

PEUT-ON TRAITER L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LE CHEVAL ?

AMORY Hélène

Pôle Equin, Département des Sciences Cliniques des Animaux de Compagnie et des Equidés, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège, Bat. B41, Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

Helene.amory@ulg.ac.be

Résumé

L'insuffisance cardiaque congestive (ICC) est définie comme un syndrome clinique dans lequel le cœur devient incapable de pomper une quantité suffisante de sang pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme malgré un retour veineux adéquat. Différentes causes peuvent en être à l'origine, et elles résultent soit en des capacités inotropes diminuées, soit en un remplissage ventriculaire défaillant, ou soit encore en une surcharge volumique ou en pression. Des mécanismes intra- et extra-cardiaques d'adaptation sont mis en place et permettent dans un premier stade de lutter contre la chute du débit cardiaque, mais au-delà d'une certaine limite tous deviennent délétères pour l'organisme. Le traitement de l'ICC doit être mis en place en tenant compte de ces mécanismes. Chez le cheval, la cause la plus fréquente d'ICC est une pathologie valvulaire entraînant une surcharge volumique. Les principales molécules utilisées pour lutter contre l'ICC dans cette espèce sont le furosémide, la digoxine et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Abstract

Congestive heart failure (CHF) is defined as a syndrome in which the heart becomes unable to eject blood sufficient to meet the metabolic requirements of the tissues despite an adequate venous return. Several etiologies can induce it, and it results in a volume overload, a pressure overload, a myocardial failure, or a diastolic failure. Intra- and extra-cardiac adaptative mechanisms are activated and allows in the first stages of the disease to compensate for the reduced cardiac output, but beyond certain limits, those adaptative mechanisms become deleterious for the organism. The treatment of ICC should take those mechanisms into consideration. In horses, the most common cause of CHF is a valvular insufficiency inducing a volume overload. The most commonly used drugs to treat CHF in this species are furosemide, digoxin, and angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Mots clés: Insuffisance cardiaque, surcharge volumique, système rénine-angiotensine-aldostérone, furosémide, digoxine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Key words: Heart failure, volume overload, renin-angiotensin-aldosterone system, furosemide, digoxine, angiotensin-converting enzyme inhibitors

Le terme d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) est défini comme un syndrome clinique dans lequel le cœur devient incapable de pomper une quantité suffisante de sang pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme malgré un retour veineux adéquat. L'ICC peut être causée par des capacités inotropes diminuées, un remplissage ventriculaire défaillant, ou une surcharge volumique ou en pression. Chez le cheval, la cause la plus fréquente d'ICC est une pathologie valvulaire, mais des malformations congénitales, une endocardite bactérienne, une cardiomyopathie, une myocardite, une péricardite, ou tachyarythmie persistante peuvent également en être à l'origine.

MECANISMES DE L'ICC

Quelque soit l'espèce considérée, la physiopathologie de l'ICC n'est pas encore complètement élucidée, mais elle inclut des mécanismes d'adaptation intra- et extra-cardiaques. Ces mécanismes, et en particulier les mécanismes extra-cardiaques, ont peu été étudiés dans l'espèce équine, ce qui limite les applications thérapeutiques dans cette espèce, et les données disponibles dans ce domaine sont issues d'études faites en médecine humaine ou chez les animaux de compagnie.

Mécanismes intra-cardiaques d'adaptation à l'ICC

Les mécanismes intra-cardiaques activés en cas d'ICC dépendent de la nature du problème sous-jacent. Celui-ci peut être classé en : (1) surcharge volumique, (2) surcharge en pression, (3) défaillance myocardique, ou dysfonctionnement diastolique.

La *surcharge volumique* survient lorsqu'il y a une fuite de sang dans le cœur (régurgitation valvulaire ou défaut congénital avec shunt). Dans ces maladies, une partie du sang éjecté est renvoyé vers la chambre cardiaque située en amont, ce qui entraîne une augmentation du volume de celle-ci, et le volume d'éjection systolique est réduit. C'est la cause la plus fréquente d'ICC chez le cheval.

Dans un premier temps, le cœur compense la chute du volume éjecté par la loi de Starling. Avec le temps, l'étirement des sarcomères myocardiques, induit à la fois par la surcharge volumique et par une augmentation du volume circulant induit par les mécanismes neurohormonaux extra-cardiaques (cfr ci-dessous), va résulter en une hypertrophie excentrique (dilatation des chambres cardiaques sans épaississement de la paroi), ce qui permet de maintenir le débit cardiaque pendant une longue période. Cependant, ce processus d'hypertrophie excentrique est limité : au-delà d'une dilatation maximale, la tension de la paroi augmente, un dysfonctionnement systolique et diastolique s'installe, et la paroi myocardique peut se fibroser et développer une insuffisance myocardique. A l'échocardiographie, la surcharge volumique peut être évaluée sur base de la mesure du diamètre et des mouvements (hyperkinésie) des chambres cardiaques. Si une défaillance myocardique s'installe, les mouvements des parois deviennent limités (hypokinésie).

La *surcharge en pression* survient en cas de sténose ou d'augmentation de la résistance vasculaire (ex : hypertension artérielle). Chez le cheval, mis à part quelques cas isolés d'hypertension artérielle pulmonaire ou de sténose congénitale, elle est rarement rencontrée. En réponse à l'augmentation de la tension de paroi du ventricule, une hypertrophie concentrique s'installe (épaississement des parois

sans dilatation de la chambre). Ce processus d'hypertrophie est cependant limité et peut résulter en ischémie et en arythmies. A l'échocardiographie, on peut dans ces cas évaluer le degré d'hypertrophie des parois et de la sténose ou de l'hypertension artérielle.

La défaillance myocardique survient suite à une diminution de la contractilité myocardique. Celle-ci peut être due à une pathologie cardiaque primaire (rare chez le cheval) ou être secondaire à une surcharge volumique. En réponse à la chute de contractilité du myocarde entraînant une chute du volume éjecté, l'organisme réagit, comme pour les cas de surcharge volumique, par une activation des mécanismes neurohormonaux extra-cardiaques, ce qui va entraîner une augmentation du volume circulant. Le résultat est une hypertrophie excentrique des chambres cardiaques. A l'échocardiographie, la défaillance myocardique peut être quantifiée sur base des mouvements des parois et du degré de dilatation des chambres.

Le *dysfonctionnement diastolique* survient lorsque les ventricules ne peuvent plus se remplir normalement suite à une compression externe, une obstruction anatomique, une diminution de la compliance ventriculaire, une relaxation myocardique anormale, ou encore une tachycardie. Elle est rare chez le cheval. En réponse à la défaillance de remplissage ventriculaire, la pression ventriculaire diastolique augmente et entraîne une augmentation de la pression régnant en amont, dans le système de retour veineux. Ce processus va aussi activer les mécanismes neurohormonaux extracardiaques, avec pour conséquence une augmentation du volume circulant. A l'échocardiographie, on pourra sur ces cas identifier une effusion péricardique, une sténose atrio-ventriculaire ou des signes de dysfonctionnement diastolique.

Mécanismes extra-cardiaques (neurohormonaux) d'adaptation à l'ICC

Quelque soit l'étiologie, l'ICC est au départ caractérisée par une chute du débit cardiaque et une augmentation de la pression de remplissage ventriculaire. En réponse à ces changements, une série de mécanismes neurohormonaux de compensation sont activés. On peut les diviser en deux grands groupes :

- ceux, défavorables (les "bad guys"), qui induisent une vasoconstriction, une rétention d'eau et de sodium, et la croissance myocardique. Ils incluent principalement les catécholamines (adrénaline et noradrénaline), le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS), la vasopressine, et l'endotéline-1.
- ceux, favorables (les "good guys"), qui résultent en une vasodilatation, une diminution de la rétention d'eau et de sodium, et inhibent la croissance myocardique. Ils incluent principalement les peptides natriurétiques (ANP, BNP), le NO, et les prostaglandines.

La synthèse des effets respectifs de ces mécanismes sur le système artériel et veineux, sur le rein, sur la soif et la consommation de sels, sur le cœur, et sur le remodelage cardiaque est donnée dans le Tableau 1.

Il existe des interactions très complexes entre toutes les substances neurohormonales libérées en cas d'ICC. De façon générale, le système du groupe des "bad guys" stimule la libération des autres substances de ce groupe, alors que les substances du groupe des "good guys" inhibent la libération ou a des effets opposés aux substances du système des "bad guys". Un déséquilibre de l'activation des 2 systèmes en faveur des "bad guys" joue un rôle central dans le développement de l'ICC. L'objectif de la plupart des traitements de l'ICC est dès lors de contrecarrer ce déséquilibre, soit en favorisant le système des "good guys", soit au contraire en inhibant le système des "bad guys".

TRAITEMENT DE L'ICC

Il n'existe pas de traitement spécifique de la cause primaire de l'IM en médecine équine. Seul un traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque congestive peut être envisagé quand celle-ci s'installe, mais ce traitement doit être considéré comme purement palliatif et il est rarement efficace à long terme. Il ne servira qu'à améliorer temporairement les capacités d'effort et le confort de vie de l'animal quant celui-ci a une valeur affective ou des potentialités d'utilisation en reproduction (Bonagura 1985 ; Patteson 1996). Tout traitement sera cependant incompatible avec l'utilisation du cheval en compétition puisque l'administration de médicaments est dans ce cas prohibée.

Le traitement symptomatique de l' il existe très peu de données scientifiques sur le traitement l'ICC qui ont été documentées chez le cheval. Dès lors, l'efficacité et les posologies de ces médicaments sont souvent dérivées des données disponibles chez l'homme ou chez les animaux de compagnie. A cela il faut ajouter que pour de nombreux médicaments récemment développés pour utilisation chez l'homme ou chez les animaux de compagnie, l'utilisation chez le cheval est limitée voire impossible à cause de leur prix prohibitif. Attendu que les signes cliniques d'ICC sont chez le cheval souvent liés à la formation d'œdèmes et d'effusion, les médicaments qui permettent de réduire la formation des œdèmes sont souvent les plus efficaces pour améliorer la qualité de vie du patient.

Diurétiques

Les diurétiques sont considérés comme essentiels pour le traitement symptomatique de l'ICC quand il y a une surcharge volumique qui se manifeste cliniquement par de la congestion pulmonaire et/ou de la congestion des jugulaires et des œdèmes périphériques. Les diurétiques de l'anse et les diurétiques hyperkaliémisants sont utilisés en médecine humaine et chez les animaux de compagnie, mais parmi ces médicaments, seul le furosémide a été documenté et a été démontré comme pourvu d'une bonne innocuité chez le cheval. C'est un diurétique de l'anse qui induit une diminution du volume sanguin, du volume de fluides extra-cellulaires, de la pression ventriculaire gauche en fin de diastole, de la pression capillaire bloquée, et du volume de fluides pulmonaires. En plus de ses effets diurétiques, le furosémide induit une vénodilatation et une diminution de la résistance vasculaire au niveau rénal.

Chez le cheval, le furosémide est donné au départ à la dose de 1 à 2 mg/kg SC, IV, ou IM toutes les 6 à 8 heures. La fréquence d'administration peut être augmentée si nécessaire. En maintenance, la dose sera de 0.5 à 1 mg/kg SC, IV, IM SID à BID. Certains chevaux répondent bien à une poursuite de son administration par voie orale. L'administration du furosémide à long terme peut induire de

l'hyponatémie, de l'hypokaliémie, de l'hypomagnésémie et de l'alcalose métabolique. Il est dès lors conseillé de surveiller régulièrement (1 X/semaine idéalement) l'équilibre électrolytique en cours de traitement. Il est en outre conseillé de mettre à disposition du cheval du foin de bonne qualité, idéalement de la luzerne, et éventuellement d'ajouter du KCl à la ration (1 à 2.5 gr 2X/jour) pour compenser les pertes en électrolytes.

Inotropes positifs

Un certain nombre d'agents inotropes positifs sont disponibles pour traiter l'ICC, mais en médecine humaine, la plupart d'entre eux ont été récemment abandonnés pour le traitement de l'ICC chronique parce que il y a eu peu d'évidence qu'ils influencent favorablement la longévité ou les signes cliniques, et certains essais cliniques ont même montré une augmentation du taux de mortalité associée à leur usage.

Par exemple, et même si c'est un médicament qui a été utilisé pendant des siècles, il persiste certaines controverses concernant l'efficacité de la digoxine pour traiter des patients en ICC. Néanmoins, cette molécule est recommandée chez les chiens et chez les chevaux qui présentent une insuffisance myocardique car ils augmentent la contractilité du myocarde. La digoxine a aussi d'autres effets importants. Elle a des effets diurétiques (par suppression de l'activité de la rénine et de l'aldostérone et stimulation de la diurèse), elle stimule la fonction des barorécepteurs (diminution de la stimulation adrénergique), et à des effets chronotropes négatifs et antiarythmiques. Ces derniers effets ont été attribués à (1) une augmentation de l'activité parasympathique et une diminution de l'activité sympathique au niveau du nœud sinusal, des oreillettes, et du nœud atrio-ventriculaire, et (2) un allongement de la période réfractaire du nœud atrio-ventriculaire. Dès lors, la digoxine diminue le rythme sinusal (la fréquence cardiaque diminue) et est capable d'inhiber les dépolarisations prématurées et la tachycardie supra ventriculaire.

Chez le cheval, La digoxine peut être administrée en dose d'attaque à 0.0022 à 0.00375 mg/kg IV BID. Le nombre total d'administrations à cette posologie ne doit cependant pas excéder deux. En pratique, cette posologie est rarement utilisée : on lui préfère en général directement la dose de maintenance de 0.011 BID PO ou 0.0022 mg/kg IV BID. En raison de la très large variabilité individuelle de l'absorption de la digoxine per os chez le cheval, il faut idéalement doser le taux plasmatique de digoxine au pic (1 à 2 heures après administration) et au creux de l'administration après quelques jours de mise en place du traitement, et ce pour déterminer la posologie efficace tout en restant sous le seuil toxique. Les concentrations obtenues au pic et au seuil doivent idéalement se situer dans des taux thérapeutiques de 0.5 à 2.0 ngr/ml et rester inférieurs au taux toxique de 2.5 ngr/ml. Lors de tout traitement à la digoxine, il faut être particulièrement attentif à des signes éventuels d'intoxication tels que de la diarrhée, de la distension abdominale, de la dépression, une perte de poids ou de l'appétit ou des troubles du rythme cardiaque. En outre, il faut s'assurer que l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique est normal avant et pendant le traitement.

Chez les animaux de compagnie, l'*amrinone*, la *milrione*, et le *pimobendane* sont des agents inotropes qui sont utilisés pour traiter l'ICC. Aucune donnée n'est disponible pour leur utilisation chez le cheval. Cependant, leur prix est a priori prohibitif pour une utilisation dans cette espèce.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Plusieurs IEC ont été documentés comme étant efficaces pour traiter des patients humains ou canins avec une ICC légère, modérée ou sévère chronique. Cependant, leurs propriétés hémodynamiques et diurétiques sont modestes en comparaison respectivement aux vasodilatateurs directs et aux diurétiques, et ils ne sont donc pas indiqués dans le traitement de l'ICC aigue. Chez les patients cardiaques, les IEC diminuent la concentration plasmatique en angiotensine II, et ils induisent dès lors une vasodilatation artérielle et veineuse. Ils sont pour cette raison généralement classifiés en temps que vasodilatateurs mixtes. Cependant, ils induisent aussi une diminution de la concentration plasmatique en aldostérone, et donc une augmentation de l'excrétion de l'eau et du sodium, ce qui réduit la formation des œdèmes. Les IEC ont aussi, grâce à leur effet de réduction du taux plasmatique d'angiotensine II et d'aldostérone, des effets bénéfiques chez les patients en ICC par leurs propriétés d'inhibition du remodelage cardiaque.

Chez le cheval, les données de pharmacocinétique ou d'efficacité sur les IEC dans le cadre du traitement de l'ICC sont très limitées. Deux IEC pour lesquels il existe quelques données chez le cheval et qui ont un prix de revient relativement abordable sont l'énalapril (0.25 à 0.50 mg/kg SID à BID PO ; biodisponibilité orale cependant très faible) et le quinalapril (120 mg/cheval/jour ou 0,2 mg/kg SID PO). Les signes d'intoxication avec ces molécules sont une baisse d'appétit, des coliques, ou de l'abattement.

Plusieurs inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II ont été recommandés pour le traitement de l'ICC chronique chez l'homme en tant que traitement alternatif ou combiné des IEC. Aucune donnée les concernant n'est disponible chez le cheval.

Agents vasodilatateurs

Les vasodilatateurs peuvent être classifiés en tant que vasodilatateurs artériels (ex: hydralazine), vénodilatateurs (ex: nitroglycérine), ou vasodilatateurs mixtes (ex: prazosine, nitroprusside).

Les *vasodilatateurs artériels* relaxent les muscles lisses des artéριοles systémiques, ce qui diminue la résistance et l'impédance vasculaire périphérique, et donc la post-charge ventriculaire gauche. Cet effet est spécialement intéressant chez les patients avec une insuffisance mitrale ou aortique, ou avec soit un défaut de septum interventriculaire, soit une persistance du canal artériel. Dans cette catégorie de molécules, il a été démontré que l'hydralazine (0.5 à 1.5 mg/kg BID PO) diminue la résistance périphérique totale et augmente le débit cardiaque chez les chevaux sains, mais aucune donnée n'est disponible pour son utilisation chez des chevaux en ICC. De plus, cette molécule n'est pas commercialisée en Europe et elle présente des risques d'induction d'une hypotension systémique sévère.

Les *vénodilatateurs* relaxent les muscles lisses des veines systémiques, ce qui a pour effet de redistribuer une partie du volume sanguin vers le réservoir veineux systémique, et diminue le volume sanguin comme le font les diurétiques. Cependant, il n'existe pas de *vénodilatateurs* spécifiques documentés chez le cheval.

L'acépromazine a été suggérée en temps que *vasodilatateur mixte* peu coûteux chez les chevaux avec ICC, mais il n'existe pas de données disponibles chez des chevaux souffrant d'ICC pour supporter cette hypothèse.

Autres

Chez les patients humains souffrant d'ICC alors qu'ils sont déjà sous traitement standard d'IEC et de diurétiques, l'utilisation de β -bloquants est recommandée. Ce dernier traitement semble être efficace pour diminuer les signes cliniques, mais les mécanismes de cet effet bénéfique demeurent à ce stade inconnus. Ils pourraient être du à une "uprégulation" des récepteurs β_1 qui ont été "downrégulés" par la libération continue de catécholamines, à une amélioration du couplage ventriculo-artériel, à un remodelage structurel ventriculaire, à une diminution de la fréquence cardiaque, à une diminution de la consommation en oxygène, à une utilisation plus efficace de l'oxygène, ou à des effets antiarythmiques.

Les antagonistes de l'aldostérone sont recommandés chez les patients avec une ICC avancée malgré un traitement avec des IEC, des β -bloquants et des diurétiques. Aucune donnée les concernant n'est disponible chez le cheval.

REFERENCES

- Bonagura JD., Reef VB.** (2004) Cardiovascular diseases. In: *Equine Internal Medicine* (second edition), Reed, S.M., Bayly, W.M., Sellon D.C. (Eds), W.B. Saunders Cie, Philadelphia, pp. 355-460.
- Elliott J.** (1999) Control of cardiovascular function. In: *Cardiology of the horse*. Marr, CM (Ed), WB Saunders Company, London, pp: 15-31.
- Kittleson MD., Kienle RD.** In: *Small animal cardiovascular medicine*. Kittleson MD, Mark D. (Eds), Mosby Cie, St Louis, pp. 1-
- Marr CM.** (1999) Heart failure. In: *Cardiology of the horse*. Marr, CM (Ed), WB Saunders Company, London, pp: 289-311.
- McIntosh Bright J.** (1999) Pathophysiology of heart failure. In: *Cardiology of the horse*. Marr, CM (Ed), WB Saunders Company, London, pp: 47-50.
- Patteson MW** (1995) Cardiovascular pathology and pathophysiology. In: *Equine cardiology*. Patteson MW (Ed), Blackwell Science Ltd, Oxford. p 1-254.

Swenberg K, Metra M, et al. (2007) Chronic heart failure. In: Compendium of the European Society of Cardiology guidelines. McGregor KH, Dean V, Despres C (eds), Lippincott Williams & Wilkins, London, pp: 213-222.

Tableau 1. Synthèse des mécanismes adaptatifs neuro-hormonaux en cas d'insuffisance cardiaque

	Système artériel	Système veineux	Reins	Consommation eau/sel	coeur	Remodelage myocardique
Catécholamines	Vasoconstriction ⇒ ↑ PAS Vasodilatation dans les organes vitaux	Vénoconstriction ⇒ ↑ retour veineux		↑	Inotrope + Dromotrope + Bathmotrope +	
Angiotensin II	Vasoconstriction ⇒ ↑ PAS	Vénoconstriction ⇒ ↑ retour veineux			Inotrope + Chronotrope +	↑ hypertrophie
Aldostérone			↑ Rétention eau & Na ⇒ ↑ volume plasmatique	↑		
Vasopressine (ADH)	Vasoconstriction ⇒ ↑ PAS		↑ Rétention eau & Na ⇒ ↑ volume plasmatique	↑		
Endothéline-1	Vasoconstriction ⇒ PAS				Inotrope + Chronotrope +	↑ hypertrophie
ANP/BNP	Vasodilatation ⇒ PAS	↑ Perméabilité ⇒ ↓ volume plasmatique	↑ Excrétion eau & Na ⇒ ↓ volume plasmatique			↓ hypertrophie ↓ fibrose
NO	Vasodilatation ⇒ PAS					
PGE₂, PGI₂	Vasodilatation ⇒ PAS					

PAS = pression artérielle systémique

