

DIER • EN • ARTS

LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

REPRODUCTION DE: DIER • EN • ARTS 2005;3:48-53

LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE

REPRODUCTION DE: DIER • EN • ARTS 2005;5:152-161

Offert par:  NOVARTIS

● **DIER • EN • ARTS WORDT UITGEGEVEN DOOR:**

Uitgeverij Libre B.V.

Postbus 6075, 8902 HB Leeuwarden

Telefoon: +31 (0)58 - 2 668 553 / Fax: +31 (0)58 - 2 668 567

E-mail: libre@libre.nl / Internet: www.dier-en-arts.nl

LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

CŒUR ET RAISON, AMI OU ENNEMI?

Nicole Van Israël *

Le syndrome clinique d'insuffisance cardiaque a durant de longues décennies été défini comme un état physiopathologique dans lequel le cœur échouait à satisfaire les besoins métaboliques des organes et tissus périphériques (1). Le cœur a longtemps uniquement été considéré comme une pompe qui approvisionnait le corps entier en nutriments. Cette conception est dépassée depuis qu'il a clairement été démontré, depuis les années 80, que le cœur n'était pas seulement une pompe, mais en effet aussi un important organe neuro-endocrinien. (2).

Depuis on ne peut plus considérer l'insuffisance cardiaque comme une pure instabilité hémodynamique, mais elle doit être considérée comme un modèle en évolution de l'expression exagérée de molécules biologiques actives ayant un effet nuisible sur, entre autres, le cœur et les vaisseaux sanguins. (3). Une bonne compréhension de la physiopathologie sous-jacente (2) est de ce fait alors aussi une condition indispensable pour une approche et un traitement raisonné de l'insuffisance cardiaque (4).

MÈRE NATURE ET LA CASCADE

Le cœur et le système vasculaire ont trois fonctions de base avec un ordre prédéfini de priorités (Figure 1) (5). Ces priorités ont, durant le processus évolutif, été intégrées afin de veiller à ce que les tissus vasculaires critiques hautement résistants (cerveau, cœur et reins) soient approvisionnés en sang dans toutes les situations possibles, avec comme but final d'assurer la survie de l'animal. La plus haute priorité est de maintenir une pression sanguine artérielle systémique normale, pour laquelle il est établi qu'il faut minimum 60 mm Hg pour une fonction normale des tissus vitaux (reins, cerveau et cœur). La deuxième priorité est de maintenir une perfusion tissulaire normale avec comme

but d'éviter un métabolisme anaérobie avec accumulation d'acide lactique dans les muscles et une diminution de l'endurance, ce qui est important pour maintenir une réaction « fight or flight ». La plus basse priorité est le maintien d'une pression capillaire systémique et pulmonaire normale (5). Ceci est déduit de façon téléologique (téléologie = l'ensemble des spéculations qui s'appliquent à la notion de finalité) du fait que, dans l'insuffisance cardiaque, il se développe la plupart du temps en premier lieu des oedèmes et des effusions alors qu'il n'apparaît que rarement une insuffisance aiguë des tissus vasculaires vitaux. Mère nature va essayer de postposer le plus longtemps possible le moment de mourir et choisit donc le plus souvent une mort lente plutôt qu'une mort rapide (5).

Toute une série de mécanismes de contrôle sont présents dans l'organisme afin de réagir à des changements éventuels. Lors de la détection d'une pression sanguine anormale (hypo- ou hypertension) par différents récepteurs présents dans l'organisme (Figure 2; sensitifs) il y a déclenchement de toute une cascade de systèmes biologiquement actifs (Figure 2; effectifs) qui ont pour but de compenser le changement de façon hémodynamique. Mais parmi ces substances de nombreuses vont, à long terme,

entraîner beaucoup de dommages à différents organes et tissus, comme par exemple le cœur, les reins et les vaisseaux (3).

Lors d'insuffisance cardiaque, une cascade neurohumorale très complexe sera initiée en réaction à une diminution de l'output cardiaque et une pression sanguine trop basse, entraînant un sous-remplissage artériel(6). Font partie de ceci:

- activation du système nerveux sympathique (noradrénaline) (Figure 3);
- amortissement des systèmes vasodilatateurs (NO, prostaglandines et prostacyclines) et natriurétiques (ANP/BNP);
- activation des fonctions vasoconstrictives autocrines et paracrines de l'endothéline;
- activation du système renine-angiotensine-aldostérone (SRAA) (Figure 4)
- stimulation de la sécrétion non-osmotique de vasopressine (ADH);
- activité augmentée de la voie moléculaire d'hypertrophie/ fibrose (remodelage, SRAA);

* DVM, CESOpht, CertSAM, CertVC, MSc, Diplomate ECVIM-CA (Cardiology), MRCVS. Spécialiste européenne™ en cardiologie vétérinaire, MSc en cardiologie congénitale. ACAPULCO, Animal CardioPulmonary Consultancy à côté de SPA en Belgique, www.acapulco-vet.be

Stade	Critères
IA	Patient asymptomatique - Pathologie cardiaque détectable (souffle, arythmie, élargissement des cavités cardiaques) - Absence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque. - Absence de signes évident de compensation (absence de surcharge de volume ou de pression, hypertrophie ventriculaire).
IB	Patient asymptomatique - Pathologie cardiaque détectable (souffle, arythmie, élargissement des cavités cardiaques) - Absence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque. - Signes de compensation à l'échocardiographie ou à la radiographie (surcharge de volume ou de pression ou hypertrophie ventriculaire).
II	Insuffisance cardiaque (IC) légère à modérée - Signes cliniques d'IC évidents au repos ou lors d'exercice léger. - Intolérance à l'effort, toux, tachypnée, ascite légère à modérée. - Au repos pas de signes de hypoperfusion ou de dysfonctionnement systolique
IIIA	IC avancée - Signes cliniques d'IC congestive évidents (ICC), même au repos. - Intolérance à l'effort, toux, dyspnée, ascite importante, hypoperfusion. - Patient mourant. - Traitement à domicile possible
IIIB	IC avancée - Signes cliniques d'IC congestive évidents (ICC), même au repos. - Intolérance à l'effort, toux, dyspnée, ascite importante, hypoperfusion. - Patient mourant ou en état de choc cardiogénique. - Hospitalisation indispensable

Tableau 1: International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC) Classification (7).

- libération de médiateurs de l'inflammation tels que TNF-alpha et interleukines.

Ceci est illustré dans quelques diagrammes (Figure 3 et 4). Pour obtenir une image plus détaillée il faut se référer à la littérature spécialisée (2,5).

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Quand, lors une affection cardiaque progresse, ces mécanismes compensatoires sont dépassés, les signes cliniques du syndrome de l'insuffisance cardiaque vont apparaître (Tableau 1).

REMÈDE MIRACLE?

Prendre conscience de la complexité de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque rend évident le fait que le traitement de l'insuffisance cardiaque nécessite, lui aussi, un traitement combiné élaboré « pas à pas ». Il n'y a pas un seul médicament sur le marché, et ceci ne sera d'ailleurs jamais le cas, qui pourra contrecarrer toute cette cascade. Le traitement de l'insuffisance cardia-

que restera, dans l'avenir, un challenge intellectuel pour le clinicien.

Il faut encore souligner que l'insuffisance cardiaque est un syndrome et le résultat final d'une affection cardiaque sous-jacente, comparable à la fièvre qui est un indicateur pour par exemple l'infection, l'inflammation ou une néoplasie. Il reste de ce fait extrêmement important de mieux caractériser les affections cardiaques (par exemple une atteinte valvulaire par rapport à une cardiomyopathie ou une persistance du canal artériel) afin de mettre en place le traitement le plus approprié.

La surcharge de volume prend, chez la plupart des patients en insuffisance cardiaque, le dessus (par exemple chez les chiens avec une endocardiose), mais il y a aussi des patients qui souffrent d'affections qui vont en premier lieu atteindre la fonction systolique (les cardiomyopathies dilatées par exemple) ou la fonction diastolique du cœur (essentiellement la cardiomyopathie hypertrophique et les autres cardiomyopathies félines). Il est possible de faire une distinction entre ces différentes causes par une bonne anamnèse et un examen clinique précis, que l'on mettra

éventuellement en relation avec les résultats d'examens complémentaires comme ECG, analyse sanguine, mesure de la pression sanguine, radiographie du thorax ou échocardiographie. La façon dont le traitement sera abordé sera principalement dépendant de cette distinction, en prenant en compte que la littérature actuelle confirme qu'il se produit un ordre prévisible d'activation neurohumorale (tant chez le chien que chez le chat). Ceci est valable pour chaque forme d'insuffisance cardiaque progressive, indépendamment de l'étiologie sous-jacente (2). Ceci signifie concrètement que ce ne sont pas toujours les mêmes médicaments qui seront conseillés au même moment à un stade précis de l'affection cardiaque. Une approche plus détaillée va suivre dans un second article.

AUJOURD'HUI MAIS AUSSI DEMAIN

Presque tous les traitements de l'insuffisance cardiaque sont plutôt palliatifs que curatifs. Certains traitements vont apporter des améliorations hémodynamiques instantanées (par exemple le furosémide, les nitra-

► tes, inhibiteurs des phosphodiésterases) et d'autres sont plutôt favorable à long terme (les inhibiteurs de l'ECA, la spironolactone, les bêtabloquants ...) Les médicaments qui vont sauver la vie en première instance peuvent à long terme être nuisibles (8). C'est pour cette raison que nous ne devrions pas uniquement veiller à l'amélioration hémodynamique rapide du patient, mais nous devons aussi, après stabilisation initiale, essayer d'évaluer les conséquences à long terme. Un traitement à long terme devrait, prenant en compte la physiopathologie, tout au moins intervenir au niveau de l'antagonisme de la cascade neurohumorale nuisible.

Beaucoup d'années de recherches et plusieurs études cliniques respectées ont pu, tant en médecine humaine (9-14), qu'en médecine vétérinaire (15-18), mettre de façon incontestable, la place que prenait le SRAA dans le syndrome de l'insuffisance cardiaque, en évidence. Un inhibiteur de l'ECA devrait, pour cette raison, être prescrit à chaque animal en insuffisance cardiaque, sauf en cas de contre-indication spécifique. A l'époque actuelle d'une médecine « evidence-based », il y a, avec les nombreuses études cliniques réalisées avec contrôle placebo, plus que des preuves écrasantes, que les inhibiteurs de l'ECA augmentent aussi bien la durée de vie que la qualité de vie (15-18).

Il faut bien sûr mettre l'accent sur le fait que l'efficacité des médicaments qui seront utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque dépend du type de médicament utilisé, de l'affection sous-jacente, et de la réponse individuelle du patient. Il n'y a pas de règles pré-établies et il est important de contrôler de façon régulière un patient en insuffisance cardiaque. Le traitement doit être reconsidéré après chaque évaluation clinique du patient.

SIMPLICITÉ

L'utilisation d'une monothérapie reflète une mauvaise connaissance de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque. Ce syndrome clinique devient, par la découverte de nouvelles substances et interactions, hélas tous les jours plus complexe, mais un vétérinaire devrait avoir les capacités intellectuelles pour pouvoir assimiler au moins le principal.

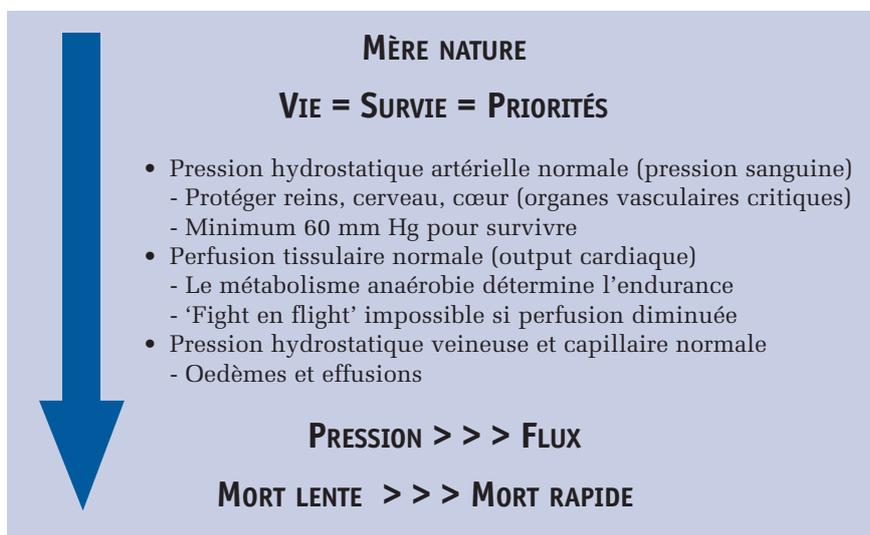


Figure 1.

© ACAPULCO 2005

Un bon clinicien se distingue en plus par l'utilisation d'un traitement combiné qui, dans le temps et en fonction de l'évolution de l'affection cardiaque, sera adapté aux besoins cliniques de l'animal. En cardiologie humaine il est bien connu que des contrôles répétés améliorent la durée de vie et la qualité de vie. Il n'y a aucune raison de penser que ceci serait moins vrai en médecine vétérinaire.

LE DÉBAT

Une des questions les plus fréquemment posées lors des séminaires de cardiologie est actuellement quel médicament il faut choisir: le pimobendan, un inodilatateur, ou un inhibiteur de l'ECA. Ceci est une

question fort délicate qui est à comparer avec le choix d'un enfant par rapport à son père ou sa mère. Chacun ont un rôle fort important dans la vie de l'enfant, et ils sont tous deux certainement indispensables. Le moment auquel ils sont important cependant, est probablement différent. Il n'est pas tant question de savoir ce qu'il faut utiliser mais de quand il faut l'utiliser. Pourquoi choisirions-nous, quand nous avons le privilège de disposer des deux?

Il reste encore beaucoup de points d'interrogations par rapport au traitement combiné idéal. La bonne réponse à ces questions ne sera probablement, de par la complexité, l'aspect du coût et la nécessité d'un grand nombre d'animaux malades lors de l'évaluation et de la comparaison des

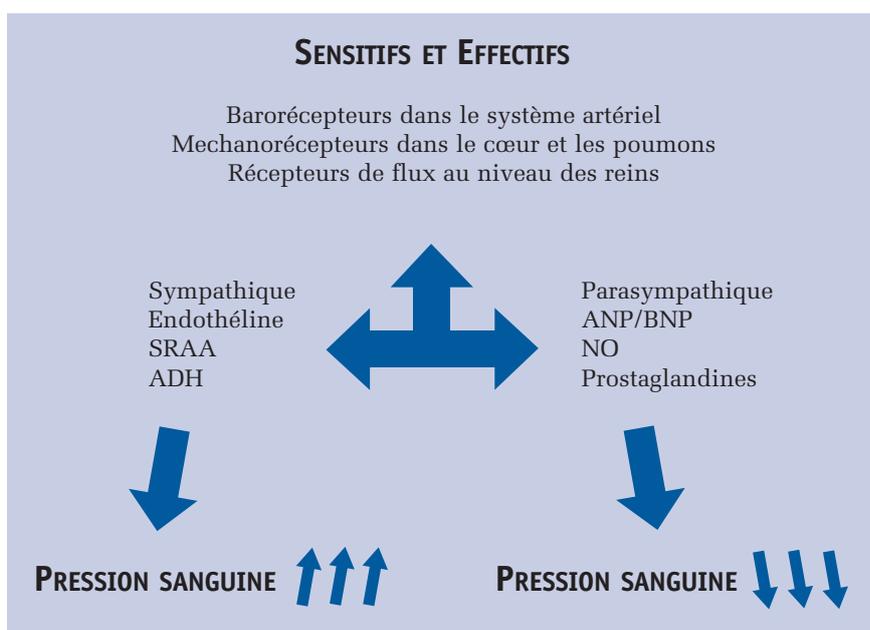


Figure 2.

© ACAPULCO 2005

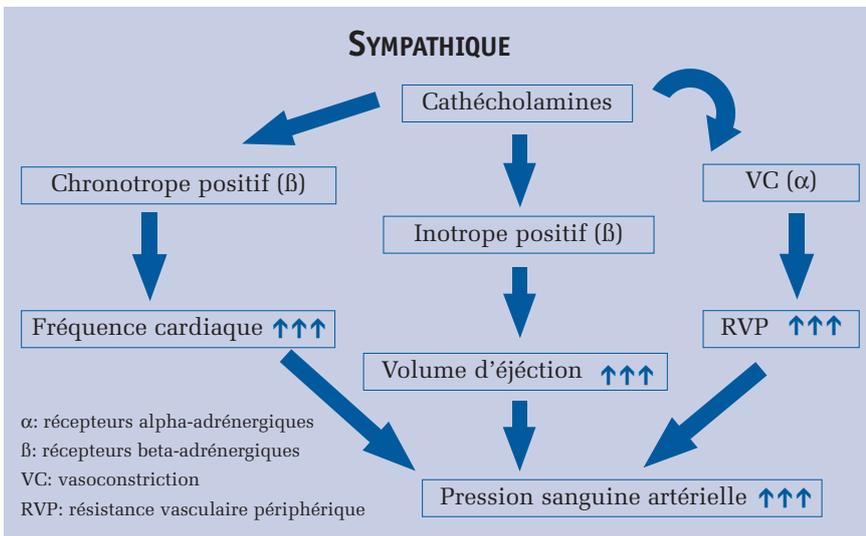


Figure 3.

© ACAPULCO 2005

traitements combinés, jamais connue. Mais comme clinicienne pure et dure, je ne peux que faire remarquer que nous traitons des animaux individuels qui ont chacun leurs propres besoins.

PLAIDOYER: CŒUR ET RAISON

La vie nous a appris que, lorsque nous laissons parler notre cœur, la raison a souvent le dessous. Lors d'insuffisance cardiaque, c'est par contre la raison qui devrait prendre le dessus. Le traitement de l'insuffisance cardiaque doit être adapté à la pathologie sous-jacente et doit être basée sur un diagnostic précis. Un traitement combiné élaboré pas à pas est idéal et chaque animal en insuffisance cardiaque congestive devrait,

en prenant la physiopathologie en compte, au moins recevoir un inhibiteur de l'ECA sauf en cas de contre-indication spécifique. Ceci découle d'une solide connaissance de la patho-physiologie complexe de l'insuffisance cardiaque. Le clinicien scientifiquement formé se distinguera en appliquant ceci. Et « last but not least » l'animal en bénéficiera. ■

Références

1. Bonagura J.D. and Luis-Fuentes V. (2004). *Cardiac therapeutics. ECVIM pre-congress. ESVC proceedings.*
2. Sisson D. (2004) *Neuro-endocrine evaluation of cardiac disease. Veterinary clinics of North-America. Small Animal Practice. Ed J Abott, 34; 1105-1126.*
3. Mann D.L. (1999) *Mechanisms and models in heart failure. Circulation, 100: 999-1008.*

4. Van Israël N. (2002). *Treatment of chronic heart failure. UK Vet; 7: 63-72.*
5. Kittleson M.D. (1998) *Pathophysiology of heart failure. Small Animal Cardiovascular Medicine. Mosby, 136-148.*
6. Schrier R.W and Abraham W.T. (1999) *Hormones and hemodynamics in heart failure. NEJM 348:577-585.*
7. Fox P.R. (2000) *Recommendations for diagnosis of heart disease and treatment of heart failure in small animals. In text-book of canine and feline cardiology. Fox, Sisson, Moise. WB Saunders 2n Ed, 883-901.*
8. Packer M. et al (1991) *Effect of milrinone on mortality in severe chronic heart failure. NEJM 325: 1468-1475.*
9. CONSENSUS (1987) *Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. NEJM; 316: 1429-1435.*
10. SOLVD (1992) *Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. Circulation. 86:431-8.*
11. V-HeFT (1993) *The vasodilator-heart failure trials. Circulation. 87(6 Suppl):VI1-117.*
12. ATLAS (1999) *Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation; 100:2312-8.*
13. HOPE (2000) *Effects of an ACEI, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction and stroke in high risk patients. NEJM 342; 145-153.*
14. EUROPA (2003) *Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet; 362(9386): 782-8.*
15. COVE (1995) *Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the cooperative veterinary enalapril study group. JVIM; 9: 243-253*
16. IMPROVE (1995) *Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the invasive multicenter prospective veterinary evaluation of enalapril study. JVIM; 9: 234-242.*
17. LIVE (1998) *The effect of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. JAVMA; 213:1573-1577.*
18. BENCH (1999) *The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: results of a multi-centre, prospective, randomized, double blinded, placebo controlled, long term clinical trial. J Vet Cardiol; 1: 7-18.*

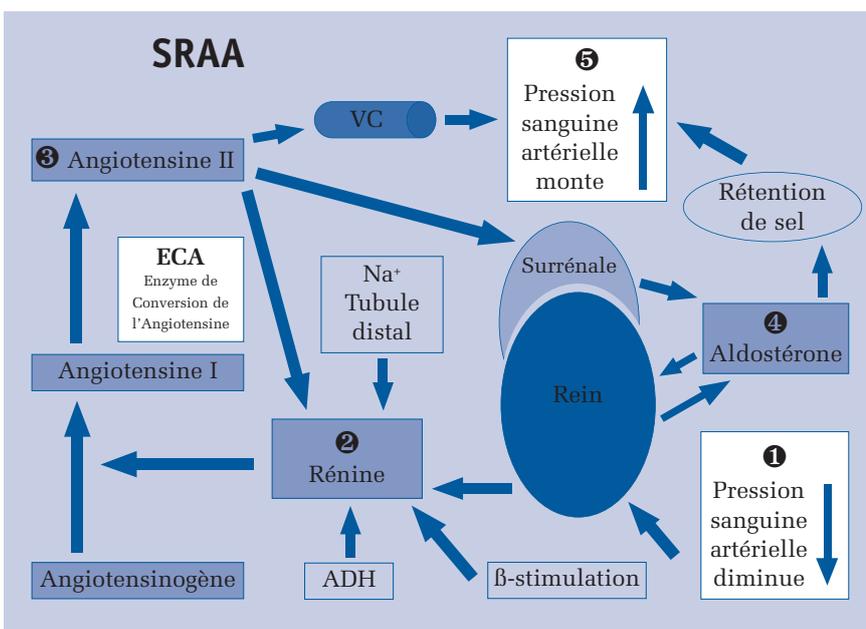


Figure 4.

© ACAPULCO 2005

LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE

CŒUR ET RAISON, PAS À PAS

Nicole Van Israël *

Prendre conscience de la complexité de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque rend évident le fait que le traitement de l'insuffisance cardiaque nécessite, lui aussi, un traitement combiné élaboré « pas à pas » (voir aussi partie 1 de l'article). Il n'existe aucun médicament, et il n'y en aura d'ailleurs jamais, qui va mettre hors jeu tous les intervenants de la cascade neuro-endocrinienne, inflammatoire et immunologique nuisible qui s'active lors d'insuffisance cardiaque.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque va alors aussi rester un défi pour le clinicien. Cet article est destiné à donner au vétérinaire une orientation pour le traitement de ses patients en insuffisance cardiaque congestive. Il faut en plus mettre l'accent sur le fait que l'efficacité des médicaments qui sont utilisés dépend fortement du type de médicament utilisé, de l'affection sous-jacente, et de la réponse individuelle du patient. Il n'y a pas de règles pré-établies pour ceci et il est de ce fait important de contrôler de façon régulière un patient en insuffisance cardiaque. Le traitement doit être reconsidéré après chaque évaluation clinique du patient, si nécessaire à l'aide d'examen complémentaires comme l'ECG, la radiographie, la mesure de la pression sanguine, l'analyse de sang et l'échocardiographie.

PHYSIOPATHOLOGIE

Quand, lors d'une affection cardiaque qui évolue, les mécanismes de compensation seront insuffisants, les signes cliniques du syndrome de l'insuffisance cardiaque vont apparaître (Tableau 1 classification ISACHC).

EN PRATIQUE

On a utilisé plusieurs classifications pour caractériser l'insuffisance cardia-

que (2). D'un point de vue pratique et thérapeutique, il est préférable de classer l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) en ICC aiguë, qui peut-être mortelle et l'ICC chronique. Il faut aussi attirer l'attention sur le fait que le chat n'est pas un petit chien, et que les traitements qui sont appliqués chez le chien ne peuvent pas être simplement extrapolés vers l'espèce féline.

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE AIGÜE

Chez les patients avec une insuffisance cardiaque aiguë décompensée les priorités immédiates sont:

1. la lutte contre les oedèmes et effusions qui peuvent-être mortels;
2. le maintien d'une pression artérielle systémique adéquate;
3. Veiller à une perfusion des tissus vitaux (cœur, reins et cerveau).

Repos strict

Un repos strict (de préférence dans une cage) est une part essentielle du traitement de chaque animal en insuffisance cardiaque aiguë afin de minimiser ainsi la charge de travail du cœur. Tout excédant de stress doit être évité et les tests diagnostiques seront souvent reportés jusqu'à ce que le patient soit stabilisé. Surtout chez les chats où l'équilibre entre la vie et la mort est très peu stable.

Supplémenter en oxygène

Pour lutter contre l'hypoxémie artérielle, il est préférable de mettre l'animal dans un environnement riche en oxygène. On peut réaliser ceci en mettant l'animal dans une cage à oxygène (éventuellement improvisée).

L'administration idéale d'oxygène chez l'animal se fait à l'aide d'une sonde intranasale par laquelle on administre de l'oxygène humidifiée (image 5).

Diurétiques intraveineux et thoracocentèse

Afin de traiter l'œdème pulmonaire qui peut-être mortel, il faudra, si possible administrer du furosémide en intraveineux afin de pouvoir bénéficier de son effet vasodilatateur au niveau veineux (au départ 2 à 4 mg/kg IV q 1-4 heures chez le chien, 1-2 mg/kg IV chez le chat). Si une administration intraveineuse n'est pas possible, alors l'administration sous-cutanée sera une bonne alternative. A partir du moment où l'animal urine et

* DVM, CESOpht, CertSAM, CertVC, MSc, Diplomate ECVIM-CA (Cardiology), MRCVS. Spécialiste européenne™ en cardiologie vétérinaire, MSc en cardiologie congénitale. ACAPULCO, Animal CardioPulmonary Consultancy à côté de SPA en Belgique, www.acapulco-vet.be

Stade	Critères	Traitement chez le chien	
IA	Patient asymptomatique - Pathologie cardiaque détectable (souffle, arythmie, élargissement des cavités cardiaques) - Absence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque. - Absence de signes évident de compensation (absence de surcharge de volume ou de pression, hypertrophie ventriculaire).	Aucun	
IB	Patient asymptomatique - Pathologie cardiaque détectable (souffle, arythmie, élargissement des cavités cardiaques) - Absence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque. - Signes de compensation à l'échocardiographie ou à la radiographie (surcharge de volume ou de pression ou hypertrophie ventriculaire).	CMD	Endocardiose mitrale
		??? IECA ou beta-bloquants ???	Aucun
		Contrôle de l'arythmie	
II	Insuffisance cardiaque (IC) légère à modérée - Signes cliniques d'IC évidents au repos ou lors d'exercice léger. - Intolérance à l'effort, toux, tachypnée, ascite légère à modérée. - Au repos pas de signes de hypoperfusion ou de dysfonctionnement systolique	CMD	Endocardiose mitrale
		IECA et pimobendan	IECA
		Contrôle de l'arythmie	
		+beta-bloquants, seulement si le patient est stabilisé???	
+ diurétiques si oedèmes ou effusions			
IIIA	IC avancée - Signes cliniques d'IC congestive évidents (ICC), même au repos. - Intolérance à l'effort, toux, dyspnée, ascite importante, hypoperfusion. - Patient mourant. - Traitement à domicile possible	CMD et endocardiose mitrale	
		diurétiques et IECA et pimobendan	
		Contrôle de l'arythmie	
IIIB	IC avancée - Signes cliniques d'IC congestive évidents (ICC), même au repos. - Intolérance à l'effort, dyspnée, ascite importante, hypoperfusion. - Patient mourant ou en état de choc cardiogénique. - Hospitalisation indispensable	CMD et endocardiose mitrale	
		Voir traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë Quand stabilisé: Diurétiques et IECA et pimobendan	
		Contrôle de l'arythmie	

Tableau 1: Lignes de traitement sur base de la classification de l'insuffisance cardiaque selon l'International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC).

où la fréquence respiratoire se sera normalisée on peut espacer l'intervalle d'administration (chien, 2-4 mg/kg q 8-12 heures, chat: 1-2 mg/kg q 8-12 heures)). Il faut cependant signaler que les chats sont très sensibles aux diurétiques et que la dose doit, pour cette raison, être adaptée avec précision.

Tant la fonction rénale que les électrolytes doivent être soigneusement suivis. Lorsqu'une effusion pleurale rend la respiration difficile la seule

intervention, qui permettra de sauver la vie, sera une thoracocentèse, et non l'administration de diurétiques. Les diurétiques peuvent éviter qu'il n'y ait plus d'accumulation de liquide mais les liquides déjà présents doivent être retirés de façon mécanique. L'ascite doit uniquement être drainée si le mouvement du diaphragme est gêné par celle-ci.

Les vasodilatateurs

Une diminution aiguë de la pression pulmonaire veineuse est obtenue par

l'utilisation de vasodilatateurs qui redistribuent le volume intravasculaire. En pratique, étant donné l'absence de monitoring hémodynamique, c'est l'administration percutanée de nitroglycérine qui est le plus utilisé et qui est aussi la méthode la plus sûre (gel 2%; 2.5 cm/20 kg q 6-8 heures). La nitroglycérine est un vasodilatateur veineux qui est rapidement adsorbé lorsqu'il est appliqué sur une surface sans poils comme par exemple à l'intérieur de l'oreille ou la région de l'aîne (portez ►

► des gants!). Un phénomène de tolérance aux nitrates apparaît malheureusement rapidement (après 2-3 jours) et c'est pour cette raison qu'il vaut mieux remplacer progressivement ce vasodilatateur par un inhibiteur de l'ECA.

Si il y a une possibilité de soins intensifs avec monitoring hémodynamique invasif, alors des vasodilatateurs plus puissants peuvent être envisagés comme l'hydralazine (surtout avec les oedèmes réfractaires à la suite d'endocardiose mitrale 0.5-3.0 mg/kg PO q 8-12 heures, ajustez vers le haut, attention si l'animal reçoit déjà un inhibiteur de l'ECA) ou le nitroprusside (1-10 microg/kg/min dilué dans du dextrose 5 %).

Les inotropes positifs

Un soutien inotrope peut être extrêmement important dans les cardiomyopathies dilatées (CMD), dans les stades évolués de l'endocardiose mitrale et dans le choc cardiogénique. La dobutamine est un beta1-sympathicomimétique qui augmente la contractilité du cœur avec un minimum d'influence sur la fréquence cardiaque et sur la postcharge (chiens: 2.5-15 microg/kg/min de dobutamine hydrochloride, ajustez en fonction de l'effet; chats 1.25-2.5 mg/kg/min, ajustez en fonction de l'effet). Le produit est cependant arythmogène et devrait seulement être utilisé par des personnes expérimentées sous monitoring intensif. Il apparaît rapidement (après 3 jours) une régulation vers le bas des récepteurs beta mais il y a quand même un effet inotrope positif visible pendant quelques semaines.

Comme alternative il y a maintenant aussi l'inodilatateur, le pimobendan, et dans l'avenir le plus puissant levosimendan sera peut être disponible (3). Les résultats de l'utilisation du pimobendan (0.3 mg/kg BID) dans l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, sont, d'après l'expérience de l'auteur, très variables mais si un soutien inotrope est nécessaire (surtout dans les CMD) et en l'absence d'arythmies ventriculaires, on ne devrait pas s'abstenir de ce médicament.

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique doit être adapté à la pathologie sous-jacente et doit être

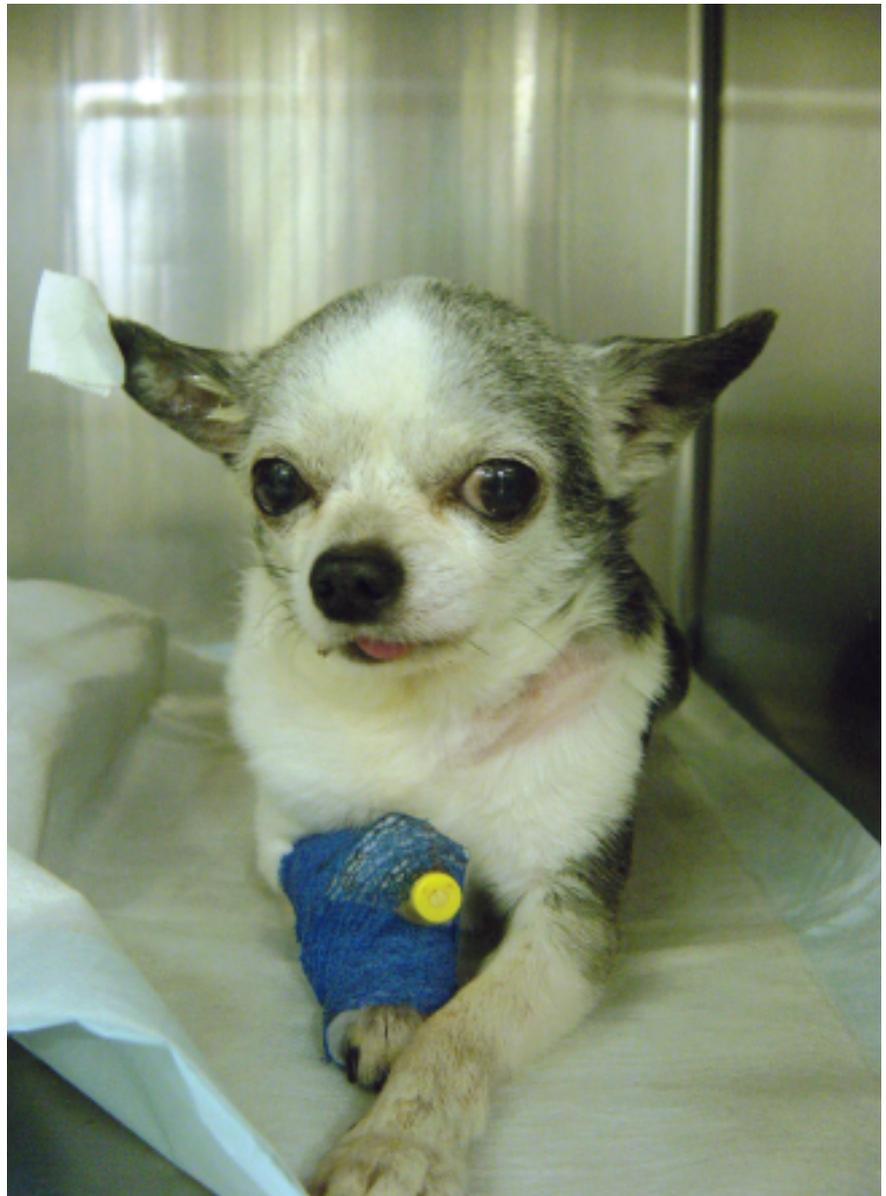


Image 1: Un chien en insuffisance cardiaque aiguë auquel on administre du furosémide en intraveineux et de la nitroglycérine en percutané (intérieur de l'oreille).

basé sur un diagnostic précis. La surcharge de volume prime chez la plupart des patients avec insuffisance cardiaque congestive, par exemple chez les chiens avec endocardiose mitrale. Il y a cependant également des patients qui souffrent d'affections qui atteignent en premier lieu la fonction systolique (par exemple les cardiomyopathies dilatées) ou la fonction diastolique du cœur (principalement les cardiomyopathies hypertrophiques et autres cardiomyopathies félines).

L'insuffisance cardiaque congestive chronique chez le chien

Les lignes de traitement sont, afin de faciliter les choses pour le vétérinaire, données par classe d'insuffisance cardiaque. La difficulté reste cependant de classer le patient dans la

bonne classe. Afin de faire ce choix, il y a toujours besoin d'une quantité minimale d'information. Les radiographies du thorax restent le « gold standard » pour juger si un animal se trouve oui ou non en insuffisance cardiaque congestive. Avant d'instaurer un traitement il faudrait au minimum faire chez chaque animal une radiographie du thorax car les symptômes de toux et de diminution de l'endurance sont vagues et non spécifiques.

Le traitement des patients de classe Ia et Ib de l'ISACHC avec cardiomyopathie dilatée ou endocardiose mitrale reste controversé. L'utilisation précoce d'inhibiteurs de l'ECA (IECA) dans les cardiomyopathies dilatées s'est, dans une seule étude (4), et en cardiologie humaine (5), avérée avoir

Médicament	Préparation	Dose
Benazepril	comprimés de 5, 20 mg Fortekor® (Novartis)	0,25-0,5 mg/kg PO q 24 heures
Enalapril	comprimés de 1, 2,5, 5, 10, 20 mg Enacard® (Merial)	0,5 mg/kg PO q 12-24 heures
Imidapril	150, 300 mg Prilium® (Vetoquinol)	0,25-0,5 mg/kg PO q 24 heures
Ramipril	comprimés de 1,25, 2,5, 5 mg Vasotop® (Intervet)	0,125 mg/kg PO q 24 heures

Tableau 2: Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à usage vétérinaire.

Médicament	Mécanisme	Préparation	Dose
Propranolol	β_1, β_2	10, 40, 80, comprimés de 160 mg	Chiens: 0,2-1,0 mg/kg PO q 8 heures Chats: 2,5-5,0 mg/chat PO q 8 heures
Atenolol	β_1	comprimés de 25, 50, 100 mg	Chiens: 0,5-2 mg/kg PO q 12 heures Chats: 6,25-12,5 mg/kg/ chat PO q 24 heures

Tableau 3: β -bloquants.

une influence favorable sur le moment d'apparition de signes cliniques et sur la durée de survie. Dans l'endocardiose mitrale deux grandes études cliniques (6-7) n'ont, par absence d'influence sur le moment d'apparition des symptômes et sur la durée de survie, pas su soutenir l'utilisation précoce des IECA (ceci veut dire avant qu'il n'y ait des signes radiographiques d'insuffisance cardiaque). L'utilisation précoce du pimobendan est également contre-indiqué en raison de ses effets potentiellement nuisibles sur le muscle cardiaque (8).

Un des changements le plus marquant par rapport aux idées reçues concernant les betabloquants a eu lieu dans le domaine des cardiomyopathies dilatées (9). Les beta-bloquants sont de façon traditionnelle toujours contre-indiqués en présence d'un myocarde défaillant, en raison de leurs effets aigus hémodynamiques défavorables (inotropes négatifs). Mais il semble maintenant en médecine humaine que l'utilisation à long terme d'antagonistes beta-adrénergiques (> 3 mois), va de pair avec une amélioration de la fonction systolique chez les personnes qui ont une cardiomyopathie dilatée idiopathique et dans les affections cardiaques ischémiques (infarctus cardiaque).

Des directives strictes et précises sont recommandées avant de commencer avec des antagonistes beta-adrénergiques chez les animaux avec insuffisance du myocarde. Il est important de signaler que ces médicaments peuvent avoir un effet fatal dans des mains inexpérimentées. Les patients doivent être extrêmement stables et compensés (par exemple ne pas montrer de signes congestifs) et la dose doit initialement être extrême-

ment basse et ajustée de façon très progressive avec des intervalles de 1 à 2 semaines. L'auteur recommande seulement l'utilisation pour les cardiologues expérimentés et sous accompagnement stricte. Les betabloquants actuellement utilisés sont le propranolol, l'atenolol, et le metoprolol. Le propranolol est un betabloquant non sélectif, tandis que l'atenolol et le metoprolol sont des betabloquants sélectifs. Le carvedilol, un beta-bloquant non sélectif qui a des effets vasodilatateurs supplémentaires au moyen d'une bloquage alpha 1, est toujours à l'état de recherche en médecine vétérinaire, mais les résultats sont maintenant déjà prometteurs chez les hommes atteints de CMD.

Les résultats obtenus avec les betabloquants dans l'endocardiose mitrale étaient cependant décevants et l'utilisation systématique dans ce groupe de patient ne peut pour le moment pas être conseillé (10). Il n'y a, pour l'instant donc pas de médicament pour lequel il est prouvé qu'il influence le déroulement naturel des affections cardiaques ou qu'il allonge l'espérance de vie des patients de la classe I.

Chez les patients de classe II l'objectif thérapeutique le plus important est de diminuer les signes cliniques (toux, diminution de l'endurance et ascite) et d'améliorer la qualité de vie. La grande question reste cependant de décider quand un animal est en insuffisance cardiaque. Le consensus général est qu'une radiographie ►



Image 2: Monitoring intensif chez un chien en choc cardiogénique.



Image 3: Un chien en insuffisance cardiaque congestive chronique biventriculaire (ascite et œdème pulmonaire).



Image 4: Administration intranasale d'oxygène chez un Danois atteint de CMD en insuffisance cardiaque congestive aiguë.



Image 5: L'oxygène doit toujours être humidifié lors d'administration de longue durée.

► du thorax est nécessaire pour affirmer la présence d'insuffisance cardiaque (au minimum des signes de congestion veineuse associés à de l'œdème interstitiel). L'intensité du souffle cardiaque et la taille de la dilatation auriculaire ne devraient pas être un critère de confirmation. Dans cette classe l'utilité d'un inhibiteur de l'ECA a été démontré de façon incontestable (11-14). Les inhibiteurs de l'ECA devraient, sauf si il y a des contre-indications spécifiques, être administrés à tous les patients en insuffisance cardiaque congestive. Les inhibiteurs de l'ECA ont plusieurs effets utiles:

1. Ce sont des vasodilatateurs qui diminuent la résistance vasculaire systémique de 25-30%.
2. Ils améliorent l'excrétion de l'eau et du sodium par un antagonisme de l'aldostérone. L'efficacité des inhibiteurs de l'ECA à faire baisser le taux plasmatique d'aldostérone peut néanmoins diminuer avec le temps (aldostérone escape), mais l'auteur tente de contourner ceci en maximalisant la dose des IECA ou en passant à une dose deux fois par jour.
3. Ils évitent, par l'inhibition de l'angiotensine II, les effets centraux et périphériques du système nerveux sympathique.
4. Ils protègent les reins par une accumulation de bradykinine et des prostaglandines protecteurs pour le rein.
5. Ils ont un effet préventif sur le remodelage et la fibrose du myocarde et des fibres musculaires lisses des vaisseaux.

Les inhibiteurs de l'ECA disponibles en médecine vétérinaire sont le benazepril, l'enalapril, l'imidapril et le ramipril. Il est difficile de déterminer la dose optimale pour chaque inhibiteurs de l'ECA ou de comparer l'efficacité relative des médicaments disponibles entre eux. On suppose qu'une administration une fois par jour est suffisante, malgré le fait qu'une administration toutes les 12 heures d'un inhibiteur de l'ECA puisse être avantageux et préféré à une augmentation de la dose de diurétiques. L'utilisation d'IECA peut momentanément (pendant 1 à 2 semaines) causer une augmentation du taux de créatinine (et parfois de l'urée). Ceci doit être considéré comme une confirmation de l'effet de l'inhibiteur de l'ECA (par son effet vasodilatateur sur l'artériole glomérulaire efférente) et non comme une aggravation de la fonction rénale. (15). Cette augmentation doit cependant être passagère et ne peut jamais dépasser 30% de la valeur de base.

Chez les patients avec une fonction systolique diminuée (surtout CMD) le pimobendan (0.1-0.3 mg/kg BID chez le chien) sera ajouté (16). Cet inodilatateur a un double mécanisme d'action: il favorise la contractilité du myocarde par son mécanisme sensibilisateur au niveau du calcium (lors de doses plus élevées) et il met en place une vasodilatation tant périphérique que coronaire par une inhibition des des phosphodiésterases sélectifs III et IV (lors de doses plus basses). Cela apparaît très prometteur dans beaucoup de races mais

pas dans toutes les races (le cocker spaniel par exemple est une exception), pour le traitement de la CMD en combinaison avec d'autres médicaments y compris le furosémide, les inhibiteurs de l'ECA et la digoxine (17). Les avantages à long terme du pimobendan pour les insuffisances cardiaques congestives secondaires à une endocardiose mitrale, une pathologie pour laquelle le dysfonctionnement systolique est seulement minime pour les patients de la classe II, sont actuellement étudiés. A court terme il n'y avait pas de différence statistique entre l'utilisation du ramipril ou pimobendan dans l'endocardiose mitrale (18) mais le pimobendan fût bien toléré. Au moment où cet article est écrit il n'y a pas de preuve pour soutenir que le pimobendan peut prendre la place des inhibiteurs de l'ECA et l'auteur n'utilise ce médicament que comme un complément à un traitement traditionnel avec un inhibiteur de l'ECA, des diurétiques et la digoxine.

Il n'y a cependant aucune base scientifique pour comparer les inhibiteurs de l'ECA avec des inodilatateurs. Ils sont complémentaires et l'utilisation d'un des médicaments n'exclut pas l'utilité de l'autre. En médecine humaine il est considéré comme contraire à l'éthique de ne pas administrer d'inhibiteur de l'ECA aux personnes en insuffisance cardiaque, sauf s'il existe une contre-indication spécifique (19). Il n'y a aucune raison, prenant en compte l'activation démontrée du SRAA dans les différentes pathologies cardiaques chez nos

animaux domestiques (1), de penser que ceci est différent en médecine vétérinaire. Le pimobendan a, aux yeux et avec l'expérience de l'auteur, sa plus grande utilité chez les chiens avec un dysfonctionnement systolique (CMD et endocardiose mitrale sévère) ou chez les animaux avec une grande fraction de régurgitation (endocardiose mitrale sévère). Une échocardiographie doppler est la technique recommandée pour mettre en évidence et quantifier la présence de ces phénomènes.

Pour les patients de la classe III le traitement à long terme ne devrait être commencé que lorsque le patient malade en aigu est stabilisé (voir traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë).

Les diurétiques sont essentiels pour maintenir le contrôle de l'insuffisance cardiaque congestive. Une monothérapie avec des diurétiques est fortement déconseillée parce qu'ils activent la réponse neuro-endocrinienne (SRAA) qui, à long terme pourrait accélérer l'évolution de l'insuffisance cardiaque (20).

Le furosémide est le diurétique le plus utilisé en médecine vétérinaire. Il est puissant, bon marché et n'a pas beaucoup d'effets secondaires. Dès que les signes cliniques de l'insuffisance cardiaque sont sous contrôle, il faut essayer de diminuer la dose des diurétiques. Si de très fortes doses de furosémide sont nécessaires (plus qu'une dose cumulative de 6 à 8 mg/kg/jour) pour garder l'insuffisance cardiaque sous contrôle il faudra pour éviter une insuffisance rénale, de préférence ajouter un autre diurétique (« sequential nephron blockade »). L'auteur donne la préférence à l'utilisation d'un diurétique d'épargne du potassium (le spironolactone) et n'attend pas que la dose maximale du furosémide soit atteinte avant d'introduire le spironolactone.

Le métabolite du spironolactone (2-4 mg/kg PO q 24 heures chez le chien et chez le chat), le canrenone, se lie de façon compétitive aux récepteurs de l'aldostérone situés au niveau du tubule distal. L'utilisation du spironolactone pour l'insuffisance cardiaque congestive est également conseillé pour d'autres raisons (21). En théorie le spironolactone devrait diminuer la fibrose du myocarde chez les patients avec une affection cardiaque et il devrait aider à restaurer la fonc-

tion normale des barorécepteurs. Les taux de potassium doivent, surtout lorsqu'il est utilisé en combinaison avec un inhibiteur de l'ECA, être soigneusement tenu à l'œil (risque hyperkaliémie).

La digoxine reste, chez les animaux avec fibrillation auriculaire (toujours à confirmer par un électrocardiogramme parce que c'est presque impossible de distinguer une arythmie ventriculaire irrégulière d'une fibrillation auriculaire uniquement à l'auscultation) le premier choix si, après stabilisation de l'insuffisance cardiaque, la fréquence cardiaque ne diminue pas en dessous de 140 par minutes. Mais pensez au fait que la digoxine est contre-indiquée (et constitue même une menace pour la vie) en présence d'arythmies ventriculaires. La digoxine a aussi un léger effet inotrope positif qui est surtout obtenu par son effet chronotrope négatif et par l'amélioration du remplissage diastolique. La digoxine agit en synergie avec le pimobendan en ce qui concerne l'inotropie mais pas en ce qui concerne la chronotropie (pimobendan augmente la conduction par le nœud AV) et l'utilisation d'un des médicaments n'exclut pas l'utilisation de l'autre. Une digitalisation rapide intraveineuse est rarement nécessaire chez les chiens en insuffisance cardiaque sauf pour arriver à mettre sous contrôle certaines arythmies supraventriculaires. Il est alors aussi fortement déconseillé. Le patient doit, en raison de la faible marge de toxicité et de la variation individuelle d'absorption, métabolisme et réponse, être soigneusement tenu à l'œil. Les effets secondaires les plus fréquents concernent le cœur et le système gastro-intestinal. Les signes gastro-intestinaux (anorexie, vomissement, diarrhée) semblent avoir lieu plus souvent que les effets secondaires au niveau cardiaque (perturbations du rythme). Lorsqu'un de ces effets secondaires se produit il faut immédiatement arrêter l'administration de digoxine. Après disparition des symptômes et le plus souvent dans les 48 heures après l'arrêt de la digoxine on peut recommencer l'administration mais bien en diminuant la dose de moitié par rapport à la dose initiale. La détermination des taux sériques thérapeutiques peut être pratique pour prendre la décision de savoir si les signes gastro-intestinaux aspécifiques chez un patient sont oui ou non la conséquence d'une toxicité à la digoxine

(taux sériques thérapeutiques 0.8-2 ng/ml). Un patient avec un traitement de longue durée doit être régulièrement contrôlé au niveau des changements qui peuvent rendre l'animal susceptible au développement d'une toxicité (insuffisance rénale, hypokaliémie, diminution de la masse musculaire). Etant donné qu'il n'y a pas de relation prévisible entre le taux sérique et le effet, il ne faut mesurer le taux sérique que chez les patients qui l'effet semble insuffisant ou exagéré. Le serum (tube sec sans gel de séparation) doit être prélevé 8-12 heures après avoir administré le comprimé, et il faut seulement prélever du sang lorsqu'on a atteint un état stable (après 7-10 jours) ou lorsqu'une toxicité est suspectée. Etant donné que les effets vagomimétiques favorables de la digoxine sont déjà atteints à des taux sériques bas, et prenant en compte la faible marge de sécurité chez certains animaux, l'auteur recherche un taux sérique toujours entre 0.9 et 1.5 ng/ml.

Pour le traitement des autres arythmies existantes il faut se référer à la littérature spécialisée, mais il faut signaler que, dans la plupart des cas, le contrôle de l'insuffisance cardiaque congestive aide au contrôle de l'arythmie. Pour les aspects nutritionnels de l'insuffisance cardiaque congestive il faut également se référer à la littérature spécialisée.

Il est toujours très important de rechercher aussi la cause primaire potentielle de l'affection cardiaque et de la traiter. Le traitement par exemple de l'hypothyroïdie et de la déficience en taurine/carnitine conduit le plus souvent à un revirement de la cardiomyopathie dilatée. Dans le cas d'une affection cardiaque secondaire le traitement de l'insuffisance cardiaque peut souvent être suspendu après quelques semaines ou quelques mois après stabilisation de l'affection primaire.

L'insuffisance congestive chronique chez le chat

Les conséquences de l'hypertension et de l'hyperthyroïdie sur le muscle cardiaque du chat sont aussi presque entièrement réversibles si la pathologie primaire est maintenue sous contrôle. Chez les chats tout à fait asymptomatiques avec un passé familial de mortalité aiguë, ou dans les races avec un génotype de cardiomyopathie hypertrophique (CMH) à haut risque, l'utilisation de beta-blo-

► quants est souvent conseillé en raison de leur effet anti-arythmique et en raison de la preuve expérimentale d'interférence avec l'hypertrophie phénotypique (22). En tenant compte de l'histopathologie de CMH (fibrose) le spironolactone pourrait également avoir son utilité chez les chats atteints de CMH. Plusieurs études sont actuellement en cours pour évaluer l'utilité des bloquants de l'aldostérone qui bloquent la cascade de la fibrose.

Pour les chats en insuffisance cardiaque, les résultats provisoires (23) d'une évaluation en double aveugle, multicentrique de quatre différents traitements de l'insuffisance cardiaque chronique (furosémide et placébo, furosémide et atenolol, furosémide et diltiazem, furosémide et enalapril) sont connus. Dans cette étude réalisée avec 130 chats présentés en insuffisance cardiaque secondaire à la CMH il y a quelques faits importants qui ont été mis en avant. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe furosémide et placébo (1.1-2.5mg/kg/24 heures) et chaque autre groupe, excepté le groupe furosémide et atenolol pour lequel un nombre significatif de chats sont retombés en insuffisance cardiaque et sont même morts. Il n'y avait pas de différence entre le groupe furosémide et placébo et furosémide et diltiazem. La même chose fût constatée pour le groupe furosémide et enalapril, mais la visualisation des données provisoires suggère qu'il y aurait dans ce groupe probablement un petit avantage. Étant donné qu'une monothérapie avec le furosémide seul est déconseillé en raison de l'activation du SRAA, la combinaison furosémide et inhibiteurs de l'ECA reste chez le chat le meilleur choix.

Il faut cependant encore une fois signaler que les chats sont extrêmement sensibles aux diurétiques et que la dose doit être déterminée très précisément. Tant la fonction rénale que les électrolytes doivent être soigneusement suivis. L'utilisation simultanée de différentes classes de diurétiques (« sequential nephron blockade », par ex furosémide et spironolactone) permet de minimiser les doses individuelles et donc d'épargner les reins. Les beta-bloquants restent chez le chat le premier choix si un contrôle de l'arythmie est nécessaire (tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire). Pour une anti-coagulation préventive il faut également se référer à la littérature spécialisée.

CONCLUSIONS

Le traitement des chiens et chats en insuffisance cardiaque congestive est plutôt palliatif que curatif et est toujours constitué d'un traitement « pas à pas » avec une combinaison de la pharmacopée. Il n'y a aucun médicament sur le marché qui peut remplir tous les objectifs de traitement de l'insuffisance cardiaque, mais, tenant compte de la physiopathologie, chaque patient en insuffisance cardiaque devrait, sauf si il y avait une contre-indication spécifique, au minimum recevoir un inhibiteur de l'ECA. Et tout comme les connaissances sur la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque, son traitement avance lui aussi pas à pas, et pas avec des bonds. ■

Références:

1. Sisson D (2004) Neuro-endocrine evaluation of cardiac disease. *Veterinary clinics of North-America. Small Animal Practice. Ed J Abott, Vol 34 No 5; 1105-1126.*
2. Fox PR (2000) Recommendations for diagnosis of heart disease and treatment of heart failure in small animals. In *textbook of canine and feline cardiology. Fox, Sisson, Moise. WB Saunders 2n Ed, 883-901.*
3. Kivikko M, Lehtonen L. (2005) Levosimendan: a new inodilatory drug for the treatment of decompensated heart failure. *Curr Pharm Des;11:435-55.*
4. O'Grady M et al (1997) Does angiotensin converting enzyme inhibitor therapy delay the onset of congestive heart failure or sudden death in doberman pinschers with occult DCM ? *ACVIM proceedings, p 685.*
5. SOLVD (1992) Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. *Circulation;86:431-8.*
6. Kwart C et al (2002) SVEP-trial: Efficacy for enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *JVIM;16:80-8.*
7. Atkins C et al (2002) Enalapril monotherapy in asymptomatic mitral regurgitation. Results of Vetproof (Veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of failure). *ACVIM proceedings p. 75-76.*
8. Tissier R, Chetboul V, Moraillon R, Nicolle A, Carlos C, Enriquez B, Pouchelon JL. (2005) Increased mitral valve regurgitation and myocardial hypertrophy in two dogs with long-term pimobendan therapy. *Cardiovasc Toxicol;5:43-52.*
9. Abbott JA. (2004) Beta-blockade in the management of systolic dysfunction.

Vet Clin North Am Small Anim Pract;34: 1157-70.

10. Amberger C and Boujon C (2004) Effects of carvedilol in prevention of CHF in CKCS with ISACHC II mitral regurgitation, preliminary results on 10 dogs. *Proceedings 14th ECVIM-CA Congress p 190.*
11. COVE (1995) Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the cooperative veterinary enalapril study group. *JVIM; 9:243-253.*
12. IMPROVE (1995) Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the invasive multicenter prospective veterinary evaluation of enalapril study. *JVIM; 9, 234-242.*
13. LIVE (1998) The effect of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. *JAVMA; 213,1573-1577.*
14. BENCH (1999) The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: results of a multi-centre, prospective, randomized, double blinded, placebo controlled, long term clinical trial. *Journal of Veterinary Cardiology 1, 1, 7-18.*
15. Shlipak MG, Massie (2004). The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation. 110:1514-7.*
16. Fuentes VL. (2004) Use of pimobendan in the management of heart failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract; 34:1145-55.*
17. Fuentes VL, Corcoran B, French A, Schober KE, Kleemann R, Justus C. (2002) A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med; 16:255-61.*
18. Smith PJ, French AT, Van Israel N, Smith SG, Swift ST, Lee AJ, Corcoran BM, Dukes-McEwan J. (2005) Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract; 46:121-30.*
19. ESC Guidelines (2001) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal;22,1527-1560.*
20. Dukes-McEwan J (2000) Canine DCM: pathophysiology and treatment. In *practice Nov/dec 620-626.*
21. RALES (1996) Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study) *Am J Cardiol; 78:902-7.*
22. Kittleson MD. (1998) HCM. In Kittleson MD & Kienle RD eds: *Small Animal Cardiovascular Medicine. St- Louis: Mosby; 347-362.*
23. Baty CJ. (2004) Feline HCM: an update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract. 34:1227-34*