinique des différences observées chez l'espèce féline

Les différences structurelles observées entre la circulation pulmonaire féline et celle des humains entraînent des changements hémodynamiques qui ont été répertoriés dans l'étude de Rogers et al. Une diminution du volume d'éjection systolique résultant en une baisse du débit cardiaque (sans changement au niveau de la fréquence cardiaque) a été observée chez les chats avec des lésions artérielles pulmonaires. Étant donné que ces derniers avaient une pression ventriculaire droite similaire à celle des chats sans lésions, la diminution du débit cardiaque a été considérée comme étant le principal mécanisme compensatoire de l'augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire (Rogers et al., 1971). Aucune autre donnée clinique combinée à des analyses histomorphométriques n'est disponible dans la littérature chez le chat.

1.3.2.3 Facteurs influençant la résistance vasculaire pulmonaire

La circulation pulmonaire féline possède une excellente capacité d'adaptation, puisqu'elle doit s'ajuster aux changements de débit cardiaque sans augmenter les efforts fournis par le ventricule droit. Par exemple lorsque le chat chasse une proie, le recrutement et la distension capillaire permet de compenser l'augmentation de sa fréquence et de son débit cardiaque. Cela est possible grâce à la présence de muscles lisses dans les parois des artères pulmonaires de petit calibre (Braunwald et Bonow, 2012; Cunningham et Klein, 2013). Ces muscles lisses sont influencés par une grande variété de facteurs humoraux et neuraux. D'abord, les artères pulmonaires répondent à une activation du système nerveux autonome par la vasoconstriction (voie sympathique) ou la vasodilatation (voie parasympathique). Plusieurs agents vasoactifs sont également responsables de la variation de la

résistance vasculaire pulmonaire. On distingue les agents vasodilatateurs, soit l'oxyde nitrique, les prostacyclines, les récepteurs β -adrénergiques, muscariniques et à l'endothéline B, des agents vasoconstricteurs, incluant les récepteurs à l'endothéline A, α -adrénergiques et la phosphodiesterase-5 (Braunwald et Bonow, 2012; Cunningham et Klein, 2013; Merkus et al., 2008). L'hypoxie alvéolaire est un facteur additionnel pouvant engendrer de la vasoconstriction; ce phénomène permet la redistribution du sang vers les alvéoles mieux ventilées et ainsi favoriser les échanges gazeux (Braunwald et Bonow, 2012; Cunningham et Klein, 2013; Reece et al., 2015). La vasoconstriction peut aussi survenir lors de la sécrétion diminuée des facteurs dilatateurs sécrétés par les mitochondries en situation d'hypoxie, prolongeant l'état d'hyperpolarisation de la cellule musculaire (Cunningham et Klein, 2013).

1.4 Hyperthyroïdie féline

Les sous-sections qui suivent abordent l'hyperthyroïdie féline et font un retour sur la pathophysiologie de la condition ainsi que les différences observées chez l'humain. Une compréhension adéquate des effets de l'hyperthyroïdie est primordiale pour ensuite en comprendre ses enjeux sur la circulation pulmonaire.

1.4.1 Définition

En 1979, l'hyperthyroïdie féline fut décrite pour la première fois (Peterson et al., 1979; Peterson et Ward, 2007; Van Hoek et al., 2015) comme étant une sécrétion et une circulation accrue d'hormones thyroïdiennes dans le plasma sanguin causées par un fonctionnement anormal de la glande thyroïde (Côté, 2011; Meeking, 2005; Volckaert et al., 2016b). Chez le chat, les taux sériques anormalement élevés de T4 et de T3 sont induits, dans plus de 98% des cas, par une hyperplasie nodulaire bénigne, une hyperplasie adénomateuse ou un adénome de la glande thyroïde. Moins de 2% des cas d'hyperthyroïdie féline sont attribués à un carcinome thyroïdien. La glande thyroïde est atteinte bilatéralement chez 70% des patients hyperthyroïdiens (Côté, 2011; McLean et al., 2014; Meeking, 2005; Peterson, 2012; Peterson et Ward, 2007).

1.4.2 Épidémiologie

L'hyperthyroïdie est la maladie endocrinienne la plus commune chez le chat d'âge moyen à avancé, se développant chez plus de 10% des patients gériatriques. Elle représente une cause importante de mortalité chez les chats âgés de plus de 10 ans (Meeking, 2005; Peterson, 2012). Sa forte prévalence lui vaut de représenter le désordre endocrinien le plus fréquemment diagnostiqué

chez le chat en Amérique du Nord, au Royaume-Uni, en Europe occidentale, Australie, Nouvelle-Zélande et au Japon (McLean et al., 2014). Depuis les 40 dernières années, la prévalence de la maladie est en croissance continue. En effet, Edinboro et al. rapportent une hausse plus rapide du nombre de cas d'hyperthyroïdie sur une période de 20 ans (1978 à 1997), en comparaison à deux autres maladies d'importance chez le chat, soit le diabète mellitus et l'insuffisance rénale (Edinboro et al., 2004). Selon leur analyse, cette hausse ne serait pas seulement le résultat d'une population féline vieillissante ou d'une augmentation de la connaissance et de l'utilisation de tests de dépistage de l'hyperthyroïdie, mais bien reliée à une élévation réelle de la prévalence de celle-ci (Edinboro et al., 2004).

1.4.3 Étiologie

L'étiologie de l'hyperthyroïdie féline semble multifactorielle (Edinboro et al., 2004; Peterson et Ward, 2007), sans établir un facteur de risque prédominant (Olczak et al., 2005). Les études suggèrent une association de la maladie avec la consommation d'une diète humide (De Wet et al., 2009; Edinboro et al., 2004; Kass, 1999; McLean et al., 2014; Olczak et al., 2005; Peterson et Ward, 2007; Van Hoek et al., 2015), soutenant que ces diètes contiennent une quantité très variable d'iode pouvant atteindre jusqu'à 10 fois l'apport recommandé (De Wet et al., 2009; Peterson et Ward, 2007). Inversement, une proportion élevée de nourriture sèche dans la diète constituerait un facteur protecteur (Olczak et al., 2005). D'autres facteurs de risques ont été identifiés dans chacune de ces études, mais ces associations sont parfois contradictoires. On note entre autres une augmentation du risque relié à l'âge avancé, probablement à cause de la prolifération cellulaire des thyrocytes qui deviennent insensibles au rétrocontrôle négatif (De Wet et al., 2009; McLean et al., 2014), l'utilisation de litière pour chats (Kass, 1999; McLean et al., 2014), l'exposition à des produits chimiques environnementaux (McLean et al., 2014; Olczak et al., 2005; Peterson et Ward, 2007; Poutasse et al., 2019), la présence de plusieurs chats dans un foyer, le sexe (la femelle étant prédisposée) (Kass, 1999; Olczak et al., 2005) et une diminution du risque chez les races pures, notamment le siamois et l'himalayen (McLean et al., 2014; Olczak et al., 2005; Peterson et Ward, 2007).

1.4.3.1 Étiologie de l'hyperthyroïdie chez l'humain

Chez l'humain, plusieurs causes d'hyperthyroïdie sont décrites. La maladie de Basedow (*Graves' disease*) est la forme la plus prévalente et survient lorsque des anticorps se lient aux récepteurs de la TSH, stimulant la production d'un excès d'hormones thyroïdiennes (Nguyen et al., 2002). Différents chercheurs se sont intéressés à la possibilité d'une étiologie semblable chez le chat. Malgré la détection d'autoanticorps chez 48% des chats hyperthyroïdiens de leur étude incluant 29 sujets, Kennedy et Thoday n'ont pu établir le rôle pathogénique de ces anticorps (Kennedy et Thoday,

1988). Ces résultats s'accordent avec ceux de Peterson et al. et Nguyen et al., qui démontrent que l'excès d'hormones thyroïdiennes chez le chat n'est pas associé à une accumulation sanguine d'anticorps stimulant la thyroïde (Nguyen et al., 2002; Peterson et al., 1987). L'hyperthyroïdie chez le chat se rapprocherait davantage du goître nodulaire toxique chez l'homme, présent chez les sujets âgés et correspondant à une hyperplasie adénomateuse de la glande thyroïde (Peterson, 2014).

1.4.4 Signes cliniques

L'excès d'hormones thyroïdiennes affecte plusieurs systèmes de l'organisme, expliquant la diversité des signes cliniques observés (Scott-Moncrieff, 2012; Volckaert et al., 2016b). Une perte de poids (tout en préservant un bon appétit), une polydipsie, une polyurie, de la diarrhée, des vomissements chroniques, une faiblesse musculaire, un pelage de faible qualité et l'hyperactivité sont des signes caractéristiques de la maladie (Meeking, 2005). Les changements à l'examen physique incluent une température corporelle élevée, de la déshydratation, la dilatation des pupilles, des anomalies à l'auscultation cardiaque (tachycardie, arythmies, souffle cardiaque), de la dyspnée ainsi que des nodules cervicaux palpables (Cunningham et Klein, 2013; Meeking, 2005; Scott-Moncrieff, 2012; Volckaert et al., 2016b). Les nodules thyroïdiens palpables sont présents chez 80 à 90% des chats hyperthyroïdiens, mais ne sont pas un signe pathognomonique (Meeking, 2005; Volckaert et al., 2016b; Wehner et al., 2018). Occasionnellement, les chats hyperthyroïdiens peuvent développer des lésions oculaires caractérisées par une rétinopathie secondaire à l'hypertension systémique (Feldman, 2015).

1.4.5 Pathophysiologie

1.4.5.1 Population de cellules à haut potentiel de croissance

La glande thyroïde contient normalement une population hétérogène de cellules dont certaines possèdent un haut potentiel de croissance autonome (Peter et al., 1987; Peter et al., 1991; Peterson et Ward, 2007). Leur prolifération rapide est à l'origine de la formation de l'hyperplasie adénomateuse de la glande lors d'hyperthyroïdie (Peter et al., 1987; Peter et al., 1991). Ces cellules folliculaires sont insensibles au rétrocontrôle négatif et produisent des hormones thyroïdiennes de façon autonome, en absence d'hormone stimulatrice (TSH) (Peter et al., 1987). De plus, plusieurs études soutiennent qu'un déséquilibre des cellules folliculaires thyroïdiennes est présent lors d'hyperthyroïdie, causant une activation trop importante de la cellule folliculaire thyroïdienne et donc une production d'hormones accrue (Hammer et al., 2000; Peterson et Ward, 2007; Ward et al., 2005). D'autres mécanismes relevant de la maladie chez l'humain ont été explorés chez le chat,

notamment la mutation du récepteur de la TSH sur les cellules folliculaires ainsi que la présence d'une expression oncogène anormale, sans toutefois établir un lien certain avec la pathologie (Peterson et Ward, 2007).

1.4.5.2 Altération de la dépense énergétique

En situation de thyrotoxicose (c'est-à-dire lors d'un excès d'hormones thyroïdiennes produisant des effets systémiques néfastes), le taux métabolique de base est augmenté et la dépense énergétique des divers systèmes est accrue, ce qui engendre une augmentation de la consommation en oxygène des différents tissus. En effet, 40% de la consommation en oxygène de l'organisme est régulée par les hormones thyroïdiennes (Danzi et Klein, 2003). Le débit cardiaque et le flot sanguin doivent donc compenser cette élévation du métabolisme basal afin de subvenir aux nouveaux besoins rehaussés de l'organisme. Considérant que le cœur correspond à 15% de la dépense énergétique totale, il contribue considérablement à cette augmentation, puisque son métabolisme est altéré par les effets directs des hormones thyroïdiennes, en plus de son recrutement exagéré secondaire à l'augmentation de la demande énergétique totale (Danforth et Burger, 1984). Les conséquences sur le système cardiovasculaire seront discutées plus en détail dans la section 1.4.5.5. Les hormones thyroïdiennes ont également des effets au niveau du système nerveux central par l'activation du système nerveux sympathique (voir section 1.4.5.4), l'altération de l'activité thalamique, augmentant ainsi la dépense énergétique et la prise alimentaire, ainsi que la régulation à la hausse de la thermogénèse des tissus adipeux bruns, résultant en une perte de poids (Song et al., 2011). De plus, une augmentation de la synthèse d'hormone de croissance est rapportée lors d'hyperthyroïdie, occasionnant une synthèse accrue de protéines, la lipolyse et l'oxydation des acides gras. Son action anti-insuline influence également le contrôle des lipides, protéines et glucides dans l'organisme (Feldman, 2015). Les altérations au niveau du métabolisme hépatique et osseux qui en découlent ne seront pas discutées dans le présent mémoire.

1.4.5.3 Altération de la pression et du volume sanguin

Les hormones thyroïdiennes provoquent la relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires et par conséquent, une dilatation des vaisseaux chez l'humain et le rat (Danzi et Klein, 2003; Park et al., 1997). Lors d'hyperthyroïdie, la vasodilatation entraîne une chute de la résistance vasculaire systémique permettant une perfusion accrue des tissus périphériques. Pourtant, la présence d'hypertension systémique est rapportée chez 14 à 23% des 99 chats au moment du diagnostic de l'hyperthyroïdie (Williams et al., 2013). Kobayashi et al. rapportent une hypertension systémique diastolique ou systolique chez 87% des 39 chats hyperthyroïdiens, réversible suite au

traitement (Kobayashi et al., 1990). Chez l'humain, plusieurs facteurs humoraux et mécanismes régissent la pression sanguine, dont certains sont influencés par les hormones thyroïdiennes. Notamment, les catécholamines, la vasopressine, le facteur atrial natriurétique, l'endothéline, l'adrénomédulline ainsi que le système rénine-angiotensine-aldostérone, en font partie (Danzi et Klein, 2003). Malgré les nombreux effets vasodilatateurs des hormones thyroïdiennes, leur présence en excès entraîne une hypertension systémique chez le chat (Atkins, 1991; Côté, 2011; Kienle et al., 1994). Ce phénomène s'explique principalement par l'augmentation de la fonction systolique cardiaque et du volume sanguin surpassant l'effet global vasodilatateur des hormones thyroïdiennes chez cette espèce (Côté, 2011). Chez l'humain, la thyrotoxicose engendre une augmentation du volume sanguin total et du volume plasmatique, en plus d'une augmentation de la concentration en érythropoïétine, une hormone médiant la synthèse des érythrocytes. Il en résulte une hausse, pouvant aller jusqu'à 25%, de la masse érythrocytaire (Côté, 2011; Danzi et Klein, 2003; Gibson et Harris, 1939; Klein, 1990). Chez l'humain, ces changements sont tous réversibles lors du retour à l'état euthyroïdien (Danzi et Klein, 2003; Gibson et Harris, 1939; Napoli et al., 2001).

Le facteur atrial natriurétique est un facteur endocrinien produit par les myocytes cardiaques. Il est régulé par des facteurs tissus-spécifiques, comme l'hormone thyroïdienne qui agit sur son expression génique, ainsi que par des stimuli physiques, tels que l'étirement des cardiomyocytes (Danzi et Klein, 2003). Chez le chat, l'élévation de sa concentration sanguine lors d'hyperthyroïdie est attribuable à la fois aux changements cardiovasculaires qu'aux effets directs des hormones thyroïdiennes et son taux se normalise suite au retour à l'état euthyroïdien (Kienle et al., 1994).

L'endothéline et l'adrénomédulline, sécrétées par les cellules endothéliales et agissant sur les cellules musculaires lisses vasculaires, sont deux autres puissants peptides vasodilatateurs dont la synthèse et la sécrétion se retrouvent rehaussées en situation de thyrotoxicose chez l'humain (Danzi et Klein, 2003; Isumi et al., 1998).

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est un des mécanismes régulant la pression artérielle (Figure 1.8). L'angiotensine, la molécule active du système, possède des récepteurs dans plusieurs organes. Le foie produit l'angiotensinogène, qui est converti en angiotensine I par la rénine (produite par les cellules juxtaglomérulaires rénales), puis en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Ganong, 1982). L'angiotensine II et l'aldostérone produisent les principaux effets du système en provoquant une augmentation du volume sanguin et de la vasoconstriction, entraînant une augmentation de la pression sanguine (Figure 1.8) (Williams et al., 2013). Chez l'humain en thyrotoxicose, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone est

exagérée, menant à une accumulation plasmatique de ses substrats, soit la rénine, l'angiotensinogène, l'angiotensine II et l'aldostérone (Figure 1.8) (Côté, 2011; Jiménez et al., 1982; Vargas et al., 2012). Une étude réalisée par Williams et al. rapporte une augmentation des concentrations sanguines de rénine activée et d'aldostérone chez 99 chats hyperthyroïdiens, appuyant l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone à l'état hyperthyroïdien et une réversibilité suite au traitement (Williams et al., 2013).

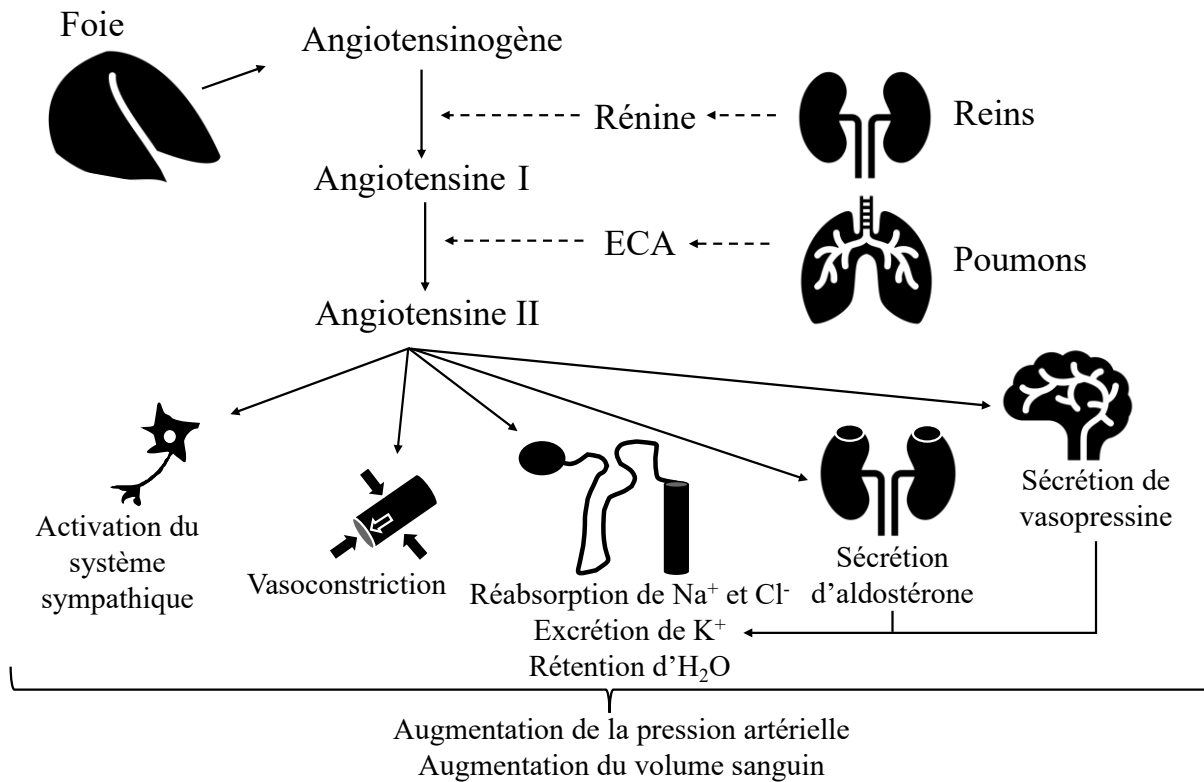


Figure 1.8. Système rénine-angiotensine-aldostérone et ses effets.

Le foie sécrète l'angiotensinogène qui est converti en angiotensine I par la rénine (produite par les cellules juxtaglomérulaires rénales). Ensuite, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (produite par le foie) permet la conversion de l'angiotensine I à l'angiotensine II. Cette dernière a des effets sur plusieurs organes cibles, dont le système nerveux sympathique, les vaisseaux sanguins, les tubules rénaux, les glandes surrénales et l'hypothalamus, menant ultimement à une augmentation de la pression artérielle et du volume sanguin.

ECA, enzyme de conversion de l'angiotensinogène

1.4.5.4 Débalancement du système nerveux sympathique et parasympathique

Chez l'humain, l'hyperthyroïdie affecte de façon significative le système nerveux autonome, en provoquant une augmentation de l'activité sympathique combinée à un tonus parasympathique diminué. Le tout résulte en un débalancement des voies sympathiques et parasympathiques (Burggraaf et al., 2001; Chen et al., 2006). L'action du système sympathique s'effectue via les récepteurs α -adrénergiques qui modulent la vasoconstriction des vaisseaux, et les récepteurs β -adrénergiques qui contrôlent la relaxation des muscles lisses (vasodilatation), en plus d'avoir des effets sur le cœur (Waldstein, 1966). Certaines études chez les humains démontrent une diminution du nombre de récepteurs α -adrénergiques dans plusieurs organes lors d'hyperthyroïdie (Bilezikian et Loeb, 1983; Pappas et al., 2009). Il existe 2 sous-types de récepteurs β -adrénergiques, β_1 - et β_2 -adrénergiques, qui possèdent une fonction semblable mais sont codés par des gènes distincts. Les hormones thyroïdiennes agissent sur les récepteurs β_1 -adrénergiques exclusivement, engendrant une augmentation rapide des concentrations intracellulaires d'ARN messenger codant pour ces récepteurs (Bahouth, 1991; Bilezikian et Loeb, 1983; Côté, 2011; Kienle et al., 1994; Stiles et Lefkowitz, 1981; Williams et al., 1977). Malgré la présence de récepteurs β_1 -adrénergiques dans plusieurs autres organes, l'excès d'hormones thyroïdiennes n'affecte pas ces tissus probablement à cause du faible nombre de récepteurs nucléaires liant les hormones thyroïdiennes (Bahouth, 1991).

1.4.5.5 La maladie cardiaque thyrotoxique

Les différents effets des hormones thyroïdiennes sur la fonction cardiovasculaire sont résumés par la Figure 1.9. Les hormones thyroïdiennes entraînent une maladie cardiaque thyrotoxique ou hyperthyroïdienne qui est réversible à la suite du retour à l'état euthyroïdien chez le chat. Cette particularité la distingue de la cardiomyopathie hypertrophique chez le chat, pour laquelle le retour à la fonction cardiaque normale est impossible (Côté, 2011). Chez le chat, l'action directe des hormones thyroïdiennes sur le myocarde entraîne un effet inotrope positif, une stimulation de l'hypertrophie myocardique et une réponse accrue à la stimulation adrénergique (Kienle et al., 1994). Ces divers phénomènes conduisent à la dysfonction du système cardiovasculaire.

Chez l'humain, les hormones thyroïdiennes provoquent des altérations au niveau des myocytes cardiaques mêmes, ayant à la fois un effet sur la synthèse des isoformes de la myosine, qui est accrue en situation de thyrotoxicose (Côté, 2011; Kienle et al., 1994), et sur leur structure, en favorisant l'isoforme avec une activité contractile plus rapide (Côté, 2011; Gustafson et al., 1986; Morkin et al., 1983). Cette activité est directement reliée à la vitesse de raccourcissement des fibres musculaires, ce qui rehausse les propriétés contractiles du myocarde. De plus, l'hormone

thyroïdienne agit également sur la composition intracellulaire en ions des myocytes cardiaques en augmentant l'activité des pompes Na^+/K^+ -ATPase situées sur le sarcolemme (augmentation du Na^+ et diminution du K^+) (Ismail-Beigi et Edelman, 1973; Kienle et al., 1994; Morkin et al., 1983; Philipson et Edelman, 1977), ainsi que celle des pompes Ca^{2+} -ATPase (Côté, 2011; Limas, 1978; Rohrer et Dillmann, 1988; Suko, 1971). Le calcium intracellulaire se révèle d'une importance capitale dans le processus de relaxation diastolique qui suit la contraction musculaire. Lors de la systole, le calcium se retrouve en concentration très élevée dans le myocyte. La vitesse de recapture détermine la vitesse de la relaxation diastolique, qui se retrouve augmentée lors d'hyperthyroïdie chez l'humain (Rohrer et Dillmann, 1988).

Comme mentionné précédemment, l'augmentation de l'activité métabolique générale lors d'hyperthyroïdie féline se traduit par une augmentation du débit sanguin, soit une quantité de sang accrue devant être acheminée aux organes par unité de temps, et une augmentation du volume intravasculaire (Kienle et al., 1994). Lorsque ces deux phénomènes perdurent dans le temps, l'augmentation de la pré-charge qui en découle, entraîne une cardiomyopathie de surcharge (Atkins, 1991; Kienle et al., 1994). Puisque l'hyperplasie des myocytes est impossible (sauf chez les nouveau-nés), le cœur augmente son efficacité par l'hypertrophie de ses cellules musculaires (Atkins, 1991). Chez l'espèce féline, entre 37 et 45% des patients hyperthyroïdiens présentent un phénotype de cardiomyopathie hypertrophique, le plus souvent chez les chats sévèrement hyperthyroïdiens (T4 totale > 250 nmol/l) (Côté, 2011; Watson et al., 2018). Cette hypertrophie est moins sévère que celle retrouvée chez les chats atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique primaire (Côté, 2011; Liu et al., 1984). Cette dernière possède une prévalence plutôt élevée chez l'espèce féline, soit jusqu'à 16% selon une étude échocardiographique s'appuyant sur une diminution de la période réfractaire des cardiomyocytes chez 103 chats sains (Paige et al., 2009). Il faut néanmoins suspecter la présence d'une maladie primaire du myocarde lorsque le traitement de l'hyperthyroïdie ne normalise pas l'hypertrophie myocardique (Côté, 2011; Liu et al., 1984).

Finalement, l'hyperthyroïdie féline affecte aussi l'activité électrique du cœur par un effet chronotrope positif (Marrakchi et al., 2015; Sun et al., 2001). Les hormones thyroïdiennes écourtent la durée du potentiel d'action en modulant les canaux K^+ , Na^+ et Ca^{2+} et accélérant ainsi l'activité pacemaker des myocytes du nœud sino-atrial (Sakaguchi et al., 1996). La diminution de la période réfractaire des cardiomyocytes subséquente prédisposent les patients hyperthyroïdiens à certaines arythmies cardiaques, dont la plus commune est la fibrillation atriale chez l'humain (Marrakchi et al., 2015).

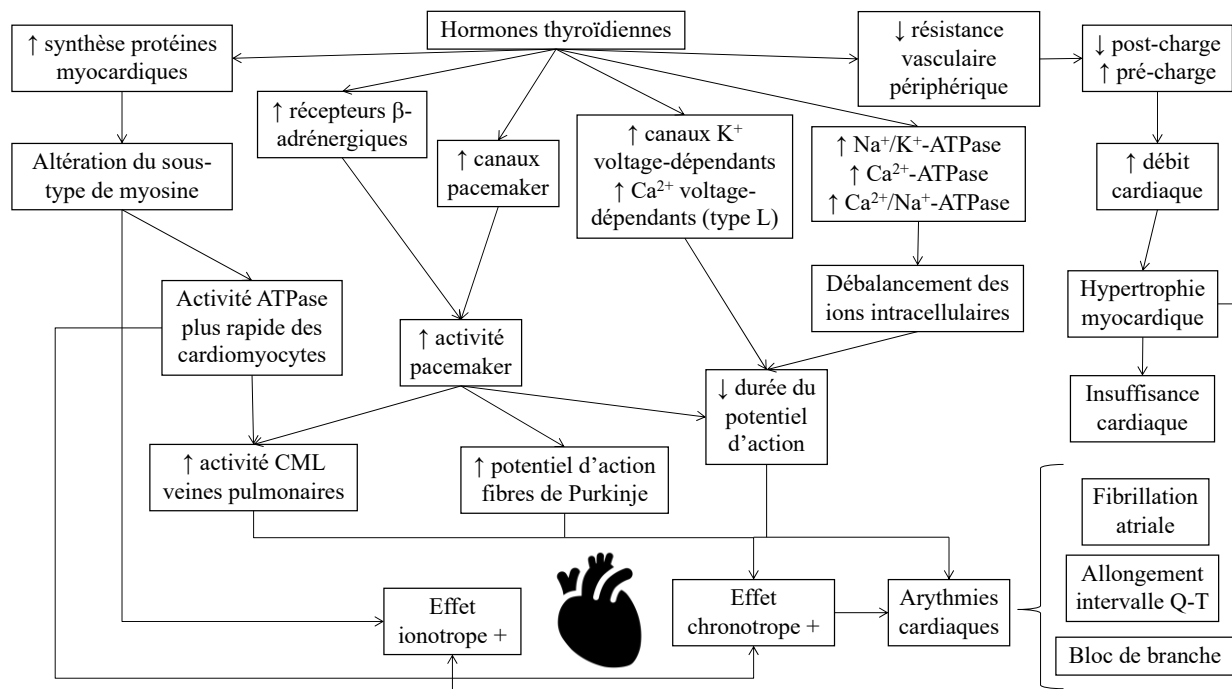


Figure 1.9. Effet des hormones thyroïdiennes sur la fonction cardiovasculaire.

La synthèse accrue des protéines myocardiques ainsi que l'altération du sous-type de myosine accélèrent l'activité ATPase des cardiomyocytes, stimulant le rythme cardiaque (effet chronotrope positif) et augmente sa force de contraction (effet inotrope positif). La stimulation de l'activité sympathique, la synthèse et l'activation accrue des canaux pacemaker, des cellules musculaires lisses (CML) des veines pulmonaires et l'allongement du potentiel d'action des fibres de Purkinje contribuent à l'activité pacemaker plus rapide du cœur (effet chronotrope positif). Il en résulte des arythmies cardiaques telles que la fibrillation atriale, l'allongement de l'intervalle Q-T sur l'électrocardiogramme et le bloc de branche. L'augmentation de l'activation et de la synthèse des canaux K^+ et Ca^{2+} voltage-dépendants ainsi que Na^+/K^+ , Ca^{2+} et Ca^{2+}/Na^+ ATPase causent des déséquilibres des ions intracellulaires, ce qui diminue la durée du potentiel d'action (effet chronotrope positif). Finalement, la diminution de la résistance vasculaire périphérique augmente la pré-charge et diminue la post-charge, provoquant une élévation du débit cardiaque. Le cœur compense par l'hypertrophie du myocarde permettant une contraction temporairement plus puissante (effet inotrope positif), mais qui ultimement fatigue le muscle et entraîne une insuffisance cardiaque.

1.4.5.6 Effets sur la fonction pulmonaire et le système respiratoire

Les signes respiratoires les plus souvent observés chez le chat hyperthyroïdien sont l'hyperventilation (halètement), la tachypnée, la toux ou la dyspnée au repos (Meeking, 2005; Peterson et Turrel, 1984). Ils sont rapportés chez 38% des chats hyperthyroïdiens (Thoday et Mooney, 1992). Les effets des hormones thyroïdiennes sur la fonction pulmonaire de l'espèce féline sont peu connus. Chez l'humain, la faiblesse des muscles respiratoires, l'augmentation de la résistance au passage de l'air dans les voies respiratoires, la diminution de la compliance pulmonaire et la

compression trachéale par un nodule thyroïdien pourraient être impliqués dans les signes respiratoires observés lors d'hyperthyroïdie (Thoday et Mooney, 1992). Plusieurs études rapportent que les patients hyperthyroïdiens ont une diminution de leur capacité vitale forcée (quantité maximale d'air expulsée par les poumons après une inspiration maximale) et une augmentation du volume résiduel dans les poumons. Tout cela se normalise après la thérapie (Freedman, 1978; Stein et al., 1961; Wassermann, 1962). Ils présentent aussi une diminution de la compliance pulmonaire (capacité du poumon à modifier son volume en réponse à une pression) (Stein et al., 1961), qui s'expliquerait par la faiblesse des muscles respiratoires (Kendrick et al., 1988; Stein et al., 1961; Wassermann, 1962). Cette hypothèse est en accord avec les résultats d'une étude démontrant une myopathie thyrotoxique des muscles respiratoires et la dénonçant comme étant une cause substantielle de la dyspnée secondaire à l'hyperthyroïdie chez l'humain (Ayres et al., 1982).

1.4.6 Méthodes diagnostiques

1.4.6.1 Niveaux sériques hormonaux

Le diagnostic clinique de l'hyperthyroïdie chez un patient félin s'appuie généralement sur une concentration sanguine en T4 totale plus élevée que les valeurs normales de référence (Meeking, 2005; Peterson et Turrel, 1984; Scott-Moncrieff, 2012; Volckaert et al., 2016b). Une étude rétrospective réalisée sur une grande population de chats (531 765 sujets) aux États-Unis avait comme objectif de déterminer la distribution normale des concentrations sanguines d'hormones thyroïdiennes. Une forte association a été démontrée entre l'âge des chats et les taux sériques d'hormones thyroïdiennes, en accord avec le fait que l'hyperthyroïdie est une maladie majoritairement retrouvée chez les chats gériatriques (8 à 14 ans) (Lottati et al., 2019). Ces données suggèrent qu'une évaluation systématique des chats de plus de 7 ans avec des valeurs marginales d'hormones thyroïdiennes (soit >45 nmol/l) serait pertinente pour le diagnostic précoce de l'hyperthyroïdie féline, surtout si la présentation clinique concorde avec la condition.

1.4.6.2 Imagerie médicale

A) Radiographie thoracique

Les effets des hormones thyroïdiennes sur la fonction cardiovasculaire et pulmonaire peuvent parfois mener à des changements détectables sur les radiographies thoraciques dont le plus fréquent est une cardiomégalie. Rarement, le chat hyperthyroïdien en thyrotoxicose peut développer une insuffisance cardiaque congestive se manifestant par de l'épanchement pleural et/ou péricardique, une congestion pulmonaire veineuse et de l'œdème pulmonaire (Feldman, 2015; Meeking, 2005; Scott-Moncrieff, 2012; Watson et al., 2018).

B) Échocardiographie

L'échocardiographie permet de documenter certains des changements cardiaques provoqués par l'hyperthyroïdie. Ces derniers évoquent habituellement un phénotype de cardiomyopathie hypertrophique modérée et incluent une hypertrophie du septum interventriculaire, de la paroi ventriculaire caudale gauche ainsi qu'une augmentation du diamètre atrial gauche et aortique en fin de diastole (Bond et al., 1988; Meeking, 2005; Scott-Moncrieff, 2012). La présence de changements structuraux cardiaques chez la majorité des chats hyperthyroïdiens est rapportée, incluant une hypertrophie de la paroi libre ventriculaire chez 72% des chats et une hypertrophie du septum interventriculaire chez 40% des chats (étude réalisée sur 103 chats hyperthyroïdiens) (Bond et al., 1988). De plus, Weichselbaum et al. rapportent une prévalence de 37% des chats hyperthyroïdiens (sur 91 sujets) avec un ou plusieurs changements échocardiographiques (Weichselbaum et al., 2005).

C) Scintigraphie

La scintigraphie est considérée comme la technique de choix pour le diagnostic de l'hyperthyroïdie puisqu'elle évalue certaines fonctions de la glande thyroïde (selon le radiopharmaceutique utilisé; le plus souvent le technétium) en mesurant l'émission de rayons gamma par le radiopharmaceutique capturé par la glande thyroïde (Volckaert et al., 2016a). Elle permet de bien caractériser la condition en différenciant une affection unilatérale ou bilatérale de la thyroïde, en identifiant la taille et l'activité de la glande et en permettant la détection de tissu thyroïdien ectopique (Daniel et al., 2002; Peterson et Broome, 2015). Le technétium est injecté par voie intraveineuse et capté abondamment par les glandes thyroïde et salivaires (Daniel et al., 2002; Peterson et Turrel, 1984; Volckaert et al., 2016a). Celui-ci n'est pas utilisé dans la synthèse des hormones thyroïdiennes et est excrété dans la circulation sanguine puis éliminé par les reins (Feldman, 2015; Volckaert et al., 2016a). L'image obtenue permet la mesure du ratio glande

thyroïde/glande salivaire zygomatique ipsilatérale (ratio T/S). Le chat hyperthyroïdien avec une hyperplasie adénomateuse ou un ou plusieurs adénomes thyroïdiens aura un ratio T/S plus élevé qu'un chat sain (Peterson et Broome, 2015). Selon une étude réalisée sur 2096 chats hyperthyroïdiens, le ratio T/S est un outil diagnostique plus sensible que la T4 libre et la T4 totale, avec une sensibilité de 98,7% pour une valeur de ratio de plus de 1,5 (Peterson et Broome, 2015).

1.4.7 Options thérapeutiques

Les options pour le traitement de l'hyperthyroïdie féline comprennent les traitements curatifs (thyroïdectomie et radiothérapie), et les traitements de contrôle de la synthèse des hormones thyroïdiennes (traitement médical et nutritionnel). Les traitements curatifs sont à privilégier, puisque le seul contrôle de la maladie n'empêche pas sa progression (Harvey, 2014). En effet, le traitement médical à long terme ne bloque pas le développement progressif du tissu thyroïdien, augmentant la prévalence de carcinomes thyroïdiens qui passe de 2% chez les chats récemment diagnostiqués à 20% chez les chats traités avec un médicament anti-thyroïdien pendant plus de 4 ans (Peterson et Broome, 2012). Toutefois, peu importe le traitement, un facteur important est la détection précoce de la maladie et la réduction rapide des taux sériques de T4 pour en minimiser les impacts systémiques à long terme (Okosieme et al., 2019).

1.4.7.1 Traitement nutritionnel

Afin qu'une diète restreinte en iode soit conforme, elle doit contenir <0,3 ppm d'iode sur une base de matière sèche (Paetau-Robinson et al., 2018). La diète féline Hill's® y/d, spécifiquement développée pour le contrôle de l'hyperthyroïdie, procure un apport limité en iode, restreignant la synthèse des hormones thyroïdiennes dans la circulation sanguine (Harvey, 2014). Une étude conduite sur 225 chats hyperthyroïdiens stipule que les taux sériques d'hormones thyroïdiennes se normalisent suite à 4 semaines de consommation exclusive de cette diète (Vanderkooij et al., 2014).

1.4.7.2 Traitement médical

Trois médicaments sont disponibles pour le traitement médical de l'hyperthyroïdie chez le chat : le propylthiouracil, le méthimazole et le carbimazole. Leur principe d'action réside dans le blocage de la synthèse des hormones thyroïdiennes (Harvey, 2014) par l'inhibition de l'enzyme thyroperoxydase (Trepanier, 2007). La normalisation des taux sériques de T4 nécessite un délai de 2 à 4 semaines (jusqu'à l'épuisement des hormones thyroïdiennes accumulées dans le colloïde) puisque le mécanisme d'action du médicament s'effectue en amont (Trepanier, 2007). Le méthimazole est le traitement médical le plus utilisé, normalisant les hormones thyroïdiennes chez environ 90% des

patients. Son efficacité est dose-dépendante et il est réversible, ce qui en fait un traitement très sécuritaire (Trepanier, 2007). Une thérapie médicale est indiquée en prévision d'un traitement curatif. Les réactions adverses modérées sont relativement communes (perte d'appétit, vomissements) alors que les effets plus sévères tels qu'une thrombocytopénie, une leucopénie, des excoriations faciales et une hépatopathie, bien que rapportés sont rares (Peterson, 2006).

1.4.7.3 Traitement radioactif

Le traitement à l'iode radioactif est la méthode de choix pour rétablir l'état euthyroïdien chez le chat (Bucknell, 2000; Harvey, 2014; Peterson, 2006). C'est une procédure généralement unique, non-invasive qui n'est associée à aucun risque de morbidité ou de mortalité. Elle nécessite par contre une période d'hospitalisation post-traitement (5 à 10 jours) et des installations conformes aux règlements sur l'utilisation des radioisotopes (Harvey, 2014; Peterson, 2006). Plusieurs études dans la littérature rapportent des temps de survie significativement plus élevés chez les patients félins traités à l'iode radioactif qu'avec les autres traitements (Milner et al., 2006; Peterson et Becker, 1995).

Étant donné que les cellules folliculaires ne différencient pas l'iode stable de l'iode radioactif (I^{131}), elles concentrent la molécule radioactive dans la thyroïde. Les cellules les plus actives (donc celles qui sont visées par le traitement) sont détruites en premier puisqu'elles emmagasinent une plus grande concentration d'iode radioactif (Peterson, 2006). L' I^{131} émet des particules β , qui causent des dommages très localisés au tissu thyroïdien sur une courte distance <2mm (Harvey, 2014; Peterson, 2006). L' I^{131} est excrété dans l'urine et les fèces avec une demi-vie de 8 jours.

Étant donné le taux métabolique élevé engendré par la thyrotoxicose, une insuffisance rénale pourrait être masquée par la maladie, secondairement à l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. Une stabilisation temporaire de l'hyperthyroïdie (diète réduite en iode ou médicament antithyroïdien) devrait être instaurée avant d'envisager un traitement plus définitif tel que l'iode radioactif. Le maintien d'un état euthyroïdien pendant >1 mois sans azotémie est considéré suffisant et sans risque pour procéder à une thérapie définitive (Peterson, 2006). Les effets secondaires sont relativement rares étant donné l'action locale restreinte. Une hypothyroïdie iatrogénique permanente peut toutefois se développer quelques mois suivant le traitement chez 4% (hypothyroïdie clinique) à 39,6% (hypothyroïdie sous-clinique) des chats si la dose d' I^{131} est individualisée (Peterson et Rishniw, 2021). La récurrence de l'hyperthyroïdie est possible, mais inhabituelle (<5% des cas) et est résolue la plupart du temps par un second traitement (Peterson, 2006).

1.4.7.4 Traitement chirurgical

La thyroïdectomie consiste en l'exérèse chirurgicale d'un ou des deux lobes thyroïdiens. Le traitement chirurgical est associé à plusieurs complications, notamment le développement d'hypocalcémie secondaire à un hypoparathyroïdisme iatrogénique (Flanders, 1994; Harvey, 2014). Une étude sur 101 chats hyperthyroïdiens rapporte une prévalence de 2% de mortalité, 6% de complications post-opératoires et 5% de récurrence (Naan et al., 2006), alors qu'une autre étude rapporte plutôt une récurrence de l'hyperthyroïdie chez 22% des sujets à court-terme et 44% à long-terme sur 68 sujets (Covey et al., 2019).

1.5 Hypertension pulmonaire

Les sous-sections qui suivent abordent l'hypertension pulmonaire chez les animaux de compagnie et font un résumé des informations disponibles dans la littérature sur la condition, étant l'objet principal de la recherche.

1.5.1 Définition et prévalence

1.5.1.1 Définition

Chez le chat et le chien, l'hypertension artérielle pulmonaire est définie comme une pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique >30 mmHg (Baron Toaldo et al., 2011; Fleming, 2006; Johnson, 1999; Kittleson et Kienle, 1998; Maxie et Jubb, 2016; Smith et Tilley, 2016), d'une PAP diastolique >15 mmHg (Smith et Tilley, 2016) et d'une PAP moyenne >20 mmHg (Baron Toaldo et al., 2011; Fleming, 2006; Johnson, 1999). Chez l'animal en santé, la pression pulmonaire est maintenue basse malgré le volume élevé de sang qui y circule (Luis Fuentes et al., 2010; Rush, 2010). Ceci est possible grâce à la vasodilatation des vaisseaux et au recrutement de capillaires alvéolaires supplémentaires lors d'une accélération du débit cardiaque momentanée, par exemple, lorsque l'animal chasse (Fleming, 2006; Johnson, 1999). L'hypertension artérielle pulmonaire se développe lorsque la capacité d'adaptation des vaisseaux est dépassée, et implique un dérèglement du tonus vasculaire, de la croissance et l'apoptose des cellules endothéliales et de l'inflammation (Maxie et Jubb, 2016). Elle n'est donc pas une pathologie spécifique en soit, mais bien un état hémodynamique altéré caractérisé par plusieurs désordres, dont le résultat final mène à une augmentation de la pression vasculaire pulmonaire (Reinero et al., 2020). L'hypertension artérielle pulmonaire est classifiée de primaire lorsqu'elle survient à la suite d'un dérèglement vasculaire pulmonaire (diagnostic d'exclusion), ou secondaire, lorsqu'elle est associée à une maladie sous-jacente d'origine cardiaque, respiratoire ou systémique (Luis Fuentes et al., 2010; Lumb, 2016; Reinero et al., 2020).

1.5.1.2 Épidémiologie

Chez les animaux de compagnie, l'hypertension pulmonaire semble beaucoup plus rare chez le chat que chez le chien (Johnson, 2004). Sa prévalence chez l'espèce féline est inconnue (Baron Toaldo et al., 2011). Une étude réalisée par Hamilton révèle que 34,7% des 256 chats présentaient des lésions histologique pulmonaires associées avec une hypertension artérielle pulmonaire lorsque retrouvées chez des humains (hypertrophie et hyperplasie médiale des artères pulmonaires) (Tuder, 2017). L'âge semble affecter la prévalence de ces lésions, soit 52,4% chez les chats âgés, 39,3% chez les adultes, 23,4% chez les jeunes chats et 15% chez les chatons. Aucune association n'a pu être établie par rapport au sexe de l'animal (Hamilton, 1966). Sa distribution géographique est également inconnue, mais une prévalence plus élevée dans les régions où les vers du cœur sont endémiques ainsi que celles à haute altitude est une hypothèse plausible (Smith et Tilley, 2016). Chez l'humain, la littérature rapporte l'influence de divers facteurs sur la prévalence de l'hypertension pulmonaire, dont l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle et le niveau d'activité du patient, sans considérer la cause (Campbell, 2007; McQuillan et al., 2001).

1.5.2 Signes cliniques

Les signes cliniques d'hypertension pulmonaire résultent de l'hypoxie et de la dysfonction cardiaque secondaires à la condition. Ils sont variables selon la cause sous-jacente et la sévérité et comprennent une intolérance à l'exercice, une dyspnée et/ou tachypnée, de la toux, des syncopes, une distension abdominale, une perte de poids, de la léthargie et une mort soudaine. Les signes cliniques fortement et possiblement suggestifs de la présence d'hypertension pulmonaire sont listés dans le Tableau 1.1. Il est important de noter que ces signes cliniques ne sont pas spécifiques à l'hypertension pulmonaire et peuvent découler d'autres causes primaires (Reinero et al., 2020).

Tableau 1.1. Trouvailles cliniques suggestives d'hypertension pulmonaire (HP) chez le chien.

Traduit de Reinero et al., 2020.

Signes cliniques fortement suggestifs d'HP	Signes cliniques possiblement suggestifs d'HP
Syncope (spécialement associée à l'exercice) sans autre cause identifiable	Tachypnée au repos
Détresse respiratoire au repos	Augmentation des efforts respiratoires au repos
Activité ou exercice se terminant en détresse respiratoire	Tachypnée prolongée à la suite d'une activité ou d'un exercice
Insuffisance cardiaque droite (ascite cardiogénique)	Muqueuses pâles ou cyanotiques

L'examen physique peut révéler des crépitements pulmonaires et des bruits bronchovésiculaires augmentés, un souffle cardiaque, de l'œdème sous-cutané et de la cyanose. Le développement d'insuffisance cardiaque droite est une conséquence possible de l'hypertension artérielle pulmonaire et est associée à une distension des veines caves et jugulaires, de l'effusion pleurale et de l'ascite (Bas Cea, 2013; Côté, 2011; Fleming, 2006; Johnson, 1999; Johnson, 2004; Luis Fuentes et al., 2010; Smith et Tilley, 2016). De plus, le *cor pulmonale*, appellation latine signifiant que le cœur est influencé par les poumons (« lung-influenced heart »), est caractérisé par une hypertrophie concentrique du ventricule droit secondaire à la surcharge de pression dans le ventricule. Conséquemment, une hypertension pulmonaire sévère peut éventuellement provoquer une bradycardie réflexe, de l'hypotension, et même un arrêt cardiaque, qui est toutefois un phénomène très rare chez le chat (Côté, 2011).

1.5.3 Classification des causes d'hypertension pulmonaire

Les causes d'hypertension pulmonaire sont classées en 5 grandes catégories inspirées de la classification en médecine humaine listées dans le Tableau 1.2 (Baron Toaldo et al., 2011; Jaffey et al., 2017; Luis Fuentes et al., 2010). En médecine vétérinaire, l'hypertension artérielle primaire (groupe I) est plutôt rare et se limite à quelques rapports de cas décrivant des maladies cardiaques congénitales et un cas d'hémangiomasose capillaire pulmonaire (Connolly et al., 2003; Hearon et Petrie, 2006; Jenkins et Jennings, 2017). Les causes secondaires à une maladie du cœur gauche (groupe II) provoquent plutôt une hypertension veineuse pulmonaire résultant d'une augmentation de pression dans l'oreillette gauche (Fleming, 2006; Jaffey et al., 2017). Plusieurs désordres pulmonaires ou autres désordres pouvant mener à de l'hypoxie (groupe III) peuvent également résulter en une hypertension pulmonaire (Jaffey et al., 2017). La thromboembolie pulmonaire (groupe IV) peut découler de plusieurs conditions systémiques comme l'hypercoagulabilité, la stase sanguine, et les perturbations endothéliales (Fleming, 2006). Finalement, plusieurs maladies diverses sont classées dans le groupe V dont les causes ne sont pas toujours établies de façon consensuelle, incluant les désordres thyroïdiens. Les vers du cœur (*Dirofilaria immitis*) sont également regroupés dans cette catégorie. Il a été proposé qu'*Aelurostrongylus abstrusus* serait une cause possible d'hypertension artérielle pulmonaire chez le chat (Dirven et al., 2012). D'ailleurs, le consensus d'hypertension pulmonaire chez le chien propose une 6^e catégorie regroupant les infections parasitaires à *Dirofilaria* et *Aelurostrongylus* uniquement (Reinero et al., 2020).

Tableau 1.2. Classification de l'hypertension pulmonaire féline. Traduit de Jaffey et al., 2017.

<p>1. Hypertension artérielle pulmonaire 1.1 Idiopathique (NR) 1.2 Héritaire (NR) 1.3 Induite par des drogues ou toxines (NR) 1.4 Associée avec 1.4.1 Maladie des tissus conjonctifs (NR) 1.4.2 Infection au virus de l'immunodéficience féline (FIV) (NR) 1.4.3 Hypertension porte (NR) 1.4.4 Maladies cardiaques congénitales : persistance du canal artériel; défaut du septum atrial; connexion veineuse pulmonaire anormale partielle; oreillette droite à double sortie; défaut du septum ventriculaire. 1.4.5 Schistosomiase (NR)</p>
<p>2. Hypertension pulmonaire secondaire à une maladie du cœur gauche 2.1 Dysfonction systolique ventriculaire gauche (NR) 2.2 Dysfonction diastolique ventriculaire gauche (NR) 2.3 Maladie valvulaire (NR) 2.4 Obstruction des voies d'entrée/sortie du cœur gauche congénitale/acquise et cardiomyopathies congénitales : Sténose mitrale supra-valvulaire; Cor triatriatum</p>
<p>3. Hypertension pulmonaire secondaire à des maladies pulmonaires et/ou de l'hypoxie 3.1 Maladie pulmonaire obstructive chronique, hypoxie induite par un polype nasopharyngé 3.2 Maladie pulmonaire interstitielle, fibrose pulmonaire interstitielle 3.3 Autres maladies pulmonaires avec des patrons mixtes restrictifs et obstructifs (NR) 3.4 Désordres respiratoires du sommeil (NR) 3.5 Désordres d'hypoventilation alvéolaire (NR) 3.6 Exposition chronique à de hautes altitudes (NR) 3.7 Maladies pulmonaires développementales (NR)</p>
<p>4. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique 4.1 Thromboembolisme pulmonaire</p>
<p>5. Hypertension pulmonaire avec des mécanismes multifactoriels incertains 5.1 Désordres hématologiques : anémie hémolytique chronique (NR), désordres myéloprolifératifs (NR), splénectomie (NR) 5.2 Désordres systémiques : sarcoïdose (NR), histiocytose pulmonaire (NR), lymphangiomatose (NR) 5.3 Désordres métaboliques : maladie de stockage du glycogène (NR), maladie de Gaucher (NR), désordres thyroïdiens (NR) 5.4 Autres : obstruction tumorale (NR), médiastinite fibrosante (NR), insuffisance rénale chronique (NR), hypertension pulmonaire segmentaire (NR) 5.4.1 <i>Dirofilaria immitis</i>, <i>Aelurostrongylus abstrusus</i> (proposé chez le chat)</p>
<hr/> <p>NR; non rapporté</p>

1.5.4 Pathophysiologie

Les causes sous-jacentes au développement d'hypertension pulmonaire ont une pathophysiologie commune. Elles provoquent soit une augmentation du débit sanguin pulmonaire, de la pression atriale gauche ou de la résistance vasculaire pulmonaire, ou encore une combinaison de l'un ou l'autre de ces phénomènes (Campbell, 2007; Fleming, 2006; Reinero et al., 2020). En médecine vétérinaire, les pathologies résultant en une augmentation du flot sanguin pulmonaire découlent surtout d'un shunt gauche-droit (causé par des maladies congénitales extra ou intra-cardiaques), ce qui augmente le volume sanguin accédant à la circulation pulmonaire. Ensuite, l'augmentation de la pression atriale gauche (le plus souvent secondaire à une maladie cardiaque), provoque une obstruction post-capillaire résultant en une hypertension veineuse pulmonaire, qui peut ultimement causer une hypertension artérielle pulmonaire. Finalement, la hausse de la résistance vasculaire pulmonaire peut être le résultat du remodelage vasculaire, d'une inflammation périvasculaire, d'une augmentation de la viscosité du sang, de la vasoconstriction et d'une compression extra-luminale ou une obstruction intra-luminale dans le cas de certaines pathologies pulmonaires, ce qui occasionne une réduction du diamètre vasculaire en coupe transverse (Campbell, 2007; Reinero et al., 2020). Les cellules endothéliales et musculaires lisses endommagées ainsi que les cellules inflammatoires et les plaquettes constituent des sources potentielles de facteurs de croissance et de substances promouvant la vasoconstriction et le remodelage tissulaire spécifiques à l'hypertension pulmonaire (Campbell, 2007).

1.5.4.1 Vasoconstriction des artères pulmonaires

Chez l'humain, plusieurs médiateurs contrôlent le tonus vasculaire des artères pulmonaires; l'équilibre entre les substances vasodilatatrices et vasoconstrictrices assure la fonction normale des cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires (Luis Fuentes et al., 2010; McIntyre et al., 1996). L'altération de la fonction des cellules musculaires lisses dans les artères de calibre plus petit que 70 μm compromet l'une des caractéristiques primordiales de la circulation pulmonaire, soit sa faible résistance vasculaire (Tuder, 2017). Plusieurs études réalisées chez l'humain rapportent différents phénomènes contribuant à la vasoconstriction des artères pulmonaires. D'abord, la contraction des cellules musculaires lisses lors d'hypertension pulmonaire est affectée par un blocage des canaux K^+ voltage-dépendants, rapprochant le potentiel membranaire de repos de son seuil de dépolarisation (Archer et Rich, 2000; Humbert et al., 2004). La synthèse de plusieurs substances vasodilatatrices produites par les cellules endothéliales se retrouve également diminuée, notamment, la prostacycline, dont les effets anti-prolifératifs sur les cellules musculaires lisses sont inhibés, et

l'oxyde nitrique (Humbert et al., 2008; Humbert et al., 2004). Parallèlement, une augmentation des substances vasoconstrictrices est observée. Entre autres, l'endothéline-1, produite par les cellules endothéliales, possède un effet prolifératif sur les cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires, et son augmentation en plus d'une hausse de ses récepteurs sur les cellules musculaires lisses contribue au développement d'hypertension pulmonaire (Budhiraja et al., 2004; Chua et al., 1992; Humbert et al., 2004; Li et al., 1994). Les plaquettes participent aussi à l'augmentation du tonus vasculaire par la relâche exagérée de plusieurs médiateurs vasoconstricteurs et mitogéniques dont la sérotonine (Guignabert et al., 2006; Launay et al., 2002; MacLean et al., 2004) et le facteur de croissance dérivé des plaquettes, ce dernier induisant la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires (Hassoun et al., 2009; Humbert et al., 2008). Finalement, la vasoconstriction secondaire à l'hypoxie alvéolaire est un phénomène physiologique qui se produit pour répartir la circulation sanguine aux alvéoles mieux ventilées. Lorsque l'hypoxie ($\text{PaO}_2 < 52$ mmHg) atteint tout le poumon et devient chronique, ce mécanisme contribue au développement d'hypertension pulmonaire (Campbell, 2007; Fleming, 2006; Glaus et al., 2003).

Il a d'ailleurs été démontré par Glaus et al. que les chiens développent une hypertension pulmonaire secondaire à l'hypoxie chronique induite par différents niveaux d'altitude (Glaus et al., 2003). La réponse des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires à l'hypoxie est d'amplitude différente selon l'espèce, le chat possédant une réactivité vasculaire pulmonaire intermédiaire comparativement au cochon (très réactif) ou au chien (très basse) (Peake et al., 1981). Une étude réalisée sur des chiens rapporte que le tonus d'une large étendue de vaisseaux peut être affectée par l'hypoxie alvéolaire, allant de vaisseaux comportant un diamètre de 1,2 mm jusqu'à des capillaires pulmonaires de moins de 50 μm (Sylvester et al., 2012; Tuder, 2017). De plus, la quantité de cellules musculaires lisses dans les parois des vaisseaux pulmonaires détermine la réactivité de la circulation pulmonaire à l'hypoxie alvéolaire et d'autres stimuli (Cunningham et Klein, 2013; Kay, 1983).

1.5.4.2 Remodelage vasculaire

Chez l'humain, le remodelage vasculaire résulte de la dysfonction des cellules endothéliales et musculaires lisses, dont l'équilibre entre l'apoptose et la prolifération est altérée en situation d'hypertension pulmonaire (Pietra et al., 2004). Plusieurs études réalisées chez l'humain rapportent différents phénomènes contribuant au remodelage vasculaire. D'abord, en réponse à la hausse de pression vasculaire sur les parois des vaisseaux pulmonaires, les cellules musculaires lisses peuvent réagir par une hypertrophie adaptative physiologique contribuant à maintenir l'hypertension pulmonaire (Budhiraja et al., 2004). Comme mentionné précédemment, plusieurs facteurs contribuent à la prolifération et la migration accrue des cellules musculaires lisses artérielles et d'autres facteurs contribuent à l'inhibition de leur apoptose (Hong et al., 2005). Le tout provoque un rétrécissement de la lumière des vaisseaux jusqu'à l'occlusion complète de certains (Braunwald et Bonow, 2012). Ensuite, la dysfonction des cellules endothéliales est provoquée par certains stimuli spécifiques. Les contraintes de cisaillement appliquées sur les vaisseaux, secondaires au débit pulmonaire augmenté, l'hypoxie alvéolaire et l'étirement mécanique suite à l'augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire en sont des exemples (Figure 1.10) (Budhiraja et al., 2004; Pietra et al., 2004). Ces altérations causent également un élargissement des jonctions intercellulaires provoquant une perte de l'intégrité de la barrière vasculaire. Ceci permet alors le contact direct des médiateurs stimulant la prolifération cellulaire avec la couche sous-endothéliale, menant à la prolifération de la média et de l'adventice des vaisseaux (Budhiraja et al., 2004). De plus, les dommages in situ à l'endothélium vasculaire peuvent entraîner le relâchement de substances vasoactives qui contribuent à exacerber la vasoconstriction des vaisseaux pulmonaires (Fleming, 2006). La présence de cellules endothéliales progénitrices (Figure 1.10) dans les artères pulmonaires remodelées pourrait suggérer qu'une dysfonction de cette population cellulaire serait à la base du mécanisme de développement des lésions (Toshner et al., 2009). Les cellules angioblastiques ont un rôle primaire dans la régénération et la réparation vasculaire par leur différenciation en cellules endothéliales vasculaires et leur action sécrétoire de médiateurs proangiogénèse (Budhiraja et al., 2004; Tan et al., 2017).

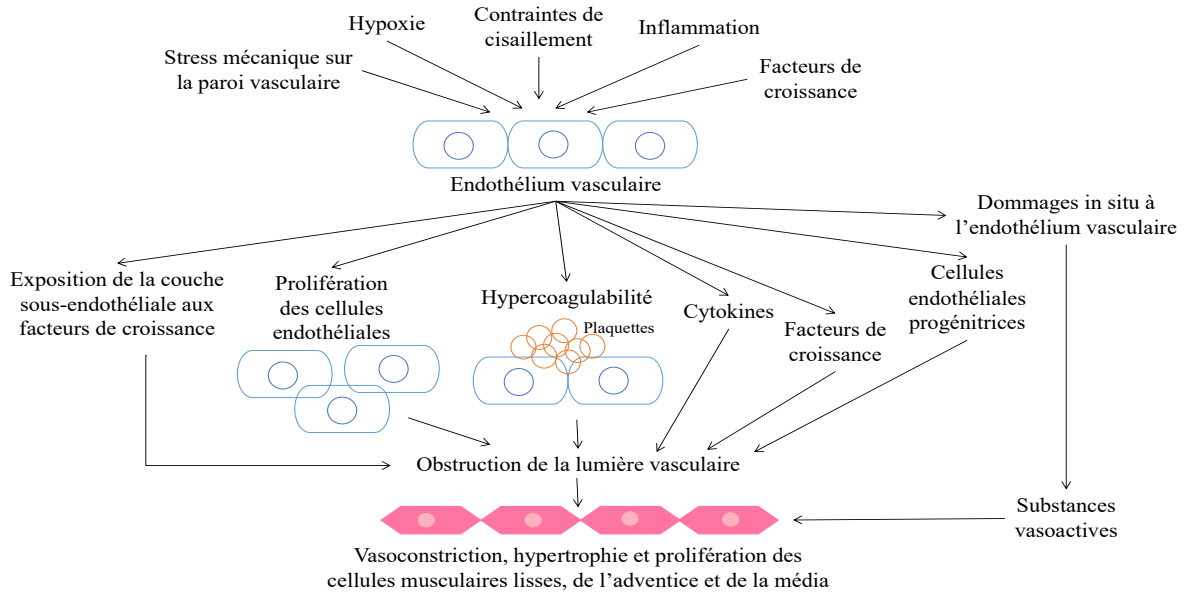


Figure 1.10. Causes et effets de la dysfonction de l'endothélium vasculaire lors d'hypertension pulmonaire.

Plusieurs facteurs contribuent à déclencher la dysfonction vasculaire caractéristique de l'hypertension pulmonaire. Notamment, l'hypoxie, l'inflammation, les facteurs de croissance dans la circulation sanguine, les contraintes de cisaillement et le stress mécanique appliqués sur les vaisseaux en font partie. L'endothélium vasculaire devient plus perméable exposant la couche sous-endothéliale à des facteurs de croissance et médiateurs d'inflammation. En résulte une prolifération incontrôlée et une différenciation des cellules endothéliales progénitrices. L'état d'hypercoagulabilité ainsi créé provoque des dommages in situ à l'endothélium vasculaire ce qui stimule la sécrétion de substances vasoactives, la synthèse de cytokines et de facteurs de croissance supplémentaires. La combinaison de ces effets engendre une obstruction de la lumière vasculaire, qui ultimement stimule la prolifération et l'hypertrophie des cellules musculaires lisses, de l'adventice et de la média.

1.5.4.2.1 Changements morphologiques vasculaires observés lors d'hypertension artérielle pulmonaire

Chez l'humain et le chat, l'artériopathie pulmonaire hypertensive (Figure 1.11) est caractérisée par une hypertrophie médiale des artères et artérioles due à l'hypertrophie, le recrutement et la prolifération des cellules musculaires lisses, une fibrose de la couche sous-endothéliale de l'intima, une prolifération des fibroblastes et des macrophages dans l'adventice ainsi qu'une quantité accrue de tissu conjonctif et de matrice extracellulaire (Figure 1.11) (Archer et Rich, 2000; Braunwald et Bonow, 2012; Fleming, 2006; Pietra et al., 2004; Rogers et al., 1971; Tuder, 2017; White et al., 2007; Zabka et al., 2006).

Dans l'étude réalisée par Rogers et al. sur 120 chats, les lésions histologiques observées variaient selon la sévérité de l'atteinte vasculaire. En effet, seule l'hypertrophie et l'hyperplasie

musculaire de la média ont été notées lors d'atteinte légère, alors que les autres changements (fibrose de l'intima, prolifération cellulaire) se développaient graduellement avec la progression de la condition (Rogers et al., 1971).

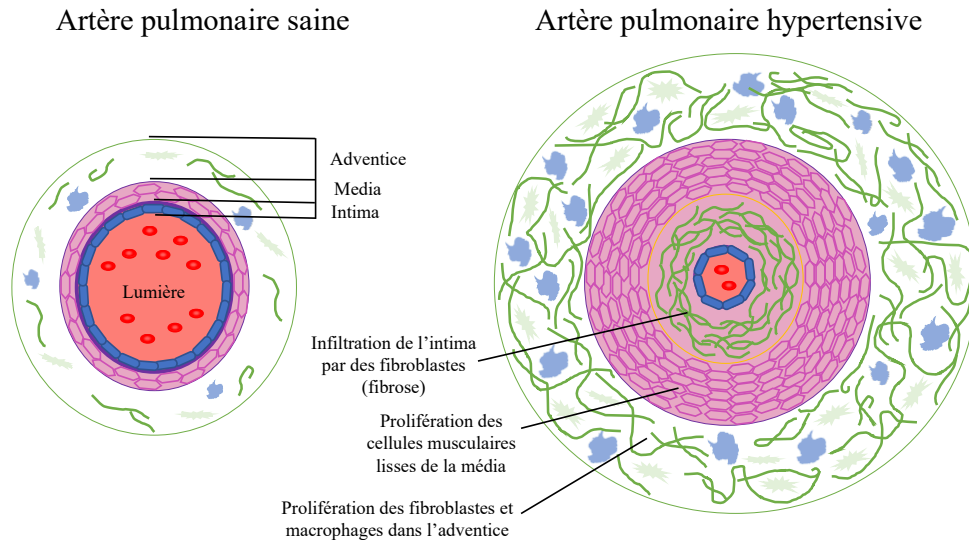


Figure 1.11. Schématisation de changements histomorphologiques des artères pulmonaires associés à l'hypertension pulmonaire.

L'artère pulmonaire est composée de trois couches; l'adventice, la média et l'intima. L'adventice (tunique externe, en vert) est composée d'un mélange de fibres élastiques, fibroblastes et de macrophages. La média (tunique moyenne, en rose) contient des cellules musculaires lisses et l'intima (tunique interne) se compose d'une couche sous-endothéliale (mauve) avec des fibres élastiques tapissée d'un endothélium simple pavimenteux (bleu). Lors d'hypertension pulmonaire chez le chat, ces différentes couches s'épaississent contribuant au rétrécissement luminal de l'artère. Les fibroblastes et macrophages de l'adventice ainsi que les cellules musculaires lisses de la média prolifèrent et la couche sous-endothéliale de l'intima est infiltrée par des fibroblastes, provoquant de la fibrose.

1.5.4.3 Thrombose

La thrombose est le mécanisme pathophysiologique des maladies qui sont regroupées dans le groupe IV, soit l'hypertension pulmonaire associée à la thromboembolie chronique. Tel que discuté dans la section 1.5.3, l'infection par des vers du cœur est une cause d'hypertension pulmonaire chez le chat. Son développement repose sur l'embolisation de vers inactifs et l'inflammation parenchymateuse chronique reliées à l'infection (Fleming, 2006). Chez l'humain, l'activation de la thrombine semble aussi jouer un rôle important, provoquant l'activation des plaquettes, la production de nombreux médiateurs pro-coagulables (facteur tissulaire, facteur de croissance des fibroblastes, metalloprotéinase-2) et favorise l'angiogénèse (Braunwald et Bonow, 2012; Görlach et al., 2005). L'expression accrue du facteur tissulaire favorise la coagulation lors de dommages

endothéliaux, induit l'angiogénèse par divers mécanismes indépendants et stimule la migration et prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires (Braunwald et Bonow, 2012; White et al., 2007).

1.5.4.4 Inflammation

Les lésions vasculaires découlant de l'hypertension pulmonaire sont caractérisées par la présence de macrophages, de lymphocytes B et T, de cellules dendritiques et par l'infiltration de cellules inflammatoires mononucléaires autour des lésions plexiformes chez l'humain (Braunwald et Bonow, 2012; Budhiraja et al., 2004; Hassoun et al., 2009; Tudor, 2017). En effet, la présence des cellules inflammatoires dans les vaisseaux pulmonaires corrèle positivement avec l'épaisseur combinée de l'intima et la média, confirmant le rôle de l'activation des cellules inflammatoires dans le développement pathologique de la maladie (Tuder, 2017). Cependant, aucune étude ne démontre de tels changements chez l'espèce féline.

1.5.5 Méthodes diagnostiques

1.5.5.1 Cathétérisme cardiaque droit

Le cathétérisme droit est la méthode la plus précise permettant d'évaluer directement la PAP en mesurant la pression ventriculaire droite largement utilisée en médecine humaine (Campbell, 2007; Côté, 2011; Fleming, 2006; Johnson, 1999; Johnson, 2004; Rush, 2010; Sutherland-Smith et al., 2018). L'utilisation de cette méthode diagnostique est limitée en médecine vétérinaire (Reinero et al., 2020), puisqu'un accès veineux doit être prodigué via une veine fémorale ou jugulaire externe, et le patient doit être anesthésié, augmentant les risques de complications, (particulièrement chez les animaux avec des maladies respiratoires ou cardiaques). De plus, les agents anesthésiques peuvent influencer les valeurs de PAP systolique (Campbell, 2007; Fleming, 2006; Johnson, 1999; Johnson, 2004; Sutherland-Smith et al., 2018).

1.5.5.2 Échocardiographie

L'échocardiographie est la modalité d'imagerie médicale la plus couramment utilisée pour déterminer la probabilité d'hypertension pulmonaire chez les animaux de compagnie. Elle est peu invasive et ne nécessite pas d'anesthésie (Campbell, 2007; Johnson, 1999; Sutherland-Smith et al., 2018). Les paramètres utilisés dans cette détermination sont listés dans le Tableau 1.3 et classés selon trois sites anatomiques permettant d'évaluer des signes échocardiographiques suggestifs d'hypertension pulmonaire conjointement aux signes cliniques du patient selon le consensus récemment publié chez le chien (Reinero et al., 2020; Rhinehart et al., 2017).

Tableau 1.3. Principaux paramètres échocardiographiques utilisés dans le diagnostic de l'hypertension pulmonaire.

Paramètre		Méthode de mesure/équation	Vue
1- Ventricule droit			
Diamètre du ventricule droit en diastole ^{BD/TM}	RVIDd	Directement sous l'anneau de la valve tricuspide à partir du septum interventriculaire vers la paroi libre du ventricule gauche	Vue apicale crâniale gauche
Diamètre du ventricule droit en systole ^{BD/TM}	RVIDs		
Fraction de raccourcissement du ventricule droit	RVFS	$(RVIDd-RVIDs)/RVIDd \times 100$	-
2- Tronc pulmonaire			
Temps d'accélération du flux pulmonaire ^D	AT	À partir du début de la courbe du flux pulmonaire au point maximal de la vitesse du flux pulmonaire	Vue parasternale basale droite d'axe court avec le tronc pulmonaire
Temps d'éjection du flux pulmonaire ^D	ET	À partir du début de la courbe du flux pulmonaire à la fin sur la ligne de base	
Ratio AT:ET	-	AT/ET	
Intégrale de temps de la vitesse du flux pulmonaire ^D	PAVTI	Quantifié en utilisant l'outil de calcul de l'échographe en traçant la bordure externe du tracé du flux pulmonaire	
Vitesse maximale du flux pulmonaire ^D	MaxPV	Mesure de la vitesse maximale du signal doppler	
Diamètre de l'aorte ^{BD}	AoD	De la paroi antérieure de l'aorte à la paroi postérieure en fin de diastole	Vue transverse de l'aorte et de l'oreillette gauche
Diamètre du tronc pulmonaire ^{BD}	PTD	Mesure au début de la systole	Vue parasternale droite d'axe court
Ratio PTD/AoD	-	PTD/AoD	-
Aire du tronc pulmonaire en section transverse	CSaPT	$CSaPT = \pi(PTD/2)$	-
3- Oreillette droite			
Diamètre maximal de l'oreillette droite ^{BD}	MaxRAD	Mesure en fin de systole, à partir de la paroi de l'oreillette droite vers le septum inter-atrial, parallèlement à l'anneau de la valve tricuspide	Vue apicale crâniale gauche des 2 chambres
4- Autres paramètres			
Vitesse de la régurgitation tricuspide ^D	TRFV	Mesure de la vitesse maximale du signal doppler	Vue apicale des 4 chambres ou vue

Paramètre		Méthode de mesure/équation	Vue
			transverse crâniale gauche
Pression artérielle pulmonaire systolique	PAP systolique	$(4 \times \text{TRFV}^2) + \text{pression atriale droite}^*$	-
Résistance vasculaire pulmonaire	PVR	PAP systolique/PAVTI	-
Volume d'éjection	SV	$\text{SV} = \text{CSaTP} \times \text{PAVTI}$	-
Débit cardiaque	CO	$\text{SV} \times \text{HR}$	
Épaisseur du septum interventriculaireTM	IVS	Mesure de l'épaisseur	Vue parasternale droite d'axe-court du ventricule gauche
Épaisseur de la paroi libre du ventricule gaucheTM	LVFW		
Diamètre maximal de la veine cave crâniale^{BD}	MaxCrVC	D'une paroi à l'autre à l'entrée de la veine cave dans l'oreillette droite au début de la systole (minimum) et à la fin de la diastole (maximum)	Vue parasternale gauche inclinée de la base du coeur
Diamètre minimal de la veine cave crâniale^{BD}	MinCrVC		
Collapsibilité de la veine cave crâniale	CCrVC	$(\text{MaxCrVC} - \text{MinCrVC}) / \text{MaxCrVC} \times 100$	-

^{BD}: Paramètres mesurés à partir du mode bidimensionnel, TM: Paramètre mesurés à partir du mode temps-mouvement, ^D :

Paramètres mesurés à partir du mode Doppler, * : assumée normale (5 mmHg) en absence d'insuffisance cardiaque droite ou augmentée (10 mmHg) lors d'insuffisance cardiaque droite (Serres et al., 2007), HR; fréquence cardiaque.

RVIDD, right ventricular internal dimension at the end of diastole (diamètre du ventricule droit en diastole); RVIDs, right ventricular internal dimension at the end of systole (diamètre du ventricule droit en systole); RVFS, right ventricular fractional shortening (fraction de raccourcissement du ventricule droit); AT, acceleration time (temps d'accélération); ET, ejection time (temps d'éjection); AT:ET, acceleration time on ejection time ratio (ratio du temps d'accélération sur le temps d'éjection); PAVTI, pulmonary artery velocity time integral (intégrale de temps de la Vitesse du flux pulmonaire); maxPV, maximum pulmonary velocity (vitesse maximale du flux pulmonaire); AoD, aortic diameter (diamètre de l'aorte); PTD, pulmonary trunk diameter (diamètre du tronc pulmonaire); PTD/AoD, pulmonary trunk on aorta diameter ratio (ratio du diamètre du tronc pulmonaire sur l'aorte); CSaPT, cross sectional area of the pulmonary trunk (aire du tronc pulmonaire en section transverse); MaxRAD, maximal right atrial diameter (diamètre maximal de l'oreillette droite); TRFV, tricuspid regurgitation flow velocity (vitesse de la regurgitation tricuspide); PAP, pulmonary arterial pressure (pression artérielle pulmonaire); PVR, pulmonary vascular resistance (résistance vasculaire pulmonaire); SV, stroke volume (volume d'éjection); CO, cardiac output (débit cardiaque); IVS, interventricular septum (septum interventriculaire); LVFW, left ventricular free wall (paroi libre du ventricule gauche); MaxCrCV, maximal cranial vena cava (diamètre maximal de la veine cave crâniale); MinCrCV, minimal cranial vena cava (diamètre minimal de la veine cave crâniale); CCrVC, collapsibility of the cranial vena cava (collapsibilité de la veine cave crâniale).

A) Images en mode bidimensionnel et temps-mouvement

Les images en mode bidimensionnel (BD) permettent de visualiser le cœur en coupe transverse ou longitudinale selon la position de la sonde par rapport à l'organe tandis que le mode temps-mouvement (TM) prodigue une évaluation précise des structures mobiles afin d'en définir la taille; ce mode est surtout utilisé pour l'évaluation des paramètres échocardiographiques temps-dépendants (Boon, 2011; Côté, 2011; Luis Fuentes et al., 2010; Smith et al., 2016). Le consensus sur l'hypertension pulmonaire chez le chien décrit trois sites échocardiographiques, soit les ventricules, le tronc pulmonaire ainsi que l'oreillette droite et les veines caves (Tableau 1.3), permettant d'aider à déterminer la probabilité d'hypertension pulmonaire mettant en relation la vitesse de la régurgitation tricuspide et le nombre de sites anatomiques présentant des signes échocardiographiques d'hypertension pulmonaire (Tableau 1.4) (Reinero et al., 2020). La présence des signes échocardiographiques précédemment décrits reflète seulement l'atteinte secondaire du cœur droit et n'est pas synonyme d'hypertension pulmonaire (Fleming, 2006; Reinero et al., 2020).

i) Ventricules

Au niveau des ventricules, la surcharge de pression sur le cœur occasionnée par l'hypertension pulmonaire provoque une hypertrophie excentrique ou concentrique du ventricule droit visible en mode BD. Cela se traduit par une dilatation de la chambre ventriculaire et un épaississement de la paroi du ventricule droit (Côté, 2011; Fleming, 2006; Johnson, 2004; Rush, 2010; Sutherland-Smith et al., 2018). Le ratio hypertrophie *versus* dilatation ventriculaire est dépendant de plusieurs facteurs dont la chronicité et la sévérité de la condition (Fleming, 2006), mais une dysfonction ventriculaire systolique peut être observée dans les deux cas (Reinero et al., 2020). Un aplatissement (mode BD) et des mouvements paradoxaux du septum interventriculaire (mode TM) peuvent également être observés.

ii) Tronc pulmonaire

La vue échographique du tronc pulmonaire peut mettre en évidence une dilatation de ce dernier, caractérisée par un ratio PTD/AoD > 1.0 (Serres et al., 2007; Visser et al., 2016). La présence d'une régurgitation pulmonaire en début de diastole de > 2.5 m/s (Reinero et al., 2020), d'un index de distensibilité de l'artère pulmonaire droite < 30% (Visser et al., 2016) et des temps d'intervalles systoliques du flux pulmonaire altérés (qui seront discutés dans la prochaine section) sont également des signes suggestifs d'hypertension pulmonaire (Boon, 2011; Reinero et al., 2020; Rhinehart et al., 2017).

iii) Oreillette droite et veines caves

Le dernier site échocardiographique permet de mesurer la taille de l'oreillette droite afin de déterminer s'il y a présence d'une dilatation de celle-ci (Gentile-Solomon et Abbott, 2016; Reinero et al., 2020; Vezzosi et al., 2018).

Tableau 1.4. Probabilité échocardiographique d'hypertension pulmonaire (HP) chez le chien.
Traduit de Reinero et al., 2020.

Vitesse maximale de la régurgitation tricuspide (m/s)	Nombre de différents sites anatomiques avec présence de signes échocardiographiques d'HP	Probabilité d'HP
<3.0 ou non mesurable	0 ou 1	Faible
<3.0 ou non mesurable	2	Intermédiaire
3.0 à 3.4	0 ou 1	Intermédiaire
>3.4	0	Intermédiaire
<3.0 ou non mesurable	3	Élevée
3.0 à 3.4	≥2	Élevée
>3.4	≥1	Élevée

B) Images en mode Doppler

Le mode Doppler permet de quantifier et visualiser les flux sanguins intracardiaques grâce à un codage en couleur selon la direction de ceux-ci; les flux apparaissant rouges (positifs) s'approchent de la sonde et les bleus s'en éloignent (Boon, 2011; Côté, 2011; Luis Fuentes et al., 2010; Smith et al., 2016).

i) Pression artérielle pulmonaire systolique et diastolique

L'estimation de la PAP systolique se fait à l'aide de la mesure de la vitesse de la régurgitation tricuspide en mode Doppler. Selon deux études réalisées sur des chiens, cette dernière est retrouvée à une prévalence de 33% chez les chiens en santé (sur 73 sujets) et de 58% chez les chiens atteints de maladie pulmonaire interstitielle (sur 45 sujets) (Schober et Baade, 2006). La régurgitation tricuspide est probablement causée par l'étirement de la valve tricuspide ou les changements dans la géométrie du ventricule droit secondaires à l'hypertension pulmonaire (Boon, 2011). Le gradient de pression ventricule/oreillette droite est estimé avec l'équation de Bernoulli modifiée à laquelle est additionnée la pression atriale assumée : [PAP systolique = 4 x (vitesse de la régurgitation tricuspide en m/s)² + pression atriale droite] (Côté, 2011; Luis Fuentes et al., 2010; Rhinehart et al., 2017; Schober et Baade, 2006). Aucune méthode n'est validée pour estimer la pression de l'oreillette droite

en médecine vétérinaire (Reinero et al., 2020). Considérant que la pression ventriculaire droite est équivalente à la PAP en absence de sténose de la valve pulmonaire, la pression atriale droite est assumée à 5 mmHg en absence d'insuffisance cardiaque droite et à 10 mmHg dans le cas contraire (Luis Fuentes et al., 2010). Il est également possible de réaliser une estimation de la PAP diastolique de la même façon en utilisant la vitesse maximale de la régurgitation pulmonaire et en calculant le gradient de pression entre le tronc pulmonaire et le ventricule droit (Boon, 2011; Campbell, 2007; Johnson, 1999; Rush, 2010).

Dans la littérature, l'hypertension pulmonaire était anciennement classifiée de légère lorsque la PAP systolique se retrouve entre 30 et 50 mmHg, modérée entre 51 à 75 mmHg et sévère lorsqu'elle dépasse 75 mmHg (Campbell, 2007; Sutherland-Smith et al., 2018). Selon le consensus publié chez le chien, la PAP systolique serait plus le reflet d'un état hémodynamique anormal qu'un outil diagnostique définitif de l'hypertension pulmonaire. De plus, la classification arbitraire utilisée ne prenait pas en considération les signes cliniques présentés par l'animal, ce qui rend son utilité clinique questionnable. Le consensus propose donc de considérer seulement les animaux avec une probabilité intermédiaire à élevée d'hypertension pulmonaire ainsi qu'une PAP systolique estimée de >46 mmHg (vitesse de la régurgitation tricuspide >3.4 m/s) comme valeur de référence. Cependant, la vitesse de la régurgitation tricuspide peut être utilisée comme indice de probabilité de la présence d'hypertension pulmonaire, tel que décrit dans le Tableau 1.4 (Reinero et al., 2020).

B) Temps d'intervalles systoliques du flux artériel pulmonaire

Lors d'absence de régurgitation tricuspide, la mesure des intervalles de temps systoliques a été démontrée comme étant une méthode d'évaluation et de prédiction efficace, sensible et spécifique de l'hypertension pulmonaire chez l'espèce canine et humaine (Campbell, 2007; Uehara, 1993). Aucune donnée n'est disponible à ce jour concernant l'espèce féline. Lors d'hypertension pulmonaire, le temps d'accélération (AT) du flux pulmonaire est raccourci, et comparé à son temps d'éjection (ET) pour former un ratio AT/ET, également réduit chez le chien (Campbell, 2007; Schober et Baade, 2006; Sutherland-Smith et al., 2018; Uehara, 1993). Le ratio AT/ET est interprété comme étant la fraction de temps pour atteindre la vitesse maximale du flux pulmonaire (Boon, 2011). Chez l'humain et le chien, plusieurs études dans la littérature démontrent une corrélation entre ces paramètres et la PAP (Boon, 2011).

Le profil du flux pulmonaire est également un indice de la sévérité de l'hypertension pulmonaire (Figure 1.12). Son altération peut suggérer une accélération rapide du flux pulmonaire (Figure 1.12, type II) et une décélération rapide ou retardée avec une entaille à la mi-systole (Figure 1.12, type III). (Boon, 2011; Johnson, 1999; Johnson, 2004; Rhinehart et al., 2017; Uehara, 1993) Dans le flux pulmonaire de type III, la présence d'une entaille révèle une fermeture partielle temporaire de la valve pulmonaire secondaire à une résistance vasculaire pulmonaire élevée et donc serait le reflet de la pression systolique élevée des artères pulmonaires proximales (Boon, 2011). Ces changements sont observés chez les patients humains atteints d'une hypertension pulmonaire plus sévère (Boon, 2011; Schober et Baade, 2006; Uehara, 1993).

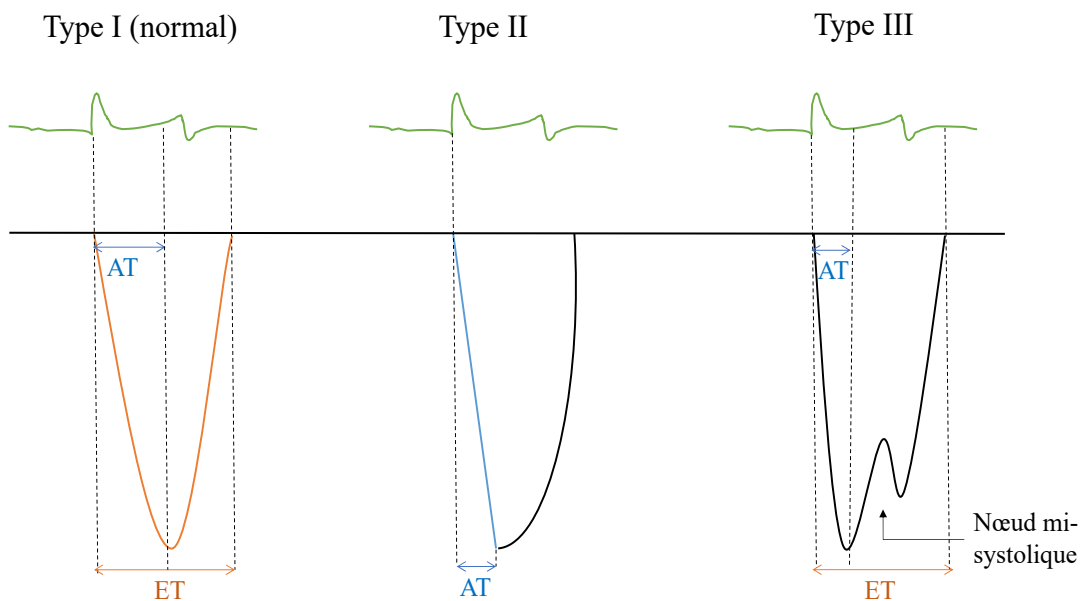


Figure 1.12. Types de profils du flux pulmonaire artériel.

Trois types de profils permettent de caractériser le flux pulmonaire. Le type I correspond à un flux pulmonaire normal; la courbe est symétrique et les temps d'accélération et de décélération sont équivalents. Le type II révèle une diminution du temps pour atteindre la vitesse maximale (temps d'accélération écourté; avec un temps d'éjection stable par rapport au type I). Le type III démontre un temps d'accélération encore plus réduit que le type II (avec un temps d'éjection toujours stable), conjointement à une décélération ralentie par la présence d'un nœud à la mi-systole.

C) Limites de l'échocardiographie

Plusieurs facteurs peuvent rendre un examen échocardiographique sous-optimal. Le positionnement du patient est important puisque le faisceau doit être parallèle à la régurgitation tricuspide pour en obtenir une mesure adéquate. Un mauvais alignement résulte en une sous-estimation pouvant aller jusqu'à 20 mmHg sous la valeur réelle (Boon, 2011; Campbell, 2007; Côté, 2011; Fleming, 2006; Johnson, 1999), alors qu'une régurgitation de haut volume peut mener à une surestimation, résultant du fait que la vitesse initiale de la régurgitation ne peut être captée (Boon, 2011; Fleming, 2006; Johnson, 1999). De plus, l'extrapolation de la pression atriale droite dans l'estimation de la PAP systolique est un facteur limitant dans la précision des mesures. Cette marge d'erreur (voir section 1.5.5.2.B.i) devient importante chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire légère chez lesquels le diagnostic est à la limite de la normale (Campbell, 2007).

1.5.5.3 Radiographie thoracique

Les radiographies thoraciques ne sont pas très sensibles pour la détection de l'hypertension pulmonaire ni pour identifier la cause sous-jacente. Elles devraient être effectuées en complément à l'échocardiographie puisque certains signes peuvent appuyer le diagnostic (Côté, 2011). Parmi les lésions radiographiques pouvant être décelées on compte : (1) des artères pulmonaires tortueuses, mal définies ou dilatées sur les radiographies latérales (Campbell, 2007), (2) un renflement entre 12h et 2h sur la silhouette cardiaque suggérant une dilatation du tronc pulmonaire sur la radiographie dorsoventrale ou ventrodorsale (Figure 1.13) (Côté, 2011; Luis Fuentes et al., 2010; Reinero et al., 2020), et (3) un contact sternal élargi (projection latérale) ou une forme en D inversé (projection dorsoventrale) suggérant un élargissement du cœur droit (Campbell, 2007; Côté, 2011; Fleming, 2006; Johnson, 1999; Sutherland-Smith et al., 2018). Des signes d'œdème pulmonaire tels qu'un patron alvéolaire péri-hilaire sur la radiographie latérale peuvent être observés dans les cas d'hypertension pulmonaire post-capillaire (Reinero et al., 2020) alors que l'hypertension pulmonaire pré-capillaire peut se manifester par une dilatation de la veine cave caudale, de l'effusion pleurale, une hépatomégalie et de l'ascite (Campbell, 2007; Johnson, 2004; Sutherland-Smith et al., 2018).

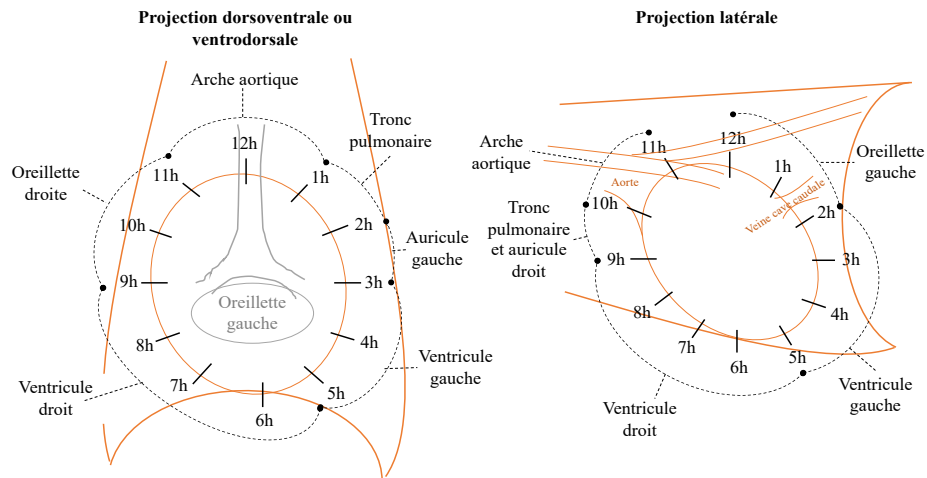


Figure 1.13. Analogie du cadran sur la silhouette cardiaque radiographique.

L'analogie du cadran est utilisée pour situer la position anatomique normale des différentes structures du cœur sur les projections latérale, dorsoventrale (DV) ou ventrodorsale (VD). Sur la projection DV ou VD, l'arche aortique se retrouve entre 11h et 1h, le tronc pulmonaire entre 1h et 2h, l'auricule gauche entre 2h et 3h, le ventricule gauche entre 3h et 5h, le ventricule droit entre 5h et 9h et finalement l'oreillette droite entre 9h et 11h. L'oreillette gauche se situe au centre de la silhouette cardiaque. Sur la projection latérale, l'oreillette gauche est entre 12h et 2h, le ventricule gauche entre 2h et 5h, le ventricule droit entre 5h et 9h, le tronc pulmonaire ainsi que l'auricule droit entre 9h et 10h puis l'arche aortique entre 10h et 11h.

1.5.5.4 Tomodensitométrie

La tomodensitométrie est très sensible et permet de mettre en évidence des signes compatibles avec des maladies vasculaires, du parenchyme pulmonaire ou des thromboembolies. Une échocardiographie devrait être réalisée lorsque (1) le ratio tronc pulmonaire/aorte >1.4 (Tableau 1.3), (2) il y a présence d'un élargissement du ventricule droit et de l'oreillette droite, (3) une diminution du rapport veine/artère pulmonaire, (4) un défaut de remplissage artériel pulmonaire, (5) des signes d'hypoperfusion ou (6) une opacité nodulaire diffuse périvasculaire irrégulière d'atténuation de verre dépoli. Cette dernière suggère une hémangiomasose capillaire pulmonaire ou une maladie veno-occlusive pulmonaire (Reinero et al., 2020).

1.5.5.5 Biopsies pulmonaires

Les biopsies pulmonaires (>2 sites) sont surtout réalisées et soumises pour une évaluation histopathologique dans les cas de maladies pulmonaires. Une échocardiographie devrait être réalisée si ces biopsies présentent des évidences de lésions vasculaires telles que décrites dans la section 1.5.4.2.1 (Reinero et al., 2020).

1.5.6 Traitements

En médecine vétérinaire, le traitement de l'hypertension pulmonaire vise au départ à identifier et contrôler la maladie sous-jacente étant donné la rareté de l'hypertension artérielle pulmonaire primaire (Fleming, 2006; Reiner et al., 2020). Le traitement spécifique de chaque condition ne sera pas décrit dans le présent mémoire. Indépendamment de la cause, l'objectif est de diminuer rapidement l'hypertension pour limiter les séquelles secondaires (Campbell, 2007). Parmi les recommandations générales figurent une restriction de l'exercice, une prévention adéquate contre les pathogènes respiratoires contagieux et les parasites, d'éviter la gestation, les hautes altitudes, les voyages en avion, et les procédures sous anesthésie générale (Reiner et al., 2020).

L'une des molécules les plus souvent utilisées chez les chiens atteints d'hypertension pulmonaire est le *Sildenafil* (Viagra). Son mécanisme d'action est d'inhiber la phosphodiesterase-5, permettant alors l'accumulation de GMP (guanosine monophosphate) cyclique à l'intérieur de la cellule musculaire lisse; cette enzyme se retrouve abondamment dans les cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires et péniennes spécifiquement (Campbell, 2007; Fleming, 2006; Johnson, 2004). Cette particularité lui confère une action locale et ciblée, évitant le développement d'effets secondaires néfastes. Selon plusieurs études réalisées chez l'homme, le Sildenafil a également des effets antiprolifératifs sur les cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires (Tantini et al., 2005; Wharton et al., 2005), même si les changements à l'échocardiographie demeurent présents malgré la thérapie (Bas Cea, 2013). Plusieurs études confirment que l'administration du Sildenafil chez le chien permet la normalisation de l'hypertension pulmonaire de la même façon que chez l'humain (Brown AJ, 2011; Luis Fuentes et al., 2010; Silva et al., 2014). Chez le chat, un seul rapport de cas soutient une résolution de l'hypertension pulmonaire par le Sildenafil (Chow et al., 2015).

1.6 Association entre l'hypertension pulmonaire et l'hyperthyroïdie chez l'humain

La littérature présente plusieurs études qui soutiennent le développement d'une hypertension pulmonaire réversible chez les humains hyperthyroïdiens, sans toutefois présenter de données concernant un phénomène semblable chez le chat. Tel que mentionné précédemment, l'hyperthyroïdie est une maladie endocrinienne affectant plusieurs systèmes dont le système respiratoire et les poumons, justifiant sa classification dans le groupe V des causes d'hypertension pulmonaire (Tableau 1.2) (Tudoran et al., 2018). L'hyperthyroïdie ayant également des effets sur le système de coagulation, notamment en engendrant un état hypercoagulable par l'augmentation des concentrations plasmatiques du facteur de von Willebrand et du facteur VIII, elle pourrait également

se retrouver dans le groupe IV de la classification. En effet, certaines études ont démontré que des taux sériques de T4 élevés sont un facteur de risque de thrombose et donc possiblement d'hypertension pulmonaire secondaire à un désordre thromboembolique (Debeij et al., 2014; Krieg et al., 2020).

1.6.1 Prévalence et épidémiologie

La prévalence de l'hypertension pulmonaire chez les patients humains en thyrotoxicose est variable selon les études, et se situe entre 35 et 65% (Gazzana et al., 2018; Marvisi et al., 2006; Mulatu, 2019; Siu et al., 2007; Song et al., 2021; Suk et al., 2011; Zuhur et al., 2017). Malgré ces discordances, les auteurs de ces différentes études s'entendent pour établir que l'hypertension pulmonaire secondaire à l'hyperthyroïdie est une complication fréquente de la maladie. Une hypertension pulmonaire légère et réversible à la suite du retour à l'état euthyroïdien est la plus souvent rapportée (Marvisi et al., 2006; Zuhur et al., 2017), mais certains rapports de cas notent plus rarement la présence d'hypertension pulmonaire sévère persistante, menant éventuellement à une insuffisance cardiaque droite (Nigussie et al., 2020; Tudoran et al., 2018).

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'épidémiologie de l'hypertension pulmonaire secondaire à l'hyperthyroïdie. Il est toutefois reconnu chez l'humain que l'hyperthyroïdie est un désordre dont la prévalence est plus élevée chez la population féminine d'âge moyen à avancé (Mulatu, 2019).

1.6.2 Étiologie

Les données dans la littérature sont contradictoires quant à la cause du développement d'hypertension pulmonaire chez les humains hyperthyroïdiens. Plusieurs auteurs ont étudié le rôle de l'étiologie de l'hyperthyroïdie dans ce phénomène. Certaines études soutiennent l'hypothèse selon laquelle une association existerait entre les anticorps contre les récepteurs à la thyrotropine et l'élévation de la PAP systolique dans l'hyperthyroïdie d'origine immunitaire (maladie de Basedow) (Song et al., 2021; Sugiura et al., 2015; Zhang et al., 2019). À l'opposé, Song et al. soulèvent une disparition de cette corrélation après l'ajustement de l'influence de multiples facteurs, notamment l'âge, le sexe, les taux sériques de T4, de bilirubine totale, et de créatinine ainsi que le traitement au méthimazole (Song et al., 2021). De plus, d'autres études rapportent qu'il n'y a pas d'association entre le développement d'hypertension pulmonaire et l'étiologie de l'hyperthyroïdie (maladie de Basedow, goitre multi-nodulaire toxique, adénome toxique, thyroïdite, tumeur de la thyroïde) (Mercé et al., 2005; Mulatu, 2019; Zuhur et al., 2017). Il est important de considérer que la prévalence des

différentes étiologies de l'hyperthyroïdie, la population à l'étude ainsi que la taille des échantillons varie d'une étude à l'autre et peuvent potentiellement influencer leurs résultats (Song et al., 2021). Le rôle exact des anticorps contre les récepteurs à la thyrotropine dans la pathogénèse de l'hypertension pulmonaire n'est pas exactement élucidé. Ce rôle est probablement inter-relié avec les altérations hémodynamiques et les dommages myocardiques causés par l'hyperthyroïdie ainsi que potentiellement des facteurs génétiques (Zhang et al., 2019).

1.6.2.1 Facteurs de risque

Les facteurs de risques associés au développement d'hypertension pulmonaire chez les patients hyperthyroïdiens ne sont pas très bien compris. Song et al. proposent une association indépendante de l'augmentation de la PAP systolique avec l'élévation des taux sériques de T4 et de bilirubine totale. Ces paramètres sanguins constitueraient de bons prédicteurs afin de cibler les patients hyperthyroïdiens plus à risque de développer une hypertension pulmonaire (Song et al., 2021). L'élévation de la bilirubine totale avec l'hypertension pulmonaire serait secondaire aux dommages oxydatifs occasionnés par la condition (Bowers et al., 2004).

De plus, la sévérité et la chronicité de l'hyperthyroïdie seraient deux facteurs pouvant influencer le développement d'hypertension pulmonaire. Dans l'étude de Song et al., les taux sériques de T4, T3 et d'anticorps contre les récepteurs à la thyrotropine étaient significativement différents entre les groupes de patients hyperthyroïdiens classés selon la sévérité de leur hypertension pulmonaire (PAP systolique <35 mmHg, 35 à 45 mmHg, 45 à 60 mmHg, >60 mmHg) (Song et al., 2021). Plusieurs études sont en accord avec ces résultats, rapportant une prévalence plus élevée d'hypertension pulmonaire chez les patients avec une hyperthyroïdie récurrente (Tudoran et al., 2018) et une corrélation positive entre l'augmentation de la PAP systolique et les taux sériques de T4 ainsi que la durée de la maladie (Gazzana et al., 2018; Marvisi et al., 2006; Siu et al., 2007; Tudoran et al., 2018). Okosieme et al. ont également rapporté des résultats similaires en démontrant une augmentation du risque de mortalité et de complications cardiovasculaires corrélée avec l'augmentation des taux sériques de T4 chez des patients avec la maladie de Basedow (Okosieme et al., 2019).

1.6.2.2 Type d'hypertension pulmonaire

Deux types d'hypertension pulmonaire sont rapportées chez les patients hyperthyroïdiens, soit l'hypertension artérielle pulmonaire et l'hypertension veineuse pulmonaire. L'étude réalisée par Siu et al. révèle que 71% des patients hyperthyroïdiens présentaient de l'hypertension artérielle pulmonaire et 29% de l'hypertension veineuse pulmonaire, la PAP systolique étant élevée dans les

deux cas. Cependant, l'hypertension artérielle pulmonaire était associée à un débit cardiaque augmenté et une diminution de la résistance vasculaire totale tandis que l'hypertension veineuse pulmonaire était plutôt reliée à une hausse de la pression de remplissage du ventricule gauche secondaire à une dysfonction diastolique gauche (Siu et al., 2007). Suk et al. rapportent une prévalence de 50% pour chacun des types d'hypertension pulmonaire, l'hypertension veineuse pulmonaire étant associée aux patients présentant une hypertension systémique concomitante (Suk et al., 2011). Dans ces deux études, les patients présentant de l'hypertension veineuse pulmonaire avaient tendance à être plus âgés, ce qui est compatible avec une possible dysfonction ventriculaire gauche diastolique secondaire à l'âge (Siu et al., 2007; Suk et al., 2011). Toutefois, l'hyperthyroïdie participe possiblement au mécanisme du développement d'hypertension veineuse pulmonaire puisqu'elle a également été associée avec une dysfonction ventriculaire gauche (Mulatu, 2019; Smit et al., 2005; Zhang et al., 2019).

1.6.3 Pathophysiologie

Le mécanisme pathophysiologique exact du développement d'hypertension pulmonaire chez les patients hyperthyroïdiens n'est pas complètement élucidé. Plusieurs hypothèses sont soulevées dans la littérature chez l'humain, mais aucune étude ne confirme un mécanisme précis. La pathophysiologie est probablement multifactorielle et résulte de la combinaison de plusieurs facteurs (Scicchitano et al., 2016).

1.6.3.1 Altération des mécanismes vasoconstricteurs et vasodilatateurs

D'abord, l'homéostasie de la pression pulmonaire est altérée par l'influence des hormones thyroïdiennes sur les substances vasoconstrictrices et vasodilatatrices produites par les vaisseaux pulmonaires. Notamment, il est possible d'observer une hausse de la sensibilité du lit vasculaire pulmonaire aux catécholamines, un métabolisme accru des substances pulmonaires vasodilatatrices (par exemple l'oxyde nitrique et la prostacycline) et un métabolisme altéré des substances pulmonaires vasoconstrictrices (telles que l'endothéline-1, la thromboxane et la sérotonine) (Biondi et Kahaly, 2010; Marvisi et al., 2006; Scicchitano et al., 2016; Tudoran et al., 2018; Zuhur et al., 2017). D'ailleurs, la clairance réduite ou la production locale pulmonaire accrue d'endothéline-1, qui régule l'influx de Ca^{2+} dans les myocytes lisses endothéliaux, est observée lors d'hyperthyroïdie (Zuhur et al., 2017). Une diminution de l'adrénomédulline, un peptide vasodilatateur, pourrait également contribuer à l'augmentation de la résistance pulmonaire puisqu'elle a un effet vasodilatateur sur les vaisseaux sanguins, elle inhibe la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires et diminue la pression sanguine (Zhang et al., 2019). De plus, l'augmentation de

l'angiotensine II et l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène favorisent une vasoconstriction hypoxique soutenue qui pourrait contribuer à l'augmentation de la PAP systolique (Zhang et al., 2019). Les hormones thyroïdiennes stimulent également directement l'angiogénèse et la prolifération des muscles lisses endothéliaux en plus d'accélérer la relaxation musculaire des cellules musculaires lisses vasculaires (Al Husseini et al., 2013; Zhang et al., 2019).

1.6.3.2 Altération de l'état hémodynamique pulmonaire

L'augmentation du débit cardiaque chez les patients hyperthyroïdiens est le résultat de la tachycardie, l'élévation du volume sanguin, l'altération de la contractilité myocardique et la réduction de la résistance vasculaire systémique induites par les hormones thyroïdiennes. Le système nerveux sympathique et l'augmentation de la réabsorption tubulaire de Na^+ sont également impliqués (Gazzana et al., 2018). Ce débit cardiaque élevé provoque un stress hémodynamique sur les vaisseaux pulmonaires, induisant des dysfonctions endothéliales et stimulant les mécano-récepteurs des muscles lisses endothéliaux. L'activation des canaux Ca^{2+} mécano-sensitifs qui en découle crée une accumulation de Ca^{2+} intracellulaire (Scicchitano et al., 2016; Song et al., 2014). Plusieurs auteurs proposent que le flot pulmonaire augmenté serait à la base du développement d'hypertension pulmonaire chez les patients hyperthyroïdiens (Gazzana et al., 2018; Suk et al., 2011). Entre autres, Tudoran et al. démontrent que le principal mécanisme pathophysiologique qui semble responsable du développement d'hypertension pulmonaire chez leurs sujets est l'augmentation du débit cardiaque, secondaire à la tachycardie spécifique à l'hyperthyroïdie, accompagné de l'augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire. Cette dernière est plus fréquente chez les patients atteints d'hyperthyroïdie chronique, se développant graduellement avec le remodelage pulmonaire (Tudoran et al., 2018). De façon intéressante, Zuhur et al. démontrent plutôt que la hausse de la résistance vasculaire pulmonaire est le mécanisme principal de la genèse d'hypertension pulmonaire. Cette dernière était augmentée indépendamment de l'âge chez les patients hyperthyroïdiens hypertensifs pulmonaires en comparaison aux patients hyperthyroïdiens sans hypertension pulmonaire, alors que le débit cardiaque n'était pas significativement différent entre les deux groupes (Zuhur et al., 2017).

1.6.3.3 Auto-immunité

Une hypertension pulmonaire induite ou aggravée par un processus auto-immun a été proposée par plusieurs auteurs. Les anticorps anti-thyroïde étant des marqueurs d'une activation immunitaire généralisée, Nicholls et al. avancent que la destruction des cellules endothéliales par un processus auto-immunitaire se traduit par la création de cellules à prolifération rapide résistantes à l'apoptose, conduisant à un remodelage vasculaire (Biondi et Kahaly, 2010; Nicolls et al., 2005). De

plus, les anticorps contre les récepteurs à la thyrotropine influencent la régulation de l'activité diastolique des cellules musculaires lisses vasculaires et altèrent l'équilibre des facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs dérivés de l'endothélium, contribuant au développement d'hypertension pulmonaire (Zhang et al., 2019). Tudoran et al. rapportent une prévalence plus élevée d'hypertension pulmonaire chez les patients atteints de la maladie de Basedow que les autres étiologies d'hyperthyroïdie, appuyant un possible effet de l'immunité sur le développement de la condition (Tudoran et al., 2018). Au contraire, d'autres études n'ont pas trouvé d'association entre l'élévation de la PAP systolique et les taux sériques d'anticorps contre les récepteurs à la thyrotropine, suggérant qu'un processus auto-immun sous-jacent ne serait pas à l'origine de l'hypertension pulmonaire thyrotoxique (Marvisi et al., 2006; Siu et al., 2007; Suk et al., 2011; Zuhur et al., 2017).

1.6.3.4 Fonction cardiaque

La présence d'une régurgitation tricuspide de sévérité variable chez les patients hyperthyroïdiens avec une hypertension pulmonaire est compatible avec une condition chronique (Zhang et al., 2019). En effet, l'état cardiovasculaire hyperdynamique associé à une augmentation du débit cardiaque et du volume sanguin provoque un retour veineux augmenté dans le cœur droit (Tudoran et al., 2018). La pression du ventricule droit étant constamment élevée, un mécanisme compensatoire se développe, se manifestant par un remodelage myocardique. Ce dernier est caractérisé par une hypertrophie suivie d'une dilatation du ventricule droit entraînant la déformation de la valve tricuspide et une régurgitation tricuspide subséquente (Tudoran et al., 2018; Zhang et al., 2019). La déficience énergétique des cardiomyocytes mène ultimement à la nécrose et la fibrose des cellules cardiaques, jusqu'au stade final de décompensation cardiaque, qui progressivement fait diminuer le débit cardiaque et résulte en une hypoperfusion généralisée. La fonction et la taille du ventricule droit est un facteur important du temps de survie de ces patients (Zhang et al., 2019). La dysfonction du ventricule gauche secondaire à l'hyperthyroïdie peut également affecter l'hémodynamique pulmonaire et exacerber l'hypertension pulmonaire, tel que mentionné précédemment (Mulatu, 2019; Zhang et al., 2019).

1.6.4 Changements observés à l'échocardiographie

Plusieurs études rapportent que les patients hyperthyroïdiens hypertensifs pulmonaires présentent une augmentation de leur débit cardiaque, une élévation de la vitesse maximale de la régurgitation tricuspide et conséquemment de la PAP systolique (mesurée à l'aide de l'équation simplifiée de Bernoulli), une augmentation du diamètre de l'oreillette et du ventricule gauche et une tachycardie (Gazzana et al., 2018; Siu et al., 2007; Song et al., 2021; Tudoran et al., 2018). Les résultats

de certaines de ces études sont également en faveur d'une dysfonction ventriculaire droite (Gazzana et al., 2018; Suk et al., 2011). Tudoran et al. ont également démontré une forte corrélation entre la PAP systolique, le débit cardiaque et la résistance vasculaire pulmonaire (Tudoran et al., 2018). De plus, les résultats de Song et al. soutiennent que l'élévation de la PAP systolique était positivement corrélée avec le diamètre du tronc pulmonaire et de l'oreillette gauche (Song et al., 2021). La présence de régurgitation tricuspide, mitrale et/ou aortique est également rapportée dans plusieurs études chez les patients hyperthyroïdiens avec une hypertension pulmonaire (Mulatu, 2019; Siu et al., 2007; Suk et al., 2011).

1.6.5 Traitement

Plusieurs études ont démontré que l'hypertension pulmonaire qui se développe secondaire à l'hyperthyroïdie chez l'humain est réversible à la suite du retour à la normale des valeurs sériques de T4. La normalisation des paramètres échocardiographiques à la suite du traitement suggère un très bon pronostic contrairement aux autres classes d'hypertension pulmonaire, considérant sa réversibilité complète (Marvisi et al., 2006; Siu et al., 2007). Gazzana et al. rapportent une diminution de la taille des chambres cardiaques, du débit cardiaque, de la PAP systolique et de la résistance vasculaire pulmonaire ainsi qu'une amélioration de la fonction systolique ventriculaire droite cinq mois après le début du traitement de l'hyperthyroïdie (Gazzana et al., 2018; Suk et al., 2011). D'autres études soutiennent également ces résultats (Siu et al., 2007; Suk et al., 2011). De façon intéressante, Tudoran et al. ont comparé l'évolution de la PAP systolique sur un an suite au traitement chez des patients hyperthyroïdiens nouvellement diagnostiqués et des patients avec une hyperthyroïdie récurrente. Les premiers ont montré une diminution graduelle de la PAP systolique et de la résistance vasculaire pulmonaire avec une diminution rapide du débit et de la fréquence cardiaque, jusqu'à normalisation complète de ces paramètres. Les seconds ont présenté une diminution de la PAP systolique, mais beaucoup moins marquée, qui se serait probablement normalisée sur une plus longue période de temps (Tudoran et al., 2018). Suk et al. rapportent une amélioration de la régurgitation tricuspide, sans amélioration significative des régurgitations mitrales et aortiques, suggérant une implication directe de l'hyperthyroïdie dans le développement de la régurgitation tricuspide.

Le traitement précoce de l'hyperthyroïdie pourrait potentiellement réduire les complications cardiovasculaires associées à la maladie (Scicchitano et al., 2016). Les médicaments antithyroïdiens et la thyroïdectomie ont tous deux été démontrés comme efficaces pour normaliser l'hypertension pulmonaire thyrotoxique, mais la réduction de la PAP systolique semble plus rapide lors du

traitement avec le méthimazole (15 jours selon l'étude de Marvisi et al.) (Marvisi et al., 2006). Cela est possiblement relié à l'action vasodilatatrice directe connue du méthimazole par la régulation de l'oxyde nitrique (Scicchitano et al., 2016).

1.7 Hypothèse et objectifs

À la lumière des informations contenues dans cette recension de littérature, nous nous intéressons au développement d'hypertension pulmonaire chez les chats hyperthyroïdiens. Nous savons actuellement que l'hyperthyroïdie chez l'humain entraîne le développement d'une hypertension pulmonaire légère chez près du deux tiers des sujets, et que les changements hémodynamiques se stabilisent à la suite du retour à l'état euthyroïdien. Puisque l'échocardiographie est la modalité diagnostique de choix pour le diagnostic de l'hypertension pulmonaire étant peu invasive, nous évaluerons dans un premier temps les paramètres hémodynamiques artériels pulmonaires d'une cohorte de chats hyperthyroïdiens à l'échocardiographie et les comparerons à ceux d'un groupe de chats sains. Les paramètres évalués seront basés sur ceux décrits dans la littérature chez l'espèce canine pour le diagnostic d'hypertension pulmonaire. Pour les chats hyperthyroïdiens, ces données seront prospectivement recueillies à partir d'examen échocardiographiques archivés alors que ceux des chats sains auront été récoltés de façon prospective. Nous tenterons ainsi de combler cette lacune dans la littérature en caractérisant les changements occasionnés par les hormones thyroïdiennes sur la circulation pulmonaire féline. Dans un deuxième temps, nous évaluerons la progression des paramètres évalués dans le temps à la suite du traitement de l'hyperthyroïdie (volet prospectif), afin de déterminer si les changements observés au moment du diagnostic sont réversibles au retour à l'état euthyroïdien. Nous pensons que les chats hyperthyroïdiens présenteront des altérations de leurs paramètres hémodynamiques pulmonaires suggestives d'hypertension pulmonaire, et que ces changements seront réversibles à la suite du retour à l'état euthyroïdien.

Chapitre 2 : Paramètres échocardiographiques suggestifs d'hypertension pulmonaire au moment du diagnostic d'hyperthyroïdie (volet rétrospectif) - Article

Présentation sous forme d'article

Article en préparation pour soumission au Journal of Feline Medicine and Surgery

Contribution significative de l'étudiante pour l'acquisition, l'analyse et l'interprétation des données ainsi que pour la majorité de l'écriture et de la mise en forme de l'article et des figures.

Article révisé le 22 juillet 2021

Mise en contexte

Cet article porte sur le premier volet de mon projet visant à évaluer les paramètres hémodynamiques pulmonaires des chats hyperthyroïdiens au moment du diagnostic de l'hyperthyroïdie à l'aide de l'échocardiographie. Cette étude rétrospective est basée sur des données recueillies à partir d'exams échocardiographiques révisés prospectivement.

ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF PULMONARY ARTERIAL
HEMODYNAMICS SUGGESTIVE OF PULMONARY HYPERTENSION IN
HYPERTHYROID CATS

Laury Lachance¹, Bérénice Conversy¹, Kelly Wiggen², Christophe Pavard¹, Carol Reinero², Isabelle Masseau¹

(1) Département des Sciences Cliniques, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, Canada

(2) Department of Veterinary Medicine & Surgery, University of Missouri Veterinary Health Center, College of Veterinary Medicine, University of Missouri, Columbia, Missouri, USA

In preparation for submission to the Journal of Feline Medicine and Surgery (Research article)

Corresponding author:

Dre Isabelle Masseau DVM, PhD, DACVR

Department of Clinical sciences Faculty of veterinary medicine Université de Montréal

3200 Sicotte Saint-Hyacinthe Quebec, Canada, J2S 2M2

isabelle.masseau@umontreal.ca

2.1 Abstract

OBJECTIVE: Hyperthyroidism represents a common endocrine disease in middle-aged to elderly cats, with several multisystemic repercussions. Hyperthyroid humans show decreased lung compliance and increased cardiac output with subsequent left heart failure leading to pulmonary capillary congestion. Prognosis worsens with development of increased pulmonary vascular pressures (ie, pulmonary hypertension, PH) in hyperthyroid humans. Diagnosing PH in veterinary medicine is challenging and relies on echocardiographic measurements suggestive of PH, rather than direct assessment of systolic pulmonary arterial pressure (PAP). This study aimed to determine whether echocardiographic metrics likely impacted by PH at anatomic sites of the ventricles, pulmonary artery, and right atrium/caudal vena cava, and estimated systolic PAP could be used to assess probability of PH in hyperthyroid cats.

METHODS: Echocardiographic examinations of hyperthyroid cats identified through a bi-institutional database search were reviewed for determination of systolic PAP and 20 other metrics. Values were compared with those of a healthy cat group using Student's t-test for unequal variances.

RESULTS: Systolic PAP could not be determined in 22/26 hyperthyroid and 4/15 healthy cats due to unmeasurable tricuspid regurgitation flow velocity. Hyperthyroid cats showed decreased right ventricular systolic internal diameter ($P = 0.005$) and increased right ventricular fractional shortening ($P = 0.02$), acceleration time ($P = 0.009$), acceleration time-to-ejection time ratio of pulmonary flow ($P = 0.0002$), maximal pulmonary flow velocity ($P = 0.0003$), stroke volume ($P = 0.03$) and cardiac output ($P = 0.009$) compared to healthy cats.

CONCLUSION: Systolic PAP estimation, due to inability to measure tricuspid regurgitation velocity jet, proved unsuitable as sole measurement for assessment of PH in hyperthyroid cats. Hyperthyroid cats have altered echocardiographic measures of pulmonary hemodynamics dissimilar to those reported in hyperthyroid humans. Thyrotoxic cardiomyopathy enhancing ventricular systolic function may underlie species differences. Additional study is needed to determine more reliable indices of pulmonary arterial hemodynamics in cats.

Keywords: systolic time intervals; pulmonary hypertension; lungs; hyperthyroidism; geriatric

Abbreviations

AoD	Aortic diameter
AT	Acceleration time of pulmonary flow
CCrVC	Collapsibility of the cranial vena cava
CO	Cardiac output
CSaPT	Cross-sectional area of pulmonary trunk
CVC	Caudal vena cava
ET	Ejection time of pulmonary flow
HCM	Hypertrophic cardiomyopathy
HR	Heart rate
IVS	Interventricular septum
LVMW	Left ventricular free wall
MaxCrVC	Maximal cranial vena cava diameter
MaxPV	Maximal pulmonary velocity
MaxRAD	Maximal right atrial diameter
MinCrVC	Minimal cranial vena cava diameter
PAP	Pulmonary arterial pressure
PAVTI	Pulmonary artery velocity time integral
PH	Pulmonary hypertension
PT	Pulmonary trunk
PTD	Pulmonary trunk diameter
PVR	Pulmonary vascular resistance
RA	Right atrium
RAD	Right atrial diameter
RV	Right ventricle
RVFS	Right ventricular fractional shortening percentage
RVIDd	Right ventricular internal dimension at end diastole
RVIDs	Right ventricular internal dimension at end systole
STIs	Systolic time intervals
SV	Stroke volume
TR	Tricuspid regurgitation
TRFV	Tricuspid regurgitation flow velocity

2.2 Introduction

Hyperthyroidism, the most common endocrinopathy of middle-aged to elderly cats, affects up to 10% of North American cats.^{1,2} Thyroid hormones excess has multisystemic repercussions shared by hyperthyroid cats and humans, driven by increased metabolism and hemodynamic load.^{3, 4} Increased metabolic rate can result in high-output heart failure, causing congestion of pulmonary capillaries and pulmonary edema.^{4,5}

While pulmonary hypertension (PH) has been reported in 35-65% of hyperthyroid humans,^{6, 8} the impact of hyperthyroidism on the feline pulmonary circulation is poorly characterized and such association has not been reported to date in cats.. Hyperthyroid humans with PH have higher CO, larger cardiac chambers, and right ventricular (RV) systolic dysfunction when compared to hyperthyroid patients without PH.^{7, 8} While the exact mechanisms leading to PH in hyperthyroid humans remain unclear, cardiac damage and increased pulmonary vascular resistance (PVR) provoke a hyperdynamic pulmonary circulation.⁶⁻⁸ Indeed, PVR is influenced by increases in catecholaminergic sensitivity of pulmonary capillaries causing pulmonary vasoconstriction,^{6, 9} alteration in shear stress forces on the pulmonary vasculature leading to endothelial dysfunction,^{10, 11} and direct effects of thyroid hormones on pulmonary vascular smooth muscle cells causing their proliferation.^{10, 12}

Several conditions are described with PH in cats, including congenital cardiac anomalies,^{13, 14} parasitism,^{15, 16} thromboembolism,¹⁷⁻¹⁹ inflammatory polyps,²⁰ interstitial pulmonary fibrosis²¹ and pulmonary capillary hemangiomatosis.²² According to the human classification, hyperthyroidism belongs to the “PH with uncertain multifactorial mechanisms” category.^{23, 24}

In dogs and cats, PH is defined as systolic pulmonary arterial pressure (PAP) >30 mmHg. Ideally PAP is measured by catheterization of the RV or pulmonary trunk (PT);²⁵ however, clinical practice invasive catheterization is rarely performed in these species, leading to reliance on echocardiography as a non-invasive surrogate. Historically in dogs, measurement of tricuspid regurgitation (TR) velocity jet allowed estimation of systolic PAP using Bernoulli’s modified equation. Magnitude of increases in estimated systolic PAP were used to diagnose mild, moderate and severe PH. In a recent consensus statement on PH in dogs, limitations associated with echocardiography were recognized and reliance on estimated PAP as a sole metric for diagnosis of PH was discouraged.²⁶ As cats have the same limitations of echocardiography as dogs and are less likely to have measurable TR jets,²⁷ other echocardiographic metrics are needed to improve confidence in diagnosis of PH. The consensus statement in dogs proposed specific echocardiographic signs related to three anatomic

sites (ventricles, PT, and right atrium [RA]/caudal vena cava [CVC]) to determine probability of PH.²⁶ These sites allow determination of (1) RV chamber dilation, wall thickening,^{28, 29} and systolic dysfunction,²⁹ (2) PT enlargement,³⁰ RV outflow profile type, and systolic time intervals (STIs)³⁰⁻³⁴ including the pulmonary flow acceleration time (AT, time between onset and peak of pulmonary flow), ejection time (ET, time between onset and end of pulmonary flow), and their ratio (AT:ET; index of the time allocated to acceleration over the total time required for ejection of pulmonary flow) and (3) enlargement of the RA and CVC.²⁹

The study objective was to investigate echocardiographic indicators of PH in cats with and without hyperthyroidism to better understand potential effects of hyperthyroidism on the feline pulmonary circulation. We hypothesized that hyperthyroid cats would have 1) an elevated systolic PAP and 2) changes in other echocardiographic metrics supporting increased PAP compared with healthy cats.

2.3 Materials and Methods

2.3.1 Study design

This bi-institutional, retrospective, observational study was conducted at the Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire (CHUV) of the Université de Montréal and the University of Missouri Veterinary Health Center (VHC). Records between the years of 2007 and 2019 were searched. Newly diagnosed hyperthyroid cats (using the keywords “Hyperthyroidism”, “Hyperthyroid” in the official diagnosis, the filters “Species = feline” and “Echocardiographic reevaluation” or “2-D, M-mode echocardiography”) were included if the following criteria were met: 1) an echocardiographic examination report when hyperthyroidism was diagnosed ($T_4 > 58$ nmol/l) and 2) the absence of current treatment for hyperthyroidism at diagnosis. Cats with 1) uncontrolled hyperthyroidism despite receiving antithyroid medication and 2) a comorbidity known to potentially be associated with PH (eg, pulmonary/cardiac parasitism, thromboembolism) or congestive heart failure were excluded. Cats with echocardiographic parameters compatible with compensated hypertrophic cardiomyopathy (HCM) were included. Demographic data, clinical signs, physical examination findings, T_4 concentrations and blood pressure measurements were retrieved from medical records.

Hyperthyroid cats were compared to healthy cats from a teaching colony and from staff, as part of a separate study (Arnaud-Massicotte et al., unpublished data). Cats were categorized as healthy based upon clinical history, physical examination findings, three-view thoracic radiographs, complete blood count, biochemistry, thyroid hormone levels, fecal testing and heartworm antibody test. Sedation during echocardiography was a criterion for exclusion for healthy cats but was allowed in hyperthyroid cats due to the retrospective nature of the study.

2.3.2 Echocardiography

Echocardiographic reports and studies were retrospectively reviewed by an ACVIM certified specialist in small animal internal medicine experienced in echocardiography (BC, CHUV) or by a third-year veterinary cardiology resident (KW, VHC) for the following information: tricuspid regurgitation flow velocity (TRFV), AT, ET, AT:ET, maximal pulmonary velocity (MaxPV), pulmonary artery outflow profile, right ventricular internal dimension at the end of diastole (RVIDd) and systole (RVIDs), maximal right atrial diameter (MaxRAD), maximal cranial vena cava diameter (MaxCrVC), pulmonary artery velocity time integral (PAVTI), pulmonary trunk diameter (PTD), aortic diameter (AoD), interventricular septum (IVS), left ventricular free wall (LVFW), and whether the patient was

diagnosed with HCM. Echocardiographic images were originally obtained by either a cardiologist, cardiology resident with direct cardiologist supervision, or by an ACVIM certified specialist in small animal internal medicine with experience in echocardiography.

Echocardiographic parameters were acquired similarly in hyperthyroid and healthy cats. Values recorded represent the average of three measurements for each parameter. Parameters related to the RV, PT and RA were assessed as described in Table 2.1 to evaluate the probability of PH.^{26,35} Parameters not specific to these anatomic sites were also measured or calculated (Table 2.2). Systolic PAP was estimated from the simplified Bernoulli equation as indicated in Table 2.2.

Tableau 2.1. Acquisition and calculation of echocardiographic parameters to assess the probability of pulmonary hypertension in hyperthyroid cats by anatomical site.

PARAMETER	ABBREVIATION	MEASUREMENT / EQUATION	VIEW
1 - Ventricles^{32, 35}			
Right ventricular internal dimension at the end of systole	RVIDs	Below the tricuspid valve, in the septal to free-wall direction	2-D images from a left apical 2-chambers cranial view
Right ventricular internal dimension at the end of diastole	RVIDd		
Right ventricular fractional shortening percentage	RVFS	$(RVIDd - RVIDs) / RVIDd \times 100$	-
2- Pulmonary trunk (Granstam et al., 2013; Johnson et al., 1999; Rhinehart et al., 2017)			
Acceleration time of pulmonary flow	AT	From onset of pulsed Doppler pulmonary outflow signal to peak flow velocity	Basal right short axis parasternal view with the pulmonary trunk visible
Ejection time of pulmonary flow	ET	Time interval between onset and end of Doppler pulmonary flow signal	
Acceleration time on ejection time ratio^{36, 37}	AT:ET	AT:ET	
Pulmonary artery velocity time integral³⁷	PAVTI	By tracing the outer border of the flow envelope using the built-in calculation software on ultrasound unit	
Maximum pulmonary velocity	MaxPV	Peak velocity of pulmonary outflow from the pulsed Doppler signal	

PARAMETER	ABBREVIATION	MEASUREMENT / EQUATION	VIEW
Aortic diameter ³⁵	AoD	From anterior to posterior wall of aorta at the end of diastole	Right transverse view of aorta and left atrium
Pulmonary trunk diameter ³⁵	PTD	At the beginning of systole	2-D images of the right parasternal short axis inflow-outflow view
Pulmonary trunk on aorta ratio	PTD/AoD	PTD/AoD	-
Cross-sectional area of the pulmonary trunk ³⁵	CSaPT	$CSaPT = \pi(PTD/2)$	Right short axis parasternal view of the left ventricle
3- Right atrium ³⁵			
Maximum right atrial diameter	MaxRAD	From the lateral RA wall to the atrial septum, parallel to the tricuspid valve annulus	End-systolic 2-D image from a cranial left apical 2-chamber imaging view

Tableau 2.2. Acquisition and calculation of echocardiographic parameters not specifically related to the three previously described anatomic sites^{35, 56, 57}

PARAMETER	ABBREVIATION	MEASURE METHOD / EQUATION	VIEW
Peak tricuspid regurgitation flow velocity	TRFV	Peak velocity of the pulsed Doppler signal	Apical 4-chamber view or transverse left cranial view
Systolic pulmonary arterial pressure	Systolic PAP	$(4 \times TRFV^2) + RA \text{ pressure}^*$	-
Pulmonary vascular resistance	PVR	Systolic PAP/PAVTI	-
Stroke volume (Rhinehart et al., 2017)	SV	CSaTP x PAVTI	-
Heart rate	HR	Recorded from ECG leads connected to the ultrasound system	-
Cardiac output	CO	SV x HR	-
Maximum diameter of the cranial vena cava	MaxCrVC	From wall to wall at the entrance of the cranial vena cava into the right atrium at the beginning of systole (minimum) and end of diastole (maximum)	Left parasternal tilted heart base view
Minimum diameter of the cranial vena cava	MinCrVC		
Collapsibility of the cranial vena cava	CCrVC	$(MaxCrVC - MinCrVC)/MaxCrVC \times 100$	-

*: Right atrial pressure was assumed to be normal (5 mmHg) in the absence of right heart failure or increased (10 mmHg) with right heart failure (Serres et al., 2007).

Pulmonary flow STIs were measured as shown in Figure 2.1.^{36,37} Pulmonary artery outflow profiles were classified as normal (type I) with a symmetric envelope, similar acceleration and deceleration time; accelerated (type II) with an asymmetric envelope, peak velocity early in systole with shortened AT; or having a mid-systolic notching (type III) with an asymmetric envelope, rapid acceleration with notching during deceleration.³⁶⁻³⁸

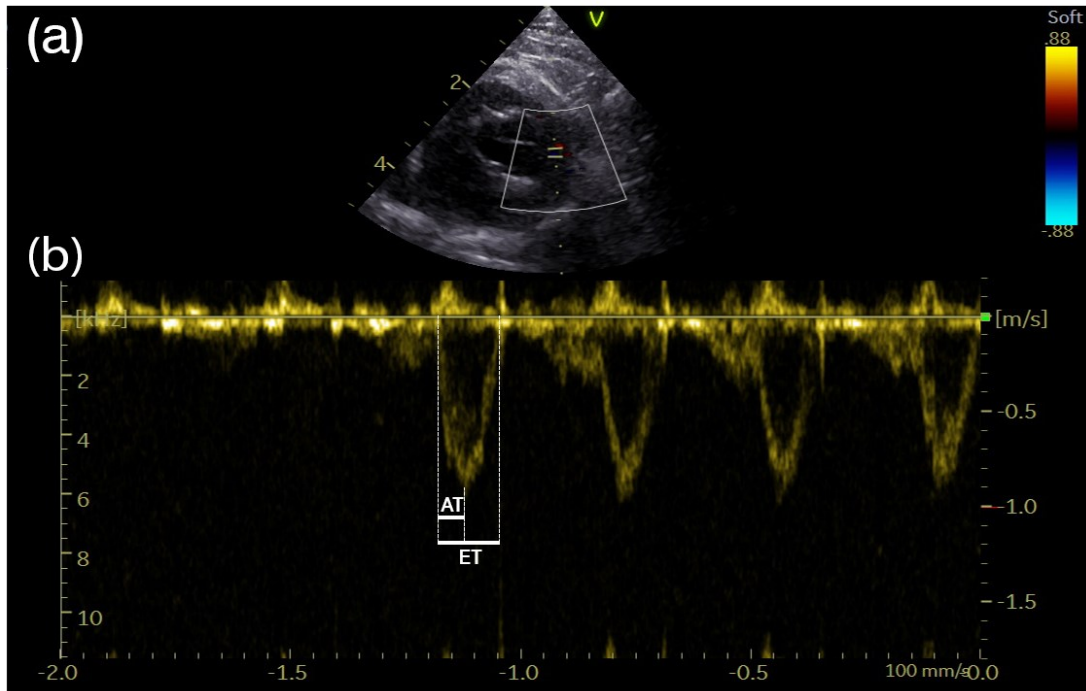


Figure 2.1. Representative example of an echocardiographic image from a 4-year-old healthy cat (domestic short hair neutered female) illustrating the determination of the acceleration (AT) and ejection time (ET) of the pulmonary trunk flow.

(a) The top image shows placement of the sample volume (short parallel lines) perpendicular to the pulmonary arterial flow on a basal right short axis parasternal view. (b) The bottom image displays the resulting tracing from sample volume placement of the above image. A representative isolated tracing of blood flow ejected into the pulmonary trunk after right ventricle contraction was selected (external dotted lines). The short solid line shows the acceleration time (AT) of pulmonary arterial flow, measured from the onset of the pulsed Doppler pulmonary outflow signal to peak flow velocity. The ejection time (ET; long solid line), corresponded to the time interval between onset and end of the Doppler pulmonary flow signal

Interventricular septum (IVS) and/or left ventricular free wall (LVFW) thicknesses ≥ 6 mm served for assessment of HCM.³⁹

2.3.3 Statistical analysis

Data are presented as mean \pm standard deviation. Echocardiographic parameters were compared between hyperthyroid and healthy cats using t-test for unequal variances (SAS v.9.4, Cary, N.C.). The relationship between thyroid hormones levels and echocardiographic parameters and between the age of cats and TRFV or STIs was assessed with a Pearson correlation. The level of significance was set at $P < 0.05$.

2.4 Results

Twenty-six hyperthyroid cats met inclusion criteria (CHUV: n =14; VHC: n = 12) and were compared with 15 healthy cats (Table 2.3). Circulating T4 concentrations ranged from 58.1-555.0 nmol/l in hyperthyroid cats, and 17.9 - 48.4 nmol/l in healthy cats (Figure 2.2). Hyperthyroid cats were significantly older ($P < 0.0001$), had a higher respiratory rate ($P < 0.0001$), and a lower body condition score ($P = 0.01$) than healthy cats. Sedation with butorphanol (IV; dosage 0.2 to 0.3 mg/kg) was required in three hyperthyroid cats. Systolic systemic arterial blood pressure was 162 ± 42 mmHg for hyperthyroid cats and 155 ± 19 mmHg for healthy cats.

Tableau 2.3. Demographics and physical examination data of the healthy and hyperthyroid cat groups

	Variable	Healthy (n = 15)	Hyperthyroid (n = 26)	P value
Demographics	Age (years)	6 ± 2	12 ± 3	<.0001
	Sex (female/male)	11/4	12/14	.11
	Purebred*: number (%)	1 (7)	6 (23)	.23
	Body weight (kg)	4.7 ± 1.3	4.2 ± 1.3	.45
	Neutered: number (%)	15 (100)	26 (100)	>.99
Physical examination	Body temperature (°C)	38.6 ± 0.8	38.1 ± 0.8	.24
	Heart rate (bpm)	203 ± 15	190 ± 39	.67
	Respiratory rate (rpm)	16 ± 4	56 ± 34	<.0001
	Cardiac murmurs†: number (%)	0 (0)	18 (69)	-
	Thyroid nodule: number (%)	0 (0)	15 (58)	-
	BCS‡	5.0 ± 1.0	3.5 ± 1.5	.01

*: In the hyperthyroid group, purebred cats were represented by one subject for each of the following breeds including Siamese, Norwegian, Maine Coon, Persian, Himalayan and Tonkinese. The healthy group was composed of one Burmese cat,

†: Cardiac murmurs were classified as grade II to IV/VI in the hyperthyroid group,‡: Body condition score (BCS) was assessed on a standard scale out of 9.⁵⁹ Age, body weight, body temperature, heart and respiratory rate and body condition score are presented as mean ± SD.

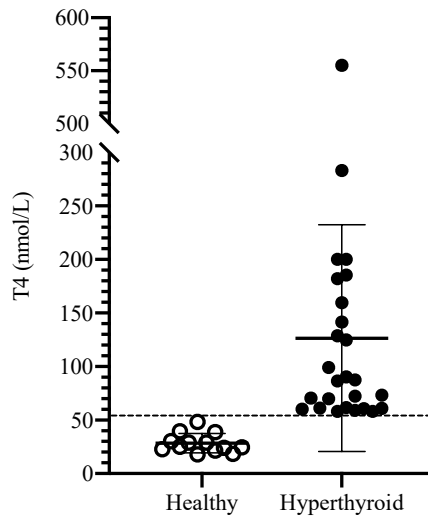


Figure 2.2. Graph-distribution of serum thyroxine (T4) concentrations among hyperthyroid and healthy cats.

Horizontal lines and error-bars represent mean and standard deviation, respectively. The dotted line represents the reference threshold (>58 nmol/l) for circulating T4 concentration above which subjects were classified in the hyperthyroid group. All cats in the healthy group had circulating T4 concentrations <58 nmol/l.

Clinical signs compatible with hyperthyroidism including weight loss with ravenous appetite (10), vomiting (n = 7), emaciation (4), dull haircoat (4) vocalizing (3), and behavior changes (2) were observed in 20/26 (77%) hyperthyroid cats. Respiratory clinical signs were noted in 8/26 (31%), including increased bronchovesicular sounds (5), labored and/or open-mouth breathing (4), inspiratory noises (1), cough (1), sneezing (1), and exercise intolerance (1).

Echocardiographic data are presented in Table 2.4. Amongst echocardiographic metrics related to the ventricles and supportive of PH-induced changes, right ventricular internal diameter in systole (RVIDs) was significantly smaller ($P = 0.005$) and right ventricular fractional shortening (RVFS) was significantly higher ($P = 0.02$; Fig. 2.3a) in hyperthyroid compared with healthy cats. RVFS was ranged from 30 to 75% in hyperthyroid cats and from 28 to 66% in healthy cats (Figure 2.3a). These changes were not correlated with the severity of hyperthyroidism ($P = 0.60$). For the PT, AT of pulmonary flow was significantly higher in hyperthyroid cats ($P = 0.009$, Figure 2.3b), which likely caused the statistically significant elevation of AT:ET ratio ($P = 0.0002$; Figure 2.3c) in the absence of significant differences between groups for ET ($P = 0.30$). Pulmonary flow profiles were type I and II for 24 and 2 of the 26 hyperthyroid cats respectively, and type I for 15/15 healthy cats. Additionally, pulmonary arterial velocity time integral (PAVTI) and maximal pulmonary velocity (maxPV) were significantly higher in hyperthyroid cats compared with healthy cats ($P = 0.001$ and $P = 0.0003$,

respectively; Fig. 2.3d). MaxPV was ranged from 0.7 to 2.5 m/s in hyperthyroid cats (17/26 individuals > 1 m/s and 9/17 individuals > 1.5 m/s) and from 0.5 to 1.3 m/s in healthy cats (3/15 individuals between 1-1.5 m/s) (Figure 2.3d). No significant differences between groups were noted for aortic and PT size and their ratio and for RA size.

Tableau 2.4. Echocardiographic data of hyperthyroid and healthy cats.

PARAMETERS	HEALTHY (n = 15)	NUMBER OF CATS ASSESSED (%)	HYPERTHYROID (n = 26)	NUMBER OF CATS ASSESSED (%)	P VALUE
1- RIGHT VENTRICLE DATA					
RVIDS (MM)	4.78 ± 1.22	15 (100)	3.55 ± 1.03	18 (69)	.005
RVIDD (MM)	7.9 ± 1.6	15 (100)	7.0 ± 1.1	18 (69)	.07
RVFS (%)	39.7 ± 9.5	15 (100)	49.0 ± 12.4	18 (69)	.02
2- PULMONARY TRUNK DATA					
AT (MS)	54.9 ± 15.3	15 (100)	68.7 ± 14.3	24 (92)	.009
ET (MS)	151.5 ± 22.8	15 (100)	142.8 ± 28.5	24 (92)	.30
AT:ET	0.36 ± 0.09	15 (100)	0.50 ± 0.11	24 (92)	.0002
PAVTI (CM)	8.7 ± 1.7	15 (100)	12.3 ± 4.3	23 (88)	.001
MAXPV (M/S)	0.88 ± 0.23	15 (100)	1.35 ± 0.52	25 (96)	.0003
AOD (MM)	9.17 ± 0.97	15 (100)	9.65 ± 0.97	26 (100)	.14
PTD (MM)	8.2 ± 1.1	15 (100)	8.3 ± 1.2	22 (85)	.75
PTD/AOD	0.91 ± 0.15	15 (100)	0.84 ± 0.22	22 (85)	.27
CSAPT (CM²)	0.54 ± 0.14	15 (100)	0.56 ± 0.16	22 (85)	.73
3- RIGHT ATRIUM DATA					
MAXRAD (MM)	12.9 ± 2.0	15 (100)	11.9 ± 1.9	20 (77)	.15
4- OTHER PARAMETERS					
TRFV (M/S)	1.07 ± 0.32	11 (73)	1.40 ± 0.67	4 (15)	.40
SYSTOLIC PAP (MMHG)	14.9 ± 3.1	11 (73)	19.2 ± 8.1	4 (15)	.37
PVR (WU)	1.81 ± 0.37	11 (73)	1.73 ± 1.56	4 (15)	.95
SV (ML)	4.6 ± 1.2	15 (100)	6.9 ± 4.1	19 (73)	.03
HR (BPM)	181.5 ± 36.8	15 (100)	204.6 ± 37.1	26 (100)	.06
CO (L/MIN)	0.81 ± 0.25	15 (100)	1.34 ± 0.77	19 (73)	.009
MAXCRVC (MM)	6.11 ± 0.99	15 (100)	5.75 ± 1.38	7 (27)	.55
MINCRVC (MM)	3.72 ± 0.63	15 (100)	3.73 ± 1.02	7 (27)	.97
CCRVC (%)	38.7 ± 6.1	15 (100)	35.3 ± 5.5	7 (27)	.21

TRFV, tricuspid regurgitation flow velocity; PAP, pulmonary arterial pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; AT, acceleration time; ET, ejection time; AT:ET, acceleration time on ejection time ratio; PAVTI, pulmonary artery velocity time integral; maxPV, maximum pulmonary velocity; RVIDd, right ventricular internal dimension at the end of diastole; RVIDs, right ventricular internal dimension at the end of systole; RVFS, right ventricular fractional shortening; MaxRAD, maximal right atrial diameter; MaxCrCV, maximal cranial vena cava; MinCrCV, minimal cranial vena cava; CCrVC, collapsibility of the cranial vena cava; AoD, aortic diameter; PTD, pulmonary trunk diameter; PTD/AoD, pulmonary trunk on aorta diameter ratio; CSaPT, cross sectional area of the pulmonary trunk; SV, stroke volume; HR, heart rate; CO, cardiac output. Bolded values denote statistical significance. Results are presented as mean ± SD.

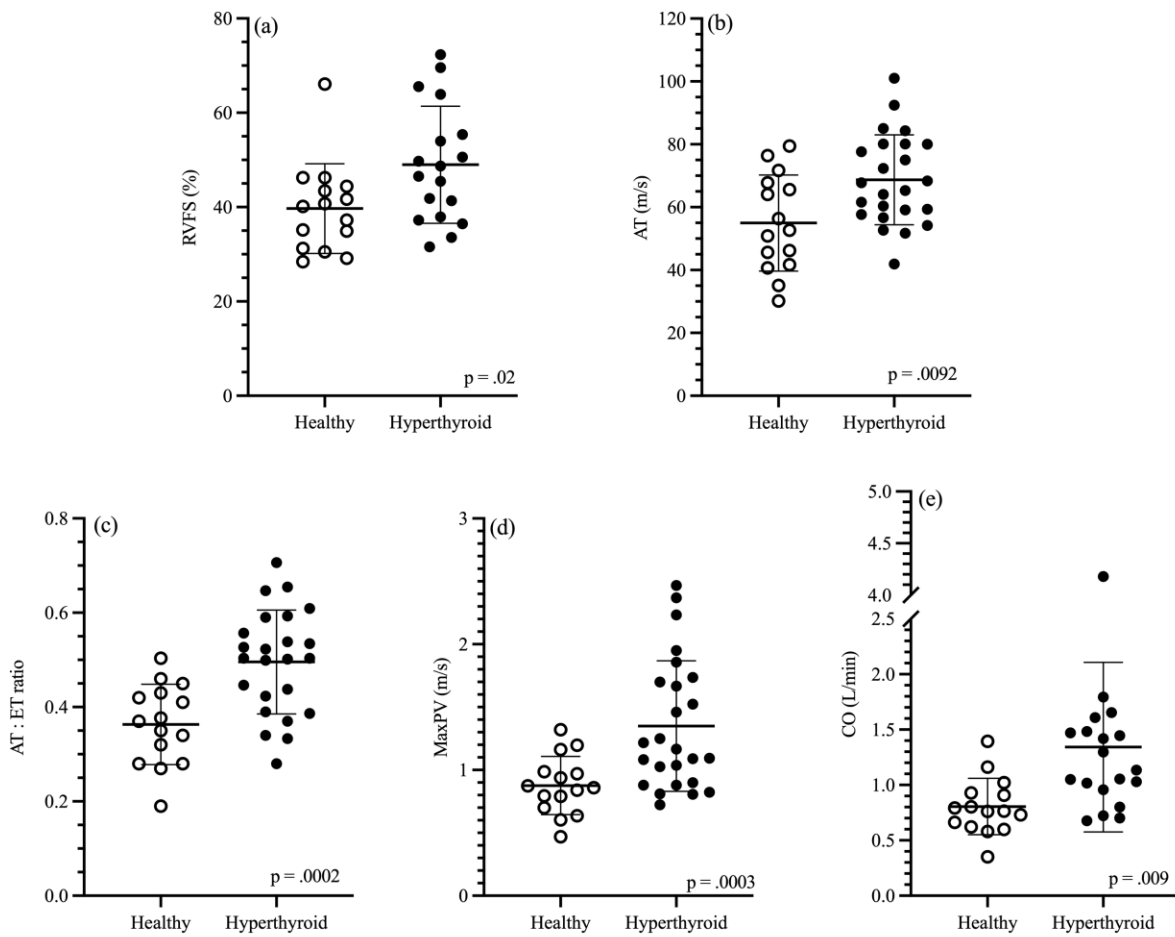


Figure 2.3. Distributions of (a) RVFS, (b) AT, (c) AT:ET ratio, (d) MaxPV and (e) CO in healthy and hyperthyroid cats.

Parameters were assessed in all healthy cats (n = 15). AT and AT:ET were measured in 24/26, MaxPV in 25/26, RVFS in 18/26 and CO in 19/26 hyperthyroid cats. Horizontal lines and error-bars represent mean and standard deviation. These parameters were on average significantly higher in hyperthyroid cats compared with healthy cats. AT, acceleration time of pulmonary flow; ET, ejection time of pulmonary flow; MaxPV, maximum pulmonary velocity; CO, cardiac output; RVFS, right ventricular fractional shortening

Tricuspid regurgitation flow velocity (TRFV) was measurable in only 4/26 (15%) hyperthyroid and 11/15 (73%) healthy cats and did not exceed 2.2 m/s (representing a systolic PAP of 19.3 mmHg) in any individual of either group. Among hyperthyroid cats in which TRFV was measurable, 3/4 presented a systolic PAP higher than any healthy cat (Figure 2.4). No significant difference between groups was observed for TRFV ($P = 0.40$) or systolic PAP ($P = 0.37$). The age of healthy cats was not correlated with peak TRFV jet or STIs. Stroke volume (SV) and CO were significantly higher in hyperthyroid cats compared to healthy cats ($P = 0.03$ and $P = 0.009$, respectively; Fig. 3e). No significant differences between groups were noted for PVR, heart rate (HR) and cranial vena cava parameters. Hypertrophic cardiomyopathy based on IVS and LVFW was diagnosed in 17/26 (65%) hyperthyroid cats and none of the healthy cats.

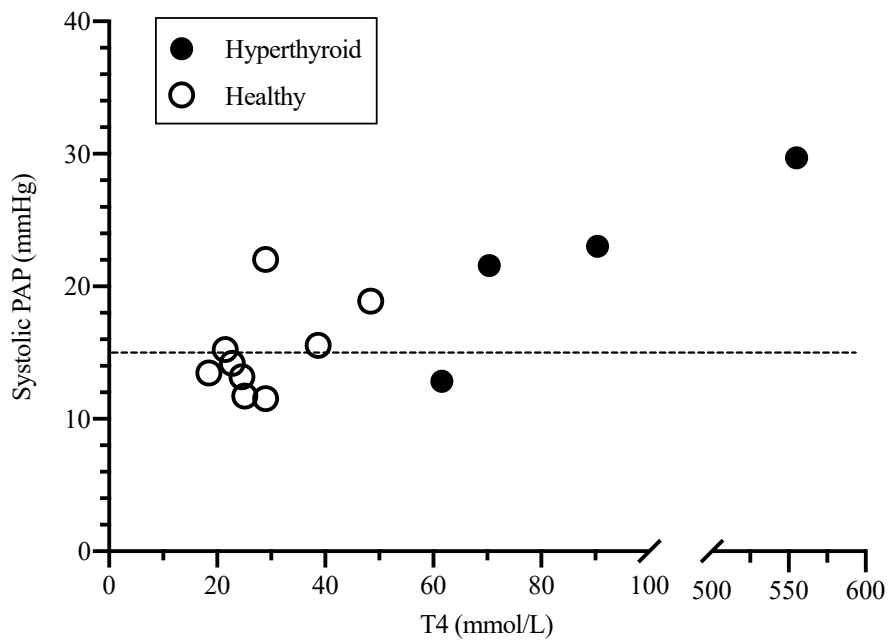


Figure 2.4. Estimation of systolic PAP derived from tricuspid regurgitation peak velocity jet measured with echocardiography in relation to blood levels of thyroid hormones. Systolic PAP was obtained in 11/15 healthy and 4/26 hyperthyroid cats. Data for serum thyroxine concentrations was unavailable for 2/15 healthy cats. No significant difference was obtained in systolic PAP between groups ($P = 0.34$). The dotted line represents the mean systolic PAP of healthy cats. PAP, pulmonary arterial pressure; T4, serum thyroxine concentration (nmol/l)

2.5 Discussion

Our study revealed several significant changes in echocardiographic metrics suggestive of PH related to the anatomic sites of the ventricles and PT in hyperthyroid cats compared to healthy cats. The absence of or inability to measure TRFV jet in most hyperthyroid cats prevented estimation of systolic PAP in those individuals, hampering our capacity to test our first hypothesis. This underscores the importance of evaluating other echocardiographic parameters in cats to provide information about the probability of PH.

Among parameters related to the ventricles, RVFS, a marker of RV function, was on average higher with a wider range of values (30-75%) in hyperthyroid cats compared to most healthy cats. In healthy cats, RVFS did not exceed 50% in all but one cat (66%) (considered as an outlier) in accordance with the normal reference interval (45- 50%).^{39, 40} The significant decrease in RVID in systole and not in diastole may represent a consequence of an exaggerated recruitment of the cardiac muscle, firstly with increasing basal metabolic rate and secondly following direct effect of thyroid hormones on myocardium (i.e., positive inotropic and chronotropic effects, stimulation of myocardial hypertrophy and an increased response to adrenergic stimulation).⁴¹⁻⁴⁴ Increasing energy demand associated with elevated T4 levels reportedly drives the development of thyrotoxic cardiomyopathy.^{40, 41, 43, 45} Thyrotoxic cardiomyopathy can affect up to 45% of hyperthyroid cats, especially with severe hyperthyroidism, and echocardiographic changes are reversible following return to an euthyroid state.⁴⁶ In contrast to cats, hyperthyroid humans with PH demonstrate RV systolic dysfunction, leading to worsening RVFS.⁸ This phenomenon appears to occur following initial myocardial hypertrophy, followed by progressive impairment of RV contractile function and subsequent dilatation.⁴⁷

Amongst parameters of the second anatomical site (PT), a significant increase in AT and AT:ET ratio was unexpectedly observed in hyperthyroid cats in comparison to healthy cats. No difference between groups was found for ET, suggesting a prolonged time to reach maxPV with unchanged time required for complete ejection of blood from the RV. This contrasts with dogs and humans with PH in which AT and AT:ET ratio are negatively correlated with increases in systolic PAP.^{33, 34, 37, 38} In these species, short STIs result from increased PVR and reduced distensibility of the pulmonary vascular bed, provoking an elevated RV afterload, and thus an earlier reach of maxPV.^{32, 38, 48} The chronicity of hyperthyroidism was unknown in most affected cats, and it is not possible to exclude a prolonged AT reflecting a transient compensatory mechanism in cats facing to the installation of pulmonary hypertension in order to maintain the systolic ejection volume and the cardiac output. In the long

term, this counterweight could have limits, beyond which increases in PVR and PAP lead to increased RV afterload and AT and AT:ET ratio findings similar to those seen in dogs and humans.

Moreover, hyperthyroid cats showed significantly increased maxPV with over half (17/26) of the individuals having a maxPV >1 m/s, including 9 in whom the value was >1.5 m/s. Most healthy cats had a maxPV below the normal reference value of <1 m/s,⁴⁰ except for three individuals with values ranging between 1-1.5 m/s. No study has reported similar changes in dogs or humans with PH. The apparent increase in RV contractility in the hyperthyroid group may have influenced the increased pulmonary arterial flow velocity in the absence of increased PVR, causing blood to be ejected more forcefully into the PT. Since no increase in PTD or CSaPT was noted to accommodate the increase in SV, more time may have been needed to reach maximal velocity.

Overall, TRFV jet was obtained in only 4/26 (15%) of hyperthyroid cats; this was not unexpected as TR is reportedly measurable in only 43-65% of the feline population.^{27, 50} In contrast, estimation of systolic PAP was possible in 73% (11/15) of healthy cats, representing a higher percentage than previously reported.⁵⁰ These seemingly contrasting results highlight a potential effect of the study design with retrospective examinations detecting a lower percentage of TR detection compared to prospective determination of this parameter.²⁷

The higher SV in hyperthyroid cats compared to healthy cats was expected. With hyperthyroidism, elevation of basal metabolic rate leads to an increase in blood volume due to renin-angiotensin-aldosterone system activation.^{5, 41, 45} Cats with hyperthyroidism eject an increased volume of blood from the RV at a higher velocity, and thus the time to reach the maxPV (AT) is longer. An increase in SV without variation in HR leads to increased CO. Hyperthyroid humans with PH show a similar increase in CO, although this is related to hyperthyroidism-induced tachycardia rather than an increased SV as found in our study.^{8, 51}

Although this study focused on echocardiographic parameters related to pulmonary flow alterations, it is important to consider that pulmonary circulation, more particularly PAP, can also be influenced by PVR and pulmonary venous pressure.⁵² These parameters are not routinely directly measured in veterinary practice as they require invasive cardiac catheterization. In our study, the increase in pulmonary flow in hyperthyroid cats derived from elevated SV would favor the development of increased systolic PAP. The absence of measurable systolic PAP in most hyperthyroid cats and the fact that the determination of PVR is based on integration of the systolic PAP limits our ability to draw conclusions. Larger numbers of hyperthyroid cats in which PVR could be calculated would be necessary to better assess the role of PVR in observed changes in pulmonary flow STIs.

This study had several limitations. First, hyperthyroid cats were older than healthy cats. While age-matched cats would have been ideal, recruitment of healthy cats >10-years-old and without any comorbid conditions was challenging. Healthy cats included in this study ranged from three to 11-years-old, with only one cat >10-years-old. To the authors' knowledge, no data have been reported to date regarding the influence of age on systolic PAP in cats. In humans, age-related increase in PVR and systolic PAP are observed in elderly. Increased stiffness of pulmonary vessels secondarily to pulmonary remodeling and a decreased CO caused by changes in systemic circulation and left ventricular diastolic dysfunction have been reported.⁵³⁻⁵⁵ A confounding effect of age and hyperthyroidism on measured parameters is possible. Second, as this study was retrospective, echocardiographic examinations from the hyperthyroid group may not have been optimized to evaluate indices of PH. Thus, several parameters could not be assessed in all patients due to inadequate echocardiographic image quality. Third, all potential comorbidities could not be entirely excluded in several hyperthyroid cats due to a lack of fecal examination and/or heartworm testing. Fourth, investigators reviewing echocardiographic examinations and collecting measurements were aware of the study aim and health status of the patient (information bias). Lastly, echocardiography itself is a limitation since it only serves to determine the probability of PH. Accurate and direct measurement of systolic PAP through right heart catheterization,³⁴ although ideal, is ethically debatable and unrealistic in client-owned cats.

2.6 Conclusion

This study revealed hyperdynamic right systolic ventricular function and alterations in maximal pulmonary flow velocity and STIs in cats with hyperthyroidism. These findings support the existence of inter-species differences in response to hyperthyroidism and may be driven at least in part by SV derived-increased CO. Assessment of systolic PAP was limited by inability to determine peak TRFV in several cats.

2.7 Acknowledgements

The authors wish to thank Guy Beauchamp for carrying out statistical tests and Stéphanie Leclerc Aubry for extracting the files of hyperthyroid cats from the archives.

2.8 References

1. Peterson M. Hyperthyroidism in cats: what's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? *Journal of feline medicine and surgery* 2012; 14: 804-818. 2012/10/23. DOI: 10.1177/1098612x12464462.
2. Carney HC, Ward CR, Bailey SJ, et al. 2016 AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. *Journal of feline medicine and surgery* 2016; 18: 400-416. 2016/05/05.
3. Volckaert V, Vandermeulen E, Daminet S, et al. Hyperthyroidism in cats Part I: anatomy, physiology, pathophysiology, diagnosis and imaging. *Vlaams diergeneeskundig tijdschrift* 2016; 85: 255-264.
4. Danzi S and Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Current hypertension reports* 2003; 5: 513-520.
5. Klein I and Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 501-509.
6. Marvisi M, Zambrelli P, Brianti M, et al. Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *European journal of internal medicine* 2006; 17: 267-271. 2006/06/10.
7. Siu CW, Zhang XH, Yung C, et al. Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: a prospective echocardiographic study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007; 92: 1736-1742. 2007/03/01.
8. Gazzana ML, Souza JJ, Okoshi MP, et al. Prospective Echocardiographic Evaluation of Right Ventricle and Pulmonary Arterial Pressure in Hyperthyroid Patients. *Heart, lung & circulation* 2018 2018/09/29.
9. Zuhur SS, Baykiz D, Kara SP, et al. Relationship Among Pulmonary Hypertension, Autoimmunity, Thyroid Hormones and Dyspnea in Patients With Hyperthyroidism. *The American journal of the medical sciences* 2017; 353: 374-380. 2017/03/21.
10. Scicchitano P, Dentamaro I, Tunzi F, et al. Pulmonary hypertension in thyroid diseases. *Endocrine* 2016; 54: 578-587. 2016/03/21.
11. Song S, Yamamura A, Yamamura H, et al. Flow shear stress enhances intracellular Ca²⁺ signaling in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2014; 307: C373-C383.
12. Al Hussein A, Bagnato G, Farkas L, et al. Thyroid hormone is highly permissive in angioproliferative pulmonary hypertension in rats. *European Respiratory Journal* 2013; 41: 104-114.
13. Connolly D, Lamb C and Boswood A. Right-to-left shunting patent ductus arteriosus with pulmonary hypertension in a cat. *Journal of small animal practice* 2003; 44: 184-188.
14. Hearon K and Petrie J-P. What is your diagnosis? Pulmonary hypertension. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2006; 228: 1495.
15. Davidson BL, Rozanski EA, Tidwell AS, et al. Pulmonary thromboembolism in a heartworm-positive cat. *Journal of veterinary internal medicine* 2006; 20: 1037-1041.
16. Small MT, Atkins CE, Gordon SG, et al. Use of a nitinol gooseneck snare catheter for removal of adult *Dirofilaria immitis* in two cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2008; 233: 1441-1445.
17. Pouchelon JL, Chetboul V, Devauchelle P, et al. Diagnosis of pulmonary thromboembolism in a cat using echocardiography and pulmonary scintigraphy. *Journal of small animal practice* 1997; 38: 306-310.
18. Sottiaux J and Franck M. Pulmonary embolism and cor pulmonale in a cat. *Journal of small animal practice* 1999; 40: 88-91.
19. Baron Toaldo M, Guglielmini C, Diana A, et al. Reversible pulmonary hypertension in a cat. *Journal of Small Animal Practice* 2011; 52: 271-277.
20. MacPhail CM, Innocenti CM, Kudnig ST, et al. Atypical manifestations of feline inflammatory polyps in three cats. *Journal of feline medicine and surgery* 2007; 9: 219-225.
21. Evola MG, Edmondson EF, Reichle JK, et al. Radiographic and histopathologic characteristics of pulmonary fibrosis in nine cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2014; 55: 133-140.
22. Jenkins TL and Jennings RN. Pulmonary capillary hemangiomatosis and hypertrophic cardiomyopathy in a Persian cat. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2017; 29: 900-903.
23. Jaffey JA, Williams KJ, Masseau I, et al. Vasoproliferative process resembling pulmonary capillary hemangiomatosis in a cat. *BMC Vet Res* 2017; 13: 72. 2017/03/23.
24. Fleming E. Pulmonary hypertension. *Compendium : Continuing Education For Veterinarians* 2006; 28: 720.
25. Kittleson MD and Kienle RD. *Small animal cardiovascular medicine*. Mosby, 1998.

26. Reinero C, Visser LC, Kellihan HB, et al. ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2020.
27. Adin DB and McCloy K. Physiologic valve regurgitation in normal cats. *Journal of Veterinary Cardiology* 2005; 7: 9-13.
28. Vezzosi T, Domenech O, Costa G, et al. Echocardiographic evaluation of the right ventricular dimension and systolic function in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of veterinary internal medicine* 2018; 32: 1541-1548.
29. Gentile-Solomon J and Abbott J. Conventional echocardiographic assessment of the canine right heart: reference intervals and repeatability. *Journal of Veterinary Cardiology* 2016; 18: 234-247.
30. Visser LC, Im M, Johnson LR, et al. Diagnostic value of right pulmonary artery distensibility index in dogs with pulmonary hypertension: comparison with Doppler echocardiographic estimates of pulmonary arterial pressure. *Journal of veterinary internal medicine* 2016; 30: 543-552.
31. Serres F, Chetboul V, Gouni V, et al. Diagnostic value of echo-Doppler and tissue Doppler imaging in dogs with pulmonary arterial hypertension. *Journal of veterinary internal medicine* 2007; 21: 1280-1289.
32. Schober KE and Baade H. Doppler echocardiographic prediction of pulmonary hypertension in West Highland white terriers with chronic pulmonary disease. *Journal of veterinary internal medicine* 2006; 20: 912-920.
33. Boon JA. *Veterinary echocardiography*. 2nd ed.. ed. Ames, Iowa: Ames, Iowa : Wiley-Blackwell, 2011.
34. Uehara Y. An attempt to estimate the pulmonary artery pressure in dogs by means of pulsed Doppler echocardiography. *日本獣医学雑誌* 1993; 55: 307-312.
35. Rhinehart JD, Schober KE, Scansen BA, et al. Effect of Body Position, Exercise, and Sedation on Estimation of Pulmonary Artery Pressure in Dogs with Degenerative Atrioventricular Valve Disease. *J Vet Intern Med* 2017; 31: 1611-1621. 2017/09/03. DOI: 10.1111/jvim.14814.
36. Johnson L, Boon J and Orton EC. Clinical characteristics of 53 dogs with Doppler-derived evidence of pulmonary hypertension: 1992–1996. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1999; 13: 440-447.
37. Granstam S-O, Björklund E, Wikström G, et al. Use of echocardiographic pulmonary acceleration time and estimated vascular resistance for the evaluation of possible pulmonary hypertension. *Cardiovascular ultrasound* 2013; 11: 7.
38. Martin-Duran R, Larman M, Trugeda A, et al. Comparison of Doppler-determined elevated pulmonary arterial pressure with pressure measured at cardiac catheterization. *The American journal of cardiology* 1986; 57: 859-863.
39. Visser LC, Sloan C and Stern JA. Echocardiographic assessment of right ventricular size and function in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of veterinary internal medicine* 2017; 31: 668-677.
40. Côté É. *Feline cardiology*. Chichester, West Sussex Angleterre: Chichester, West Sussex [Angleterre] : Wiley-Blackwell, 2011.
41. Kienle RD, Bruyette D and Pion PD. Effects of Thyroid Hormone and Thyroid Dysfunction on the Cardiovascular System. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1994; 24: 495-507.
42. Bond BR, Fox PR, Peterson ME, et al. Echocardiographic findings in 103 cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1988; 192: 1546-1549.
43. Klein I and Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116: 1725-1735.
44. Peterson ME and Turrel JM. Feline hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1984; 14: 809-826.
45. Dahl P, Danzi S and Klein I. Thyrotoxic cardiac disease. *Current heart failure reports* 2008; 5: 170-176.
46. Watson N, Murray JK, Fonfara S, et al. Clinicopathological features and comorbidities of cats with mild, moderate or severe hyperthyroidism: a radioiodine referral population. *Journal of feline medicine and surgery* 2018; 20: 1130-1137.
47. Badano LP, Ghingina C, Easaw J, et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *European Journal of Echocardiography* 2009; 11: 27-37.
48. Wang Y-C, Huang C-H and Tu Y-K. Pulmonary hypertension and pulmonary artery acceleration time: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2018; 31: 201-210. e203.
49. Fourie PR, Coetzee AR and Bolliger CT. Pulmonary artery compliance: its role in right ventricular-arterial coupling. *Cardiovascular research* 1992; 26: 839-844.

50. Vezzosi T and Schober K. Doppler-derived echocardiographic evidence of pulmonary hypertension in cats with left-sided congestive heart failure. *Journal of veterinary cardiology* 2019; 23: 58-68.
51. Tudoran C, Tudoran M, Vlad M, et al. Echocardiographic evolution of pulmonary hypertension in female patients with hyperthyroidism. *Anatol J Cardiol* 2018; 20: 174-181. 2018/08/29.
52. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *European Respiratory Journal* 2019; 53: 1801887.
53. Cacciapuoti F, D'Avino M, Lama D, et al. Hemodynamic changes in pulmonary circulation induced by effort in the elderly. *The American journal of cardiology* 1993; 71: 1481-1484.
54. Taylor BJ and Johnson BD. The pulmonary circulation and exercise responses in the elderly. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2010, pp.528-538. © Thieme Medical Publishers.
55. Wolsk E, Bakkestrom R, Kristensen CB, et al. Right ventricular and pulmonary vascular function are influenced by age and volume expansion in healthy humans. *Journal of cardiac failure* 2019; 25: 51-59.
56. Opotowsky AR, Clair M, Afilalo J, et al. A simple echocardiographic method to estimate pulmonary vascular resistance. *The American journal of cardiology* 2013; 112: 873-882.
57. Suk JH, Cho KI, Lee SH, et al. Prevalence of echocardiographic criteria for the diagnosis of pulmonary hypertension in patients with Graves' disease: before and after antithyroid treatment. *Journal of endocrinological investigation* 2011; 34: e229-234. 2011/03/15.
58. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography* 2010; 11: 307-332.
59. Ward E, German A and Churchill J. The Global Pet Obesity Initiative Position Statement. Available at: [static1 squarespace com/static/597c71d3e58c621d06830e3f](https://static1.squarespace.com/static/597c71d3e58c621d06830e3f) 2018; 5: 1570968005938.

Chapitre 3 : Évolution des paramètres échocardiographiques suggestifs d'hypertension pulmonaire suite à un traitement ciblé pour l'hyperthyroïdie (volet prospectif)

Contribution significative de l'étudiante pour l'acquisition, l'analyse et l'interprétation des données ainsi que pour la majorité de l'écriture et de la mise en forme de l'article et des figures.

Mise en contexte

Le deuxième volet du projet a pour objectif de suivre l'évolution échocardiographique des paramètres hémodynamiques artériels pulmonaires chez des chats nouvellement diagnostiqués hyperthyroïdiens pour qui un suivi est réalisé après restauration d'un état euthyroïdien (peu importe le traitement instauré). Ce volet implique une collecte prospective répétée de paramètres échocardiographiques évaluant indirectement une éventuelle hypertension pulmonaire. Le recrutement et le suivi de sujets pour ce volet ont grandement été affectés par la pandémie du COVID-19, expliquant l'absence d'un article scientifique au moment de la rédaction de ce mémoire. Le projet se poursuivra au-delà du programme de maîtrise et fera l'objet d'une publication scientifique lorsque le nombre de sujets nécessaires à l'étude aura été atteint, auquel cas mon nom figurera en avant-plan de la liste des auteurs.

3.1 Résumé

OBJECTIF: L'hyperthyroïdie est une maladie endocrinienne d'importance parmi la population féline gériatrique. Elle engendre plusieurs répercussions systémiques décrites chez l'espèce féline et l'humain. Les effets des hormones thyroïdiennes sur la circulation pulmonaire chez l'humain comprennent entre autres le développement d'hypertension pulmonaire secondaire aux effets directs et indirects de celles-ci sur le lit vasculaire pulmonaire. Les changements observés sont réversibles à la suite du retour à l'état euthyroïdien chez l'humain. Cette étude vise à décrire les paramètres hémodynamiques artériels observés chez une cohorte de chats hyperthyroïdiens en les comparant avec un groupe de chats sains et suivre leur évolution suite au retour à un état euthyroïdien. Nous pensons que les chats hyperthyroïdiens auront des altérations de leurs paramètres hémodynamiques pulmonaires suggestives d'hypertension pulmonaire et que ces changements seront réversibles à la suite du retour à l'état euthyroïdien.

MÉTHODE: Sept chats hyperthyroïdiens non traités ont été recrutés prospectivement au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de l'Université de Montréal entre 2019 et 2021. Des radiographies thoraciques et une échocardiographie complète pour déterminer la pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique et 20 autres paramètres ont été réalisés au moment du diagnostic de l'hyperthyroïdie (T0), un mois (T1) puis six mois (T2) suivant la normalisation des taux sériques d'hormones thyroïdiennes. Les données ont été analysées avec un test ANOVA univarié à mesures répétées, et comparées à un groupe de chats sains avec un test-*t* ou de Mann-Whitney.

RESULTS: Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre T0, T1 et T2 chez les chats hyperthyroïdiens. Au moment du diagnostic, ces derniers avaient un diamètre ventriculaire droit en systole diminué ($P = 0.003$) avec une élévation de leur fraction de raccourcissement ventriculaire droit ($P = 0.005$), un temps d'éjection diminué ($P = 0.009$) menant à une augmentation du ratio du temps d'accélération sur le temps d'éjection ($P = 0.028$), une augmentation de la vitesse pulmonaire maximale ($P = 0.012$), de la vitesse de la régurgitation tricuspide ($P = 0.018$), de la PAP systolique ($P = 0.027$) et de la fréquence cardiaque ($P = 0.020$) lorsque comparés aux chats sains.

CONCLUSION: Les altérations des paramètres hémodynamiques pulmonaires présentes chez les chats hyperthyroïdiens suggèrent des impacts significatifs de l'hyperthyroïdie sur la circulation pulmonaire. Certains de ces changements ne concordent pas avec ceux observés chez les humains hyperthyroïdiens hypertensifs pulmonaires. Le faible pouvoir statistique lié au nombre limité de sujets recrutés ne permet pas de tirer de conclusions quant au développement d'hypertension pulmonaire chez les chats hyperthyroïdiens. Des études supplémentaires avec plus de sujets seraient

nécessaires pour mieux caractériser les changements au niveau de la circulation pulmonaire chez une proportion des chats hyperthyroïdiens, puisqu'une grande variabilité individuelle semble influencer les résultats.

3.2 Introduction

L'hyperthyroïdie est la maladie endocrinienne la plus commune chez les chats d'âge moyen à avancé, affectant jusqu'à 10% de la population féline >10 ans (Carney et al., 2016; Peterson, 2012). Elle est causée par une hypersécrétion de thyroxine (T4) ayant des répercussions multi-systémiques sur plusieurs systèmes et provoque entre autres une augmentation du taux métabolique basal et de la charge hémodynamique globale (Danzi et Klein, 2003; Volckaert et al., 2016b). Les hormones thyroïdiennes agissent également sur le système cardiovasculaire à plusieurs niveaux. Chez l'humain, elles induisent une tachycardie et des arythmies atriales par une action directe sur le myocarde et un effet inotrope et chronotrope positif (Gazzana et al., 2018; Marrakchi et al., 2015; Scicchitano et al., 2016). De plus, elles interagissent avec le système nerveux autonome et ont une action sur les lits vasculaires et la fonction endothéliale (Scicchitano et al., 2016). L'état cardiovasculaire hyperdynamique qui en résulte est associé à une augmentation du débit cardiaque ce qui provoque un retour rapide du flux sanguin au ventricule droit, une dilatation de ce dernier engendrant une fuite tricuspide, puis ultimement une congestion des capillaires pulmonaires (Tudoran et al., 2018).

Chez l'humain, l'hypertension pulmonaire est une complication reconnue de l'hyperthyroïdie, se développant chez 35 à 65% des humains hyperthyroïdiens (Gazzana et al., 2018; Marvisi et al., 2006; Siu et al., 2007). La pathogénèse n'est pas complètement comprise, mais la littérature suggère une influence directe des hormones thyroïdiennes sur le lit vasculaire pulmonaire par plusieurs mécanismes (Marvisi et al., 2006; Scicchitano et al., 2016; Tudoran et al., 2018). Chez la plupart des humains hyperthyroïdiens qui développent une hypertension pulmonaire, cette dernière est légère, asymptomatique et transitoire (Siu et al., 2007). Sa sévérité dépend de la chronicité de l'hyperthyroïdie et du degré d'élévation du taux circulant d'hormones thyroïdiennes (Gazzana et al., 2018; Tudoran et al., 2018).

Le traitement de l'hyperthyroïdie peut être soit curatif, notamment le traitement à l'iode radioactif et la thyroïdectomie, ou visant le contrôle de la synthèse des hormones thyroïdiennes, avec un traitement médical (i.e. méthimazole) ou une diète restreinte en iode (Hill's y/d) (Harvey, 2014). Étant une procédure unique, non invasive et comportant peu d'effets secondaires, l'iode radioactif est la méthode de choix pour rétablir l'état euthyroïdien chez le chat. Combiné à la scintigraphie, la dose d'iode peut être plus ciblée pour les besoins de l'animal. Il est cependant utilisé moins fréquemment puisqu'il est dispendieux et nécessite des installations spécialisées (Harvey, 2014; Peterson, 2006). En médecine vétérinaire, le méthimazole est l'option la plus fréquemment utilisée étant simple et peu coûteuse. Le méthimazole et la diète Hill's y/d permettent la normalisation des taux sériques

d'hormones thyroïdiennes en 2 à 4 semaines (Trepanier, 2007; Vanderkooij et al., 2014), en bloquant la synthèse des hormones avec une action anti-thyroperoxydase dans le cas du méthimazole (Trepanier, 2007), ou en limitant l'apport en iode, essentiel à la synthèse des hormones thyroïdiennes, dans le cas de la diète (Harvey, 2014).

Selon les études réalisées sur des humains hyperthyroïdiens hypertensifs pulmonaires, l'instauration d'un traitement normalisant les taux d'hormones thyroïdiennes permet de résoudre l'hypertension pulmonaire ainsi que les changements hémodynamiques occasionnés sur la fonction cardiovasculaire en quatre à six mois (Gazzana et al., 2018; Marvisi et al., 2006; Scicchitano et al., 2016; Siu et al., 2007; Suk et al., 2011; Tudoran et al., 2018). Le traitement utilisé ne semble pas influencer le retour à une hémodynamie pulmonaire normale puisque la thyroïdectomie ainsi que la médication antithyroïdienne ont été démontrées toutes deux efficaces dans la normalisation des paramètres échocardiographiques (Marvisi et al., 2006). Certaines études ont toutefois rapporté une normalisation plus rapide avec la médication antithyroïdienne (Marvisi et al., 2006), probablement secondaire à ses effets vasodilatateurs par la régulation positive de l'oxyde nitrique (Scicchitano et al., 2016). De plus, considérant la réversibilité complète de l'hypertension pulmonaire suite au traitement de l'hyperthyroïdie, le pronostic de la condition demeure très bon (Marvisi et al., 2006; Siu et al., 2007). Ces résultats suggèrent une contribution directe de l'hyperthyroïdie au développement d'hypertension pulmonaire chez ces patients (Gazzana et al., 2018; Marvisi et al., 2006; Siu et al., 2007; Suk et al., 2011; Tudoran et al., 2018; Zuhur et al., 2017). L'élévation du débit cardiaque secondaire à la tachycardie observée chez les patients hyperthyroïdiens est le paramètre qui se normalise le plus rapidement suite au retour à l'état euthyroïdien. Cette normalisation est plus rapide chez les humains atteints d'une hyperthyroïdie légère, ou nouvellement diagnostiquée (Tudoran et al., 2018). Ainsi, la réduction marquée du débit cardiaque favorise la normalisation de l'état hémodynamique pulmonaire et semble être le changement précurseur à la réduction de la résistance vasculaire pulmonaire et de la pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique (Scicchitano et al., 2016; Tudoran et al., 2018). Une diminution de la taille des chambres cardiaques, une amélioration de la fonction systolique ventriculaire droite et de la régurgitation tricuspide sont également rapportées avec le traitement de l'hyperthyroïdie (Gazzana et al., 2018; Scicchitano et al., 2016; Suk et al., 2011). L'impact de l'hyperthyroïdie sur la circulation pulmonaire féline n'a pas été décrit à ce jour.

Chez les chats et les chiens, l'hypertension pulmonaire est définie comme étant une pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique >30 mmHg, mesurée par cathétérisme du ventricule droit ou de l'artère pulmonaire (Kittleson et Kienle, 1998). Une classification des différentes causes d'hypertension pulmonaire chez le chat a été adaptée de l'humain (Tableau 1.2) (Jaffey et al., 2017).

L'hyperthyroïdie, quoique non décrite à ce jour chez l'espèce féline, est catégorisée dans la classe «hypertension pulmonaire secondaire à des mécanismes multifactoriels incertains» (Jaffey et al., 2017; Tudoran et al., 2018).

L'échocardiographie est la modalité diagnostique la plus utilisée en médecine vétérinaire pour l'évaluation de l'hypertension pulmonaire chez les animaux de compagnie (Reinero et al., 2020). Le consensus récemment publié sur l'hypertension pulmonaire chez le chien propose des signes échocardiographiques suggestifs d'hypertension pulmonaire selon trois sites anatomiques différents (1 : ventricules, 2 : tronc pulmonaire, 3 : oreillette droite et veine cave caudale) afin de déterminer la probabilité de la présence d'hypertension pulmonaire (Tableau 1.4). Ces sites permettent l'évaluation de critères précis, soit (1) la diminution de la taille du ventricule gauche ainsi que la dysfonction systolique, la dilatation et l'épaississement des parois du ventricule droit (Gentile-Solomon et Abbott, 2016; Vezzosi et al., 2018), (2) l'élargissement du tronc pulmonaire (Visser et al., 2016), le type de profil et les intervalles de temps systoliques du flux pulmonaire (Boon, 2011; Schober et Baade, 2006; Serres et al., 2007; Uehara, 1993; Visser et al., 2016), comprenant le temps d'accélération (AT; temps à partir du début de l'éjection jusqu'à la vitesse maximale) et d'éjection (ET; temps total de l'éjection) du flux pulmonaire ainsi que leur ratio (AT:ET) et (3) l'élargissement de l'oreillette droite et de la veine cave caudale (Gentile-Solomon et Abbott, 2016). De plus, la présence d'une régurgitation tricuspide mesurable à l'échocardiographie permet d'estimer indirectement la PAP systolique à l'aide de l'équation simplifiée de Bernoulli et ainsi d'appuyer le diagnostic d'hypertension pulmonaire (Boon, 2011; Serres et al., 2007; Uehara, 1993).

L'objectif principal de cette étude est de déterminer si les chats hyperthyroïdiens ont des altérations de leurs paramètres échocardiographiques suggestifs d'hypertension pulmonaire et de suivre l'évolution de ces paramètres à la suite du traitement de l'hyperthyroïdie. Nous pensons que les changements occasionnés par l'hyperthyroïdie seront similaires à ceux observés chez les humains et que ceux-ci seront réversibles à la suite de la normalisation des taux sériques d'hormones thyroïdiennes. Les résultats de cette étude permettront de mieux comprendre les effets des hormones thyroïdiennes sur la circulation pulmonaire féline et la modulation de ces effets suite au retour à un état euthyroïdien.

3.3 Matériel et méthode

3.3.1 Protocole

Cette étude a été réalisée à l'aide de données collectées prospectivement au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire (CHUV) de la Faculté de médecine vétérinaire de Saint-Hyacinthe (Université de Montréal) entre 2019 et 2021. Le protocole de recherche a été préalablement approuvé par le comité d'éthique de l'université de Montréal (CÉUA, numéro d'approbation; 17-Rech-1902). Une campagne de recrutement visant les cliniques vétérinaires à moins de 200 km du CHUV ainsi que les patients présentés directement au CHUV a été lancée. Des chats hyperthyroïdiens nouvellement diagnostiqués à l'aide de la scintigraphie ou d'un dosage élevé d'hormones thyroïdiennes au bilan sanguin (T4 totale >58 nmol/l) ont été recrutés. Un formulaire de consentement pour la participation à l'étude a été signé par les propriétaires des participants avant de procéder aux procédures diagnostiques. Un examen clinique complet, une hématologie, une biochimie, un dosage des anticorps anti-dirofilariose, une coprologie (test de Baermann et sulfate de zinc), des radiographies thoraciques (3 vues) et une échocardiographie complète ont été réalisés au moment du diagnostic (T0). Les chats ont été exclus s'ils présentaient un ou plusieurs des critères d'exclusion suivants ; 1) la présence d'un traitement déjà instauré visant la normalisation des hormones thyroïdiennes depuis plus d'une semaine au moment de l'échocardiographie, 2) un animal non coopératif nécessitant une sédation pour la réalisation des examens, 3) la présence d'une comorbidité pouvant potentiellement causer une hypertension pulmonaire, telle qu'une infection parasitaire pulmonaire ou cardiaque, une maladie pulmonaire chronique ou une thromboembolie et 4) la présence d'évidence d'insuffisance cardiaque congestive à la radiographie thoracique. Les chats avec une évidence de cardiomyopathie hypertrophique à l'échocardiographie ont été inclus.

À la suite de la première prise de mesure (T0), un traitement visant à contrôler les taux sériques d'hormones thyroïdiennes a été instauré (diète restreinte en iode, médicaments anti-thyroïdiens, thyroïdectomie, iode radioactif) de façon non aléatoire selon les préférences du propriétaire, les exigences médicales du patient et la capacité d'alimentation individuelle.

Les radiographies thoraciques, le dosage sanguin des hormones thyroïdiennes et l'échocardiographie complète ont été répétées au moment du retour à l'état euthyroïdien (T1; en moyenne un mois suivant l'instauration du traitement) puis six mois plus tard (T2). Dans le cas où l'hyperthyroïdie était réfractaire au traitement un mois suivant son instauration, un ajustement du traitement était effectué et un dosage des hormones thyroïdiennes était répété aux 4 à 6 semaines jusqu'au retour à l'état euthyroïdien.

À T0, les données relatives au signalement de chaque patient ont été notées (i.e., âge, sexe, race, poids) ainsi que les signes cliniques de l'animal décrits par les propriétaires au moment du diagnostic de l'hyperthyroïdie. À T0, T1 et T2, un examen physique complet incluant la température rectale, la fréquence cardiaque et respiratoire ainsi que la pression sanguine systémique (systolique, moyenne et diastolique) a été réalisé.

Les données de chaque chat ont été comparées à leur propres données respectives en fonction des différents moments de collecte de données (T0, T1, T2) afin de comparer l'évolution des paramètres hémodynamiques pulmonaires aux différents stades de la maladie. Les groupe de chats hyperthyroïdiens a également été comparé à T0 au même groupe de chats sains que celui de l'étude rétrospective décrit dans la section 2.3.1.

3.3.2 Échocardiographie

Les examens échocardiographiques vigiles ont été réalisés par une spécialiste en médecine interne des animaux de compagnie (BC) expérimentée en échocardiographie avec un échographe Vivid 7 Dimension Cardiovascular Ultrasound System (GE Healthcare) équipé avec une sonde 12 MHz. Des vidéos et images transthoraciques en deux dimensions, en mode M et Doppler ont été enregistrés pour chaque patient.

Les différents paramètres ont été évalués et calculés à partir de la moyenne de 3 mesures consécutives selon une méthode identique à celle utilisée pour la partie rétrospective de l'étude et décrite dans la section 2.3.2.

3.3.3 Analyses statistiques

Les données sont présentées sous forme de moyenne \pm écart-type. Les analyses statistiques ont été réalisées avec R (v.4.0.3). Un test ANOVA univarié à mesures répétées a été effectué dans le but de démontrer la présence de différences significatives entre les chats hyperthyroïdiens à différents stades de leur maladie (T0 [n = 7], T1 [n = 6] et T2 [n = 4]) pour tous les paramètres échocardiographiques. Un test-*t* ou de Mann-Whitney a été effectué selon la normalité et l'homoscédasticité de la distribution, dans le but de comparer le groupe de chats hyperthyroïdiens à T0 avec le groupe de chats sains (n = 15) pour tous les paramètres échocardiographiques. Les résultats ont été considérés significatifs lorsque $P < 0.05$.

3.4 Résultats

Huit chats hyperthyroïdiens ont été recrutés et leurs paramètres échocardiographiques comparés à un groupe de chats sains (n = 15) au moment du diagnostic et ensuite selon leur évolution aux différents stades de la maladie (T0, T1 et T2). Un sujet a été exclu à la suite du diagnostic d'insuffisance cardiaque congestive basé sur la présence d'œdème pulmonaire et de congestion veineuse pulmonaire aux radiographies thoraciques et un examen échocardiographique. À T0, les données complètes de sept chats hyperthyroïdiens étaient disponibles. Un traitement oral avec un médicament anti-thyroïdien (méthimazole ou félimazole 1,25 à 2,5 mg BID) a été instauré chez 5/7 (71%) des chats hyperthyroïdiens. Un sujet a été traité de façon ponctuelle avec l'iode radioactif (14%) et une diète restreinte en iode à volonté (Hill's y/d) a été initiée chez un sujet (14%). À la suite du décès d'un des sujets recrutés entre T0 et T1, les données de six chats hyperthyroïdiens étaient disponibles à T1. Chez deux sujets, la normalisation des taux sériques d'hormones thyroïdiennes a nécessité trois et douze mois traités respectivement avec de l'iode radioactif et du méthimazole, créant un délai supplémentaire pour l'évaluation à T1. Les quatre autres chats ont présenté une normalisation de leur taux de T4 après un mois de traitement avec du méthimazole (3/4) ou la diète restreinte en iode (1/4), correspondant au temps T1. Considérant le contexte de la pandémie mondiale causée par le COVID-19 et les restrictions de déplacement dans la province de Québec, les données de seulement quatre chats hyperthyroïdiens sont disponibles à T2. Chez 2/4 sujets, T2 a été évalué 12 mois suivant le retour à l'état euthyroïdien au lieu de 6 mois plus tard comme les deux autres chats.

La Figure 3.1 présente la distribution des taux sériques d'hormones thyroïdiennes chez les chats sains et hyperthyroïdiens à T0, T1 et T2. Les chats hyperthyroïdiens se situent entre 58.9 et 206 nmol/l à T0, 28.8 à 48.9 nmol/l à T1 et 8.6 à 66.3 nmol/l à T2. À T2, les taux sériques d'hormones thyroïdiennes de deux sujets sont marginalement hors des limites de la normale (13 à 58 nmol/l), soit un chat légèrement hypothyroïdien (8.6 nmol/L) et un chat légèrement >58 nmol/l (66.3 nmol/l). Les concentrations d'hormones thyroïdiennes chez les chats sains étaient entre 17.9 et 48.4 nmol/l, ce qui est nettement sous la limite supérieure déterminée pour le diagnostic de l'hyperthyroïdie (>58 nmol/l).

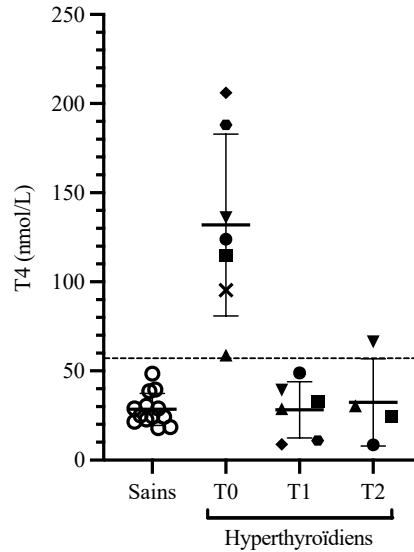


Figure 3.1. Taux sériques d'hormones thyroïdiennes (T4) chez les chats sains (n = 15) et hyperthyroïdiens (n = 7) au moment du diagnostic (T0) puis à deux reprises (T1) et (T2) suivant le retour à l'état euthyroïdien.

Sept chats ont été recrutés au moment du diagnostic d'hyperthyroïdie (T4 >58 nmol/l). Le décès d'un chat hyperthyroïdien entre T0 et T1 a réduit l'échantillon à six chats au temps T1. Pour ce qui est du temps T2, seulement quatre chats ont complété leurs six mois à l'état euthyroïdien au moment de la rédaction de ce mémoire. Les lignes horizontales et les barres d'erreur représentent la moyenne et l'écart-type. La ligne pointillée représente le seuil de référence (>58 nmol/l) pour la concentration circulante de T4 au-dessus de laquelle les sujets étaient classés dans le groupe hyperthyroïdien. Tous les chats du groupe sain avaient une concentration circulante de T4 <58 nmol/l.

Les données démographiques et les trouvailles des différents examens physiques (T0, T1, T2) de la population de chats hyperthyroïdiens à l'étude et du groupe de chats sains sont présentées dans le Tableau 3.1. Les chats hyperthyroïdiens étaient significativement plus âgés que les chats sains ($P < 0.001$). Le sexe, le statut reproducteur, la race et le poids corporel n'était pas statistiquement différent entre les groupes. À l'examen physique, la fréquence respiratoire était significativement plus élevée à T0 ($P = 0.002$) chez les chats hyperthyroïdiens lorsque comparés aux chats sains, sans différence significative à T1 ou à T2 entre les groupes. Lorsque les chats hyperthyroïdiens sont comparés à eux même aux différents stades de la maladie (T0, T1 et T2) aucune différence significative n'a été mise en évidence ($P = 0.31$). La fréquence cardiaque, la température corporelle et le score de condition corporelle n'étaient pas différents entre les groupes. La présence d'un nodule thyroïdien était significativement moins fréquente avec le retour à l'état euthyroïdien ($P = 0.007$) et aucune différence n'a été notée pour la présence d'un souffle cardiaque ($P = 0.057$) chez les chats hyperthyroïdiens. La pression artérielle systolique systémique des chats hyperthyroïdiens était de

163 ± 25.6 mmHg à T0, 142.8 ± 17.6 mmHg à T1 et 163.9 ± 13.9 mmHg à T2. Ces données n'ont pas pu être retracées dans le groupe de chats sains.

À T0, 4/7 (57%) chats hyperthyroïdiens présentaient des signes cliniques respiratoires incluant de la tachypnée (n = 3) et des bruits bronchovésiculaires augmentés bilatéralement (3) à l'examen physique. Un seul de ces quatre chats présentait toujours ces mêmes signes lors des réévaluations subséquentes à T1 et T2.

Tableau 3.1. Données démographiques et de l'examen physique des chats hyperthyroïdiens (T0, T1 et T2) et des chats sains.

Variable	Sains (n = 15)	Hyperthyroïdiens			P	
		T0 (n = 7)	T1 (n = 6)	T2 (n = 4)		
Données	Âge (années)	5.8 ± 2	12.4 ± 3	-	-	<.001
	Sexe (femelle/mâle)	11/4	5/2	-	-	.93
	Race pure: nombre* (%)	1 (7)	1 (14)	-	-	.58
	Poids corporel (kg)	4.7 ± 1.3	4.1 ± 0.8	3.8 ± 1.2	4.4 ± 0.7	.59
	Statut reproducteur: nombre (%)	15 (100)	7 (100)	-	-	>.99
Examen physique	Température corporelle (°C)	38.6 ± 0.8	38.4 ± 0.5	37.6 ± 0.8	38.7 ± 0.3	.183
	FC (bpm)	203 ± 15	231 ± 46	178 ± 38	221 ± 54	.118
	FR (rpm)	16 ± 4	53 ± 18	37 ± 6	53 ± 22	P_a = .013 P _b = .31
	Souffle cardiaque†: nombre (%)	0 (0)	7 (100)	3 (43)	2 (29)	.057
	Nodule thyroïdien: nombre (%)	0 (0)	7 (100)	2 (29)	1 (14)	.007
Score de condition corporelle‡	5 ± 1	4.2 ± 1.9	3.5 ± 0.7	6 ± 2	.26	

L'âge, le poids, la température corporelle, la fréquence cardiaque et respiratoires et le score de condition corporelle sont présentés sous forme de moyenne ± écart-type. * Le groupe de chats hyperthyroïdiens était composé d'un chat de race Persan. Le groupe de chats sains était composé d'un chat de race Burmese; † Les souffles cardiaques ont été classifiés de grade I à IV/VI dans le groupe hyperthyroïdien; ‡ Le score de condition corporelle était déterminé sur une échelle standard de 1 à 9.

Les valeurs en caractère gras représentent les différences significatives. T0; moment du diagnostic de l'hyperthyroïdie, T1; retour à l'état euthyroïdien, 1 à 3 mois suivant l'instauration d'un traitement visant le contrôle des hormones thyroïdiennes, T2; 6 à 12 mois suivant le retour à l'état euthyroïdien; P_a : comparaison entre les chats du groupe sain et les chats du groupe hyperthyroïdien à T0; P_b : comparaison entre les chats du groupe hyperthyroïdien dans le temps (T0, T1 et T2).

Les données échocardiographiques des chats sains et des chats hyperthyroïdiens aux différents stades de leur maladie (T0, T1 et T2) sont présentées dans le Tableau 3.2. Aucune différence significative n'a été mise en évidence parmi les paramètres échocardiographiques relatifs au ventricule droit, au tronc pulmonaire et à l'oreillette droite, ni parmi les autres paramètres évalués lorsque les chats hyperthyroïdiens sont comparés avec eux-mêmes aux différents stades de la maladie.

Lorsque les chats hyperthyroïdiens sont comparés au groupe sain au moment de leur diagnostic d'hyperthyroïdie (T0), des différences significatives sont observées entre les groupes (Tableau 3.2). Parmi les paramètres reliés au ventricule droit, le RVIDs était significativement diminué ($P = 0.003$) et la RVFS significativement augmentée ($P = 0.005$; Figure 3.2a) chez les chats hyperthyroïdiens lorsque comparés aux chats sains. Pour les paramètres reliés au tronc pulmonaire, le ET du flux pulmonaire était significativement diminué chez les chats hyperthyroïdiens ($P = 0.009$; Figure 3.2b), provoquant une augmentation significative du ratio AT:ET ($P = 0.028$; Figure 3.2c), en l'absence de différence significative entre les groupes pour le AT ($P = 0.97$). Les profils du flux pulmonaire étaient de type I pour 6/7 chats hyperthyroïdiens et de type II pour 1/7 chats hyperthyroïdiens, et de type I pour 15/15 chats sains. De plus, la maxPV était significativement plus élevée chez les chats hyperthyroïdiens comparés aux chats sains ($P = 0.012$; Figure 3.2d). Aucune différence significative n'a été notée pour les paramètres reliés à l'aorte et au tronc pulmonaire (AoD, PTD, PTD/AoD, CSaPT), ni ceux reliés à l'oreillette droite (maxRAD). Concernant les autres paramètres, une TRFV était mesurable chez 7/7 (100%) chats hyperthyroïdiens et 11/15 (73%) chats sains. Deux des sept chats hyperthyroïdiens présentaient une PAP systolique plus élevée que celle des individus du groupe sain au temps T0, incluant le sujet avec une régurgitation tricuspide modérée (Figure 3.3). La TRFV et la PAP systolique étaient significativement plus élevées chez les chats hyperthyroïdiens ($P = 0.018$ et $P = 0.027$ respectivement) lorsque comparés aux chats sains. Une élévation significative de la HR a également été notée chez le groupe hyperthyroïdien ($P = 0.02$). Aucune différence significative n'était présente entre les groupes pour les paramètres reliés à la veine cave crâniale (maxCrVC, min CrVC et CCrVC), la PVR, le SV et le CO. La présence d'une cardiomyopathie hypertrophique basée sur la mesure de l'épaisseur du septum interventriculaire et de la paroi libre du ventricule gauche a été notée chez 3/7 (43%) chats hyperthyroïdiens à T0 et chez 1/7 (14%) chat hyperthyroïdien à T1 et T2.

Tableau 3.2. Données échocardiographiques des chats sains et hyperthyroïdiens au moment du diagnostic (T0), et à la suite de la normalisation des valeurs sériques de T4 (T1 et T2).

Paramètres	Sains (n = 15)	<i>Pa</i>	Hyperthyroïdiens			<i>Pb</i>
			T0 (n = 7)	T1 (n = 6)	T2 (n = 4)	
DONNÉES RELATIVES AU VENTRICULE DROIT						
RVIDs (mm)	4,8 ± 1.2	.003	2.7 ± 1.6	3.9 ± 1.8	3.8 ± 0.8	.39
RVIDd (mm)	7,9 ± 1.6	.052	5.7 ± 2.9	7.9 ± 1.9	7.2 ± 1.2	.44
RVFS (%)	39,7 ± 9.5	.005	53.4 ± 8.8	52.7 ± 12.7	46.6 ± 7.9	.48
DONNÉES RELATIVES AU TRONC PULMONAIRE						
AT (ms)	54.9 ± 15.3	.97	54.7 ± 14.8	47.8 ± 10.4	65.7 ± 11.5	.11
ET (ms)	151.5 ± 22.8	.009	119.8 ± 26.5	124.8 ± 32.3	135.4 ± 26.7	.37
AT:ET	0.36 ± 0.09	.028	0.46 ± 0.1	0.39 ± 0.04	0.50 ± 0.12	.10
PAVTI (cm)	8.7 ± 1.7	.89	8.8 ± 1.9	8.8 ± 1.2	9.9 ± 1.8	.34
MaxPV (m/s)	0.88 ± 0.23	.012	1.22 ± 0.34	1.14 ± 0.26	1.32 ± 0.43	.13
AoD (mm)	9.17 ± 0.97	.23	9.4 ± 0.9	9.9 ± 1.1	10.6 ± 1.0	.42
PTD (mm)	8.2 ± 1.1	.58	7.9 ± 1.1	7.7 ± 1.6	7.8 ± 1.7	.79
PTD/AoD	0.91 ± 0.15	.31	0.84 ± 0.07	0.78 ± 0.10	0.74 ± 0.10	.36
CSaPT (cm ²)	0.54 ± 0.14	.52	0.50 ± 0.14	0.48 ± 0.21	0.50 ± 0.22	.82
DONNÉES RELATIVES À L'OREILLETTE DROITE						
MaxRAD (mm)	12.9 ± 2.0	.24	10.8 ± 4.6	11.5 ± 1.4	12.0 ± 1.4	.54
AUTRES PARAMÈTRES						
TRFV* (m/s)	1.07 ± 0.32	.018	1.79 ± 0.84	1.83 ± 0.58	1.70 ± 0.51	.86
Systolic PAP* (mmHg)	14.9 ± 3.1	.027	20.3 ± 13.5	19.7 ± 9.2	17.4 ± 6.4	.83
PVR* (WU)	1.81 ± 0.37	.66	2.51 ± 1.99	2.35 ± 1.28	1.89 ± 0.83	.75
SV (ml)	4.6 ± 1.2	.73	4.3 ± 1.0	4.1 ± 1.8	4.8 ± 1.7	.67
HR (bpm)	181 ± 37	.02	222 ± 29	203 ± 43	215 ± 22	.46
CO (L/min)	0.81 ± 0.25	.23	0.95 ± 0.23	0.83 ± 0.33	1.00 ± 0.28	.74
MaxCrVC (mm)	6.1 ± 0.9	.08	4.7 ± 2.0	5.9 ± 1.2	6.9 ± 0.9	.32
Min CrVC (mm)	3.7 ± 0.6	.23	3.1 ± 1.6	3.8 ± 1.3	4.8 ± 0.8	.29
CCrVC (%)	38.7 ± 6.1	.49	34.4 ± 9.9	36.4 ± 9.6	29.9 ± 8.9	.90

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± écart-type. Les valeurs en caractère gras représentent les différences significatives (P < 0.05). *Pa* : comparaison entre les chats du groupe sain et les chats du groupe hyperthyroïdien à T0. *Pb* : comparaison entre les chats du groupe hyperthyroïdien dans le temps (T0, T1 et T2). *: Paramètres pour lesquels seulement 11/15 des chats sains ont été évalués. RVIDs, diamètre du ventricule droit en systole; RVIDd, diamètre du ventricule droit en diastole; RVFS, fraction de raccourcissement du ventricule droit; AT, temps d'accélération; ET, temps d'éjection; AT:ET, ratio du temps d'accélération sur le temps d'éjection; PAVTI, intégrale du temps de la vitesse artérielle pulmonaire; maxPV, vitesse maximale du flux pulmonaire; AoD, diamètre de l'aorte; PTD, diamètre du tronc pulmonaire; PTD/AoD, ratio du diamètre du tronc pulmonaire sur l'aorte; CSaPT, aire sectionnelle du tronc pulmonaire; MaxRAD, diamètre maximal de l'oreillette droite; TRFV, vitesse de la régurgitation tricuspide; PAP, pression artérielle pulmonaire; PVR, résistance vasculaire pulmonaire; SV, volume d'éjection; HR, fréquence cardiaque; CO, débit cardiaque; MaxCrCV, veine cave crâniale maximale; MinCrCV, veine cave crâniale minimale; CCrVC, collapsibilité de la veine cave crâniale.

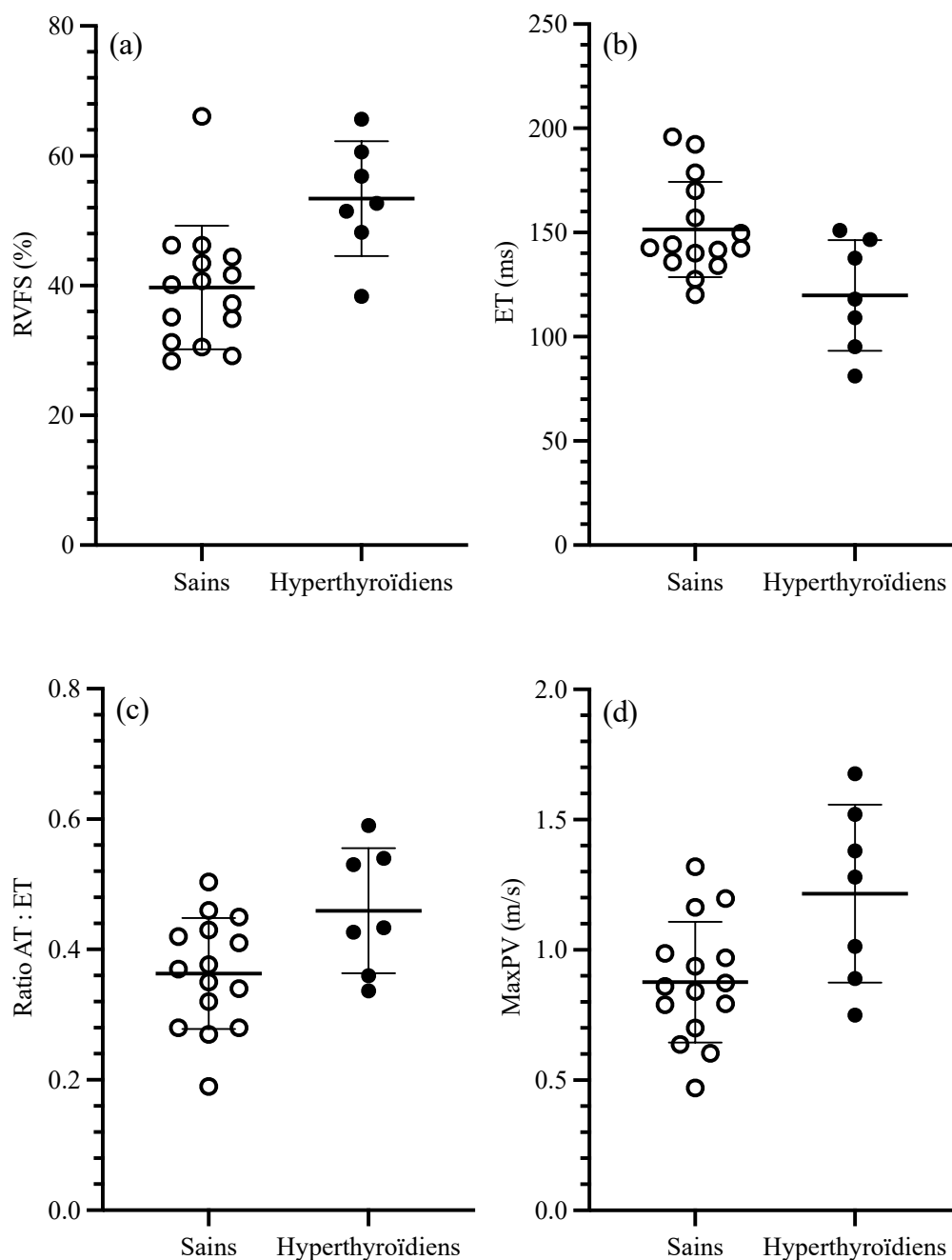


Figure 3.2. Distributions de (a) RVFS, (b) ET, (c) AT :ET et (d) MaxPV chez les chats sains et hyperthyroïdiens au moment du diagnostic de l'hyperthyroïdie (T0). Les lignes horizontales et barres d'erreur représentent la moyenne et l'écart-type. RVFS, fraction de raccourcissement du ventricule droit; ET, temps d'éjection du flux pulmonaire; AT, temps d'accélération du flux pulmonaire; MaxPV, vitesse pulmonaire maximale.

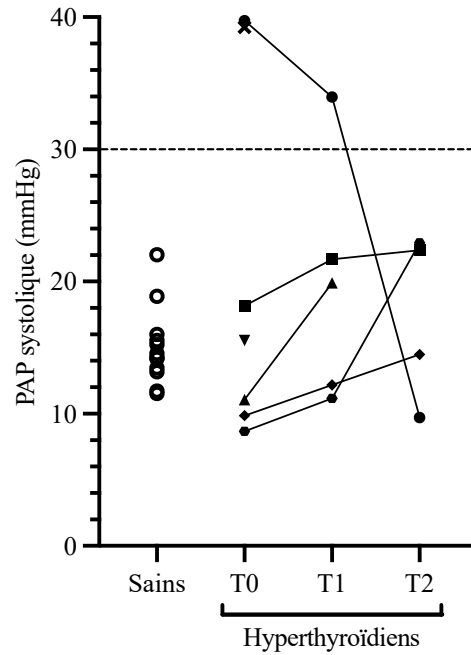


Figure 3.3. Estimation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique à partir de la vitesse maximale de la régurgitation tricuspide mesurée à l'échocardiographie des chats sains et hyperthyroïdiens au moment du diagnostic (T0), et à la suite de la normalisation des valeurs sériques de T4 (T1 et T2).

La ligne pointillée représente le seuil de référence (>30 mmHg) pour le diagnostic d'hypertension pulmonaire. Chaque symbole plein relié d'une ligne représente l'évolution de la PAP systolique d'un sujet du groupe hyperthyroïdien.

3.5 Discussion

Les objectifs de cette étude étaient de décrire les paramètres hémodynamiques pulmonaires chez une cohorte de chats hyperthyroïdiens, les comparer à un groupe de chats sains, et suivre l'évolution de ces paramètres après l'initiation d'un traitement visant à rétablir les valeurs sériques de T4. Des altérations hémodynamiques pulmonaires sont définitivement présentes chez les chats hyperthyroïdiens lorsque comparés au groupe sain, mais il n'est pas possible de déterminer si ces changements sont suggestifs de la présence d'hypertension pulmonaire chez ces individus. Le nombre limité de sujets recrutés ayant complété les trois évaluations échocardiographiques ne permet pas d'établir une corrélation significative lorsque les chats hyperthyroïdiens sont comparés à eux-mêmes aux différents stades de la maladie, soit au moment du diagnostic de l'hyperthyroïdie, puis à deux reprises suivant le retour à l'état euthyroïdien.

Parmi les paramètres mesurés au niveau du ventricule droit, une augmentation significative de la fraction de raccourcissement du ventricule droit (RVFS) secondaire à une diminution du diamètre en systole de ce dernier a été notée chez les chats hyperthyroïdiens en comparaison aux chats sains. La RVFS est un marqueur de la fonction systolique ventriculaire droite, dont la valeur de référence se situe entre 45 et 50% pour l'espèce féline (Côté, 2011; Visser et al., 2017). À T0 les chats hyperthyroïdiens avaient un intervalle de valeurs entre 38 et 65% (en moyenne 53,4%) avec seulement deux individus du groupe hyperthyroïdien ayant une RVFS <50% (soit 38% et 48%; Figure 3.2a). Cette moyenne tendait à diminuer avec le retour à l'état euthyroïdien, passant à 52,7% (T1) puis à 46,6% 6 mois plus tard (T2). Le groupe de chats sains avait une moyenne de 39,7%, avec un seul individu ayant une valeur >50%. Ces changements s'opposent à ce qui est observé chez les humains, chez qui l'hyperthyroïdie provoque d'abord une hypertrophie du myocarde, suivie par une dégradation progressive de la fonction contractile du ventricule droit et une dilatation de ce dernier, se traduisant plutôt par une diminution de la RVFS (Badano et al., 2009; Gazzana et al., 2018).

La fonction ventriculaire droite hyperdynamique observée chez les chats hyperthyroïdiens de notre étude serait compatible avec le développement d'une cardiomyopathie thyrotoxique, un phénomène fréquent et bien décrit dans la littérature. En effet, l'élévation du taux métabolique basal et donc la hausse de la demande énergétique ainsi que les effets directs des hormones thyroïdiennes sur le myocarde (voir section 1.4.5.5) mènent au recrutement exagéré du muscle cardiaque (Côté, 2011; Dahl et al., 2008; Kienle et al., 1994; Klein et Danzi, 2007). Les changements échocardiographiques observés chez ces individus sont rapportés comme réversibles 3 à 6 mois suite au retour à l'état euthyroïdien (Bond et al., 1988; Weichselbaum et al., 2005). Étant donné qu'il est

impossible de différencier une cardiomyopathie hypertrophique primaire d'une cardiomyopathie thyrotoxique, la présence d'un phénotype de cardiomyopathie hypertrophique à l'examen échocardiographique initial n'était pas un critère d'exclusion dans cette étude, et avait été noté chez 3/7 (43%) chats hyperthyroïdiens (T0). Ce pourcentage reflète bien la prévalence précédemment rapportée dans la littérature chez l'espèce féline (jusqu'à 45%) (Côté, 2011; Watson et al., 2018), malgré la taille réduite de l'échantillon dans la présente étude. Un mois suivant le retour à l'état euthyroïdien, 2/7 chats présentaient toujours les mêmes changements, puis 1/7 chat six mois plus tard. Chez ce dernier sujet, la persistance des changements échocardiographiques malgré la normalisation des valeurs sériques de T4 est en faveur d'une maladie primaire du myocarde et non reliée à son hyperthyroïdie, laquelle peut affecter 16% de la population féline (Paige et al., 2009). Toutefois, le traitement de l'hyperthyroïdie a permis la normalisation de l'hypertrophie chez 2/3 sujets. Les changements échocardiographiques observés au niveau du ventricule droit sont donc très probablement causés par les effets directs des hormones thyroïdiennes sur le cœur.

Concernant les paramètres échocardiographiques mesurés au niveau du tronc pulmonaire, les chats hyperthyroïdiens présentaient des altérations de leurs temps d'intervalle systoliques du flux pulmonaire lorsque comparés aux chats sains, soit une diminution du temps d'éjection (ET) sans changement au niveau du temps d'accélération (AT) du flux pulmonaire, résultant en une augmentation du ratio AT :ET. Ces résultats suggèrent que le temps total de l'éjection du volume sanguin passant du ventricule droit au tronc pulmonaire est raccourci. Chez les chiens et les humains hypertensifs pulmonaires, le ratio AT :ET est négativement corrélé avec l'augmentation de la PAP systolique, c'est-à-dire qu'il diminue lorsque la PAP systolique augmente (Boon, 2011; Granstam et al., 2013; Martin-Duran et al., 1986; Uehara, 1993). Chez ces espèces, ce phénomène est expliqué par la hausse de la résistance vasculaire pulmonaire et la diminution de la distensibilité du lit pulmonaire vasculaire, ce qui provoque une impédance ventriculaire droite élevée et donc une atteinte plus rapide de la vitesse pulmonaire maximale (Martin-Duran et al., 1986; Schober et Baade, 2006; Wang et al., 2018). D'ailleurs, un des signes échocardiographiques suggestifs d'hypertension pulmonaire chez le chien est la mesure d'un index de distensibilité de l'artère pulmonaire droite <30% (Reinero et al., 2020). Il serait intéressant d'évaluer ce paramètre chez l'espèce féline afin de déterminer la capacité d'adaptation du lit pulmonaire vasculaire chez les chats, ce qui n'a pas été réalisé dans la présente étude et n'est pas rapporté dans la littérature à la connaissance des auteurs.

De plus, les chats hyperthyroïdiens avaient une vitesse pulmonaire maximale (maxPV) significativement plus élevée en comparaison aux chats sains. En effet, la plupart des chats sains se situaient sous la valeur de référence (1 m/s) sauf trois individus dont les valeurs étaient entre 1 et

1,5 m/s (moyenne de 0,88 m/s), alors que 5/7 chats hyperthyroïdiens avaient une valeur >1 m/s, avec une moyenne de 1,22 m/s. Cependant, la maxPV est restée très variable à la suite du retour à l'état euthyroïdien, avec une moyenne de 1,14 m/s un mois suivant le retour à l'état euthyroïdien et de 1,32 m/s six mois plus tard. Cette élévation de la maxPV peut s'expliquer d'une part par l'élévation de la RVFS reflétant un cœur avec une meilleure contractilité qui pomperait le sang avec plus de puissance, permettant ainsi l'atteinte d'une vitesse maximale plus élevée. Nous avons également émis l'hypothèse d'une distensibilité accrue du tronc pulmonaire chez l'espèce féline permettant au flux sanguin d'atteindre une vitesse maximale plus élevée (et également de raccourcir le temps d'éjection du flux [ET]) en diminuant la résistance des parois de l'artère pulmonaire (Fourie et al., 1992). Pour illustrer ce phénomène d'adaptation, nous avons contemplé l'utilisation d'un modèle dans lequel le tronc pulmonaire est considéré comme un cylindre. À une extrémité de ce cylindre se retrouve le ventricule droit, qui pousse le sang durant la systole, et de l'autre côté sont les artères pulmonaires. Le sang qui passe à travers le tronc pulmonaire est gouverné par les lois de la mécanique des flots. Dans ce cylindre, le flot bouge à une certaine vitesse selon le gradient de pression (haute vers basse pression). Cette vitesse dépend de la longueur et du rayon de ce cylindre, ici le tronc pulmonaire, ainsi que du débit cardiaque. Considérant que la longueur du tronc pulmonaire est invariable, une distensibilité accrue du tronc pulmonaire, et donc un plus grand rayon, pourrait possiblement expliquer les altérations notées à l'échocardiographie chez les chats hyperthyroïdiens. Dans cette étude, aucune différence significative entre les groupes n'a été mise en évidence concernant les paramètres évaluant la taille du tronc pulmonaire (PTD, CSaPT et PTD/AoD). Chez le chien, un ratio PTD/AoD >1 est un signe échocardiographique suggestif d'hypertension pulmonaire (Reinero et al., 2020). Aucune valeur de référence n'est décrite dans la littérature chez le chat, mais les chats hyperthyroïdiens au moment de leur diagnostic avaient en moyenne un ratio TPD/AoD de 0,84, de 0,78 un mois suivant le retour à l'état euthyroïdien et de 0,74 après six mois, révélant des ratios <1 et une légère tendance à la baisse avec le traitement de l'hyperthyroïdie. Ces conclusions nécessiteraient des études supplémentaires afin de confirmer si les résultats non significatifs dans la présente étude sont le reflet d'une faible puissance statistique associée au petit nombre de sujets recrutés ou traduisent l'absence d'impact de l'hyperthyroïdie sur la taille et distensibilité du tronc pulmonaire.

En ce qui concerne les paramètres qui ne sont pas associés à un site anatomique particulier, les chats hyperthyroïdiens avaient une vitesse maximale de la régurgitation tricuspide (TRFV) plus élevée, découlant en une augmentation concomitante de la PAP systolique. De façon intéressante, une régurgitation tricuspide était présente chez 7/7 (100%) chats hyperthyroïdiens et 11/15 (73%) chats sains. Dans la littérature, une régurgitation tricuspide est mesurable chez 43 à 65% de la population

féline (Adin et McCloy, 2005; Vezzosi et Schober, 2019), ce qui représente un pourcentage qui se rapproche davantage de celui obtenu dans le groupe de chats sains que le groupe hyperthyroïdien. Cette différence pourrait s'expliquer par les changements occasionnés par les hormones thyroïdiennes sur la géométrie du ventricule droit, créant un étirement de la valve et donc une fuite tricuspидienne subséquente.

Sur la Figure 3.3, il est possible de constater que 2/7 individus hyperthyroïdiens avaient une PAP systolique >30mmHg, alors que le reste du groupe se situe dans un intervalle de valeurs similaire à celui des chats sains. En effet, la moyenne pour les chats sains est de 15,0 mmHg alors que celle des chats hyperthyroïdiens au moment de leur diagnostic est de 20,3 mmHg. Cette moyenne passe à 12,7 mmHg lorsque les deux individus avec une PAP systolique >30 mmHg sont retirés du calcul, indiquant la contribution importante de ces sujets dans la différence significative observée entre les groupes. Malheureusement, l'évolution de la PAP systolique dans le temps n'est disponible que pour 1/2 de ces sujets étant donné le décès de l'autre entre T0 et T1. Il est toutefois intéressant de constater que sa PAP systolique diminue considérablement à la suite du retour à l'état euthyroïdien, passant de 39,7 mmHg au moment du diagnostic à 33,9 mmHg un mois suivant le retour à l'état euthyroïdien, puis à 9,7 mmHg six mois plus tard. Pour les autres chats du groupe hyperthyroïdien, la PAP ne varie pas significativement à la suite du retour à l'état euthyroïdien. Il faut également considérer que la prévalence rapportée d'hypertension pulmonaire chez les humains hyperthyroïdiens n'est que de 35% dans certaines études (Marvisi et al., 2006), et qu'il est possible que seulement 2/7 (29%) des chats hyperthyroïdiens recrutés ne présentent cette comorbidité s'il y a une prévalence semblable chez le chat. Des études ultérieures évaluant un plus grand nombre de chats hyperthyroïdiens seraient nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

Chez l'humain, les changements cardiaques observés et l'élévation de la PAP systolique sont pour la majorité des cas réversibles avec le traitement de l'hyperthyroïdie. Cependant, certaines variables semblent influencer la vitesse de diminution de la PAP systolique, par exemple le choix du traitement anti-thyroïdien (Marvisi et al., 2006). Dans cette étude, le choix du traitement instauré pour rétablir l'état euthyroïdien était laissé à la discrétion des propriétaires des sujets suite à une discussion avec le vétérinaire référent. Un traitement avec une médication anti-thyroïdienne a été choisi pour 5/7 chats hyperthyroïdiens, alors que la diète restreinte en iode et l'iode radioactif ont été chacun privilégiés pour 1/7 sujet respectivement. Chez l'humain, il a été rapporté que le traitement avec un médicament anti-thyroïdien (méthimazole) occasionne une normalisation plus rapide de la PAP systolique (15 jours) que la thyroïdectomie partielle (Marvisi et al., 2006), probablement dû aux propriétés vasoactives du méthimazole sur le système vasculaire pulmonaire

(Suk et al., 2011). Chez le chat, la thyroïdectomie est rarement le traitement recommandé en premier étant donné ses risques de complications et de récurrence de l'hyperthyroïdie (Covey et al., 2019), et n'a été effectuée chez les sujets de cette étude. Certaines études réalisées sur des rats ont démontré que le méthimazole a des effets préventifs sur l'hypertension systémique secondaire à la régulation négative de l'ester méthylique de NG-nitro-L-arginine (L-NAME), un analogue de l'arginine occasionnant une inhibition de la synthèse d'oxyde nitrique (Vargas et al., 1996). Les résultats de notre étude ne permettent pas de confirmer un tel phénomène chez l'espèce féline, et cela nécessiterait une étude ultérieure pour être vérifié. Cependant, il est intéressant de constater que le chat ayant eu la diminution la plus significative de sa PAP systolique (39,7 à 9,7 mmHg; Figure 3.2) à la suite du retour à l'état euthyroïdien a été traité avec la diète restreinte en iode, une modalité de traitement qui n'est pas utilisée chez l'humain, et dont les effets sur la circulation pulmonaire ne sont pas connus. Ce résultat devrait cependant être confronté à d'avantage d'individus félins traités avec une diète restreinte en iode avant de pouvoir établir un lien de causalité valide.

Finalement, les chats hyperthyroïdiens avaient une hausse significative de leur fréquence cardiaque en comparaison aux chats sains, sans changement significatif de leur volume d'éjection systolique ou de leur débit cardiaque. Des battements cardiaques rapprochés ne permettant pas un temps d'éjection du flux sanguin aussi étendu que chez un chat sain pourraient contribuer à la diminution du ET observée dans le groupe hyperthyroïdien. L'élévation de la fréquence cardiaque est un symptôme bien décrit de l'hyperthyroïdie chez le chat (Carney et al., 2016). Les humains hyperthyroïdiens hypertensifs pulmonaires présentent également une tachycardie secondaire à la thyrotoxicose, mais celle-ci découle en une augmentation de leur débit cardiaque (Gazzana et al., 2018; Tudoran et al., 2018), ce qui n'a pas été noté chez les chats hyperthyroïdiens dans cette étude.

La présente étude possède plusieurs facteurs limitants. D'abord, la principale limite est le petit nombre de sujets recrutés, qui ne permet pas d'obtenir un pouvoir statistique suffisant. Selon les valeurs de PAP systolique obtenues avec le groupe de chats sains, il faudrait au moins 20 chats hyperthyroïdiens pour obtenir un pouvoir statistique de 80% lorsqu'une différence de 30% est présente entre les groupes. Une plus faible différence nécessiterait un échantillon encore plus important. D'ailleurs, la taille de l'échantillon augmente davantage lorsqu'on se base sur les données présentes dans la littérature chez les humains, qui rapportent en moyenne une différence de PAP systolique de 23% à la suite du retour à l'état euthyroïdien (Marvisi et al., 2006; Siu et al., 2007; Suk et al., 2011), ce qui nécessiterait 41 sujets pour obtenir le même pouvoir statistique (80%). Le recrutement de vingt chats hyperthyroïdiens non traités dans les délais établis pour la période de recrutement (deux ans) s'est avéré impossible. Deuxièmement, les délais occasionnés par le contexte

pandémique ont retardé les évaluations échocardiographiques de certains sujets, empêchant le respect de l'échéancier prédéfini (T0, T1 et T2) et retardant la collecte de données. En effet, l'évaluation de T2 chez 2/4 chats hyperthyroïdiens a été repoussée, ces derniers ayant eu leur échocardiographie 12 mois au lieu de six mois suivant T1. Il serait débatable de nommer cette évaluation T3, mais cette nouvelle catégorie diminuerait encore davantage le pouvoir statistique. et De plus, deux des six chats évalués à T1 n'ont pas encore complété leurs six mois à l'état euthyroïdien avant T2 à ce jour. Couplés au nombre limité de sujets recrutés, ces délais rendent l'interprétation des résultats difficile. Troisièmement, certaines circonstances particulières ont entraîné la prise de données échocardiographiques à T2 sur des sujets dont la T4 n'était pas entre 13 et 58 nmol/l, soit marginalement augmentée (66.3 nmol/l) ou diminuée (8.6 nmol/L). Les propriétaires des sujets concernés n'étant pas en mesure de se présenter à nouveau après un ajustement de la posologie, il a été décidé de prioriser le nombre de sujets disponible à T2 et d'inclure les données dans les résultats. Cependant, il n'est pas possible de déterminer si ces chats étaient réellement euthyroïdiens pendant 6 mois, ce qui pourrait influencer les résultats, surtout que ces deux chats représentent 50% de la population à l'étude à T2. Quatrièmement les chats hyperthyroïdiens étaient significativement plus âgés que les chats sains étant donné la difficulté de recruter des chats de >10 ans sans aucune comorbidité avec un budget limité. L'hyperthyroïdie est une maladie affectant les chats d'âge moyen à avancé, ce qui correspond à la tranche d'âge de la population à l'étude qui se situait entre 8 et 16 ans. Aucune donnée dans la littérature n'est disponible quant à l'influence de l'âge sur la circulation pulmonaire féline. Dans le groupe de chats sains, la TRFV n'était pas corrélée à l'âge des chats. Chez les humains, une augmentation de la PAP systolique et de la résistance vasculaire pulmonaire est rapportée chez les personnes âgées (section 2.5) (Cacciapuoti et al., 1993; Lam et al., 2009; Taylor et Johnson, 2010; Wolsk et al., 2019). Il n'est donc pas possible d'exclure que l'âge soit en partie responsable des changements observés chez les chats hyperthyroïdiens dans cette étude. Cinquièmement, l'échocardiographie en elle-même est une limite puisqu'elle ne procure qu'une estimation indirecte de la PAP systolique à l'aide de la régurgitation tricuspide. Une mesure précise et directe nécessite la cathétérisation du cœur droit (section 1.5.5.1) (Uehara, 1993), une procédure invasive et non réalisable dans le cadre de cette étude. Finalement, la personne réalisant les mesures échocardiographiques connaissait l'objectif de l'étude ainsi que le statut de santé des animaux évalués (biais d'information).

3.6 Conclusion

La principale conclusion de cette étude est que les chats hyperthyroïdiens présentent un AT :ET du flux pulmonaire augmenté coïncidant avec une augmentation de leur PAP systolique. Il n'est pas possible de déterminer si certains chats développent une hypertension pulmonaire secondaire à leur hyperthyroïdie comme les humains, mais les chats hyperthyroïdiens présentent définitivement des altérations de leurs paramètres hémodynamiques pulmonaires. L'évolution de la PAP systolique chez les chats hyperthyroïdiens de cette étude peut être scindée en deux groupes; soit une PAP systolique restant plutôt stable dans les valeurs normales ou une PAP systolique présentant une diminution importante de sa valeur à la suite du retour à l'état euthyroïdien. Une hétérogénéité de la réponse aux effets des hormones thyroïdiennes dans la population féline occasionnant un plus large spectre de présentation est à considérer. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la probabilité d'hypertension pulmonaire chez le chat basée sur les lésions échocardiographiques et les signes cliniques tel qu'il a été décrit dans le consensus de l'ACVIM chez le chien, afin de faciliter son diagnostic chez le chat.

3.7 Références

- Adin, D. B., & McCloy, K. (2005). Physiologic valve regurgitation in normal cats. *Journal of veterinary cardiology*, 7(1), 9-13.
- Badano, L. P., Gingham, C., Easaw, J., Muraru, D., Grillo, M. T., Lancellotti, P., . . . De Vita, S. (2009). Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *European Journal of Echocardiography*, 11(1), 27-37.
- Bond, B. R., Fox, P. R., Peterson, M. E., & Skavaril, R. V. (1988). Echocardiographic findings in 103 cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc*, 192(11), 1546-1549.
- Boon, J. A. (2011). *Veterinary echocardiography* (2nd ed.. ed.). Ames, Iowa: Ames, Iowa : Wiley-Blackwell.
- Cacciapuoti, F., D'Avino, M., Lama, D., Bianchi, U., Perrone, N., & Gentile, S. (1993). Hemodynamic changes in pulmonary circulation induced by effort in the elderly. *The American journal of cardiology*, 71(16), 1481-1484.
- Carney, H. C., Ward, C. R., Bailey, S. J., Bruyette, D., Dennis, S., Ferguson, D., . . . Rucinsky, A. R. (2016). 2016 AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. *J Feline Med Surg*, 18(5), 400-416.
- Côté, É. (2011). *Feline cardiology*. Chichester, West Sussex Angleterre: Chichester, West Sussex [Angleterre] : Wiley-Blackwell.
- Covey, H. L., Chang, Y. M., Elliott, J., & Syme, H. M. (2019). Changes in thyroid and renal function after bilateral thyroidectomy in cats. *J Vet Intern Med*, 33(2), 508-515.
- Dahl, P., Danzi, S., & Klein, I. (2008). Thyrotoxic cardiac disease. *Current heart failure reports*, 5(3), 170-176.
- Danzi, S., & Klein, I. (2003). Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Current hypertension reports*, 5(6), 513-520.
- Fourie, P. R., Coetzee, A. R., & Bolliger, C. T. (1992). Pulmonary artery compliance: its role in right ventricular-arterial coupling. *Cardiovascular research*, 26(9), 839-844.
- Gazzana, M. L., Souza, J. J., Okoshi, M. P., & Okoshi, K. (2018). Prospective Echocardiographic Evaluation of Right Ventricle and Pulmonary Arterial Pressure in Hyperthyroid Patients. *Heart Lung Circ*.
- Gentile-Solomon, J., & Abbott, J. (2016). Conventional echocardiographic assessment of the canine right heart: reference intervals and repeatability. *Journal of veterinary cardiology*, 18(3), 234-247.
- Granstam, S.-O., Björklund, E., Wikström, G., & Roos, M. W. (2013). Use of echocardiographic pulmonary acceleration time and estimated vascular resistance for the evaluation of possible pulmonary hypertension. *Cardiovascular ultrasound*, 11(1), 7.
- Harvey, A. (2014). Management of feline hyperthyroidism. ANZCVS Science Week. Gold Coast, Australia : Australian and New Zealand College of Veterinary Scientists, 1-5.
- Jaffey, J. A., Williams, K. J., Masseur, I., Krueger, M., & Reinero, C. (2017). Vasoproliferative process resembling pulmonary capillary hemangiomatosis in a cat. *BMC Vet Res*, 13(1), 72.
- Kienle, R. D., Bruyette, D., & Pion, P. D. (1994). Effects of Thyroid Hormone and Thyroid Dysfunction on the Cardiovascular System. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 24(3), 495-507.
- Kittleson, M. D., & Kienle, R. D. (1998). *Small animal cardiovascular medicine*: Mosby.
- Klein, I., & Danzi, S. (2007). Thyroid disease and the heart. *Circulation*, 116(15), 1725-1735.
- Lam, C. S., Borlaug, B. A., Kane, G. C., Enders, F. T., Rodeheffer, R. J., & Redfield, M. M. (2009). Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation*, 119(20), 2663.
- Marrakchi, S., Kanoun, F., Idriss, S., Kammoun, I., & Kachboura, S. (2015). Arrhythmia and thyroid dysfunction. *Herz*, 40(2), 101-109.
- Martin-Duran, R., Larman, M., Trugeda, A., De Prada, J. A. V., Ruano, J., Torres, A., . . . Nistal, F. (1986). Comparison of Doppler-determined elevated pulmonary arterial pressure with pressure measured at cardiac catheterization. *The American journal of cardiology*, 57(10), 859-863.
- Marvisi, M., Zambrelli, P., Brianti, M., Civardi, G., Lampugnani, R., & Delsignore, R. (2006). Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med*, 17(4), 267-271.
- Paige, C. F., Abbott, J. A., Elvinger, F., & Pyle, R. L. (2009). Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats. *J Am Vet Med Assoc*, 234(11), 1398-1403.
- Peterson, M. (2012). Hyperthyroidism in cats: what's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? *J Feline Med Surg*, 14(11), 804-818.
- Peterson, M. E. (2006). Radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(1), 34-39.

- Reinero, C., Visser, L. C., Kellihan, H. B., Masseau, I., Rozanski, E., Clercx, C., . . . Scansen, B. A. (2020). ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.
- Schober, K. E., & Baade, H. (2006). Doppler echocardiographic prediction of pulmonary hypertension in West Highland white terriers with chronic pulmonary disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 912-920.
- Scicchitano, P., Dentamaro, I., Tunzi, F., Ricci, G., Carbonara, S., Devito, F., . . . Ciccone, M. M. (2016). Pulmonary hypertension in thyroid diseases. *Endocrine*, 54(3), 578-587.
- Serres, F., Chetboul, V., Gouni, V., Tissier, R., Sampedrano, C. C., & Pouchelon, J. L. (2007). Diagnostic value of echo-Doppler and tissue Doppler imaging in dogs with pulmonary arterial hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1280-1289.
- Siu, C. W., Zhang, X. H., Yung, C., Kung, A. W., Lau, C. P., & Tse, H. F. (2007). Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: a prospective echocardiographic study. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(5), 1736-1742.
- Suk, J. H., Cho, K. I., Lee, S. H., Lee, H. G., Kim, S. M., Kim, T. I., . . . Shong, Y. K. (2011). Prevalence of echocardiographic criteria for the diagnosis of pulmonary hypertension in patients with Graves' disease: before and after antithyroid treatment. *J Endocrinol Invest*, 34(8), e229-234.
- Taylor, B. J., & Johnson, B. D. (2010). The pulmonary circulation and exercise responses in the elderly. Paper presented at the Seminars in respiratory and critical care medicine.
- Trepanier, L. A. (2007). Pharmacologic management of feline hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 775-788.
- Tudoran, C., Tudoran, M., Vlad, M., Balas, M., Pop, G. N., & Parv, F. (2018). Echocardiographic evolution of pulmonary hypertension in female patients with hyperthyroidism. *Anatol J Cardiol*, 20(3), 174-181.
- Uehara, Y. (1993). An attempt to estimate the pulmonary artery pressure in dogs by means of pulsed Doppler echocardiography. *日本獣医学雑誌*, 55(2), 307-312.
- van der Kooij, M., Bečvářová, I., Meyer, H. P., Teske, E., & Kooistra, H. S. (2014). Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. *J Feline Med Surg*, 16(6), 491-498.
- Vargas, F., Fernandez-Rivas, A., & Osuna, A. (1996). Effects of methimazole in the early and established phases of NG-nitro-L-arginine methyl ester hypertension. *European Journal of Endocrinology*, 135(4), 506-513.
- Vezzosi, T., Domenech, O., Costa, G., Marchesotti, F., Venco, L., Zini, E., . . . Tognetti, R. (2018). Echocardiographic evaluation of the right ventricular dimension and systolic function in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(5), 1541-1548.
- Vezzosi, T., & Schober, K. (2019). Doppler-derived echocardiographic evidence of pulmonary hypertension in cats with left-sided congestive heart failure. *Journal of veterinary cardiology*, 23, 58-68.
- Visser, L. C., Im, M., Johnson, L. R., & Stern, J. A. (2016). Diagnostic value of right pulmonary artery distensibility index in dogs with pulmonary hypertension: comparison with Doppler echocardiographic estimates of pulmonary arterial pressure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), 543-552.
- Visser, L. C., Sloan, C., & Stern, J. A. (2017). Echocardiographic assessment of right ventricular size and function in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(3), 668-677.
- Volckaert, V., Vandermeulen, E., Daminet, S., Saunders, J. H., & Peremans, K. (2016). Hyperthyroidism in cats Part I: anatomy, physiology, pathophysiology, diagnosis and imaging. *Vlaams diergeneeskundig tijdschrift*, 85(5), 255-264.
- Wang, Y.-C., Huang, C.-H., & Tu, Y.-K. (2018). Pulmonary hypertension and pulmonary artery acceleration time: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 31(2), 201-210. e203.
- Watson, N., Murray, J. K., Fonfara, S., & Hibbert, A. (2018). Clinicopathological features and comorbidities of cats with mild, moderate or severe hyperthyroidism: a radioiodine referral population. *J Feline Med Surg*, 20(12), 1130-1137.
- Weichselbaum, R. C., Feeney, D. A., & Jessen, C. R. (2005). Relationship between selected echocardiographic variables before and after radioiodine treatment in 91 hyperthyroid cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 46(6), 506-513.
- Wolsk, E., Bakkestrøm, R., Kristensen, C. B., Myhr, K. A., Thomsen, J. H., Balling, L., . . . Gustafsson, F. (2019). Right ventricular and pulmonary vascular function are influenced by age and volume expansion in healthy humans. *Journal of cardiac failure*, 25(1), 51-59.

Zuhur, S. S., Baykiz, D., Kara, S. P., Sahin, E., Kuzu, I., & Elbuken, G. (2017). Relationship Among Pulmonary Hypertension, Autoimmunity, Thyroid Hormones and Dyspnea in Patients With Hyperthyroidism. *Am J Med Sci*, 353(4), 374-380.

Chapitre 4 : Discussion générale

Dans cette étude, nous avons évalué les effets des hormones thyroïdiennes sur la circulation pulmonaire féline de façon indirecte en déterminant si les chats hyperthyroïdiens manifestent des altérations de leurs paramètres hémodynamiques artériels pulmonaires à l'échocardiographie compatibles avec de l'hypertension pulmonaire et en suivant leur évolution dans le temps à la suite du retour à l'état euthyroïdien, celui-ci étant induit par un traitement curatif ou préventif. Les conclusions principales de l'ensemble de cette recherche sont que les chats hyperthyroïdiens présentent des altérations de leurs paramètres hémodynamiques artériels pulmonaires qui sont pour la plupart répétables (ie, qui ont été reproduites dans deux études indépendantes), et qui ne concordent pas avec les changements rapportés dans la littérature chez les autres espèces à la suite de l'hyperthyroïdie (chez l'humain) ou l'hypertension pulmonaire (chez l'humain et le chien). Ceci suggère la présence de différences dans la réponse métabolique des chats à l'hyperthyroïdie. Il n'est pas possible de déterminer avec les résultats de cette étude si une proportion des chats hyperthyroïdiens développent de l'hypertension pulmonaire, d'une part à cause de l'incapacité à mesurer certains paramètres dont la vitesse de la régurgitation tricuspide chez un nombre élevé de sujets et d'autre part parce que le diagnostic échocardiographique de la condition chez l'espèce féline reste controversé et très peu décrit dans la littérature.

Tel que mentionné dans la revue de littérature, la méthode diagnostique la plus précise afin d'évaluer l'hypertension pulmonaire est la cathétérisation du cœur droit (Fleming, 2006; Johnson, 1999). Étant invasive et requérant une anesthésie générale chez les animaux de compagnie, l'échocardiographie est l'outil diagnostique alternatif préconisé pour la condition en médecine vétérinaire. Jusqu'à tout récemment, l'hypertension pulmonaire chez les animaux de compagnie était diagnostiquée et classifiée avec l'estimation de la PAP systolique à partir de la vitesse de la régurgitation tricuspide mesurée à l'échocardiographie (légère [30-50 mmHg], modérée [51-75 mmHg] ou sévère [>75 mmHg]) (Serres et al., 2007). Selon le consensus sur le diagnostic de l'hypertension pulmonaire récemment publié chez le chien, cette méthode arbitraire ne considère pas la présentation clinique de l'animal, et pourrait possiblement mener à des erreurs diagnostiques. Des études réalisées chez les espèces canines et humaines confirment toutefois que les valeurs de PAP systolique mesurées par cathétérisation du cœur droit sont corrélées à celles estimées à l'échocardiographie (Boon, 2011; Chan et al., 1987; Martin-Duran et al., 1986; Uehara, 1993), ce qui justifie leur utilisation pour appuyer le diagnostic d'hypertension pulmonaire. Aucune étude similaire ne confirme ce phénomène chez le chat et aucun consensus n'est disponible pour le diagnostic de

l'hypertension pulmonaire chez l'espèce féline. En dépit de cette limite, nous avons utilisé l'échocardiographie et les critères préétablis et suggestifs d'hypertension pulmonaire chez le chien pour dresser un portrait global de la circulation pulmonaire chez des chats hyperthyroïdiens et ainsi déterminer au mieux de notre capacité, la probabilité de la présence d'hypertension pulmonaire (Reinero et al., 2020).

Dans ce mémoire, nous avons mis en évidence la présence de différences importantes quant à la réponse des chats hyperthyroïdiens aux changements hémodynamiques occasionnés par l'hyperthyroïdie par rapport aux humains. La discussion générale de ce mémoire permettra d'abord de mettre en relation les deux volets du projet en comparant les résultats obtenus dans chacun d'eux selon les sites anatomiques décrits dans le consensus sur l'hypertension pulmonaire chez le chien. Cet ordre de présentation a été choisi dans l'optique de créer une uniformité dans la littérature quant au diagnostic de l'hypertension pulmonaire chez les animaux de compagnie, et d'amorcer l'établissement de critères échocardiographiques avec une base similaire pour le diagnostic de la condition chez l'espèce féline. Ensuite, certains points présentés dans les chapitres 2 et 3 seront approfondis puis les défis ainsi que des pistes de solution visant l'amélioration du protocole de recherche présenté dans ce mémoire seront abordés.

4.1 Mise en perspective des résultats rétrospectifs et prospectifs

4.1.1 Paramètres reliés au ventricule droit

Dans les deux études, une augmentation de la fraction de raccourcissement du ventricule droit, marqueur de la fonction systolique, a été mise en évidence lors de la comparaison entre les groupes sain et hyperthyroïdien. Cette élévation est, dans les deux cas, secondaire à une diminution du diamètre du ventricule droit en systole, révélant un cœur qui se contracte davantage à chaque battement. Cette hyperdynamie ventriculaire droite serait le reflet de la maladie cardiaque thyrotoxique qui se développe à la suite du recrutement exagéré du muscle cardiaque, tel qu'expliqué dans les sections 2.5 et 3.5. En regroupant les chats hyperthyroïdiens de chacune des études, 20/33 (61%) d'entre eux présentaient un phénotype de cardiomyopathie hypertrophique (ie, un septum interventriculaire et/ou une paroi libre du ventricule gauche >6 mm), ce qui correspond à un pourcentage plus élevé que rapporté dans la littérature, soit jusqu'à 45% des chats hyperthyroïdiens (Côté, 2011; Watson et al., 2018). De plus, les chat ayant les fractions de raccourcissement les plus

élevées correspondaient à ceux avec une hypertrophie ventriculaire, et donc présentant un phénotype de cardiomyopathie thyrotoxique.

Il est intéressant de constater que les valeurs obtenues pour la RVFS dans les deux études présentent une variabilité inter-individuelle importante dans chacun des groupes, autant pour les chats hyperthyroïdiens que pour les chats sains. En effet, la plupart des chats sains (12/15) et quelques chats hyperthyroïdiens (8/33) avaient une fraction de raccourcissement <45% (minimum de 30%), ce qui soulève des interrogations quant à la validité ou répétabilité de l'intervalle de référence suggéré dans la littérature, soit entre 45 et 50% (Allen, 1982; Chetboul et al., 2003; Côté, 2011; Jacobs et Knight, 1985; Koffas et al., 2006; Moise et al., 1986; Visser et al., 2017). Cet intervalle proposé est dérivé des données disponibles dans la littérature chez le chat concernant la fraction de raccourcissement du ventricule gauche, car très peu d'études sont disponibles sur la fonction ventriculaire droite spécifiquement (Côté, 2011).

Dans ces études réalisées sur des chats sains, les populations demeurent similaires au groupe de chats sains de la présente étude pour l'âge, le sexe et la race des individus. La méthode de mesure est également comparable à celle utilisée pour la mesure de la fraction de raccourcissement des ventricules. Aucune sédation n'a été utilisée pour la plupart, sauf pour deux études datant des années 1980, évaluant les chats sous anesthésie avec de la kétamine et de l'acépromazine (Moise et al.) ou du pentobarbital (Allen et al.) (Allen, 1982; Moise et al., 1986). Allen et al. rapportent d'ailleurs une RVFS inférieure aux autres études dans la littérature avec une moyenne de $34 \pm 2 \%$, mais attribuent cette différence à l'effet dépressur du pentobarbital sur la contractilité cardiaque (Allen, 1982).

Comme mentionné, les études s'intéressant spécifiquement à la fonction ventriculaire droite chez les chats sont peu nombreuses. Cette dernière a été évaluée le plus récemment par Visser et al. sur des chats avec une cardiomyopathie hypertrophique. Une moyenne de $50,0 \pm 8,8 \%$ pour la RVFS avait été mesurée dans un groupe de chats sains comportant 26 individus (avec une population similaire au groupe de chats sains dans cette étude; soit des chats entre 3 et 10 ans, 46% de mâles et 12% de races pures) et les auteurs avaient souligné que la RVFS n'est pas le paramètre le plus fiable pour évaluer la dysfonction systolique ventriculaire droite en comparaison aux autres paramètres évalués dans leur étude étant donné sa variabilité de mesure clinique importante (intra [18,2%] et inter observateur [13,8%]) (Visser et al., 2017). Les études moins récentes rapportent également un coefficient de variation intra observateur similaire à plus élevé lors de la mesure de la fraction de raccourcissement des ventricules, soit de 19% (Moise et al.), 25% (Jacobs et al.) et de 30 à 40% (Chetboul et al.) (Chetboul et al., 2003; Jacobs et Knight, 1985; Moise et al., 1986).

Les différences entre nos résultats et les études disponibles dans la littérature, ainsi que celles présentes entre ces études mènent à s'interroger sur la présence d'une importante variation au sein même de la population féline. Il est aussi possible que la fraction de raccourcissement des ventricules ne soit pas le paramètre idéal dans l'évaluation de la fonction ventriculaire étant donné sa variabilité de mesure, c'est-à-dire que sa répétabilité est limitée sur un même individu, comme le démontrent les coefficients de variations élevés de certaines études. Des études prospectives avec un plus large échantillon sont nécessaires afin d'établir un intervalle de référence fiable chez l'espèce féline pour ce paramètre échocardiographique ou d'établir un consensus sur le paramètre le plus fiable, avec le moins de variabilité, pour l'évaluation de la fonction ventriculaire droite.

4.1.2 Paramètres reliés au tronc pulmonaire

Parmi les paramètres caractérisant le flux pulmonaire (Figure 2.1), les temps d'intervalle systoliques du flux pulmonaire ont été mesurés. Ceux-ci n'ont pas été l'objet de publication en lien avec le diagnostic d'hypertension pulmonaire jusqu'à maintenant chez l'espèce féline. D'abord, la mesure du temps d'accélération (AT) du flux pulmonaire décrit le temps nécessaire pour l'atteinte de la vitesse pulmonaire maximale, cette dernière étant définie par le point le plus élevé de la courbe du flux pulmonaire. Ensuite, le temps d'éjection (ET) est synonyme du temps total de l'éjection du volume sanguin dans le ventricule droit. Le ratio de ces deux paramètres (AT :ET) est interprété comme la fraction de temps pour atteindre la vitesse pulmonaire maximale (Boon, 2011; Schober et Baade, 2006; Serres et al., 2007; Visser et al., 2017). Chez les humains et les chiens hypertensifs pulmonaires, une diminution du AT entraînant conséquemment une diminution du ratio AT :ET est rapportée. Ces changements sont expliqués par les auteurs par une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire et une diminution de la distensibilité du lit pulmonaire vasculaire, provoquant une élévation de l'impédance ventriculaire droite et donc une atteinte plus rapide de la vitesse pulmonaire maximale (Martin-Duran et al., 1986; Schober et Baade, 2006; Wang et al., 2018).

Dans les deux volets de ce projet chez les chats hyperthyroïdiens, une vitesse maximale plus rapide et une élévation du ratio du temps d'accélération sur le temps d'éjection du flux pulmonaire ont été notées. L'augmentation du ratio AT :ET était cependant secondaire à une élévation significative du AT dans le volet rétrospectif, alors que dans le volet prospectif, elle découlait plutôt d'une diminution du ET. Ces résultats suggèrent que le ratio AT :ET serait un meilleur indicatif des changements hémodynamiques artériels pulmonaires et donc un meilleur prédicteur d'hypertension pulmonaire chez le chat. Cette hypothèse demeure à valider avec de futures études.

Il est intéressant de constater que dans le groupe hyperthyroïdien du volet prospectif au temps T0, la moyenne du AT est de 54,7 ms, presque équivalente à celle du groupe sain à 54,9 ms, alors que dans le groupe hyperthyroïdien du volet rétrospectif, la moyenne du AT est de 68,7 ms, et donc significativement augmentée. Pour le ET, la moyenne du groupe hyperthyroïdien du volet prospectif est de 119,8 ms versus 142,8 ms dans le volet rétrospectif et 151,5 ms pour le groupe de chats sains, ce qui révèle une tendance à une diminution du ET chez les chats hyperthyroïdiens. Il est possible qu'une certaine linéarité survienne dans les changements observés au niveau du flux pulmonaire avec d'abord une diminution du ET suivie par une augmentation du AT, ou encore que la réponse des chats soit très hétérogène et que les changements varient d'un individu à l'autre. Toutefois, malgré ces différences, le résultat final reste le même avec une augmentation significative du ratio AT :ET chez les chats hyperthyroïdiens, ce qui pourrait signifier une fiabilité plus grande et une meilleure stabilité du ratio entre les chats que le AT ou le ET individuellement.

De plus, il a été rapporté que le ET est un paramètre influencé par plusieurs facteurs et donc un faible prédicteur d'hypertension pulmonaire chez le chien et l'humain. La fréquence cardiaque a été identifiée comme étant l'un de ces facteurs (Chan et al., 1987; Schober et Baade, 2006). Dans le groupe hyperthyroïdien du volet prospectif, cette dernière était significativement augmentée par rapport aux chats sains, à l'opposé du volet rétrospectif. L'influence de la fréquence cardiaque sur le temps d'éjection du flux pulmonaire est un phénomène à considérer, puisque les individus avec un ET particulièrement bas avaient une fréquence cardiaque très élevée. Plus de sujets seraient nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

4.1.3 Régurgitation tricuspide et pression artérielle pulmonaire systolique

Dans le volet rétrospectif, seulement 4/26 chats hyperthyroïdiens avaient une régurgitation tricuspide mesurée versus 7/7 chats hyperthyroïdiens dans le volet prospectif. Bien que le nombre restreint de chats dans le volet prospectif nous empêche de tirer des conclusions trop hâtives, nous pensons qu'une évaluation spécifique et prospective du cœur droit est importante lors de la détermination de la probabilité d'hypertension pulmonaire. En effet, plusieurs facteurs peuvent contribuer à rendre un examen échocardiographique sous-optimal. Un bon alignement de la sonde parallèle au flux tricuspide est primordial pour éviter une sous-estimation, pouvant aller jusqu'à 20 mmHg sous la valeur réelle selon certaines études (Boon, 2011; Côté, 2011; Johnson et al., 1999). C'est pourquoi des vues échocardiographiques choisies prospectivement selon le patient sont idéales pour

la mesure de ce paramètre, et qu'une étude de type rétrospective est une limite importante dans l'évaluation échocardiographique d'hypertension pulmonaire.

En combinant les chats hyperthyroïdiens des deux volets chez qui une régurgitation tricuspide était mesurable, 3/11 ont une PAP systolique >30mmHg, ce qui correspondrait à une prévalence d'hypertension pulmonaire (si cette dernière est seulement définie par la PAP systolique) de 27% dans l'échantillon étudié. De plus, 4/11 chats hyperthyroïdiens (36%) ont une PAP systolique plus élevée que la valeur la plus haute dans le groupe de chats sains soit une PAP systolique >22 mmHg. Chez l'humain, la prévalence varie selon les études entre 35 et 65% (Gazzana et al., 2018; Marvisi et al., 2006; Siu et al., 2007; Suk et al., 2011). Dans l'éventualité selon laquelle une proportion des chats hyperthyroïdiens développe bel et bien une hypertension pulmonaire, la prévalence semble se rapprocher entre les deux espèces. Des études ultérieures avec plus de sujets sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Dans l'étude rétrospective, il avait été observé qu'avec l'élévation des taux sériques de T4, la PAP systolique des quatre individus chez qui la valeur de cette dernière était disponible tendait à augmenter (Figure 2.4). Lorsque ces résultats sont combinés aux données de l'étude prospective, aucune tendance ne semble lier les deux variables (Figure 4.1). Il serait intéressant d'évaluer une possible corrélation en considérant seulement les chats hyperthyroïdiens avec une PAP systolique élevée étant donné qu'il est possible que les individus avec une PAP systolique normale présentent une plus grande variation individuelle et cela pourrait dissimuler un possible lien. Pour se faire, un plus grand nombre de sujets hyperthyroïdiens avec une PAP systolique augmentée serait nécessaire.

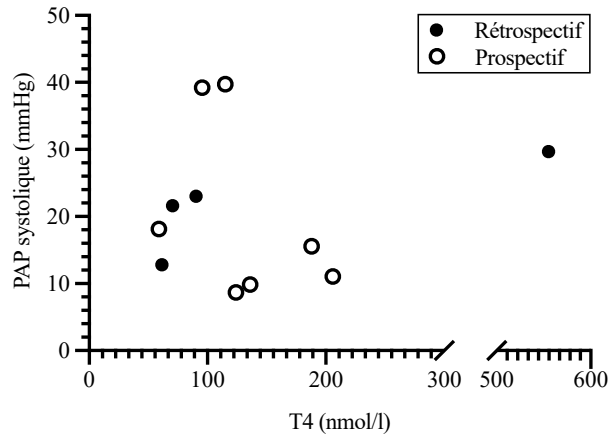


Figure 4.1. Estimation de la PAP systolique à partir de la vitesse maximale de la régurgitation tricuspide mesurée à l'échocardiographie en fonction des taux sériques d'hormones thyroïdiennes. La PAP systolique a été mesurée chez 4/26 chats hyperthyroïdiens dans le volet rétrospectif et 7/7 chats hyperthyroïdiens dans le volet prospectif. PAP, pression artérielle pulmonaire; T4, concentration sérique de T4.

4.1.4 Autres paramètres évalués

Parmi les paramètres évalués qui ne sont pas spécifiques à une région anatomique, certaines différences ont été observées entre le volet rétrospectif et prospectif chez les chats hyperthyroïdiens. Dans la partie rétrospective, une élévation du volume d'éjection systolique menant à une augmentation du débit cardiaque a été mise en évidence, alors qu'une tachycardie isolée a été notée dans le groupe hyperthyroïdien de la partie prospective. Ces résultats soutiennent l'hypothèse que la tachycardie n'est pas la cause de l'augmentation du débit cardiaque, contrairement à ce qui a été rapporté chez les humains hyperthyroïdiens (Gazzana et al., 2018; Tudoran et al., 2018). Les deux phénomènes isolés découleraient donc des effets directs des hormones thyroïdiennes, l'un sur le cœur (Figure 1.9) et l'autre sur le volume sanguin (section 1.4.5.3).

4.1.5 Amélioration de certaines limites de l'étude rétrospective

Les limites des deux volets de cette étude se rejoignent en certains points (sections 2.5 et 3.5), mais le design du volet prospectif permet d'en éliminer certaines. En effet, le caractère prospectif du deuxième volet de l'étude a permis d'effectuer une évaluation complète des paramètres hémodynamiques pulmonaires reliés au cœur droit en favorisant un bon alignement de la sonde et des vues échocardiographiques idéales pour la prise de mesures. Plusieurs tests diagnostiques visant l'exclusion de comorbidités pouvant causer de l'hypertension pulmonaire ont également été réalisés sur tous les chats du groupe hyperthyroïdien du volet prospectif (section 3.3.1), contrairement à ceux du volet rétrospectif.

4.2 Influence de la sévérité et de la chronicité de l'hyperthyroïdie dans le temps

Chez les humains hyperthyroïdiens, la sévérité et la chronicité de l'hyperthyroïdie sont deux facteurs de risques reconnus dans le développement d'hypertension pulmonaire. Les taux sériques de T4 sont significativement différents lorsque les patients hyperthyroïdiens sont classés selon la sévérité de leur hypertension pulmonaire (PAP systolique <35 mmHg, 35 à 45 mmHg, 45 à 60 mmHg, >60 mmHg) (Song et al., 2021). De plus, la prévalence d'hypertension pulmonaire est plus élevée chez les patients avec une hyperthyroïdie récurrente (Tudoran et al., 2018). Une corrélation positive est mise en évidence par plusieurs études entre l'augmentation de la PAP systolique, les taux sériques de T4 et la durée de la maladie (Gazzana et al., 2018; Marvisi et al., 2006; Siu et al., 2007; Tudoran et al., 2018).

Dans cette étude, les chats sévèrement hyperthyroïdiens ne présentaient pas nécessairement des altérations plus prononcées que les chats avec des valeurs de T4 se rapprochant de 58 nmol/l (limite haute). De plus, aucune donnée n'a été collectée concernant la durée des signes cliniques à la maison (si présents) avant le diagnostic officiel d'hyperthyroïdie, rendant l'évaluation de la chronicité de la maladie difficile. Pour les deux individus dont la normalisation des taux sériques de T4 a été plus longue (soit 3 mois et 1 an) et donc une hyperthyroïdie plus chronique et récurrente, aucune différence avec les autres sujets de l'étude n'a été notée pour aucun paramètre échocardiographique.

Considérant que les modalités de traitement disponibles en médecine vétérinaire permettent la normalisation des taux sériques d'hormones thyroïdiennes en 2 à 4 semaines (Trepanier, 2007; Vanderkooij et al., 2014), un délai de un mois a été choisi entre le moment de l'instauration d'un traitement et la deuxième évaluation échocardiographique (T1). Dans les études suivant l'évolution des paramètres échocardiographiques chez les humains hyperthyroïdiens, il est rapporté que la normalisation de ceux-ci survient entre 3 et 6 mois suivant le retour à l'état euthyroïdien, pouvant aller jusqu'à un an dans les cas d'hyperthyroïdie récurrente (Gazzana et al., 2018; Marvisi et al., 2006; Suk et al., 2011; Tudoran et al., 2018). C'est pourquoi un délai de six mois suivant la normalisation des taux sériques d'hormones thyroïdiennes a été établi pour la dernière prise de mesures à l'échocardiographie (T2).

4.3 Signes cliniques respiratoires chez les chats hyperthyroïdiens

Dans les deux volets de l'étude, plusieurs trouvailles cliniques suggestives d'hypertension pulmonaire (Tableau 1.1) ont été notées chez les chats hyperthyroïdiens. Quatre sur sept chats dans le volet prospectif et 8/26 chats dans le volet rétrospectif présentaient des signes respiratoires, pour un total de 12/33 chats hyperthyroïdiens (36%). En se fiant à la classification retrouvée dans le Tableau 1.1, 4/12 de ces sujets présentaient des signes fortement suggestifs d'hypertension pulmonaire alors que les 8/12 restants présentaient plutôt des signes possiblement suggestifs. Dans la littérature, certains signes respiratoires sont associés à l'hyperthyroïdie féline, notamment une difficulté respiratoire, de la polypnée, un halètement, des bruits bronchovésiculaires augmentés ainsi que des signes d'insuffisance cardiaque congestive tels que des sifflements inspiratoires, des sons expiratoires accrus et une intolérance à l'exercice (Carney et al., 2016; Peterson et Turrel, 1984). Chez l'humain, Zuhur et al. suggèrent qu'une difficulté respiratoire légère à modérée observée chez une petite proportion de leurs patients hyperthyroïdiens serait probablement un signe clinique relié à une hypertension pulmonaire sous-jacente, mais qu'une difficulté respiratoire sévère nécessiterait des investigations supplémentaires pour une pathologie pulmonaire ou cardiovasculaire concomitante (Zuhur et al., 2017). Inversement, Marvisi et al. démontrent que la difficulté respiratoire n'est pas différente entre les groupes hyperthyroïdiens avec et sans hypertension pulmonaire et est corrélée avec la chronicité de la condition (Gazzana et al., 2018). Dans certaines études, les signes respiratoires ont plutôt été associés à une insuffisance cardiaque droite secondaire (difficulté respiratoire à l'exercice, œdème et augmentation de la pression jugulaire veineuse) et ne sont donc pas développés par tous les patients hypertensifs pulmonaires (Mulatu, 2019). Des études supplémentaires sont nécessaires chez les chats hyperthyroïdiens afin de clarifier s'il est possible de distinguer les signes cliniques directement liés aux effets de l'hyperthyroïdie et de ceux qui seraient secondaires à des changements au niveau de la circulation pulmonaire même.

4.4 Effet de l'âge sur la circulation pulmonaire

Comme mentionné précédemment, une limite importante de cette étude est l'effet de l'âge sur la circulation pulmonaire. En effet, il n'est pas possible de déterminer si une partie ou plus des changements observés à l'échocardiographie sont le reflet d'une combinaison de l'âge avec les effets des hormones thyroïdiennes. Comme discuté dans le volet rétrospectif, un groupe contrôle avec des chats de >10 ans aurait été idéal, mais la difficulté de trouver des chats gériatriques sans comorbidités rend la tâche difficile. Dans une étude réalisée sur 100 chats gériatriques apparemment sains (>10

ans), une maladie sous-jacente a été diagnostiquée chez 18% des chats et des valeurs hors des seuils de référence ont été détectées pour la majorité des chats de cette population (ie, hypertension systémique [8%], lymphadénopathie sous-mandibulaire [32%], souffle cardiaque [11%], nodule thyroïdien [20%], élévation de la créatinine [29%], hyperglycémie [25%], élévation de la T4 [3%], cristallurie [41%], protéinurie [27%], diagnostic positif au virus d'immunodéficience féline [14%]) (Paepe et al., 2013). Plusieurs de ces maladies ne sont pas nécessairement associées avec des signes cliniques et sont révélées par des tests diagnostiques et examen physique. Dans un contexte de projet de recherche avec un financement limité, le choix d'utiliser des chats de la colonie d'enseignement avec des suivis vétérinaires réguliers et ayant reçu des examens hématobiochimiques normaux dans le passé a été fait.

Chez les humains, on observe des changements structuraux et fonctionnels de la circulation pulmonaire corrélés à l'âge, ayant pour effet d'affecter les pressions, l'hémodynamie pulmonaire, et ultimement les échanges gazeux (Cacciapuoti et al., 1993; Frank et al., 1957; Hosoda et al., 1984; Mackay et al., 1978; Taylor et Johnson, 2010; Wolsk et al., 2019). D'abord, les vaisseaux pulmonaires sont moins distensibles, secondairement à l'augmentation des fibres musculaires, de l'épaisseur des parois et du ratio de fibres collagènes (moins extensibles) par rapport aux fibres d'élastine (Hosoda et al., 1984; Mackay et al., 1978). Une prolifération diffuse et légère de tissu conjonctif pourrait également réduire la réserve de lits pulmonaires vasculaires disponibles pour accommoder les changements hémodynamiques pulmonaires (Frank et al., 1957). Même s'il a été établi de façon consensuelle que l'âge est associé à une raideur vasculaire pulmonaire accrue, l'étiologie exacte de ces changements est encore à élucider (Taylor et Johnson, 2010). Toutefois, ceux-ci contribuent à l'augmentation de la PAP systolique au repos et de la résistance vasculaire pulmonaire corrélée à l'âge qui a été démontrée par plusieurs études (Lam et al., 2009; Wolsk et al., 2019), en plus de la diminution de la compliance ventriculaire gauche résultant en une dysfonction systolique, favorisant l'augmentation de la pression veineuse pulmonaire (Arbab-Zadeh et al., 2004). Finalement, les échanges gazeux sont également affectés par l'âge avancé. Leur diminution est probablement secondaire à la contribution de plusieurs facteurs (Taylor et Johnson, 2010) incluant la diminution du nombre de capillaires pulmonaires et du volume sanguin y circulant (probablement associés aux changements morphologiques de la surface capillaire alvéolaire) (Georges et al., 1978), la réduction de la surface alvéolaire et de la capacité de diffusion de la membrane alvéolaire (Chang et al., 1992), ainsi que l'hétérogénéité de la perfusion et de la ventilation pulmonaire (Levin et al., 2007).

À ce jour, aucune étude n'a été réalisée concernant de tels phénomènes chez la population féline gériatrique. Il est donc impossible d'exclure que les changements observés dans cette étude

soient le résultat d'une combinaison de l'hyperthyroïdie et de l'âge des sujets. Chez l'humain, le rôle de l'âge dans le développement d'hypertension pulmonaire chez les patients hyperthyroïdiens reste à clarifier (Zuhur et al., 2017). Il serait intéressant de poursuivre la collecte de données du volet prospectif de cette étude et de comparer ce groupe à un groupe de chats sains gériatriques afin vérifier si le retrait de l'effet de l'âge a un impact significatif sur les résultats.

4.5 Variabilité inter et intra-espèces

4.5.1 Variabilité inter-espèce

La présente étude a mis en évidence plusieurs différences dans les changements des paramètres hémodynamiques artériels pulmonaires secondaires à l'hyperthyroïdie chez le chat et l'humain. L'absence d'études disponibles dans la littérature concernant les effets de l'hyperthyroïdie sur la circulation pulmonaire féline ne permet pas de comprendre les causes exactes de ces différences.

Chez l'humain, la dysfonction systolique ventriculaire droite est associée au développement d'hypertension pulmonaire lors d'hyperthyroïdie (Gazzana et al., 2018). La chronicité de la condition est un facteur important à considérer, puisque la première adaptation chez les humains est l'hypertrophie myocardique (Badano et al., 2009), une observation qui a également été notée chez les chats hyperthyroïdiens dans cette étude avec le développement d'une cardiomyopathie thyrotoxique. Toutefois, chez l'humain, cette phase est suivie par une dégénérescence progressive de la fonction contractile du ventricule droit menant à une dilatation de ce dernier pour compenser l'augmentation de la pré-charge (Badano et al., 2009). Étant donné que ce stade final de compensation est observé chez les humains hyperthyroïdiens hypertensifs pulmonaires, il faudrait confirmer le développement d'une telle comorbidité chez le chat avant de pouvoir conclure à des mécanismes compensatoires différents entre les espèces. La cardiomyopathie thyrotoxique est aussi un phénomène observé chez les humains hyperthyroïdiens secondairement aux effets directs des hormones thyroïdiennes sur le cœur (Klein et Danzi, 2007). Cependant, ces effets semblent surpassés lors du développement d'hypertension pulmonaire (Gazzana et al., 2018; Scicchitano et al., 2016), menant à une dysfonction systolique plutôt qu'une hyperdynamie ventriculaire droite telle qu'observée chez les chats hyperthyroïdiens dans cette étude. De plus, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la fraction de raccourcissement ventriculaire droite et l'élévation de la PAP systolique chez l'humain (Boon, 2011). La fraction de raccourcissement n'est d'ailleurs pas le paramètre utilisé chez les humains hyperthyroïdiens afin de déterminer la présence d'une dysfonction systolique du ventricule

droit lors d'hypertension pulmonaire (Gazzana et al., 2018). Comme il sera discuté dans la section 4.5, il serait intéressant d'évaluer la fonction systolique chez les chats hyperthyroïdiens avec d'autres paramètres qui ont été démontrés comme étant plus fiables, notamment la mesure de l'excursion systolique du plan annulaire tricuspide (Visser et al., 2017).

De plus, la compliance du tronc pulmonaire est un facteur important contribuant au développement d'hypertension pulmonaire chez l'humain (Fourie et al., 1992). Une distensibilité accrue du tronc pulmonaire tel qu'il a été suggéré dans les volets rétrospectif et prospectif pourrait expliquer le fait que les chats hyperthyroïdiens ne développent pas d'hypertension pulmonaire comme les humains le font. Cela permettrait également d'expliquer les différences inter-espèces observées pour certains paramètres, entre autres l'allongement du temps d'accélération et la vitesse pulmonaire maximale plus élevée rapportés comme étant diminués chez les chiens et les humains hypertensifs pulmonaires (Boon, 2011; Granstam et al., 2013). Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Finalement, des différences anatomiques inter-espèces sont rapportées dans la littérature au niveau de la circulation pulmonaire. D'abord, les chats ont physiologiquement une portion musculaire de leurs vaisseaux pulmonaires plus épaisse que les humains même en l'absence de maladie connue (voir section 1.3.2) (Kay, 1983), et une réactivité vasculaire pulmonaire à l'hypoxie intermédiaire en comparaison aux autres espèces (voir section 1.5.4.1) (Peake et al., 1981). Ces caractéristiques pourraient conférer à l'espèce féline une meilleure capacité d'adaptation lors de conditions provoquant une surcharge des vaisseaux pulmonaires telles que l'hyperthyroïdie. Par exemple, une meilleure réactivité aux changements dans la circulation pulmonaire ou une réponse plus marquée de l'endothélium pulmonaire félin aux hormones thyroïdiennes pourraient expliquer ce phénomène. Chez les humains, certains auteurs suggèrent que l'absence de réponse vasodilatatrice des vaisseaux pulmonaires aux hormones thyroïdiennes ne permet pas à la circulation pulmonaire de s'adapter à l'élévation du débit cardiaque, ce qui résulte en une hypertension pulmonaire (Siu et al., 2007). Il serait intéressant d'évaluer si la circulation pulmonaire féline offre une réponse différente aux hormones thyroïdiennes permettant une meilleure adaptation à l'augmentation du débit cardiaque, par exemple avec une vasodilatation plus importante.

4.5.2 Variabilité intra-espèce

Plusieurs résultats obtenus dans cette étude suggèrent la présence d'une importante variabilité des paramètres échocardiographiques au sein même de l'espèce féline. Étant donné le nombre limité de chats recrutés et le peu de références disponibles dans la littérature concernant les

paramètres hémodynamiques artériels pulmonaires, il n'est pas possible de tirer des conclusions par rapport à une certaine hétérogénéité de la population féline. Cependant, nous pouvons souligner la présence de différences importantes entre les deux populations de chats hyperthyroïdiens, puisqu'ils ont été comparés au même groupe de chats sains. En effet, des différences sont présentes dans les changements impliquant les temps d'intervalle systoliques du flux pulmonaire (augmentation du AT dans le volet rétrospectif versus diminution du ET dans le volet prospectif), au niveau de la hausse du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque dans le volet rétrospectif, alors qu'une tachycardie isolée a été mise en évidence dans le volet prospectif et finalement l'élévation de la vitesse de la régurgitation tricuspide combinée à une élévation de la PAP systolique dans l'étude prospective, ce qui n'a pas été observé dans le volet rétrospectif. Ainsi, ce spectre de présentation très large pourrait être le présage d'une importante variabilité dans la population quant à la réponse métabolique aux effets des hormones thyroïdiennes.

4.6 Variabilité intra-observateur

L'échocardiographie est une modalité d'imagerie qui nécessite une importante précision lors de la prise de mesures afin de diminuer au maximum la variabilité d'un même paramètre, en particulier chez l'espèce féline dû à la petite taille de son cœur (Chetboul et al., 2003). Cette variabilité peut être mesurée entre le même (intra) ou plusieurs (inter) observateurs, et elle détermine la fiabilité des résultats obtenus. Dans cette étude, aucune analyse statistique n'a été effectuée afin de déterminer les coefficients de variabilité inter et intra observateur. Cependant, des données sont disponibles dans la littérature pour certains paramètres échocardiographiques mesurés dans les volets rétrospectif et prospectif qui permettent de commenter les résultats obtenus avec un regard plus critique (Tableau 4.1).

Tableau 4.1. Données disponibles dans la littérature sur la variabilité intra et inter-observateur de certains paramètres échocardiographiques chez le chat.

Paramètre	CV intra-observateur (%)	CV inter-observateur (%)	Source
RVIDs	11,9	14,6	Visser et al.
RVIDd	8,9	8,9	Visser et al.
RVFS	18,2-18,4	13,8	Visser et al. Chetboul et al.
MaxRAD	2 – 3,6	5 – 5,4	Vezzosi et al. Visser et al.
Ratio PTD/AoD	6	9	Vezzosi et al.
AT	4	9	Vezzosi et al.
AT :ET	4	9	Vezzosi et al.
TRFV	2	2	Vezzosi et al.

RVIDs, diamètre interne du ventricule droit en systole; RVIDd, diamètre interne du ventricule droit en diastole; RVFS, fraction de raccourcissement ventriculaire droite; MaxRAD, diamètre de l'oreillette droite; PTD, diamètre du tronc pulmonaire; AoD, diamètre de l'aorte; AT, temps d'accélération du flux pulmonaire; ET, temps d'éjection du flux pulmonaire; TRFV, vitesse maximale de la régurgitation tricuspide;

Dans l'étude de Visser et al., la fraction de raccourcissement ventriculaire droite avait un coefficient de variation intra-observateur et inter-observateur plus élevé que les autres paramètres évaluant la fonction ventriculaire droite. D'ailleurs, les auteurs ont déterminé que la mesure de l'excursion systolique du plan annulaire tricuspide est la meilleure méthode pour évaluer la fonction ventriculaire droite, avec le moins de variabilité et étant rapide, simple et facile (Visser et al., 2017). En effet, plusieurs études rapportent une importante variabilité dans la mesure de paramètres évaluant le ventricule droit qui est attribuée à la difficulté relative d'effectuer l'examen échocardiographique du cœur droit, probablement secondaire à sa forme irrégulière et sa position anatomique chez l'espèce féline (Chetboul et al., 2003; Fox et al., 1985; Visser et al., 2017). Ces données pourraient expliquer en partie le fait que les chats sains et hyperthyroïdiens dans la présente étude avaient des variations importantes de leur RVFS au sein d'un même groupe (de 30 à 50% et 35 à 65% respectivement). Pour les autres paramètres évalués dans ces études, la variabilité se situe <9% (Tableau 4.1), ce qui semble concorder subjectivement avec les valeurs obtenues dans la présente étude. Il aurait été intéressant de calculer les coefficients de variation intra et inter-observateur pour mieux qualifier la fiabilité des résultats obtenus. Toutefois, la nécessité d'établir des intervalles de référence pour les paramètres échocardiographiques relatifs au cœur droit est flagrante chez l'espèce féline et d'autres études prospectives avec des échantillons plus larges seraient nécessaires pour établir des valeurs fiables chez le chat.

4.7 Défis, possibles biais et pistes de solutions

Comme mentionné précédemment, le caractère prospectif du deuxième volet de cette étude est un aspect primordial dans l'évaluation échocardiographique du cœur droit. Il permet également d'éliminer l'effet de l'âge et de la variabilité entre les individus puisque chaque sujet est son propre contrôle. Un tel type d'étude comporte toutefois plusieurs défis, notamment au niveau du recrutement des sujets. Il était difficile de recruter des sujets hyperthyroïdiens pour le volet prospectif n'ayant pas encore amorcé un traitement pour l'hyperthyroïdie. La majorité des propriétaires optaient pour un traitement immédiatement après le diagnostic (ie, le médicament antithyroïdien ou la diète restreinte en iode la plupart du temps), les rendant inadmissibles à l'étude. Pour pallier cette difficulté et augmenter le recrutement, des critères de sélection plus souples pourraient être établis. À titre d'exemple, les chats hyperthyroïdiens ayant débuté un traitement depuis moins de 4 semaines pourraient être inclus, et un sevrage de médicament pourrait être effectué pour laisser les hormones thyroïdiennes revenir au-dessus de la valeur normale (>58 nmol/l). En effet, il a été démontré que les taux sériques d'hormones thyroïdiennes ne se normalisent pas avant 2 à 4 semaines suivant l'instauration d'un traitement (Trepanier, 2007; Vanderkooij et al., 2014). De plus, une collaboration multi-institutionnelle, telle que réalisée dans le volet rétrospectif, serait l'idéal afin d'augmenter les chances de recruter davantage de sujets. Cela permettrait également d'évaluer un plus large éventail de population et de continuer à répertorier la variabilité au sein de la population féline.

De plus, les groupes de chats ont été formés sans considérer la sévérité ou la durée de l'hyperthyroïdie. Les comorbidités secondaires à l'hyperthyroïdie sont rapportées comme plus fréquentes lors d'hyperthyroïdie sévère non contrôlée ou récurrente. Notamment, le développement d'une cardiomyopathie thyrotoxique chez le chat, qui a été rapportée comme plus fréquente lorsque les taux sériques de T4 étaient >250 nmol/l (Watson et al., 2018). Chez l'humain, la prévalence du développement d'hypertension pulmonaire est également rapportée comme plus élevée lors d'hyperthyroïdie sévère et récurrente (Song et al., 2021; Tudoran et al., 2018). Considérant cela, il serait intéressant de subdiviser les sujets hyperthyroïdiens en groupes selon la chronicité ou la sévérité d'élévation des taux sériques d'hormones thyroïdiennes de l'hyperthyroïdie afin d'atténuer l'effet de ces facteurs sur les résultats. De la même façon, une subdivision des chats hyperthyroïdiens selon leur PAP systolique (mesurée à partir d'une régurgitation tricuspide) pourrait être une méthode d'analyse permettant de mieux caractériser les différences à même la population féline. Par exemple, un groupe de chats avec une PAP systolique <30 mmHg seraient analysés individuellement à un groupe avec une PAP systolique >30 mmHg et donc les changements hémodynamiques

pulmonaires pourraient être attribués à l'augmentation de la PAP systolique ou aux effets des hormones thyroïdiennes. La subdivision en groupes telle que suggérée pourrait éventuellement clarifier les changements hémodynamiques artériels pulmonaires observés dans cette étude chez les chats hyperthyroïdiens.

Finalement, le principal défi rencontré lors de la réalisation de cette étude est la difficulté d'interprétation des résultats qu'occasionne le manque de données sur l'hypertension pulmonaire féline dans la littérature. Avant de réaliser à nouveau une étude similaire, un consensus pour le diagnostic d'hypertension pulmonaire à l'échocardiographie chez le chat serait l'idéal, tel qu'il a été décrit chez le chien. Cela permettrait une analyse plus objective des résultats obtenus et l'obtention de conclusions plus significatives.

Chapitre 5 : Conclusions et perspectives

En somme, l'échocardiographie détecte une altération de plusieurs paramètres hémodynamiques artériels pulmonaires chez les chats atteints d'hyperthyroïdie comparativement à un groupe de chats sains. À notre connaissance, cette étude est la première à s'intéresser à la circulation pulmonaire féline dans un contexte de maladie endocrinienne. De façon plus spécifique, nous avons démontré que les chats hyperthyroïdiens avaient des altérations atypiques de leurs temps d'intervalle systoliques et que certains présentent une élévation de leur PAP systolique. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires avant de conclure à la présence d'hypertension pulmonaire chez une proportion des chats hyperthyroïdiens. D'autres études seraient également pertinentes pour valider la concordance des mesures de pression pulmonaire faites par cathétérisation du cœur droit et l'estimation de la PAP systolique à partir de la régurgitation tricuspide. Finalement, nous avons également mis en évidence la présence d'importantes différences inter-espèces, notamment concernant la fonction ventriculaire droite, et émis l'hypothèse d'une hétérogénéité considérable de la population féline quant à la réponse de l'organisme à l'hyperthyroïdie.

Ce projet offre plusieurs avenues à explorer afin de mieux comprendre la circulation pulmonaire féline et les effets des hormones thyroïdiennes sur celle-ci. D'abord, des critères adaptés à l'espèce féline doivent être établis quant aux paramètres échocardiographiques suggestifs d'hypertension pulmonaire. L'étude de conditions présentant moins de répercussions sur le système cardiovasculaire serait idéale, afin de bien isoler les effets de l'hypertension pulmonaire seule sur la circulation pulmonaire féline. Ensuite, la mise en place de critères suggestifs d'hypertension pulmonaire propres à l'espèce féline, tel qu'il a été décrit récemment chez le chien, serait souhaitable pour un diagnostic optimal de l'hypertension pulmonaire. Finalement, il sera possible d'étudier les variations de ces paramètres spécifiques aux chats hyperthyroïdiens.

Bibliographie

- Adin, D. B. et McCloy, K. (2005). Physiologic valve regurgitation in normal cats. *Journal of veterinary cardiology*, 7(1), 9-13.
- Al Hussein, A., Bagnato, G., Farkas, L., Gomez-Arroyo, J., Farkas, D., Mizuno, S., Kraskauskas, D., Abbate, A., Van Tassel, B. et Voelkel, N. F. (2013). Thyroid hormone is highly permissive in angioproliferative pulmonary hypertension in rats. *European Respiratory Journal*, 41(1), 104-114.
- Allen, D. G. (1982). Echocardiographic study of the anesthetized cat. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 46(2), 115.
- Arbab-Zadeh, A., Dijk, E., Prasad, A., Fu, Q., Torres, P., Zhang, R., Thomas, J. D., Palmer, D. et Levine, B. D. (2004). Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation*, 110(13), 1799-1805.
- Archer, S. et Rich, S. (2000). Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "Work in progress". *Circulation*, 102(22), 2781-2791.
- Atkins, C. E. (1991). The role of noncardiac disease in the development and precipitation of heart failure. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 21(5), 1035-1080.
- Ayres, J., Rees, J., Clark, T. et Maisey, M. (1982). Thyrotoxicosis and dyspnoea. *Clinical endocrinology*, 16(1), 65-71.
- Badano, L. P., Gingham, C., Easaw, J., Muraru, D., Grillo, M. T., Lancellotti, P., Pinamonti, B., Coghlan, G., Marra, M. P., Popescu, B. A. et De Vita, S. (2009). Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *European Journal of Echocardiography*, 11(1), 27-37.
- Bahouth, S. W. (1991). Thyroid hormones transcriptionally regulate the beta 1-adrenergic receptor gene in cultured ventricular myocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 266(24), 15863-15869.
- Baron Toaldo, M., Guglielmini, C., Diana, A., Giunti, M., Dondi, F. et Cipone, M. (2011). Reversible pulmonary hypertension in a cat. *Journal of Small Animal Practice*, 52(5), 271-277.
- Bas Cea, R. (2013). Hipertensión arterial pulmonar. *Argos - Informativo Veterinario*, (No.150), 62.
- Bhattacharya, J. et Staub, N. (1980). Direct measurement of microvascular pressures in the isolated perfused dog lung. *Science*, 210(4467), 327-328.
- Bilezikian, J. P. et Loeb, J. N. (1983). The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on α and β -adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocrine Reviews*, 4(4), 378-388.
- Biondi, B. et Kahaly, G. J. (2010). Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, 6(8), 431.
- Bond, B. R., Fox, P. R., Peterson, M. E. et Skavari, R. V. (1988). Echocardiographic findings in 103 cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc*, 192(11), 1546-1549.
- Boon, J. A. (2011). *Veterinary echocardiography* (2nd ed.). Ames, Iowa : Wiley-Blackwell.
- Bowers, R., Cool, C., Murphy, R. C., Tuder, R. M., Hopken, M. W., Flores, S. C. et Voelkel, N. F. (2004). Oxidative stress in severe pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 169(6), 764-769.
- Braunwald, E. et Bonow, R. O. (2012). *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine* (9th ed.). Philadelphia : Elsevier / Saunders.
- Brown AJ, D. E., Sleeper MM. (2011). Clinical efficacy of sildenafil in treatment of pulmonary arterial hypertension in dogs. *Advances in small animal medicine and surgery*, 24(2), 3.
- Bucknell, D. (2000). Feline hyperthyroidism: spectrum of clinical presentations and response to carbimazole therapy. *Australian veterinary journal*, 78(7), 462-465.
- Budhiraja, R., Tuder, R. M. et Hassoun, P. M. (2004). Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*, 109(2), 159-165.
- Burggraaf, J., Tulen, J., Lalezari, S., Schoemaker, R., De Meyer, P., Meinders, A., Cohen, A. et Pijl, H. (2001). Sympathovagal imbalance in hyperthyroidism. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 281(1), E190-E195.
- Cacciapuoti, F., D'Avino, M., Lama, D., Bianchi, U., Perrone, N. et Gentile, S. (1993). Hemodynamic changes in pulmonary circulation induced by effort in the elderly. *The American journal of cardiology*, 71(16), 1481-1484.
- Campbell, F. (2007). Cardiac Effects of Pulmonary Disease. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 37(5), 949-962.

- Carney, H. C., Ward, C. R., Bailey, S. J., Bruyette, D., Dennis, S., Ferguson, D., Hinc, A. et Rucinsky, A. R. (2016, May). 2016 AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. *J Feline Med Surg*, 18(5), 400-416.
- Chan, K.-L., Currie, P. J., Seward, J. B., Hagler, D. J., Mair, D. D. et Jamil Tajik, A. (1987). Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *Journal of the American College of Cardiology*, 9(3), 549-554.
- Chang, S.-C., Chang, H.-I., Liu, S.-Y., Shiao, G.-M. et Perng, R.-P. (1992). Effects of body position and age on membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume. *Chest*, 102(1), 139-142.
- Chazova, I., Loyd, J. E., Zhdanov, V. S., Newman, J. H., Belenkov, Y. et Meyrick, B. (1995). Pulmonary artery adventitial changes and venous involvement in primary pulmonary hypertension. *The American journal of pathology*, 146(2), 389.
- Chen, J. L., Chiu, H. W., Tseng, Y. J. et Chu, W. C. (2006). Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability. *Clinical endocrinology*, 64(6), 611-616.
- Chetboul, V., Concordet, D., Pouchelon, J., Athanassiadis, N., Muller, C., Benigni, L., Munari, A. et Lefebvre, H. (2003). Effects of inter- and intra-observer variability on echocardiographic measurements in awake cats. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 50(6), 326-331.
- Chow, K. S., Beijerink, N. J., Ettinger, S., Fliegner, R., Beatty, J. A. et Barrs, V. R. (2015, Jan-Jun). Use of sildenafil citrate in a cat with Eisenmenger's syndrome and an atrial septal defect. *JFMS Open Rep*, 1(1), 2055116915579680.
- Chua, B., Krebs, C. J., Chua, C. et Diglio, C. A. (1992). Endothelin stimulates protein synthesis in smooth muscle cells. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 262(4), E412-E416.
- Connolly, D., Lamb, C. et Boswood, A. (2003). Right-to-left shunting patent ductus arteriosus with pulmonary hypertension in a cat. *Journal of Small Animal Practice*, 44(4), 184-188.
- Côté, É. (2011). *Feline cardiology*. Chichester, West Sussex [Angleterre] : Wiley-Blackwell.
- Covey, H. L., Chang, Y. M., Elliott, J. et Syme, H. M. (2019, Mar). Changes in thyroid and renal function after bilateral thyroidectomy in cats. *J Vet Intern Med*, 33(2), 508-515.
- Cunningham, J. et Klein, B. (2013). *Cunningham's textbook of veterinary physiology* (5th ed..^e éd.). St. Louis, Mo. : Elsevier.
- Dahl, P., Danzi, S. et Klein, I. (2008). Thyrotoxic cardiac disease. *Current heart failure reports*, 5(3), 170-176.
- Danforth, E. et Burger, A. (1984). The role of thyroid hormones in the control of energy expenditure. *Clinics in endocrinology and metabolism*, 13(3), 581-595.
- Daniel, G. B., Sharp, D. S., Nieckarz, J. A. et Adams, W. (2002). Quantitative thyroid scintigraphy as a predictor of serum thyroxine concentration in normal and hyperthyroid cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 43(4), 374-382.
- Danzi, S. et Klein, I. (2003). Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Current hypertension reports*, 5(6), 513-520.
- Davidson, B. L., Rozanski, E. A., Tidwell, A. S. et Hoffman, A. M. (2006). Pulmonary thromboembolism in a heartworm-positive cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 1037-1041.
- De Wet, C. S., Mooney, C. T., Thompson, P. N. et Schoeman, J. P. (2009). Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong. *J Feline Med Surg*, 11(4), 315-321.
- Debeij, J., Van Zaane, B., Dekkers, O., Doggen, C. J. M., Smit, J. A., Van Zanten, A., Brandjes, D., Büller, H., Gerdes, V. A. et Rosendaal, F. (2014). High levels of procoagulant factors mediate the association between free thyroxine and the risk of venous thrombosis: the MEGA study. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 12(6), 839-846.
- Dirven, Dirven, M., Szatmári, V., van den Ingh, T. et Nijssse, R. (2012). Reversible pulmonary hypertension associated with lungworm infection in a young cat. *Journal of veterinary cardiology*, 14(3), 465-474.
- Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C., Janovitz, E., Thacker, H. L. et Glickman, L. T. (2004, Mar 15). Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 224(6), 879-886.
- Evola, M. G., Edmondson, E. F., Reichle, J. K., Biller, D. S., Mitchell, C. W. et Valdés-Martínez, A. (2014). Radiographic and histopathologic characteristics of pulmonary fibrosis in nine cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 55(2), 133-140.
- Feldman, E. C. (2015). *Canine & feline endocrinology* (Fourth edition..^e éd.). St. Louis, Missouri : Elsevier.
- Flanders, J. A. (1994). Surgical therapy of the thyroid. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 24(3), 607-621.

- Fleming, E. (2006). Pulmonary hypertension. *Compendium : Continuing Education For Veterinarians*, 28(10), 720.
- Fourie, P. R., Coetzee, A. R. et Bolliger, C. T. (1992). Pulmonary artery compliance: its role in right ventricular-arterial coupling. *Cardiovascular research*, 26(9), 839-844.
- Fox, P. R., Bond, B. R. et Peterson, M. E. (1985). Echocardiographic reference values in healthy cats sedated with ketamine hydrochloride. *Am J Vet Res*, 46(7), 1479-1484.
- Frank, N. R., Mead, J. et Ferris, B. (1957). The mechanical behavior of the lungs in healthy elderly persons. *The Journal of clinical investigation*, 36(12), 1680-1687.
- Freedman, S. (1978). Lung volumes and distensibility, and maximum respiratory pressures in thyroid disease before and after treatment. *Thorax*, 33(6), 785-790.
- Ganong, W. F. (1982). Thyroid hormones and renin secretion. *Life sciences*, 30(7-8), 561-569.
- Gazzana, M. L., Souza, J. J., Okoshi, M. P. et Okoshi, K. (2018, Sep 12). Prospective Echocardiographic Evaluation of Right Ventricle and Pulmonary Arterial Pressure in Hyperthyroid Patients. *Heart Lung Circ*.
- Gentile-Solomon, J. et Abbott, J. (2016). Conventional echocardiographic assessment of the canine right heart: reference intervals and repeatability. *Journal of veterinary cardiology*, 18(3), 234-247.
- Georges, R., Saumon, G. et Loiseau, A. (1978). The relationship of age to pulmonary membrane conductance and capillary blood volume. *American Review of Respiratory Disease*, 117(6), 1069-1078.
- Gibson, J. G. et Harris, A. W. (1939). Clinical studies of the blood volume. V. Hyperthyroidism and myxedema. *The Journal of clinical investigation*, 18(1), 59-65.
- Glaus, T. M., Hässig, M., Baumgartner, C. et Reusch, C. E. (2003, 2003/12/01). Pulmonary Hypertension Induced in Dogs by Hypoxia at Different High-Altitude Levels. *Veterinary Research Communications*, 27(8), 661-670.
- Görlach, A., BelAiba, R. S., Hess, J. et Kietzmann, T. (2005). Thrombin activates the p21-activated kinase in pulmonary artery smooth muscle cells. *Thrombosis and haemostasis*, 93(06), 1168-1175.
- Granstam, S.-O., Björklund, E., Wikström, G. et Roos, M. W. (2013). Use of echocardiographic pulmonary acceleration time and estimated vascular resistance for the evaluation of possible pulmonary hypertension. *Cardiovascular ultrasound*, 11(1), 7.
- Guignabert, C., Izikki, M., Tu, L. I., Li, Z., Zadigue, P., Barlier-Mur, A.-M., Hanoun, N., Rodman, D., Hamon, M. et Adnot, S. (2006). Transgenic mice overexpressing the 5-hydroxytryptamine transporter gene in smooth muscle develop pulmonary hypertension. *Circulation research*, 98(10), 1323-1330.
- Gustafson, T. A., Markham, B. E. et Morkin, E. (1986). Effects of thyroid hormone on alpha-actin and myosin heavy chain gene expression in cardiac and skeletal muscles of the rat: measurement of mRNA content using synthetic oligonucleotide probes. *Circulation research*, 59(2), 194-201.
- Hamilton, J. M. (1966). Pulmonary arterial disease of the cat. *Journal of Comparative Pathology*, 76(2).
- Hammer, K. B., Holt, D. E. et Ward, C. R. (2000). Altered expression of G proteins in thyroid gland adenomas obtained from hyperthyroid cats. *American journal of veterinary research*, 61(8), 874-879.
- Harvey, A. (2014). Management of feline hyperthyroidism. ANZCVS Science Week. Gold Coast, Australia : Australian and New Zealand College of Veterinary Scientists, 1-5.
- Hassoun, P. M., Mouthon, L., Barberà, J. A., Eddahibi, S., Flores, S. C., Grimminger, F., Jones, P. L., Maitland, M. L., Michelakis, E. D. et Morrell, N. W. (2009). Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(1 Supplement), S10-S19.
- Hearon, K. et Petrie, J.-P. (2006). What is your diagnosis? Pulmonary hypertension. *J Am Vet Med Assoc*, 228(10), 1495.
- Hong, Z., Smith, A. J., Archer, S. L., Wu, X.-C., Nelson, D. P., Peterson, D., Johnson, G. et Weir, E. K. (2005). Pergolide is an inhibitor of voltage-gated potassium channels, including Kv1. 5, and causes pulmonary vasoconstriction. *Circulation-Hagerstown*, 112(10), 1494-1499.
- Hosoda, Y., Kawano, K., Yamasawa, F., Ishii, T., Shibata, T. et Inayama, S. (1984). Age-dependent changes of collagen and elastin content in human aorta and pulmonary artery. *Angiology*, 35(10), 615-621.
- Hudson, L. C. (2010). *Atlas of feline anatomy for veterinarians* (2nd ed.,^e éd.). Jackson, WY. : Teton NewMedia.
- Humbert, M., Guignabert, C., Bonnet, S., Dorfmueller, P., Klinger, J. R., Nicolls, M. R., Olschewski, A. J., Pullamsetti, S. S., Schermuly, R. T. et Stenmark, K. R. (2019). Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *European Respiratory Journal*, 53(1), 1801887.
- Humbert, M., Montani, D., Perros, F., Dorfmueller, P., Adnot, S. et Eddahibi, S. (2008). Endothelial cell dysfunction and cross talk between endothelium and smooth muscle cells in pulmonary arterial hypertension. *Vascular pharmacology*, 49(4-6), 113-118.
- Humbert, M., Morrell, N. W., Archer, S. L., Stenmark, K. R., MacLean, M. R., Lang, I. M., Christman, B. W., Weir, E. K., Eickelberg, O. et Voelkel, N. F. (2004). Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12 Supplement), S13-S24.

- Ismail-Beigi, F. et Edelman, I. S. (1973). Effects of thyroid status on electrolyte distribution in rat tissues. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 225(5), 1172-1177.
- Isumi, Y., Shoji, H., Sugo, S., Tochimoto, T., Yoshioka, M., Kangawa, K., Matsuo, H. et Minamino, N. (1998). Regulation of adrenomedullin production in rat endothelial cells. *Endocrinology*, 139(3), 838-846.
- Jacobs, G. et Knight, D. (1985). M-mode echocardiographic measurements in nonanesthetized healthy cats: effects of body weight, heart rate, and other variables. *American journal of veterinary research*, 46(8), 1705-1711.
- Jaffey, J. A., Williams, K. J., Masseur, I., Krueger, M. et Reinero, C. (2017, Mar 20). Vasoproliferative process resembling pulmonary capillary hemangiomatosis in a cat. *BMC Vet Res*, 13(1), 72.
- Jenkins, T. L. et Jennings, R. N. (2017). Pulmonary capillary hemangiomatosis and hypertrophic cardiomyopathy in a Persian cat. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 29(6), 900-903.
- Jiménez, E., Montiel, M., Narváez, J. et Morell, M. (1982). Effects of hyper- and hypothyroidism on the basal levels of angiotensin I and kinetic parameters of renin-angiotensin system in male rats. *Revista española de fisiología*, 38(2), 149-154.
- Johnson, L., Boon, J. et Orton, E. C. (1999). Clinical characteristics of 53 dogs with Doppler-derived evidence of pulmonary hypertension: 1992–1996. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(5), 440-447.
- Johnson, L. R. (1999). Diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 14(4), 231-236.
- Johnson, L. R. (2004). Pulmonary hypertension - current options
Small animal and exotics. Book two: Pain management - zoonosis. Proceedings of the North American Veterinary Conference, Volume 18, Orlando, Florida, USA, 17-21 January 2004.
- Kass, P. H. (1999). Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(4), 323-329.
- Kay, J. M. (1983). Comparative morphologic features of the pulmonary vasculature in mammals. *American Review of Respiratory Disease*, 128(2P2), S53-S57.
- Kendrick, A., O'REILLY, J. et Laszlo, G. (1988). Lung function and exercise performance in hyperthyroidism before and after treatment. *QJM: An International Journal of Medicine*, 68(2), 615-627.
- Kennedy, R. et Thoday, K. (1988). Autoantibodies in feline hyperthyroidism. *Research in veterinary science*, 45(3), 300-306.
- Kienle, R. D., Bruyette, D. et Pion, P. D. (1994, 1994/05/01/). Effects of Thyroid Hormone and Thyroid Dysfunction on the Cardiovascular System. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 24(3), 495-507.
- Kittleson, M. D. et Kienle, R. D. (1998). *Small animal cardiovascular medicine*. Mosby.
- Klein, I. (1990). Thyroid hormone and the cardiovascular system. *The American journal of medicine*, 88(6), 631-637.
- Klein, I. et Danzi, S. (2007). Thyroid disease and the heart. *Circulation*, 116(15), 1725-1735.
- Klein, I. et Ojamaa, K. (2001). Thyroid hormone and the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine*, 344(7), 501-509.
- Kobayashi, D. L., Peterson, M. E., Graves, T. K., Nichols, C. et Lesser, M. (1990). Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 4(2), 58-62.
- Koffas, H., Dukes-McEwan, J., Corcoran, B., Moran, C., French, A., Sboros, V., Simpson, K. et McDicken, W. (2006). Pulsed tissue Doppler imaging in normal cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(1), 65-77.
- Krieg, V. J., Hobohm, L., Liebetrau, C., Guth, S., Kölmel, S., Troidl, C., Mayer, E., Konstantinides, S. V., Wiedenroth, C. B. et Lankeit, M. (2020). Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension—Importance of thyroid disease and function. *Thrombosis research*, 185, 20-26.
- Lam, C. S., Borlaug, B. A., Kane, G. C., Enders, F. T., Rodeheffer, R. J. et Redfield, M. M. (2009). Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation*, 119(20), 2663.
- Lancellotti, P., Moura, L., Pierard, L. A., Agricola, E., Popescu, B. A., Tribouilloy, C., Hagendorff, A., Monin, J.-L., Badano, L. et Zamorano, J. L. (2010). European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography*, 11(4), 307-332.
- Launay, J.-M., Herve, P., Peoc'h, K., Tournois, C., Callebert, J., Nebigil, C., Etienne, N., Drouet, L., Humbert, M. et Simonneau, G. (2002). Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension. *Nature medicine*, 8(10), 1129.
- Levin, D. L., Buxton, R. B., Spiess, J. P., Arai, T., Balouch, J. et Hopkins, S. R. (2007). Effects of age on pulmonary perfusion heterogeneity measured by magnetic resonance imaging. *Journal of Applied Physiology*, 102(5), 2064-2070.

- Li, H., Chen, S., Chen, Y., Meng, Q. C., Durand, J., Oparil, S. et Elton, T. S. (1994). Enhanced endothelin-1 and endothelin receptor gene expression in chronic hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 77(3), 1451-1459.
- Limas, C. J. (1978). Calcium transport ATPase of cardiac sarcoplasmic reticulum in experimental hyperthyroidism. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 235(6), H745-H752.
- Liu, S., Peterson, M. E. et Fox, P. R. (1984). Hypertrophic cardiomyopathy and hyperthyroidism in the cat. *J Am Vet Med Assoc*, 185(1), 52-57.
- Lottati, M., Aucoin, D. et Bruyette, D. S. (2019). Expected total thyroxine (TT4) concentrations and outlier values in 531,765 cats in the United States (2014-2015). *PLoS One*, 14(3), e0213259.
- Luis Fuentes, V., Johnson, L. R., Dennis, S. et British Small Animal Veterinary, A. (2010). *BSAVA manual of canine and feline cardiorespiratory medicine* (2nd ed..° éd.). Quedgeley : British Small Animal Veterinary Association.
- Lumb, A. B. (2016). *Nunn's applied respiratory physiology* (Eighth edition..° éd.). Edinburgh : Elsevier.
- Mackay, E., Banks, J., Sykes, B. et Lee, G. d. (1978). Structural basis for the changing physical properties of human pulmonary vessels with age. *Thorax*, 33(3), 335-344.
- MacLean, M. R., Deuchar, G. A., Hicks, M. N., Morecroft, I., Shen, S., Sheward, J., Colston, J., Loughlin, L., Nilsen, M. et Dempsie, Y. (2004). Overexpression of the 5-hydroxytryptamine transporter gene: effect on pulmonary hemodynamics and hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation*, 109(17), 2150-2155.
- MacPhail, C. M., Innocenti, C. M., Kudnig, S. T., Veir, J. K. et Lappin, M. R. (2007). Atypical manifestations of feline inflammatory polyps in three cats. *J Feline Med Surg*, 9(3), 219-225.
- Marrakchi, S., Kanoun, F., Idriss, S., Kammoun, I. et Kachboura, S. (2015). Arrhythmia and thyroid dysfunction. *Herz*, 40(2), 101-109.
- Martin-Duran, R., Larman, M., Trugeda, A., De Prada, J. A. V., Ruano, J., Torres, A., Figueroa, A., Pajaron, A. et Nistal, F. (1986). Comparison of Doppler-determined elevated pulmonary arterial pressure with pressure measured at cardiac catheterization. *The American journal of cardiology*, 57(10), 859-863.
- Marvisi, M., Zambrelli, P., Brianti, M., Civardi, G., Lampugnani, R. et Delsignore, R. (2006, Jul). Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med*, 17(4), 267-271.
- Maxie, M. G. et Jubb, K. V. F. (2016). *Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals* (Sixth edition..° éd.). St. Louis, Missouri : Elsevier.
- McIntyre, R. C., Agrafojo, J., Banerjee, A. et Fullerton, D. A. (1996). Pulmonary vascular smooth muscle contraction. *Journal of Surgical Research*, 61(1), 170-174.
- McLean, J. L., Lobetti, R. G. et Schoeman, J. P. (2014, Nov 14). Worldwide prevalence and risk factors for feline hyperthyroidism: A review. *JS Afr Vet Assoc*, 85(1), 1097.
- McQuillan, B. M., Picard, M. H., Leavitt, M. et Weyman, A. E. (2001). Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*, 104(23), 2797-2802.
- Meeking, S. A. (2005, May). Thyroid disorders in the geriatric patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 35(3), 635-653.
- Mercé, J., Ferrás, S., Oltra, C., Sanz, E., Vendrell, J., Simón, I., Camprubí, M., Bardají, A. et Ridaó, C. (2005). Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective Doppler echocardiographic study. *The American journal of medicine*, 118(2), 126-131.
- Merkus, D., de Beer, V. J., Houweling, B. et Duncker, D. J. (2008). Control of pulmonary vascular tone during exercise in health and pulmonary hypertension. *Pharmacology & therapeutics*, 119(3), 242-263.
- Milner, R. J., Channell, C. D., Levy, J. K. et Schaer, M. (2006). Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996–2003). *J Am Vet Med Assoc*, 228(4), 559-563.
- Moise, N., Dietze, A., Mezza, L., Strickland, D., Erb, H. et Edwards, N. (1986). Echocardiography, electrocardiography, and radiography of cats with dilatation cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperthyroidism. *American journal of veterinary research*, 47(7), 1476-1486.
- Molina, P. E. (2013). Chapter 4. Thyroid Gland. Dans *Endocrine Physiology*, 4e. The McGraw-Hill Companies. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=57307337
- Mondal, S., Raja, K., Schweizer, U. et Mugeshe, G. (2016). Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones. 55(27), 7606-7630.
- Morkin, E., Flink, I. et Goldman, S. (1983). Biochemical and physiologic effects of thyroid hormone on cardiac performance. *Progress in cardiovascular diseases*, 25(5), 435-464.
- Mulatu, H. A. (2019). Pattern and presentation of thyro-cardiac disease among patients with hyperthyroidism attending a tertiary hospital in Ethiopia: a cross sectional study. *Ethiopian journal of health sciences*, 29(1).

- Naan, E. C., Kirpensteijn, J., Kooistra, H. S. et Peeters, M. E. (2006). Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. *Veterinary surgery*, 35(3), 287-293.
- Napoli, R., Biondi, B., Guardasole, V., Matarazzo, M., Pardo, F., Angelini, V., Fazio, S. et Saccà, L. (2001). Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation*, 104(25), 3076-3080.
- Nguyen, L. Q., Arseven, O. K., Gerber, H., Stein, B. S., Jameson, J. L. et Kopp, P. (2002). Cloning of the cat TSH receptor and evidence against an autoimmune etiology of feline hyperthyroidism. *Endocrinology*, 143(2), 395-402.
- Nicolls, M., Taraseviciene-Stewart, L., Rai, P., Badesch, D. et Voelkel, N. (2005). Autoimmunity and pulmonary hypertension: a perspective. *European Respiratory Journal*, 26(6), 1110-1118.
- Nigussie, B., Abaleka, F. I., Gemechu, T., Suhail, M. et Alikhan, S. (2020). Severe Pulmonary Hypertension and Cholestatic Liver Injury: Two Rare Manifestations of Graves' Disease. *Cureus*, 12(7).
- Nilsson, M. et Fagman, H. (2017, Jun 15). Development of the thyroid gland. *Development*, 144(12), 2123-2140.
- Okosieme, O. E., Taylor, P. N., Evans, C., Thayer, D., Chai, A., Khan, I., Draman, M. S., Tennant, B., Geen, J. et Sayers, A. (2019). Primary therapy of Graves' disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 7(4), 278-287.
- Olczak, J., Jones, B. R., Pfeiffer, D. U., Squires, R. A., Morris, R. S. et Markwell, P. J. (2005, Feb). Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand. *N Z Vet J*, 53(1), 53-58.
- Opotowsky, A. R., Clair, M., Afilalo, J., Landzberg, M. J., Waxman, A. B., Moko, L., Maron, B. A., Vaidya, A. et Forfia, P. R. (2013). A simple echocardiographic method to estimate pulmonary vascular resistance. *The American journal of cardiology*, 112(6), 873-882.
- Paepe, D., Verjans, G., Duchateau, L., Piron, K., Ghys, L. et Daminet, S. (2013). Routine health screening: findings in apparently healthy middle-aged and old cats. *J Feline Med Surg*, 15(1), 8-19.
- Paetau-Robinson, I., Melendez, L. D., Forrester, S. D., Armbrust, L. J., Refsal, K. R. et Burris, P. A. (2018, Feb). Comparison of health parameters in normal cats fed a limited iodine prescription food vs a conventional diet. *J Feline Med Surg*, 20(2), 142-148.
- Paige, C. F., Abbott, J. A., Elvinger, F. et Pyle, R. L. (2009). Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats. *J Am Vet Med Assoc*, 234(11), 1398-1403.
- Pappas, M., Mourouzis, K., Karageorgiou, H., Tesseromatis, C., Mourouzis, I., Kostopanagiotou, G., Pantos, C. et Cokkinos, D. (2009). Thyroid hormone modulates the responsiveness of rat aorta to [alpha] 1-adrenergic stimulation: an effect due to increased activation of [Beta] 2-adrenergic signaling. *International Angiology*, 28(6), 474.
- Park, K. W., Dai, H. B., Ojamaa, K., Lowenstein, E., Klein, I. et Sellke, F. W. (1997). The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesthesia & Analgesia*, 85(4), 734-738.
- Peake, M., Harabin, A., Brennan, N. et Sylvester, J. (1981). Steady-state vascular responses to graded hypoxia in isolated lungs of five species. *Journal of Applied Physiology*, 51(5), 1214-1219.
- Peter, H., Gerber, H., Studer, H., Becker, D. et Peterson, M. (1987). Autonomy of growth and of iodine metabolism in hyperthyroid feline goiters transplanted onto nude mice. *The Journal of clinical investigation*, 80(2), 491-498.
- Peter, H. J., Gerber, H., Studer, H., Peterson, M. E., Becker, D. V. et Groscurth, P. (1991). Autonomous growth and function of cultured thyroid follicles from cats with spontaneous hyperthyroidism. *Thyroid*, 1(4), 331-338.
- Peterson, M. (2012, Nov). Hyperthyroidism in cats: what's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? *J Feline Med Surg*, 14(11), 804-818.
- Peterson, M. et Broome, M. (2012). Hyperthyroid cats on long-term medical treatment show a progressive increase in the prevalence of large thyroid tumors, intrathoracic thyroid masses, and suspected thyroid carcinoma. *J Vet Intern Med*, 26, 1523.
- Peterson, M., Johnson, G. et Andrews, L. (1979). Spontaneous hyperthyroidism in the cat. Dans. Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine Forum.
- Peterson, M., Livingston, P. et Brown, R. (1987). Lack of circulating thyroid stimulating immunoglobulins in cats with hyperthyroidism. *Veterinary immunology and immunopathology*, 16(3-4), 277-282.
- Peterson, M. E. (2006). Radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(1), 34-39.
- Peterson, M. E. (2014). Animal models of disease: feline hyperthyroidism: an animal model for toxic nodular goiter. *Journal of Endocrinology*, 223(2), T97-T114.
- Peterson, M. E. et Becker, D. V. (1995). Radioiodine treatment of 524 cats with hyperthyroidism. *JOURNAL-AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION*, 207, 1422-1428.

- Peterson, M. E. et Broome, M. R. (2015). Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 56(1), 84-95.
- Peterson, M. E. et Rishniw, M. (2021). A dosing algorithm for individualized radioiodine treatment of cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(5), 2140-2151.
- Peterson, M. E. et Turrel, J. M. (1984). Feline hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 14(4), 809-826.
- Peterson, M. E. et Ward, C. R. (2007, Jul). Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 37(4), 633-645, v.
- Philipson, K. D. et Edelman, I. S. (1977). Thyroid hormone control of Na⁺-K⁺-ATPase and K⁺-dependent phosphatase in rat heart. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 232(5), C196-C201.
- Pietra, G. G., Capron, F., Stewart, S., Leone, O., Humbert, M., Robbins, I. M., Reid, L. M. et Tuder, R. (2004). Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12 Supplement), S25-S32.
- Pouchelon, J. L., Chetboul, V., Devauchelle, P., Delisle, F., Mai, W. et Vial, V. (1997). Diagnosis of pulmonary thromboembolism in a cat using echocardiography and pulmonary scintigraphy. *Journal of Small Animal Practice*, 38(7), 306-310.
- Poutasse, C. M., Herbstman, J. B., Peterson, M. E., Gordon, J., Soboroff, P. H., Holmes, D., Gonzalez, D., Tidwell, L. G. et Anderson, K. A. (2019). Silicone pet tags associate tris (1, 3-dichloro-2-isopropyl) phosphate exposures with feline hyperthyroidism. *Environmental science & technology*, 53(15), 9203-9213.
- Reece, W. O., Erickson, H. H., Goff, J. P. et Uemura, E. E. (2015). *Dukes' Physiology of Domestic Animals*[Book] (vol. 13th edition editor, William O. Reece ; associate editors, Howard H. Erickson, Jesse P. Goff, Etsuro). Wiley-Blackwell.
- Reinero, C., Visser, L. C., Kellihan, H. B., Masseau, I., Rozanski, E., Clercx, C., Williams, K., Abbott, J., Borgarelli, M. et Scansen, B. A. (2020). ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.
- Rhinehart, J. D., Schober, K. E., Scansen, B. A., Yildiz, V. et Bonagura, J. D. (2017, Nov). Effect of Body Position, Exercise, and Sedation on Estimation of Pulmonary Artery Pressure in Dogs with Degenerative Atrioventricular Valve Disease. *J Vet Intern Med*, 31(6), 1611-1621.
- Rhodin, J. A. (1978). Microscopic anatomy of the pulmonary vascular bed in the cat lung. *Microvascular research*, 15(2), 169-193.
- Rogers, W., Bishop, S. et Rohousky, M. (1971). Pulmonary artery medial hypertrophy and hyperplasia in conventional and specific-pathogen-free cats. *American journal of veterinary research*, 32(5), 767.
- Rohrer, D. et Dillmann, W. (1988). Thyroid hormone markedly increases the mRNA coding for sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in the rat heart. *Journal of Biological Chemistry*, 263(15), 6941-6944.
- Rush, J. E. (2010). Pulmonary hypertension: causes, diagnosis and therapy
Small animal and exotics. Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, USA, 16-20 January 2010.
- Sakaguchi, Y., Cui, G. et Sen, L. (1996). Acute effects of thyroid hormone on inward rectifier potassium channel currents in guinea pig ventricular myocytes. *Endocrinology*, 137(11), 4744-4751.
- Schober, K. E. et Baade, H. (2006). Doppler echocardiographic prediction of pulmonary hypertension in West Highland white terriers with chronic pulmonary disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 912-920.
- Scicchitano, P., Dentamaro, I., Tunzi, F., Ricci, G., Carbonara, S., Devito, F., Zito, A., Ciampolillo, A. et Ciccone, M. M. (2016, Dec). Pulmonary hypertension in thyroid diseases. *Endocrine*, 54(3), 578-587.
- Scott-Moncrieff, J. C. (2012, Jul). Thyroid disorders in the geriatric veterinary patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 42(4), 707-725, vi-vii.
- Serres, F., Chetboul, V., Gouni, V., Tissier, R., Sampedrano, C. C. et Pouchelon, J. L. (2007). Diagnostic value of echo-Doppler and tissue Doppler imaging in dogs with pulmonary arterial hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1280-1289.
- Silva, Silva, A. C., Oberlender, G., Mantovani, M. M., Muzzi, R. A. L., Pereira, L. J. et Zangeronimo, M. G. (2014). Efficacy of sildenafil therapy for pulmonary hypertension in dogs: a systematic review. *Archivos de medicina veterinaria*, 46(2), 277-287.
- Siu, C. W., Zhang, X. H., Yung, C., Kung, A. W., Lau, C. P. et Tse, H. F. (2007, May). Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: a prospective echocardiographic study. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(5), 1736-1742.

- Small, M. T., Atkins, C. E., Gordon, S. G., Birkenheuer, A. J., Booth-Sayer, M. A., Keene, B. W., Fujii, Y. et Miller, M. W. (2008). Use of a nitinol gooseneck snare catheter for removal of adult *Dirofilaria immitis* in two cats. *J Am Vet Med Assoc*, 233(9), 1441-1445.
- Smit, J., Eustatia-Rutten, C., Corssmit, E., Pereira, A., Frolich, M., Bleeker, G., Holman, E., Van Der Wall, E., Romijn, J. et Bax, J. (2005). Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(11), 6041-6047.
- Smith, F. W. K. et Tilley, L. P. (2016). *Blackwell's five-minute veterinary consult. Canine and feline* (Sixth edition..^c éd.). Ames, Iowa : John Wiley and Sons, Inc.
- Smith, F. W. K., Tilley, L. P., Oyama, M. A. et Sleeper, M. M. (2016). *Manual of canine and feline cardiology* (Fifth edition..^c éd.). St. Louis, Missouri : Elsevier.
- Song, S., Yamamura, A., Yamamura, H., Ayon, R. J., Smith, K. A., Tang, H., Makino, A. et Yuan, J. X.-J. (2014). Flow shear stress enhances intracellular Ca²⁺ signaling in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 307(4), C373-C383.
- Song, X., Yang, K., Chen, G., Duan, W., Yao, D., Li, S., Yuan, G. et Liu, L. (2021). Characteristics and risk factors of pulmonary hypertension in patients with hyperthyroidism. *Endocrine Practice*.
- Song, Y., Yao, X. et Ying, H. (2011). Thyroid hormone action in metabolic regulation. *Protein & cell*, 2(5), 358-368.
- Sottiaux, J. et Franck, M. (1999). Pulmonary embolism and cor pulmonale in a cat. *Journal of Small Animal Practice*, 40(2), 88-91.
- Stein, M., Kimbel, P. et Johnson, R. L. (1961). Pulmonary function in hyperthyroidism. *The Journal of clinical investigation*, 40(2), 348-363.
- Stiles, G. L. et Lefkowitz, R. (1981). Thyroid hormone modulation of agonist-beta-adrenergic receptor interactions in the rat heart. *Life sciences*, 28(22), 2529-2536.
- Sugiura, T., Yamanaka, S., Takeuchi, H., Morimoto, N., Kamioka, M. et Matsumura, Y. (2015). Autoimmunity and pulmonary hypertension in patients with Graves' disease. *Heart and vessels*, 30(5), 642-646.
- Suk, J. H., Cho, K. I., Lee, S. H., Lee, H. G., Kim, S. M., Kim, T. I., Kim, M. K. et Shong, Y. K. (2011, Sep). Prevalence of echocardiographic criteria for the diagnosis of pulmonary hypertension in patients with Graves' disease: before and after antithyroid treatment. *J Endocrinol Invest*, 34(8), e229-234.
- Suko, J. (1971). Alterations of Ca²⁺ uptake and Ca²⁺-activated ATPase of cardiac sarcoplasmic reticulum in hyper- and hypothyroidism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 252(2), 324-327.
- Sun, Z.-Q., Ojamaa, K., Nakamura, T. Y., Artman, M., Klein, I. et Coetsee, W. A. (2001). Thyroid hormone increases pacemaker activity in rat neonatal atrial myocytes. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 33(4), 811-824.
- Sutherland-Smith, J., Hankin, E. J., Cunningham, S. M., Sato, A. F. et Barton, B. A. (2018, Jan). Comparison of a computed tomographic pulmonary trunk to aorta diameter ratio with echocardiographic indices of pulmonary hypertension in dogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 59(1), 18-26.
- Sylvester, J., Shimoda, L. A., Aaronson, P. I. et Ward, J. P. (2012). Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiological reviews*, 92(1), 367-520.
- Tan, X., Juan, F.-g. et Shah, A. Q. (2017). Involvement of endothelial progenitor cells in the formation of plexiform lesions in broiler chickens: possible role of local immune/inflammatory response. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 18(1), 59-69.
- Tantini, B., Manes, A., Fiumana, E., Pignatti, C., Guarnieri, C., Zannoli, R., Branzi, A. et Galié, N. (2005). Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic research in cardiology*, 100(2), 131-138.
- Taylor, B. J. et Johnson, B. D. (2010). The pulmonary circulation and exercise responses in the elderly. Dans. *Seminars in respiratory and critical care medicine*.
- Thoday, K. et Mooney, C. (1992). Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. *The Veterinary Record*, 131(12), 257-264.
- Toshner, M., Voswinckel, R., Southwood, M., Al-Lamki, R., Howard, L. S., Marchesan, D., Yang, J., Suntharalingam, J., Soon, E. et Exley, A. (2009). Evidence of dysfunction of endothelial progenitors in pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 180(8), 780-787.
- Trepanier, L. A. (2007). Pharmacologic management of feline hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 775-788.

- Tuder, R. M. (2017). Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Cell and tissue research*, 367(3), 643-649.
- Tudoran, C., Tudoran, M., Vlad, M., Balas, M., Pop, G. N. et Parv, F. (2018, Sep). Echocardiographic evolution of pulmonary hypertension in female patients with hyperthyroidism. *Anatol J Cardiol*, 20(3), 174-181.
- Uehara, Y. (1993). An attempt to estimate the pulmonary artery pressure in dogs by means of pulsed Doppler echocardiography. *日本獣医学雑誌*, 55(2), 307-312.
- Van Hoek, I., Hesta, M. et Biourge, V. (2015, Oct). A critical review of food-associated factors proposed in the etiology of feline hyperthyroidism. *J Feline Med Surg*, 17(10), 837-847.
- Vanderkooij, M., Bečvářová, I., Meyer, H. P., Teske, E. et Kooistra, H. S. (2014). Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. *J Feline Med Surg*, 16(6), 491-498.
- Vargas, F., Fernandez-Rivas, A. et Osuna, A. (1996). Effects of methimazole in the early and established phases of NG-nitro-L-arginine methyl ester hypertension. *European Journal of Endocrinology*, 135(4), 506-513.
- Vargas, F., Rodriguez-Gomez, I., Vargas-Tendero, P., Jimenez, E. et Montiel, M. (2012). The renin-angiotensin system in thyroid disorders and its role in cardiovascular and renal manifestations. *The Journal of endocrinology*, 213(1), 25-36.
- Vezzosi, T., Domenech, O., Costa, G., Marchesotti, F., Venco, L., Zini, E., Del Palacio, M. J. F. et Tognetti, R. (2018). Echocardiographic evaluation of the right ventricular dimension and systolic function in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(5), 1541-1548.
- Vezzosi, T. et Schober, K. (2019). Doppler-derived echocardiographic evidence of pulmonary hypertension in cats with left-sided congestive heart failure. *Journal of veterinary cardiology*, 23, 58-68.
- Visser, L. C., Im, M., Johnson, L. R. et Stern, J. A. (2016). Diagnostic value of right pulmonary artery distensibility index in dogs with pulmonary hypertension: comparison with Doppler echocardiographic estimates of pulmonary arterial pressure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), 543-552.
- Visser, L. C., Sloan, C. et Stern, J. A. (2017). Echocardiographic assessment of right ventricular size and function in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(3), 668-677.
- Volckaert, V., Vandermeulen, E., Daminet, S., Saunders, J. et Peremans, K. (2016a). Hyperthyroidism in cats, part II: scintigraphic diagnosis and radioiodine treatment. *Vlaams diergeneeskundig tijdschrift*, 85(5), 265-273.
- Volckaert, V., Vandermeulen, E., Daminet, S., Saunders, J. H. et Peremans, K. (2016b). Hyperthyroidism in cats Part I: anatomy, physiology, pathophysiology, diagnosis and imaging. *Vlaams diergeneeskundig tijdschrift*, 85(5), 255-264.
- Waldstein, S. S. (1966). Thyroid-catecholamine interrelations. *Annual review of medicine*, 17(1), 123-132.
- Wang, Y.-C., Huang, C.-H. et Tu, Y.-K. (2018). Pulmonary hypertension and pulmonary artery acceleration time: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 31(2), 201-210. e203.
- Ward, C. R., Achenbach, S. E., Peterson, M. E., Drobotz, K. J. et Holt, D. (2005). Expression of inhibitory G proteins in adenomatous thyroid glands obtained from hyperthyroid cats. *American journal of veterinary research*, 66(9), 1478-1482.
- Wassermann, H. (1962). Lung volume and respiratory muscle power in hyperthyroidism. *South African Medical Journal*, 36(11), 985-989.
- Watson, N., Murray, J. K., Fonfara, S. et Hibbert, A. (2018). Clinicopathological features and comorbidities of cats with mild, moderate or severe hyperthyroidism: a radioiodine referral population. *J Feline Med Surg*, 20(12), 1130-1137.
- Wehner, A., Koehler, I., Ramspott, S. et Hartmann, K. (2018). Relationship between total thyroxine, thyroid palpation and a clinical index in hyperthyroid and healthy cats and cats with other diseases. *J Feline Med Surg*, 1098612X18799462.
- Weichselbaum, R. C., Feeney, D. A. et Jessen, C. R. (2005). Relationship between selected echocardiographic variables before and after radioiodine treatment in 91 hyperthyroid cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 46(6), 506-513.
- Wharton, J., Strange, J. W., Møller, G. M., Growcott, E. J., Ren, X., Franklyn, A. P., Phillips, S. C. et Wilkins, M. R. (2005). Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 172(1), 105-113.
- White, R. J., Meoli, D. F., Swarthout, R. F., Kallop, D. Y., Galaria, I. I., Harvey, J. L., Miller, C. M., Blaxall, B. C., Hall, C. M. et Pierce, R. A. (2007). Plexiform-like lesions and increased tissue factor expression in a rat model of severe pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 293(3), L583-L590.

- Williams, L. T., Lefkowitz, R. J., Watanabe, A., Hathaway, D. et Besch, H. (1977). Thyroid hormone regulation of beta-adrenergic receptor number. *Journal of Biological Chemistry*, 252(8), 2787-2789.
- Williams, T. L., Elliott, J. et Syme, H. M. (2013, May-Jun). Renin-angiotensin-aldosterone system activity in hyperthyroid cats with and without concurrent hypertension. *J Vet Intern Med*, 27(3), 522-529.
- Wolsk, E., Bakkestrøm, R., Kristensen, C. B., Myhr, K. A., Thomsen, J. H., Balling, L., Andersen, M. J., Dahl, J. S., Shah, S. J. et Gustafsson, F. (2019). Right ventricular and pulmonary vascular function are influenced by age and volume expansion in healthy humans. *Journal of cardiac failure*, 25(1), 51-59.
- Zabka, T., Campbell, F. et Wilson, D. W. (2006). Pulmonary arteriopathy and idiopathic pulmonary arterial hypertension in six dogs. *Veterinary pathology*, 43(4), 510-522.
- Zhang, X., Chen, L., Sheng, J., Li, C., He, Y. et Han, W. (2019). The Association of Autoantibodies in Hyperthyroid Heart Disease Combined with Pulmonary Hypertension. *International journal of endocrinology*, 2019.
- Zuhur, S. S., Baykiz, D., Kara, S. P., Sahin, E., Kuzu, I. et Elbuken, G. (2017, Apr). Relationship Among Pulmonary Hypertension, Autoimmunity, Thyroid Hormones and Dyspnea in Patients With Hyperthyroidism. *Am J Med Sci*, 353(4), 374-380.