

Thérapeutique cardiovasculaire et rénale

Hervé P. Lefebvre, DVM, PhD, Dipl ECVPT

1

Collaborations

■ Unité de cardiologie d'Alfort

- Prof V Chetboul
- Prof JL Pouchelon



Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Inserm
French Institute
of Health and Medical Research



U. de Cardiologie d'Alfort

■ Laboratoires pharmaceutiques

- Intervet
- Novartis Animal Health
- Vétoquinol
- CEVA

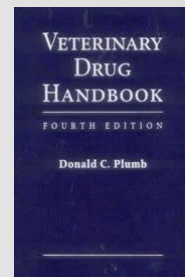
2

Sources utilisées pour la présentation

■ Ouvrages

- Chetboul V, Lefebvre HP, Tessier-Vetzel D, Pouchelon JL. Thérapeutique cardiovasculaire du chien et du chat, Masson, Paris, 2004
- Plumb DC. Veterinary drug handbook. Iowa State Press, 2002

■ Sources originales



3

- Les IECA
- Les diurétiques
- Les inotropes
- Les inhibiteurs des canaux calciques (diltiazem)
- Les bêta-bloquants
- Dynamique de prescription (insuff. cardiaque liée à la maladie dégénérative valvulaire)

4

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II

5

Sources

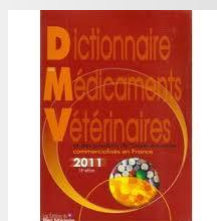
- Lefebvre HP, Brown SA, Chetboul V, King JN, Pouchelon JL, Toutain PL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in veterinary medicine. Curr Pharm Des. 2007;13:1347-61.
- Lefebvre HP, Toutain PL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the therapy of renal diseases. J Vet Pharmacol Ther. 2004;27:265-81.



6

Quatre IECA

- Enalapril
 - Enacard®
 - Prilenal®
- Bénazépril
 - Fortekor®
 - Benakor®
 - Nelio®
 - Benefortin®
 - Benazecare®
 - Cardalis® (avec spiro)
- Ramipril
 - Vasotop®
- Imidapril
 - Prilium®



7

Les différents IECA en médecine vétérinaire

Principe actif	Pays	Dose	Espèce	Indications
Bénazépril	Europe, Canada,	0.25 mg/kg/jour	Chien	Insuffisance cardiaque
	Australie, Japon	Augmenter jusqu'à 0.5 mg/kg/jour si besoin		
		0.5 mg/kg/jour	Chat	Insuffisance rénale chronique
		Idem Fortekor®	Chien	traitement de l'insuffisance cardiaque congestive
		Idem Fortekor®	Chien	
Enalapril	Europe, Amérique Nord, Australie, Japon	0.5 mg/kg/jour	Chien	Chez les chiens : traitement de l'insuffisance cardiaque débutante (stade II), modérée (stade III) ou sévère (stade IV), causée par une régurgitation mitrale ou une cardiomyopathie dilatée, en complément d'un traitement par diurétiques (furosémide associé ou non aux digitaliques comme la digoxine).
Imidapril	Europe	0.25 mg/kg/jour	Chien	Traitement de l'insuffisance cardiaque modérée à sévère, causée par une régurgitation mitrale ou par une cardiomyopathie dilatée.
Ramipril	Europe	0.125 mg/kg/jour	Chien	Traitement de l'insuffisance card. congestive (stade II-IV NYHA)

8

Particularités nationales

- Enalapril: AMM insuffisance rénale chronique canine – Italie

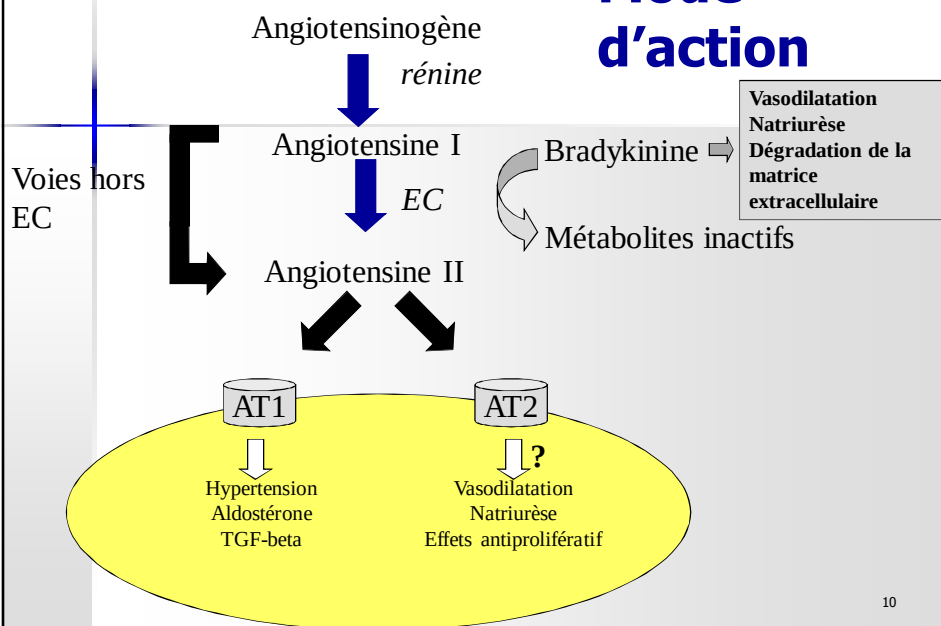


- Bénazépril: AMM cardiomyopathie hypertrophique féline - Australie



9

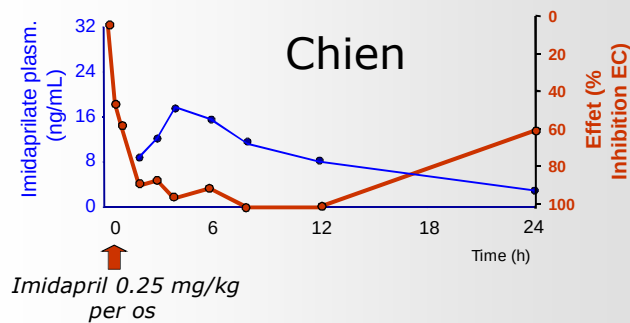
Mode d'action



10

Pharmacodynamie des IECA

■ Inhibition de l'enzyme de conversion circulante



Toutain & Lefebvre
J Vet Pharmacol Ther, 2004, 27:515

11

IECA Pharmacocinétique/pharmacodynamie

Table 2. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters for ACE Inhibitors in Dogs and Cats

Drug	Species, route of administration	Pharmacokinetic parameters					IC ₅₀ (nmol/L)
		Bmax (nmol/L)	Kd (nmol/L)	Clearance (free drug) (L/kg/h)	T _{1/2} K ₁₂ (min)	Bioavailability (%)	
Benazeprilat	Dog, IV ^a	119	4.5	0.22	39	2.6	0.28
Enalaprilat	Dog, PO ^b	161	7.4	ND	61	ND	1.09
Imidaprilat	Dog, PO ^c	129	3.1	ND	118	ND	2.78
Ramiprilat	Dog, IV ^d	142	0.8	0.51	9.4	6.7	0.40
Benazeprilat	Cat, IV ^e	202	3.5	0.13	59	3.2	0.53-0.81

Bmax: total binding capacity (circulating and tissue) scaled by the volume of distribution. Kd: equilibrium dissociation constant. Kd is the concentration of free ACE inhibitor producing saturation of 50% of the ACE pool (circulating and tissue). Clearance: plasma clearance of the free fraction. T_{1/2}K₁₂: half-life of elimination of the free fraction. Bioavailability: absolute oral bioavailability computed using the free drug concentration. IC₅₀: plasma concentration of free drug to obtain 50% of the maximal inhibition of ACE in vitro activity (100% inhibition). IC₅₀ is a measure of drug potency. For further details, see reference [4].

^a reference [10], ^b reference [8], ^c Vetoquinol files, ^d Intervet files, ^e reference [9]

Lefebvre et coll, Curr Pharm Des. 2007;13:1347-61

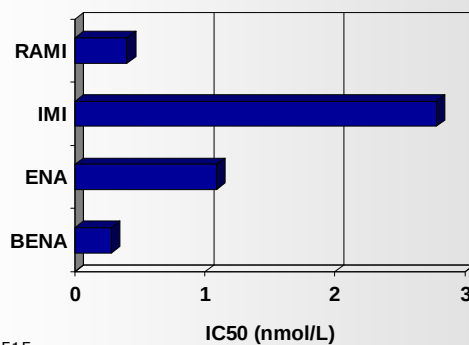
■ Elimination hépato-rénale pour bénazéprilate et ramiprilate

12

Comparaison pharmacodynamique des IECA

■ IC50 (puissance)

- Concentration plasmatique libre permettant d'obtenir 50% de l'inhibition maximale de l'EC in vitro (100%)

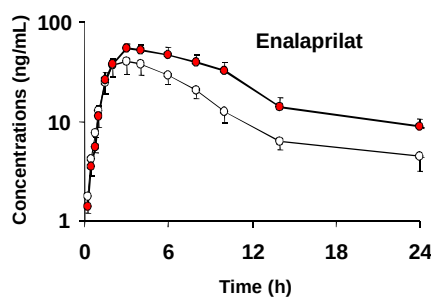


Toutain & Lefebvre
J Vet Pharmacol Ther, 2004, 27:515

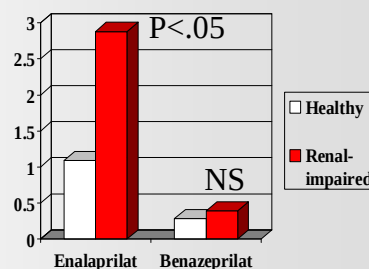
13

IECA Pharmacocinétique/pharmacodynamie

- Toutain et al., J Pharmacol Exp Ther, 2000, 292:1094.



Mean IC₅₀ (nM)



Administration orale unique (0.5 mg/kg)
d'enalapril/benazepril

14

Intérêt des IECA dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique

15

SRRA rénal et effet des IECA

- SRRA local vs systémique
 - Angiotensine 2 rénale
 - 1000x > sang

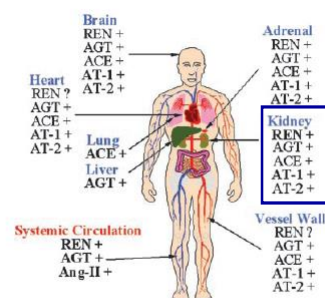
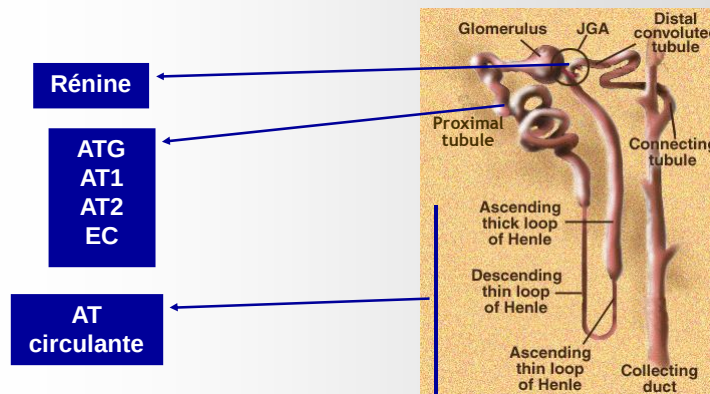


FIG. 2. Expression of the RAS. Sites of expression of the different components of the RAS are shown. Classical sites of synthesis for the endocrine RAS are in *bold*.

Lavoie & Sigmund
Endocrinology 2003;144:2179

16

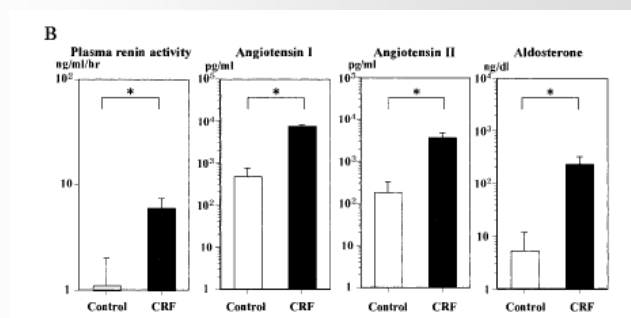
SRAA rénal et effet des IECA



17

SRAA rénal et effet des IECA

- Activation du SRAA systémique lors d'IRC

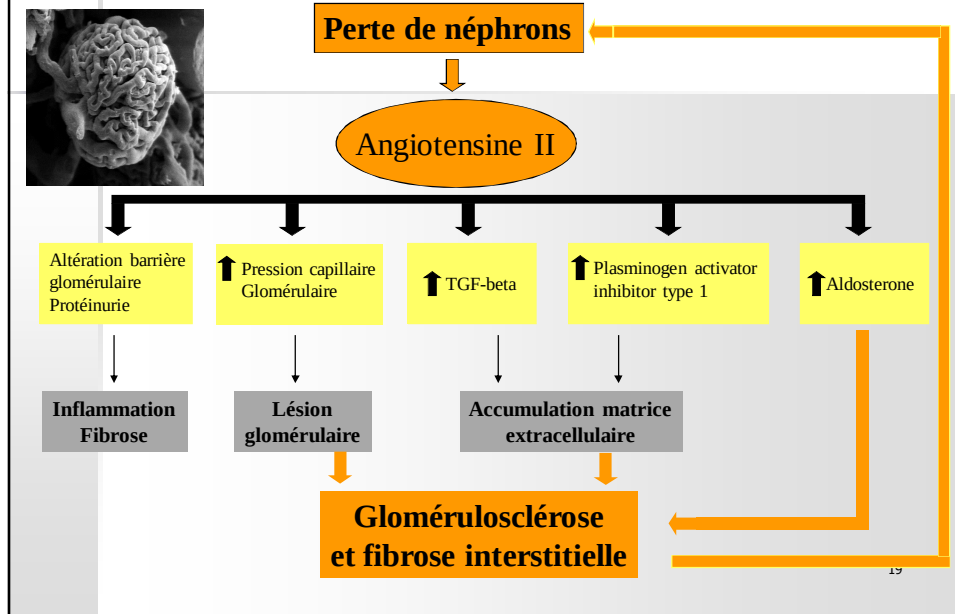


Ex: IRC expérimentale
chez le chien

Mishina & Watanabe, J Vet Med Sci 2008;70:455

18

SRAA et progression de l'IRC

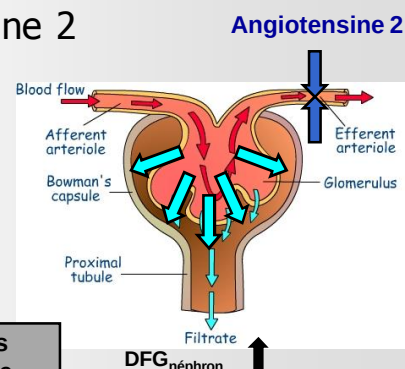


SRAA renal et effet des IECA

- Hypertension glomérulaire induite par l'angiotensine 2

Pression glomérulaire normale:
~50 mmHg

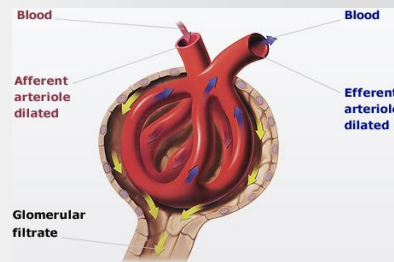
Conséquences: progression des
lésions glomérulaires, protéinurie,
chute du DFG



SRAA renal et effet des IECA

■ La pression glomérulaire

- Augmente chez le chien et le chat avec une IRC expérimentale de 10 mmHg
- Diminue la pression glomérulaire, améliore l'ultrafiltration, diminue les lésions glomérulaire



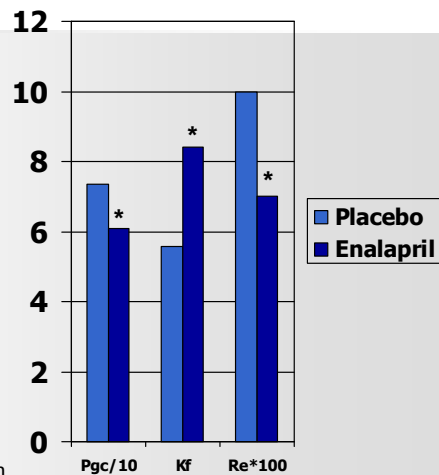
21

SRAA renal et effet des IECA

■ Effet de l'énalapril dans l'IRC canine

(Brown et coll, AJVR 2003;64:321)

- Traité 6 mois avec placebo ou énalapril (0.5 mg/kg, q12 h)



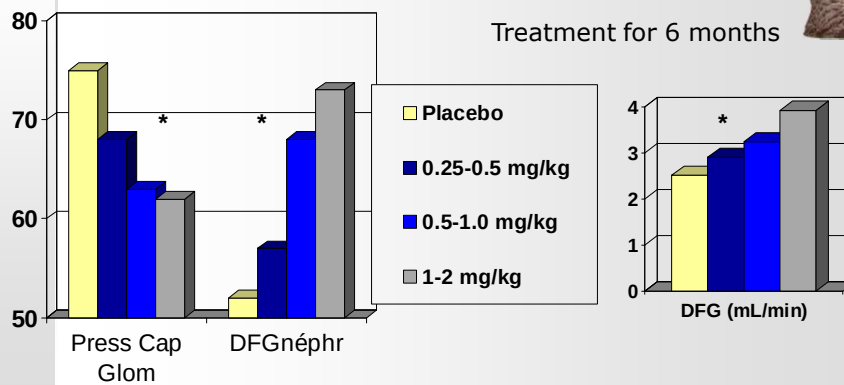
Pgc(mmHg): pression capillaire glomérulaire
 Kf (mL/min/mmHg): coefficient d'ultrafiltration
 Re(mmHg/min/nL): résistance vasculaire artériolaire efférente

22

SRAA renal et effet des IECA

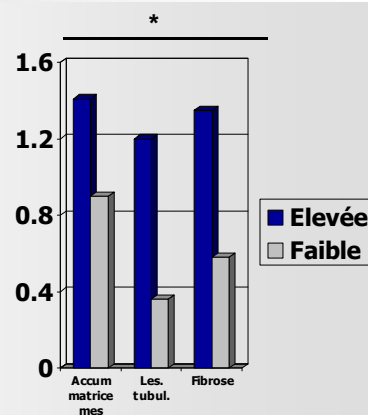
■ Effet du b nazepril chez le chat

(Brown et coll, Am J Vet Res, 2001;62:375)



Effet des IECA sur hypertension systémique

- Hypertension systémique prolong e peut entraîner des lésions rénales
 - 19 chiens avec IRC expérimentale
 - PA  lev e (n=9): 166±11 mmHg
 - PA plus faible (n=10): 149±6 mmHg
 - Euthanasie à 56-69 sem.

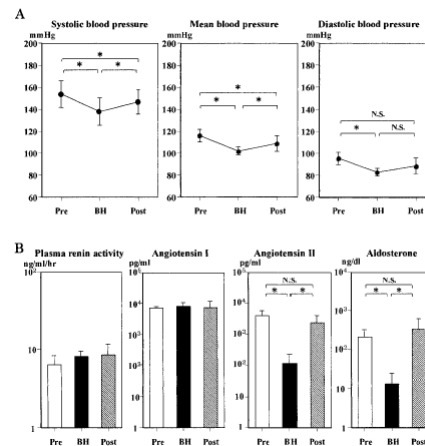


Finco, J Vet Intern Med 2004;18:289

Effets des IECA sur la pression artérielle systémique chez les chiens avec une IRC

- Effet du bédazepril sur PA et SRAA
 - 2 mg/kg
 - PA mesurée par telemetrie

Chiens avec IRC

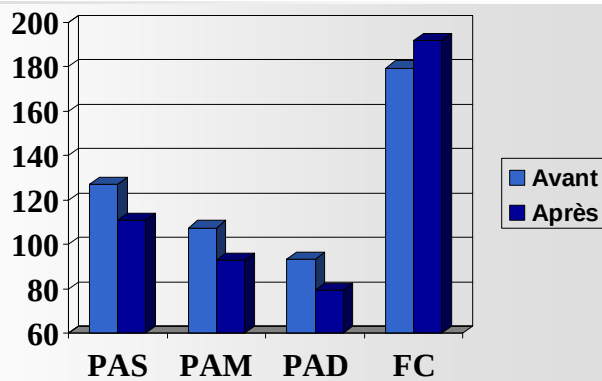


Mishina & Watanabe,
J Vet Med Sci 2008;70:455

25

Effets des IECA sur la pression artérielle systémique chez les chats avec une IRC

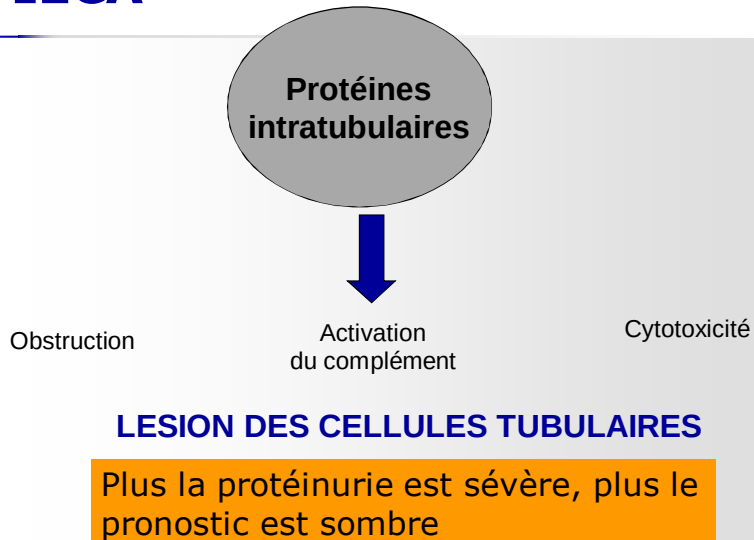
Enalapril, 0.5 mg/kg, une fois par jour, per os



6 chats avec maladie polykystique
Miller et al., AJVR, 1999

26

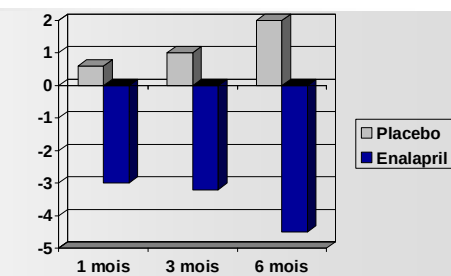
Effet anti-protéinurique des IECA



27

Effet anti-protéinurique des IECA

- Essai clinique, aveugle, multicentrique
- Glomérulopathie spontanée (RPCU > 3.0)
- 29 chiens
- Enalapril: 0.5 mg/kg PO par 24h (ou par 12 h si après 30 jours RPCU > 50% valeur basale)



- Une administration quotidienne suffisante chez 7/15 chiens tout au long de l'étude

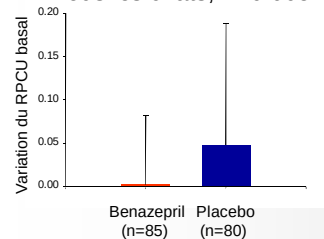
Grauer et coll, J Vet Intern Med, 2000;14:256

28

Effet anti-protéinurique des IECA

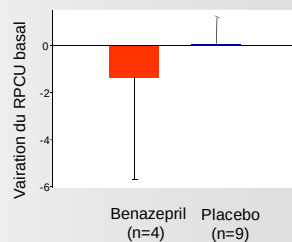
- Etude BENRIC (King et al, J Vet Intern Med 2006; 20:1054)

Tous les chats, P=0.0052



Benazepril: 0.5-1 mg/kg/day

Cats with initial UPC $\geq$ 1, P=0.037

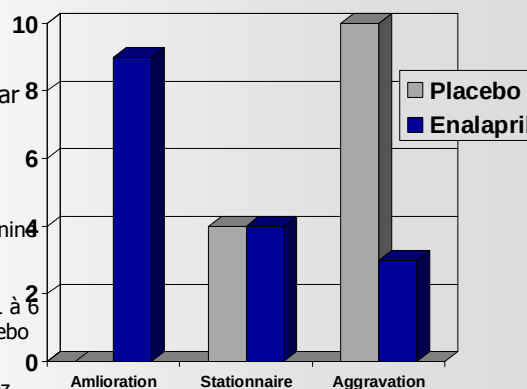


29

IECA et progression de l'IRC chez le chien

- Glomérulopathie spontanée (RPCU > 3.0)
- 29 chiens
- Enalapril: 0.5 mg/kg PO par 24h (ou par 12 h)
- Résultats
 - Aucun effet sur créatinine sérique, mais augmentation de S-créatinine $\geq$ 0.2 mg/dL à 6 mois chez 13/14 placebo and 3/16 enalapril
 - Meilleure réponse chez chiens traités avec l'énalapril

Réponse au traitement à 6 mois



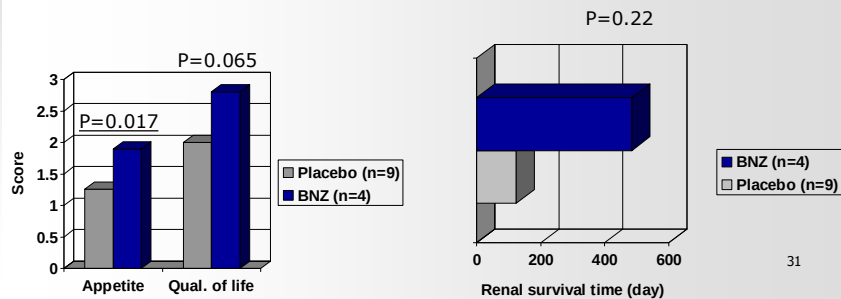
Grauer et coll
J Vet Intern Med, 2000;14:256

30

IECA et progression de l'IRC chez le chien

■ Etude BENRIC - Resultats

- Pas de différence entre bénazepril et placebo pour créatinine plasmatique, temps de survie rénal, et qualité de vie pour tous les chats.
- Chez chats avec $RPCU \geq 1$:



Effets bénéfiques des IECA en néphrologie

■ Chiens

- Grodecki et coll, J Comp Pathol 1997;117:209 - +36% d'augmentation de survie dans une néphropathie héréditaire du samoyède
- Brown et coll, AJVR 2003;64:321 - Moins de lésions glomérulaires et tubulointerstitielles dans l'IRC expérimentale
- Grauer et coll, JVIM 2000;14:526 - Réponse améliorée au traitement chez le chien atteint de glomérulopathie fortement protéinurique

■ Chats

- Brown et coll, AJVR 2001;62:375 - Augmente le DFG (de 30%) chez le chat avec une IRC expérimentale
- King et coll, JVIM 2006; 20:1054 - Protéinurie diminuée chez le chat protéinurique

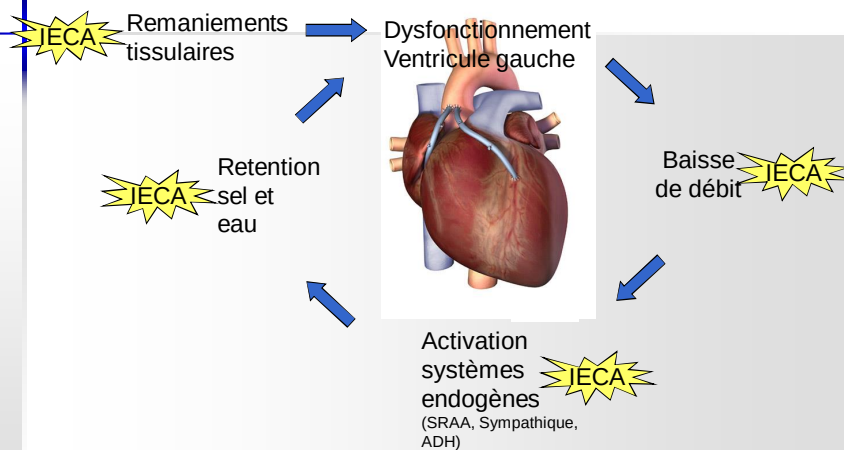
Bénéfice au long terme sur la fonction rénale du patient cardiaque ?

32

Intérêt des IECA dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

33

Mode d'action – Pharmacodynamie chez le patient cardiaque



34

Pourquoi l'indication insuffisance cardiaque congestive ?

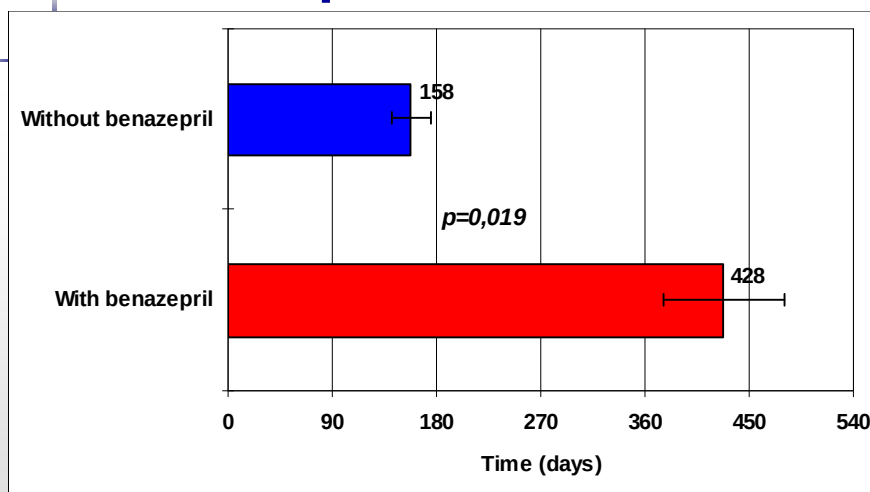
- Essais cliniques: environ 871 chiens

Essai clinique	Dose	N	Age (y)	PV (kg)	% CMH	Classe			
						I	II	III	IV
IMPROVE study ^a	Enalapril 0.5 mg/kg q 12 h	58	1.25-15	2.7-64.1	60			NP	NP
COVE study ^b	Enalapril 0.5 mg/kg q 12-24 h	211	2.5-17	2.4-68.6	33			91	9
LIVE study ^c	Enalapril 0.5 mg/kg q 12-24 h	110	2.5-17	2.4-68.6	39			89	11
BENCH study ^d	Benazepril 0.25-0.5 mg/kg q 24 h	162	10.5±0.3	16.9±1.6	23	ISACH	67	33	
Scandinavian veterinary enalapril prevention trial ^e	Enalapril 0.25-0.5 mg/kg q 24 h	229	6.7±2.0	10.2±2.0	0	NP	NP		
FIRST study ^f	Imidapril 0.25 mg/kg q 24 h	128	9.8±3.3	15.7±14.9	21		50	35	15

- Les molécules certainement les mieux documentées chez les carnivores
- Conclusion : amélioration de la qualité de vie et augmentation de survie (stade II, III et IV)

35

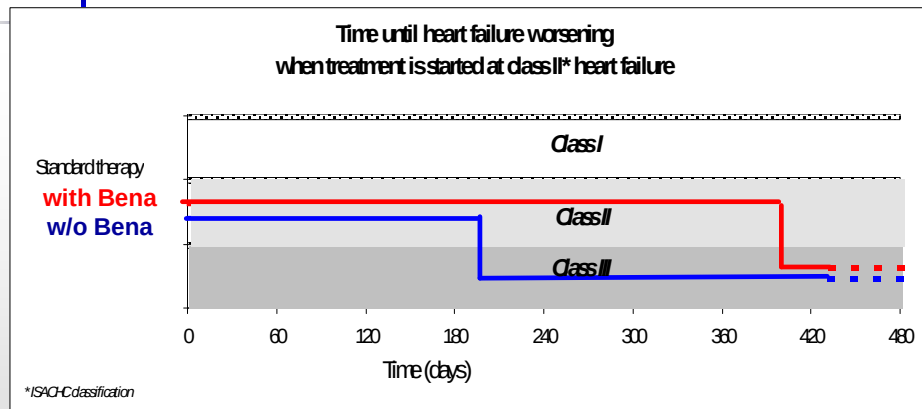
Efficacité clinique Temps de survie



BENCH Study
(J.Vet. Cardiol., 1999; 1: 7-18)

36

Efficacité clinique



BENCH Study
(J.Vet. Cardiol., 1999; 1: 7-18)

37

**Faut-il traiter avec un
IECA au stade I ?**

38

Faut-il traiter au stade I ?

- Activation du système rénine angiotensine aldostérone cardiaque (et non systémique)

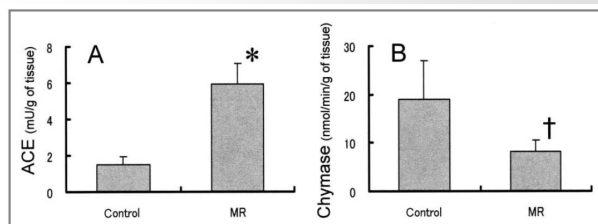


Figure 2.—Mean $\pm$ SD tissue ACE (A) and chymase-like (B) activities in 5 dogs with experimentally induced mild MR and 6 clinically normal (control) dogs. *TVI within a variable, value differs significantly ($P = 0.006$; $TP = 0.028$) from the value for the control dogs. See Figure 1 for remainder of key.

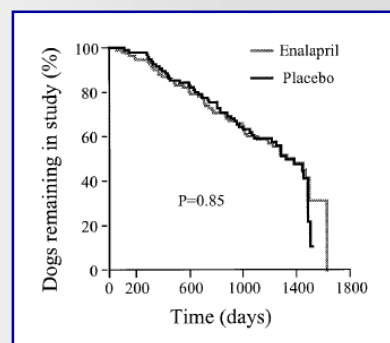
Stade I
Insuffisance mitrale
expérimentale

Fuji et al, AJVR 2007;68:1045

39

Faut-il traiter au stade I ?

- SVEP trial
 - Critère d'efficacité: passage au stade 3
 - pas de bénéfice de l'énalapril dans stade I de la maladie valvulaire chronique
- Mais:
 - Uniquement des CKC
 - Dose: 0.37 mg/kg
 - Sans diagnostic échocardiographique
 - Plus de 50% des chiens sans cardiomégalie



Kvart et al, JVIM 2002;16:80

40

Faut-il traiter au stade 1 ?

J Vet Intern Med 2007;21:258-264

***Chordae tendineae* Rupture in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: Prevalence, Survival, and Prognostic Factors (114 Cases, 2001–2006)**

François Serres, Valérie Chetboul, Renaud Tissier, Carolina Carlos Sampedrano, Vassiliki Gouni,

JAVMA, Vol 229, No. 11, December 1, 2006

Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001–2005)

François J. Serres, DVM; Valérie Chetboul, DVM, PhD; Renaud Tissier, DVM, PhD;
Carolina Carlos Sampedrano, DVM, MS; Vassiliki Gouni, DVM; Audrey P. Nicolle, DVM;
Jean-Louis Pouchelon, DVM, PhD

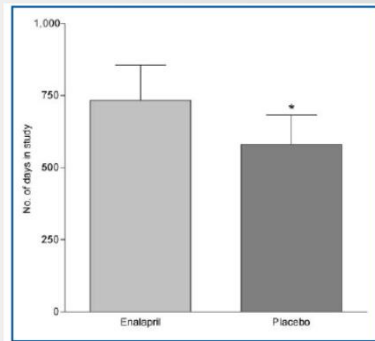
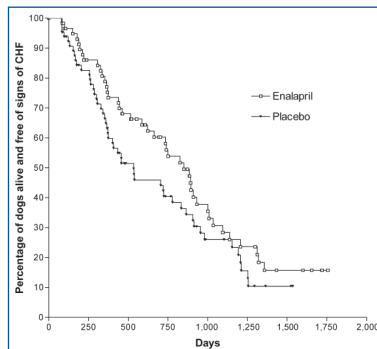
Faut-il traiter au stade I ?

■ Stade I

- Essai clinique énalapril stade I
 - Atkins et al, *JAVMA*, 2007;231:1061
- Dose: 0.46 mg/kg
- 24 races différentes
- Augmentation du temps de survie sans signes congestifs et retard de l'apparition des signes cliniques

Faut-il traiter au stade I ?

Atkins et al, JAVMA, 2007;231:1061



- Etude rétrospective bénazépril stade I (Chetboul et al, 2007)

43

J Vet Intern Med 2008;11:1–10

Effect of Benazepril on Survival and Cardiac Events in Dogs with Asymptomatic Mitral Valve Disease: A Retrospective Study of 141 Cases

J.-L. Pouchelon, N. Jamet, V. Gouni, R. Tissier, F. Serres, C. Carlos Sampedrano, M. Castaignet, H. P. Lefebvre, and V. Chetboul

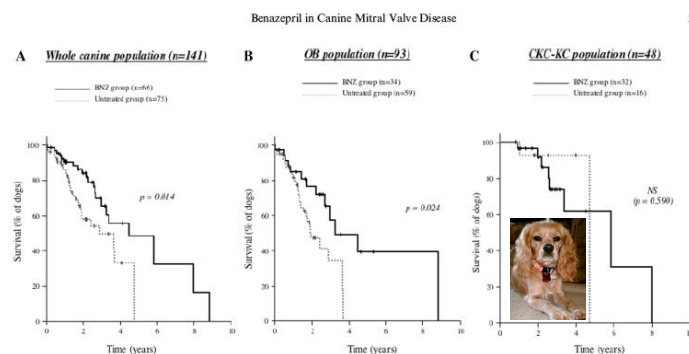


Fig. 1. Death from all causes. Kaplan-Meier survival curves of dogs treated with benazepril (solid line) or untreated (dotted line) after the

44

Faut-il traiter au stade I ?

ETUDE de 451 CKC (1995-2003)

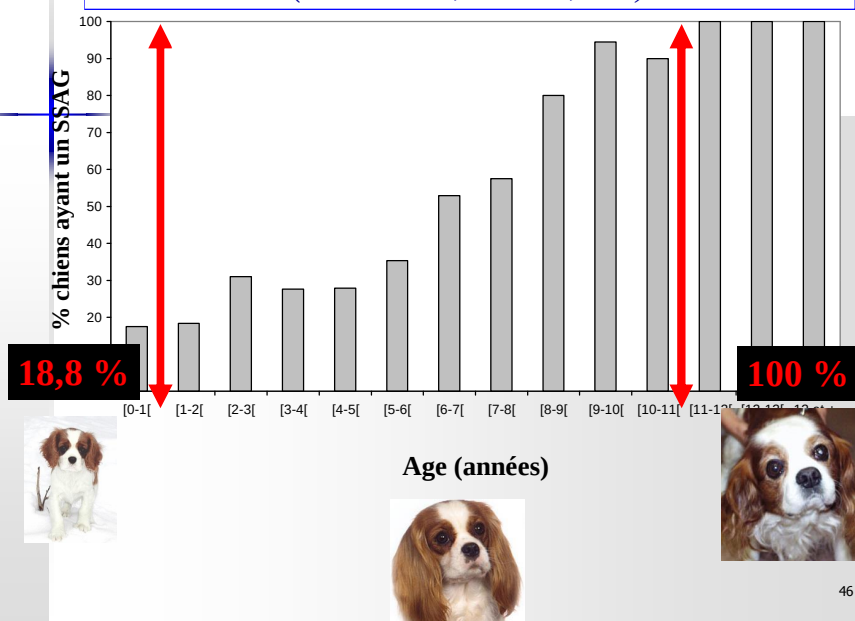
(Chetboul et al, Can Vet J, 2004)

✓ Prévalence SSAG = 40.6% (183/451)



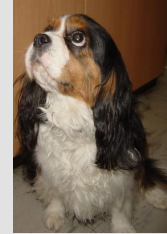
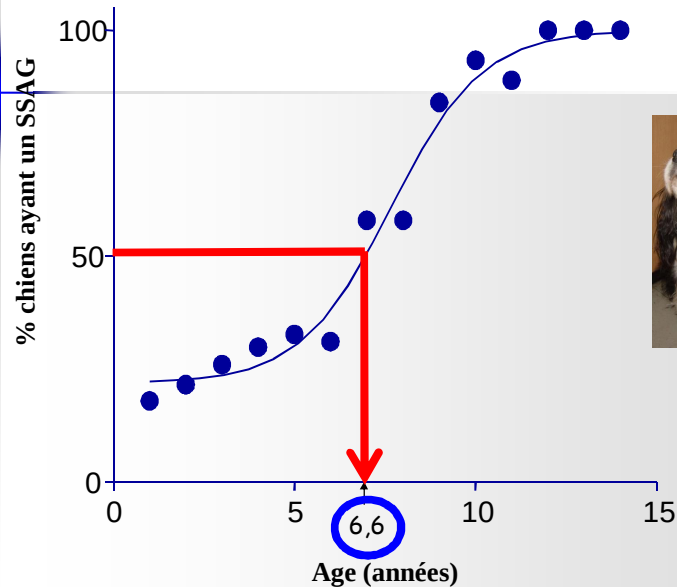
45

% chiens ayant un SSAG / tranche d'âge (n=451 CKC) (Chetboul et al, Can Vet J, 2004)



46

Age : 50 % des chiens ont un souffle systolique apexien gauche
(régression sigmoïdienne)



47

Etude de la MVD mitrale chez 942 chiens
(6 races de petit format autres que CKC)
Teckel, Yorkshire, Bichon, Caniche, Shi Tzu, Lassha Apso

Journal of Veterinary Cardiology (2006) ■, ■, ■



Journal of
Veterinary
Cardiology
ESVC

www.elsevier.com/locate/jvc

**Retrospective study of 942 small-sized dogs:
Prevalence of left apical systolic heart
murmur and left-sided heart failure,
critical effects of breed and sex**

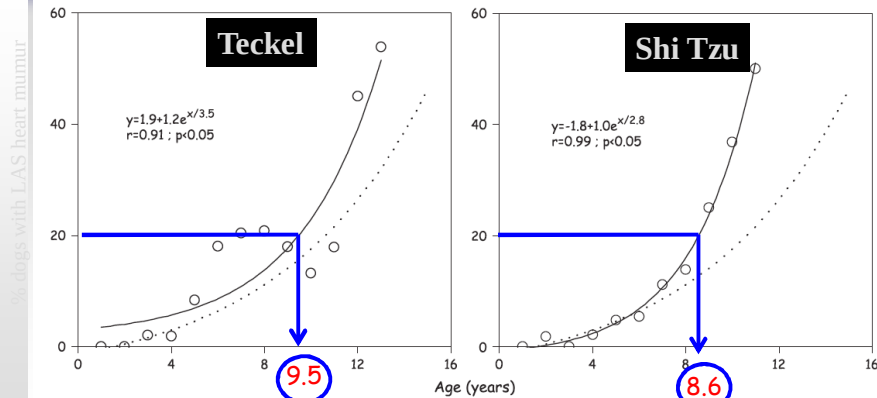
Pierre Serfass, DVM ^a, Valérie Chetboul, DVM, PhD, Dipl ECVIM ^{a,*},
Carolina Carlos Sampedrano, DVM, MS ^a, Audrey Nicolle, DVM ^a,
Thierry Benalloul, DVM ^c, Hervé Laforge, DVM ^c,
Christophe Gau, DVM ^d, Carole Hébert, DVM ^d,
Jean-Louis Pouchelon, DVM, PhD ^a, Renaud Tissier, DVM, PhD ^{a,b}

48

- ✓ Bichon : 10.4 ans
- ✓ Caniche : 11.1 ans
- ✓ Yorkshire : 12.7 ans
- ✓ Lhasa Apso : 13.2 ans



Age : 20 % des chiens ont un souffle systolique apexien gauche



49

Donc le Cavalier King Charles Spaniel n'est pas représentatif des autres races !!!

A prendre en compte dans la prise en charge et le pronostic

50

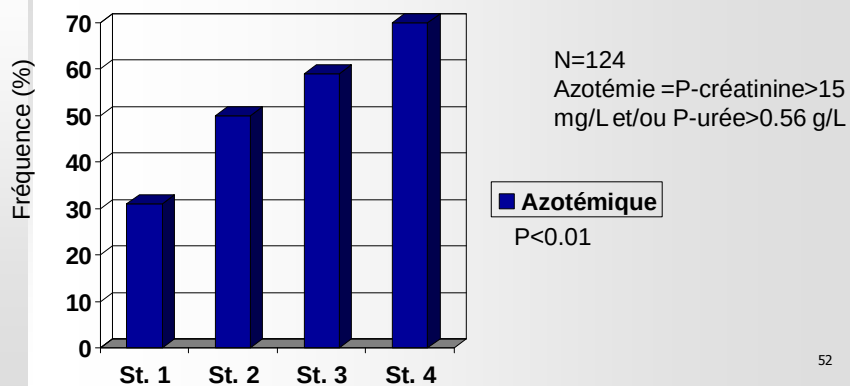
Les effets bénéfiques des IECA pourraient être extracardiaques

51

Azotémie et insuffisance cardiaque

Nicolle et coll, J Vet Intern Med 2007;21:943-949

- Le % de sujets azotémiques augmente avec le stade de l'insuffisance cardiaque



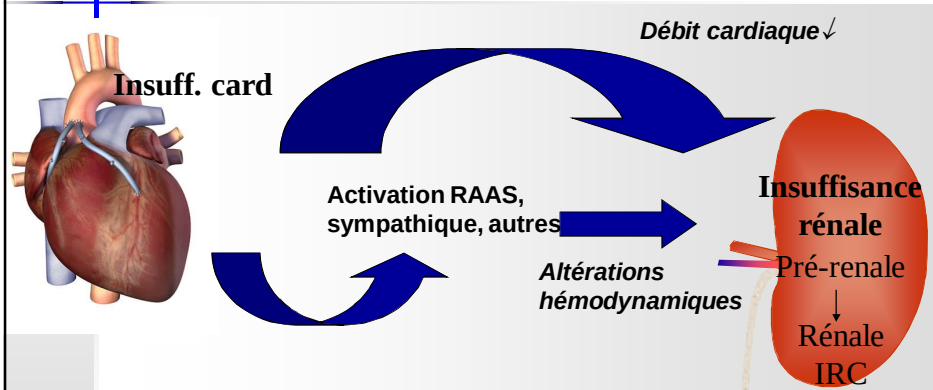
52

Donc, une insuffisance rénale chronique se développe chez le chien insuffisant cardiaque

Rein et cœur représentent une double cible pour les IECA

53

Relations physiopathologiques entre le cœur et le rein



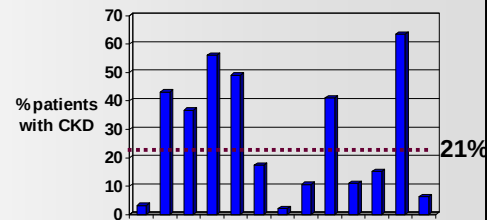
La maladie cardiovasculaire représente un risque pour la fonction rénale

54

Relations physiopathologiques entre le cœur et le rein

- 755 patients avec IC congestive
 - 60.4% avec IRC
 - 2.1% of avec IRC terminale un an près

Mcclellan et al, J Am Soc Nephrol 2004;15:1912



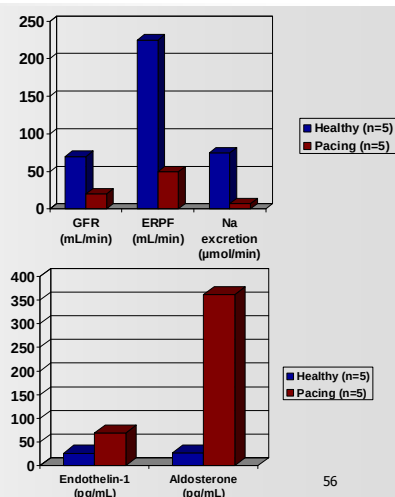
13 studies 1993-2003
Ritz & McClellan, J Am Soc Nephrol 2004;15:513-516

55

Relations physiopathologiques entre le cœur et le rein

- Pacing ventriculaire droit rapide chez le chien

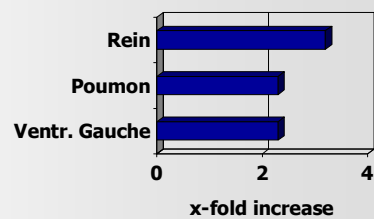
Wada et al, Clin Sci 2002;103:254S.



56

SRAA rénal et effet des IECA

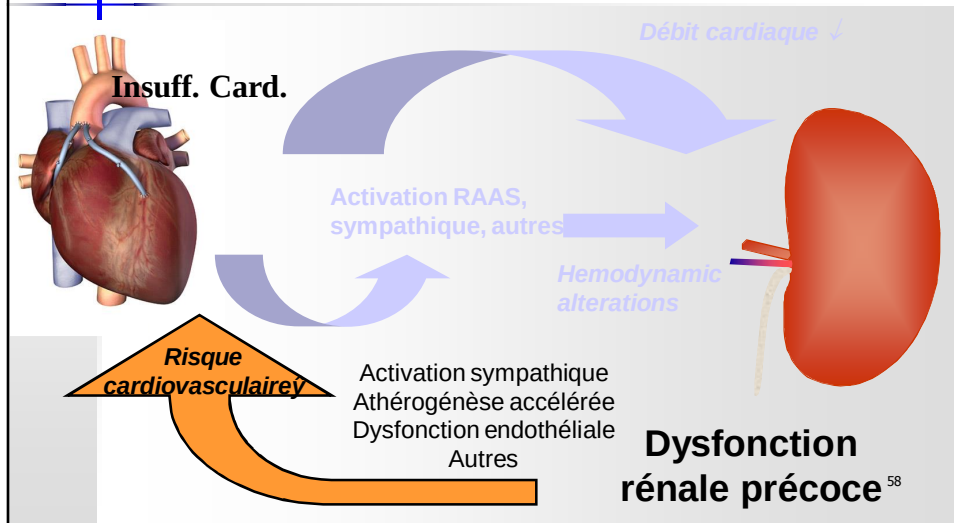
- Effet de la maladie cardiaque sur le SRAA rénal
 - Ex: maladie mitrale expérimentale chez le chien



Su et al, J Mol Cell Cardiol
1999;31:1033

57

Relations physiopathologiques entre le cœur et le rein



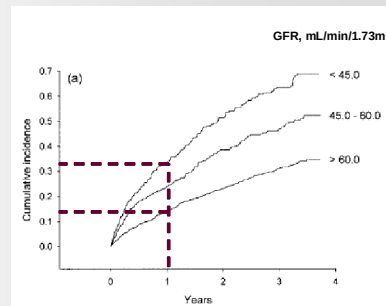
Relations physiopathologiques entre le cœur et le rein

■ Chez 755 patients with ICC, présence d'IRC :

- Augmente le risque de mortalité à 1 an
OR:1.62 (CI:1.15-2.30)
- Augmente le risque de réhospitalisation
 - OR:1.70 (CI: 1.18-2.44)

Mcclellan et al, J Am Soc Nephrol 2004;15:1912

Incidence cumulée de la mort cardiovasculaire ou de l'hospitalisation pour aggravation de l'ICC



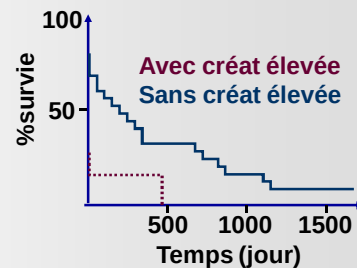
Hillege HL et al, Circulation 2006;113:671

59

Azotémie et risque de mortalité chez le chien

■ Endocardite infectieuse canine

- Hazard ratio
 - Serum creatinine: 3.00 (P<0.001)
 - Lésion à l'écho: 1.41 (P=0.25)
 - Arythmie: 1.25 (P=0.39)
 - IC congestive: 1.54 (P=0.10)



Sykes et al, JAVMA 2006;228:1735

60

**Mais pas de preuve
actuellement du bénéfice des
IECA sur la fonction rénale
chez le chien cardiaque**

61

**Contre-indications, effets
secondaires et indésirables,
et interactions
médicamenteuses des IECA**

62

IECA- Contre-indications

- Déshydratation
- Hyponatrémie
- Insuffisance rénale aiguë
 - Atkins et al, 2002; Pouchelon et al, 2004
- Gestation/lactation

- Attention, une élévation modérée de la créatininémie ($\rightarrow +30\%$) peut être considérée comme normale en début de traitement

63

IECA—Effets secondaires/indésirables

- Excellente tolérance (expérimental/terrain)
- Hypotension à la première administration
 - Risque plus important si activation du RAAS
 - traité déjà avec des diurétiques
 - régime hyposodé
 - Traitement
 - Fluidothérapie
- Autres effets rares ou anectodiques

64

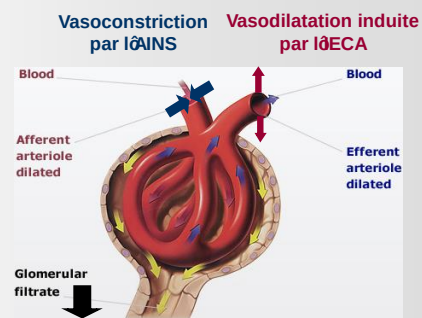
IECA – Interactions médicamenteuses

- Diurétiques
- Amlodipine
- Anesthésiques généraux
- AINS

65

Interaction IECA-AINS

- Pertinence
 - Chien avec arthrose et insuffisance cardiaque
- Rationnel



66

ACEI et AINS – Ne pas surestimer le risque rénal !

- Captopril + indométhacine chez le chien sain ou en choc hémorragique : aucun effet (Wong et al, 1980 et 1981; DeForrest et al, 1982)
- Captopril + indométhacine chez le chien avec une insuffisance cardiaque (et rénale): DFG augmenté ! (Riegger et al, 1989)
- Aspirine + enalaprilate chez le chien cardiaque anesthésié : aucun effet (Evans et al, 1995)
- Aspirine + enalapril chez le chien avec une maladie rénale chronique : aucun effet (Grauer et al, 2000)

67

AINS et IECA: risque rénal

- Recommandations:
 - Ne pas utiliser chez le patient déshydraté
 - Ne pas considérer un agent COX-2 sélectif comme nécessairement mieux toléré par le rein
 - COX-2 est exprimée de façon physiologique dans le rein
 - Suivre la fonction rénale (azotémie, analyse d'urine)
 - Avant traitement, et une semaine après traitement
 - Considérer le risque en fonction du stade IRIS
 - AINS généralement mieux toléré dans stades 1 et 2 IRIS, mais ne devrait pas être utilisé en stade 4 ou en stade 3 avancé

68

IECA - Conclusions

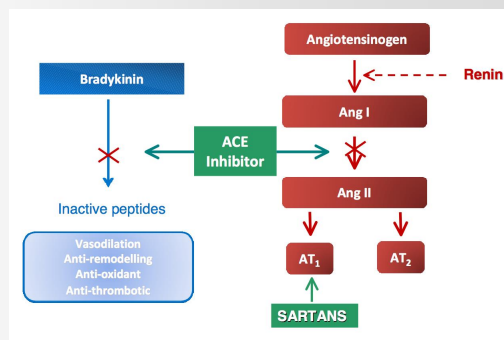
■ Les IECA

- représentent le traitement de fond de l'insuffisance cardiaque asymptomatique et symptomatique
- Sont néphroprotecteurs chez l'insuffisant rénal chronique
- pourraient en outre assurer une néphroprotection du sujet cardiaque

69

Telmisartan (Semintra®)

- Antagoniste spécifique des récepteurs (type AT₁) de l'angiotensine II
- Propriétés pharmacocinétiques
 - Absorption rapide (T_{max}=0.5 h)
 - Biodisponibilité orale : 33%
 - Fortement fixée aux protéines plasmatiques (>99.5%)
 - Excrétion dans les selles (t_{1/2}: 7.7 h)



70

Telmisartan (Semintra®)

■ Propriétés pharmacologiques

- Baisse de la protéinurie
 - Sent et coll, J Vet Intern Med 2015;19:1479-87
- Baisse de la pression artérielle

■ Utilisation clinique

- Chat
- Solution orale (4 mg/mL)
- Indication: MRC avec protéinurie
- 1 mg/kg/j VO

■ Effets indésirables

- Signes gastrointestinaux
- ↑ enzymes hépatiques⁷¹

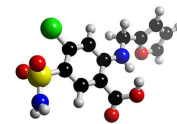
Les diurétiques

Diurétiques

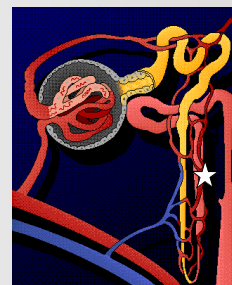
- Furosemide (diurétique de l'anse)
 - Dimazon ®
 - Furozenol ®
- Spironolactone (antagoniste de l'aldostérone)
 - Prilactone ®

73

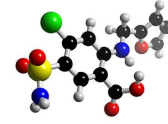
Diurétiques - Furosémide



- Propriétés pharmacocinétiques
 - Orale: absorption rapide, biodisponibilité: ~50%
 - Parentérales (IM, IV)
 - IM: absorption rapide et F ~100%
 - Elimination hépato-rénale
 - Sécrétion tubulaire → Dose ↑ en cas d'insuffisance rénale
 - Demi-vie: < 1.5-2 heures
- Mode d'action
 - Inhibition du cotransporteur Na/K/2Cl
 - Site d'action: branche ascendante de l'anse de Henlé



Diurétiques - Furosémide



■ Propriétés pharmacodynamiques

- Attention, apparition/durée des effets dépendent de la voie d'administration

■ Voie IV

- Essentiel de la réponse se fait dans l'heure
- Disparition de la réponse 2 h post-injection

■ Voie orale

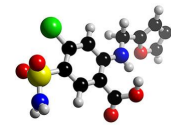
- Début des effets après une heure
- Persistance des effets pendant au moins 3-4 heures

- Action salidiurétique > diurétique

- Pour des doses entre 1 et 2.5 mg/kg (IM), l'augmentation de la diurèse est de 25-50% sur 24 heures
- Natriurèse sur 24 h x 4.2 avec une dose de 1.25 mg/kg et x 6.6 avec une dose de 2.5 mg/kg IM.

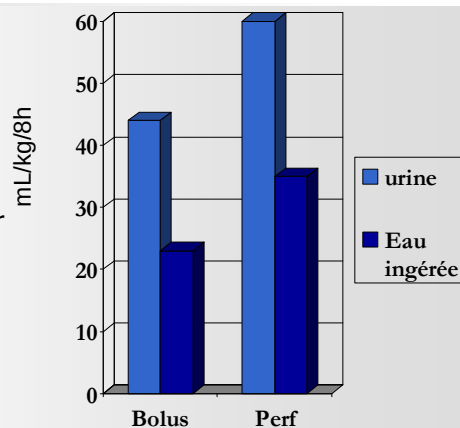
75

Diurétiques - Furosémide



■ Propriétés pharmacodynamiques

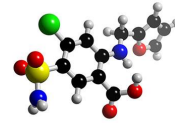
- Bolus IV (2 x 3mg/kg) moins efficace que perfusion IV (0.66 mg/kg bolus + 0.66 mg/kg/h sur 8 h)



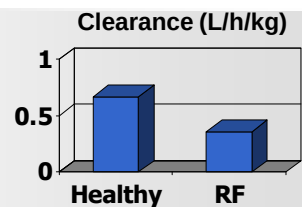
Adin et al, J Vet Intern Med 2003; 17:632

76

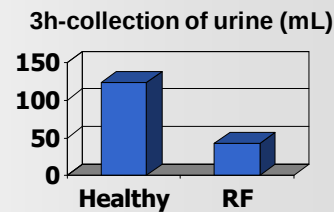
Diurétiques - Furosémide



- Si insuffisance rénale
 - Pharmacocinétique



- Pharmacodynamie et relation avec la résistance au traitement ?

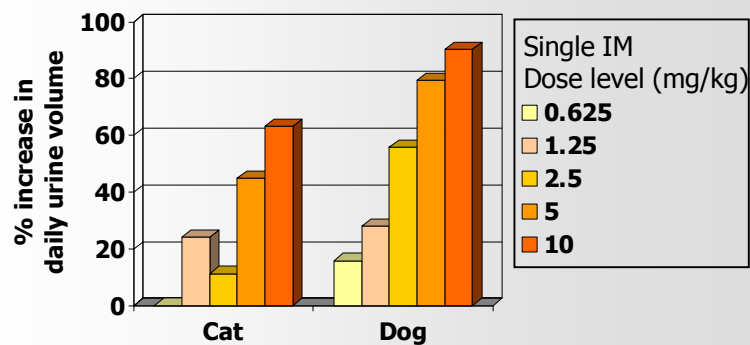


Furosemide, 5 mg/kg IV, chien
Miyazaki et al, Jap J Vet Sci 1990;52:265

77

Le chats est plus résistant que le chien à l'effet diurétique du furosémide

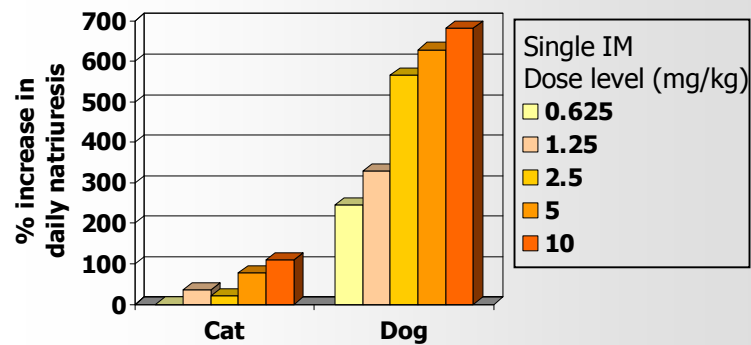
Klatt et al, AJVR 1975;36:919



A 10 mg/kg, apathie et anoréxie chez le chat

78

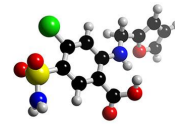
Le chats est plus résistant que le chien à l'effet diurétique du furosémide



Klatt et al, AJVR 1975;36:919

79

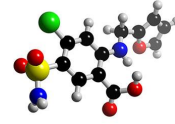
Diurétiques - Furosémide



- Indications cardiovasculaires
 - Insuffisance cardiaque congestive, œdème aigu du poumon
- Contre-indications
 - Déshydratation, insuffisance rénale chronique
- Effets secondaires et indésirables
 - Index thérapeutique très élevé
 - Déshydratation, déséquilibres électrolytiques
 - Rares si le patient a un abreuvement et une alimentation normale
 - Surdité (doses très  lev es)

80

Diurétiques - Furosémide

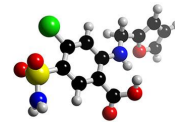


■ Interactions médicamenteuses

- Théophylline (toxicité de la théophylline)
- Aminoglycosides (néphrotoxicité, ototoxicité)
- Corticostéroïdes (hypokaliémie)
- AINS (diminution de l'effet du furosémide)

81

Diurétiques - Furosémide

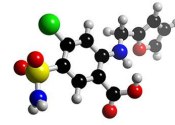


■ Posologie

- 2-4 mg/kg 1-2 fois par jour (VO, IM, SC)
- Jusqu'à 8 mg/kg IV toutes les heures (ex: œdème aigu du poumon)
- Indispensable lors d'ICC de rechercher la dose minimale nécessaire (donc réviser la posologie régulièrement !).
- Problème de résistance au traitement au long cours.

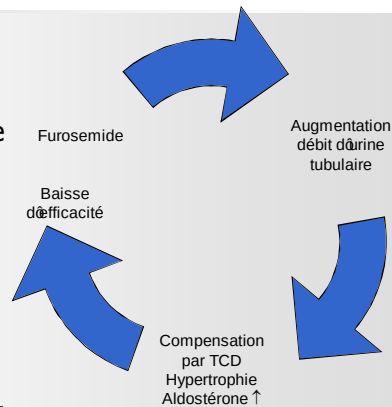
82

Diurétiques - Furosémide



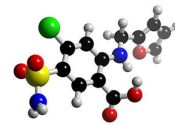
■ Résistance au traitement

- Mécanisme: hypertrophie compensatrice tubulaire distale
- Prévention en utilisant les doses les plus faibles de furosémide
- Ajouter un traitement diurétique en complément (thiazidique, spironolactone)



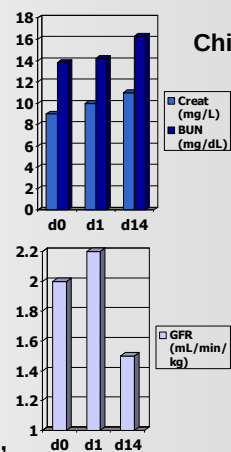
83

Diurétiques - Furosémide



■ Risque rénal

- Fortes doses peuvent entraîner une hypovolémie
- Azotémie induite par le furosémide:
 - Hori et al, AJVR 2007;68:1058
 - Boswood & Murphy, J Vet cardiol 2006;8:1



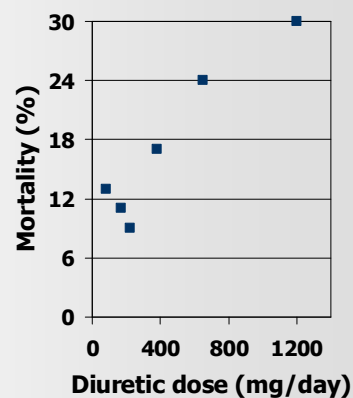
Furosemide, 2 mg/kg/12h,
per os, 14 jours

84

Effets indésirables du furosémide/torasémide chez l'homme

- Fortes doses chez des patients hospitalisés pour IC congestive décompensée associées avec risque de mortalité accrue à 6 mois

Hasselbad et al, Eur J Heart fail
2007;9:1064



85

Furosémide - Conclusions

- Produit incontournable des stades congestifs
- Réviser la dose sur une base régulière
→ Dose minimale nécessaire
- Attention aux résistances
- Surveiller l'azotémie

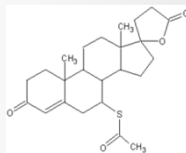
86

La spironolactone

87

Spironolactone

- Recommandé comme diurétique « doux »
- Propriétés protectrices sur cœur et vaisseaux bien connues et utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez l'homme
 - RALES Study, Pitt *et al.* 1999 : 30% reduction of mortality



88

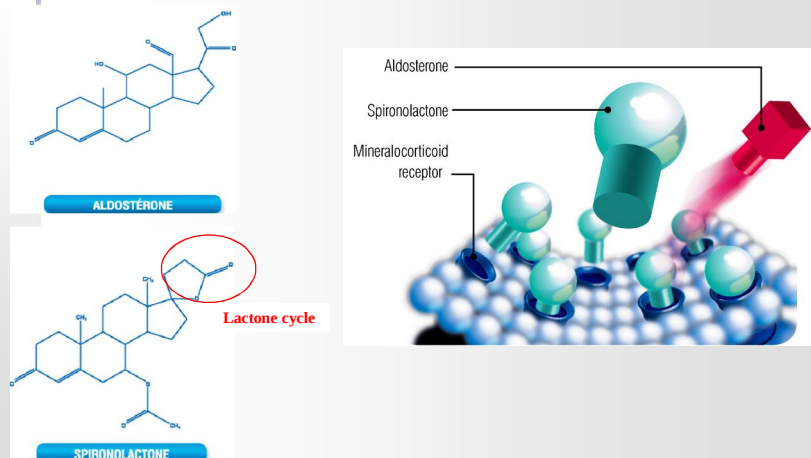
Diurétique - Spironolactone

- Peu de données actuellement disponibles en médecine vétérinaire
- Pharmacocinétique
 - Biodisponibilité orale: 62%
 - Transformation en un métabolite principal et très actif, la canrénone
 - Demi-vie
 - Spironolactone: 10 min
 - Canrénone: 14-20 h

89

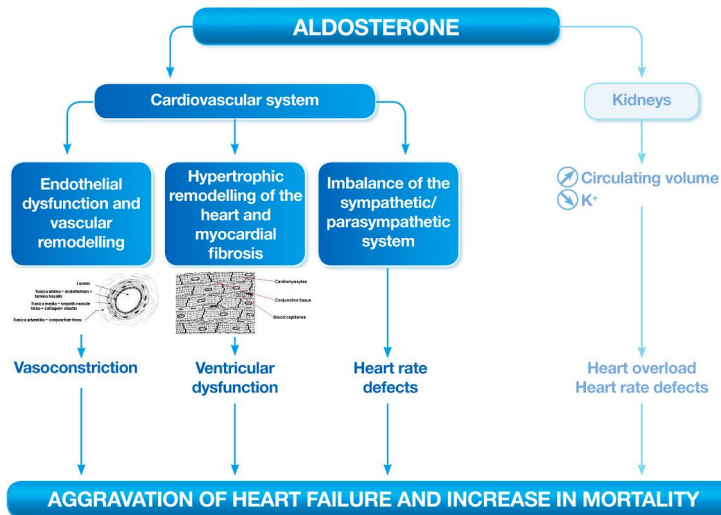
Spironolactone : un antagoniste de l'aldostérone

- **Fixation compétitive aux récepteurs minéralocorticoïdes (MR).**



90

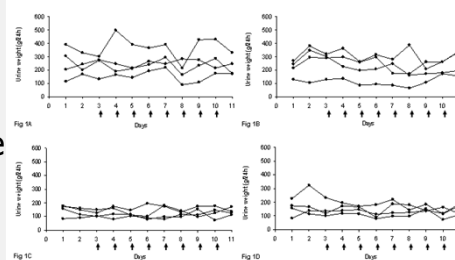
Effets délétères de l'aldostérone



91

Diurétique - Spironolactone

- Pharmacodynamie
 - Peu de données disponibles
 - Non diurétique chez le chien sain (Jeunesse et coll, J Vet Cardiol 2007) et sous furosémide (Riordan & Estrada, ACVIM 2005)



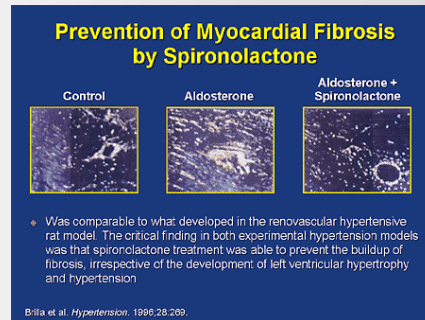
Jeunesse et al, 2007

92

Pharmacodynamie

■ Autres effets

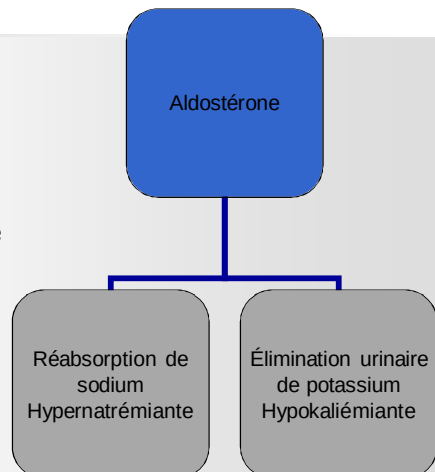
- Réduction de la fibrose myocardique, du remodelage myocardique et vasculaire, et du dysfonctionnement endothélial, induits par l'aldostérone
- Blocage du SRAA en cas d'échappement lors de traitement IECA.



93

Diurétique - Spironolactone

- Indications
 - Insuffisance cardiaque congestive; résistance au furosémide
- Contre-indications
 - Insuffisance rénale, déshydratation, hyperkaliémie
- Effets indésirables
 - Hyperkaliémie, hyponatrémie, déshydratation
- Interactions
 - Compléments potassiques, IECA
- Posologie
 - 2 mg/kg/j



94

Indication (chien)

- en association avec une thérapie standard (incluant un diurétique, si nécessaire), traitement de l'insuffisance cardiaque congestive due à une régurgitation valvulaire

95

Preuves d'efficacité

Etude CEVA
sur 221 chiens

- Spironolactone (ou placebo) en association avec la thérapie standard (IECA et furosémide, avec éventuellement de la digoxine)
- 55% réduction du risque de "cardiac-related death, euthanasia, or severe worsening of MR"
- 69 % réduction du risque de mort ou euthanasie dues à l'insuffisance cardiaque

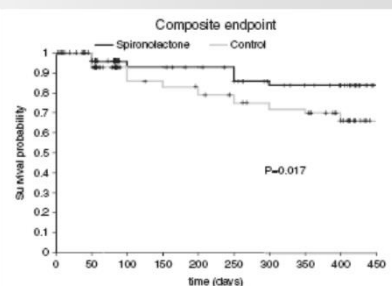


Fig 2. Kaplan-Meier plot of percentage of dogs remaining in the study as a function of time, in the 212 dogs in the intention-to-treat population. The endpoint was a composite of cardiac death, euthanasia because of mitral regurgitation (MR), and worsening of MR. Dogs treated with spironolactone had a significant longer time period in the study.

Bernay et al, J Vet Intern Med 2010; 24:331

96

Contre-indications

- Hyperkaliémie,
- Hyponatrémie
- Insuffisance rénale
- Déshydratation
- Insuffisance hépatique
- Chien en croissance (effets anti-androgéniques)

97

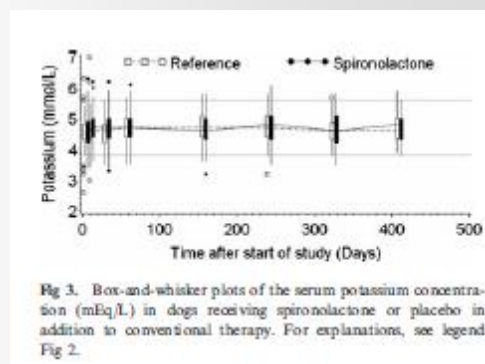
Hyperkaliémie

J Vet Intern Med 2013;27:1083-1091

Safety of Spironolactone in Dogs with Chronic Heart Failure because of Degenerative Valvular Disease: A Population-Based, Longitudinal Study

H.P. Lefebvre, E. Ollivier, C.E. Atkins, B. Combes, D. Concordet, V. Kaltsatos, and L. Baduel

- 192 dogs



Effets secondaires et indésirables

- Hyperkaliémie, hyponatrémie et déshydratation, lors d'association avec un IECA et du furosémide
 - Rare
 - Contrôler l'équilibre hydro-électrolytique avant et pendant le traitement.
- Atrophie prostatique réversible chez les mâles non castrés
- Dermatite ulcérate de la face chez le chat



MacDonald et al,
J Vet Intern Med 2008;22:335i 341

99

Interactions médicamenteuses

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ IECA, furosémide, pimobendane: risque nul à faible ■ Compléments potassiques. ■ Digoxine (clairance diminuée) ■ Deoxycorticostérone ou AINS : faible diminution des effets natriurétiques de la spironolactone. | <ul style="list-style-type: none"> ■ IECA et autres médicaments épargneurs de potassium (ex: bloqueurs des récepteurs à angiotensine, β-bloquants, bloqueurs des canaux calciques, etc.) $\rightarrow$ hyperkaliémie (rare chez le chien) ■ Induction et/ou inhibition des enzymes |
|--|--|

Posologie: 2 mg/kg une fois par jour (avec la nourriture)

100

Les inotropes

La digoxine (Digoxine Nativelle ®)

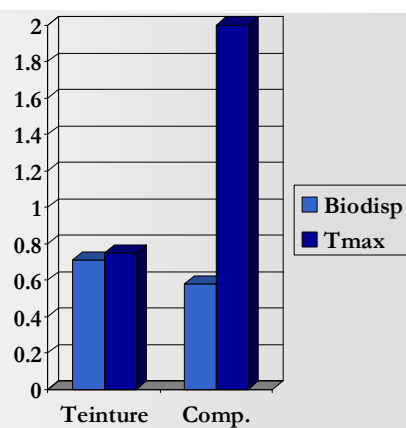
Le pimobendane (Vetmedin ®)

101

Inotropes – La digoxine

■ Pharmacocinétique

- Voies IV et orale
- Pas d'effet du repas chez le chien
- Absorption dans l'intestin grêle variable selon la forme galénique



Button et coll, Am J Vet Res
1980;41:1230

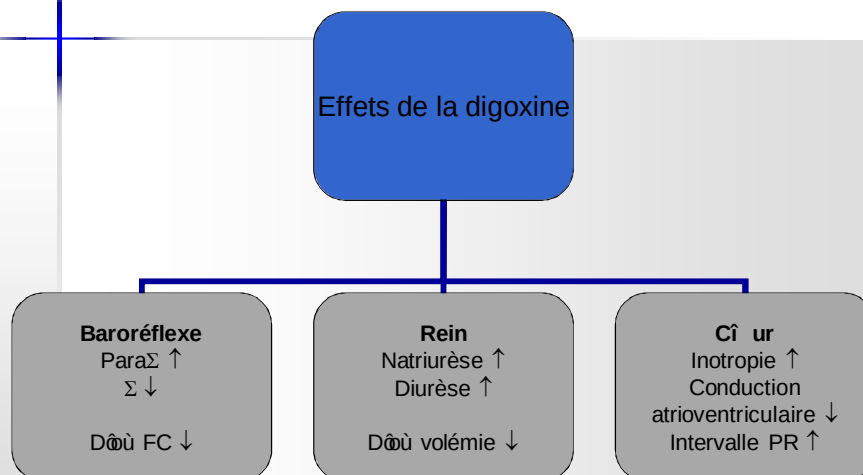
102

Inotropes – La digoxine

- Fixation aux protéines plasmatiques : ~25%
- Distribution très large
 - Affinité forte pour le muscle squelettique
 - Cachexie !
 - Pas de diffusion dans l'ascite
 - Ajustement posologique: réduction de 10, 20 ou 30 % en fonction de la sévérité (digoxinémie éventuellement)
- Elimination hépato-rénale
 - Différence avec l'homme
- Demi-vie: ~30 h
- Mode d'action:
 - Blocage de la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$

103

Inotropes – La digoxine



104

Inotropes – La digoxine

■ Indications

- Insuffisance cardiaque congestive
- Surtout troubles du rythme (fibrillation/flutter auriculaire, tachycardie supraventriculaire)

■ Contre-indications

- Blocs atrioventriculaires, extrasystoles ventriculaires, tachycardies ventriculaires

105

Inotropes – La digoxine

■ Effets indésirables

- Rares avec les doses actuellement recommandées
- Intoxication
 - Signes gastrointestinaux, puis cardiaques (blocs atrioventriculaires, extrasystoles ventriculaires)
 - Hypokaliémie: facteur de risque
 - Digoxinémie
 - <2.5 ng/mL: bien toléré
 - 2.5-6 ng/mL: signes modérés d'intoxication
 - > 6 ng/mL: signes plus sévères
 - Traitement: lidocaïne (2 mg/kg puis 40 µg/kg/min)

106

Inotropes – La digoxine

- Interactions médicamenteuses
 - Nombreuses !
 - Digoxinémie ↑ avec diazépam, anticholinergiques, vérapamil, tétracycline, erythromycine
 - Digoxinémie ↓ avec anti-acides, métoclopramide, sels d'aluminium
 - Risque de toxicité avec furosémide / hydrochlorothiazide si hypokaliémie
- Dose recommandée
 - 0.005-0.008 mg/kg 2 fois par jour
 - Individualisation de la dose !

107

Digoxine-Conclusions

- A retenir comme anti-arythmique
- Dose à individualiser
- Suivi de la digoxinémie non indispensable sauf cas particulier

108

Le pimobendane

109

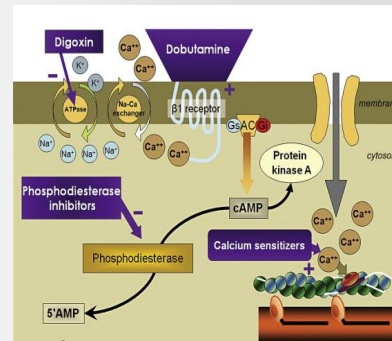
Inotropes – Le pimobendane

- Pharmacocinétique (données fabricant)
 - Biodisponibilité orale: 55%
 - Administration hors repas (au moins 1 h avant)
 - Distribution large
 - Fixation aux protéines plasmatiques: 93%
 - Métabolisme par oxydation en un métabolite actif, puis dérivés conjugués
 - Elimination rénale du pimobendane
 - Demi-vie: 1 h

110

Pharmacodynamie

- Inotrope positif et vasodilatateur.
- Inhibiteur la phosphodiesterase III
- γ AMPc intracellulaire et prolonge la durée du potentiel d'action.
- Augmentation de la sensibilité de la fibre myocardique au calcium.
- Autres effets : relaxation de la musculature lisse vasculaire, inhibition de l'aggrégation plaquettaire et stimulation de la lipolyse.



D'après Luis Fuentes V, 2010

111

Pimobendane - Médecine vétérinaire

- Principaux essais cliniques
 - A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. Luis Fentes et coll, J Vet Intern Med 2002;16:255
 - Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. Smith et coll, J Small Anim Pract 2005; 46:121
 - Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. Lombard et coll. J Am Anim Hosp Assoc 2006;42:249
 - The QUEST Study. Häggstrom et coll. J Vet Intern Med 2008;22:1124
 - The PROTECT Study. Summerfield et coll. J Vet Intern Med 2012;26:1337

112

Pimobendane et cardiomyopathie dilatée

Luis Fuentes et coll, 2002

- Essai clinique, double-aveugle, randomisé, contre placebo
- Cardiomyopathie dilatée classe NYHA 3 ou 4: 10 cockers anglais, 10 Doberman
- Pimobendan ou placebo + traitement conventionnel (furosémide, enalapril, digoxine)
- Résultats:
 - Efficacité clinique
 - Amélioration de classe (II) avec le pimobendan ($P < 0.05$): 8 chiens/10 vs 1/10 avec le traitement conventionnel
 - Effet sur la survie chez le Doberman, mais pas chez le Cocker

113

Pimobendane et maladie valvulaire chronique - Smith et coll, 2005

- Objectif
 - Comparer l'efficacité clinique et la tolérance du pimobendane avec celle du ramipril dans le traitement pendant 6 mois de chiens présentant une insuffisance cardiaque légère à modérée
- Biais multiples
 - 1- Nombre d'animaux insuffisants ($n=43$)
 - 2- Durée de l'étude insuffisante (6 mois)
 - 3- Non respect des recommandations d'utilisation du ramipril
 - 4- Hétérogénéité du groupe pimobendane et du groupe ramipril avant le début du traitement
 - 5- Près de 60% des chiens sont des Cavaliers King Charles...
- Conclusions des auteurs:
 - « The results of this study suggest pimobendan may be an acceptable alternative to ramipril in this setting »

114

Pimobendane et maladie valvulaire chronique - Lombard et coll, 2006

Pimobendan
+/- furosemide
+/- benazepril

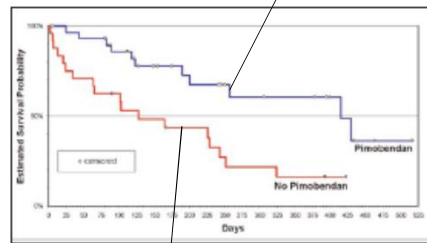


Figure 3—Kaplan-Meier estimate demonstrating the percentage of dogs from the subpopulation of 56 dogs on concurrent furosemide therapy surviving over time during the long-term treatment period. Dogs in the pimobendan treatment group had a significantly greater ($P=0.0022$) percentage of survival than dogs not receiving pimobendan, with median survival times being 415 and 128 days, respectively. Dogs were censored if they were still alive or if withdrawal from the study was not related to heart failure.

benazepril
+/- furosemide

Pas de comparaison entre pimo seul et béna seul
Pas d'aveugle sur une grande partie de l'étude

115

Pimobendane: une alternative aux IECA ?

J Vet Intern Med 2008;22:1124-1135

Effect of Pimobendan or Benazepril Hydrochloride on Survival Times in Dogs with Congestive Heart Failure Caused by Naturally Occurring Myxomatous Mitral Valve Disease: The QUEST Study

J. Häggström, A. Boswood, M. O'Grady, O. Jöns, S. Smith, S. Swift, M. Borgarelli, B. Gavaghan, J.-G. Kresken, M. Patteson, B. Åblad, C.M. Bussadori, T. Glaus, A. Kovačević, M. Rapp, R.A. Santilli, A. Tidholm, A. Eriksson, M.C. Belanger, M. Deinert, C.J.L. Little, C. Kvart, A. French, M. Ronn-Landbo, G. Wess, A.V. Eggertsdottir, M.L. O'Sullivan, M. Schneider, C.W. Lombard, J. Dukes-McEwan, R. Willis, A. Louvet, and R. DiFrancia

**260 chiens avec maladie valvulaire dégénérative
traité avec pimobendane vs bénazépril
+ furosémide et autre traitement**

116

Pimobendane: une alternative aux IECA ?

Résultat:
les chiens traités avec le
pimobendane vivent plus
longtemps (189 j)
que ceux recevant seulement le
bénazépril (111 j)

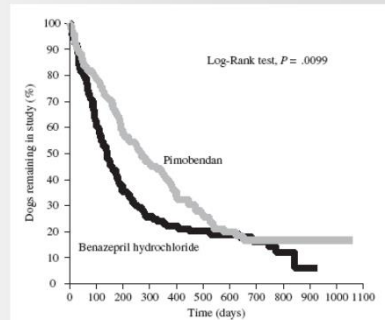


Fig 1. Kaplan-Meier plot of percentage of dogs in the study as a function of time in 124 dogs treated with pimobendan and in 128 dogs treated with benazepril. The pimobendan dogs had a significantly longer median time period in the study compared with the benazepril treated dogs (pimobendan 267 days, IQR 122-523 days versus benazepril 140 days, IQR 67-311 days; $P = .0099$). IQR, interquartile range.

117

Pimobendane: une alternative aux IECA ?

- Stade avancé
- Durée de vie courte
- Déficit systolique
- Autres limites
 - Simple aveugle
 - 30% CKC
 - Autre résultat:
 - CKC et chiens avec créatinine élevée vivent plus longtemps

Table 4. Comparison between treatment groups (censored dogs excluded) for the median time (interquartile range) to reach the endpoint for each of the individual endpoints, which were combined to create the composite primary endpoint of the study.

Endpoints	Median Time to Endpoint (days)		Log-Rank P -Value Fisher's Exact Test P -value
	Pimobendan	Benazepril	
All endpoints	189 (85-353) n = 88	111 (54-197) n = 102	.0251 .143
Cardiac death	122 (44-197) n = 34	87 (32-150) n = 34	.410 .938
Euthanasia for cardiac reasons	190 (68-387) n = 34	126 (69-197) n = 41	.128 .491
Time to treatment failure	268 (183-372) n = 20	118 (63-257) n = 27	.086 .335

The log-rank test was used to compare the survival times and Fisher's exact test to compare the percentage of dogs reaching each endpoint.

118

Longitudinal Analysis of Quality of Life, Clinical, Radiographic, Echocardiographic, and Laboratory Variables in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease Receiving Pimobendan or Benazepril: The QUEST Study

J. Häggström, A. Boswood, M. O'Grady, O. Jöns, S. Smith, S. Swift, M. Borgarelli, B. Gavaghan, J.-G. Kresken, M. Patteson, B. Åblad, C.M. Bussadori, T. Glaus, A. Kovačević, M. Rapp, R.A. Santilli, A. Tidholm, A. Enksson, M.C. Belanger, M. Deinert, C.J.L. Little, C. Kvart, A. French, M. Ronn-Landbo, G. Wess, A. Eggertsdóttir, M. Lynne O'Sullivan, M. Schneider, C.W. Lombard, J. Dukes-McEwan, R. Willis, A. Louvet, and R. DiFrancia

- Temps entre l'inclusion et la première intensification du traitement:
 - pimobendane 98 jours
 - benazepril 59 jours
- Groupe pimobendane :
 - Cœur plus petit
 - Température corporelle, natrémie, protidémie et hématokrite plus élevés
 - Incidence des arythmies similaires

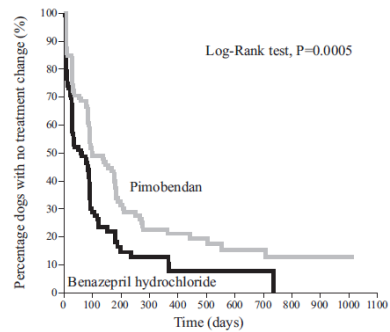


Fig 1. Kaplan-Meier plot of percentage dogs with no intensification of heart failure therapy as a function of time in 124 dogs treated with pimobendan and in 128 dogs treated with benazepril. Dogs receiving pimobendan had a significantly longer time period (median, 98 days; IQR, 30-276 days) before experiencing any intensification in their treatment compared to those receiving benazepril (median, 59 days; IQR, 11-121 days; $P = 0.0005$).

Pimobendane et prévention de l'ICC chez le Doberman

Efficacy of Pimobendan in the Prevention of Congestive Heart Failure or Sudden Death in Doberman Pinschers with Preclinical Dilated Cardiomyopathy (The PROTECT Study)

N.J. Summerfield, A. Boswood, M.R. O'Grady, S.G. Gordon, J. Dukes-McEwan, M.A. Oyama, S. Smith, M. Patteson, A.T. French, G.J. Culshaw, L. Braz-Ruivo, A. Estrada, M.L. O'Sullivan, J. Loureiro, R. Willis, and P. Watson

- 70 Dobermans avec CMD préclinique
- Etude multicentrique, randomisée, en aveugle, contre placebo
- Critère: apparition de l'ICC ou mort subite

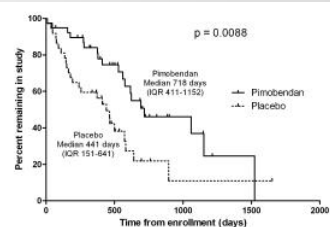


Fig 2. Kaplan-Meier survival curves plotting the estimated percentage of dogs in each group that have not yet met the primary endpoint, against time. IQR, interquartile range.

Effets secondaires et indésirables

- Données fabricant (RCP):
 - atteinte de l'hémostase primaire (pétéchies sur les muqueuses, hémorragies sous cutanées)
 - diarrhées ou ramollissement des fèces
 - vomissements
 - effet chronotrope positif modéré

121

Effets secondaires et indésirables

- Données fabricant (RCP):
 - « Dans de rares cas, **des lésions valvulaires mitrales, associées à des 'jet lesions' et/ou une hypertrophie ventriculaire gauche** ont été observées durant des traitements chroniques concernant des chiens asymptomatiques avec ou sans cardiopathie. Chez les chiens initialement en stade II, cliniquement stabilisés par le traitement, un **suivi de la fonction et de la morphologie cardiaque** est recommandé. »

122

Etat des lieux en cardiologie humaine

Phosphodiesterase III inhibitors for heart failure

Amsallem E, Kasparian C, Haddour G, Boissel JP, Nony P
The Cochrane Collaboration

Summary

Phosphodiesterase III inhibitor class drugs taken orally and long term are associated with increased deaths in heart failure.

*A number of options are available to treat symptomatic chronic heart failure. These include ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone, which result in an increase of life expectancy. Another strategy is to increase the strength of the pumping action of the heart as with digitalis and with phosphodiesterase III inhibitors. **The review clearly showed evidence that people treated for chronic heart failure for three months or more with phosphodiesterase III inhibitors were more likely to die than people given an inactive placebo treatment***

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 3
www.cochrane.org/reviews/en/ab002230.html

123

Effets indésirables du Pimobendane chez le chien

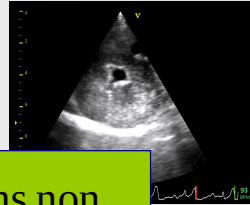
- « Mitral jet lesions » chez le chien sain après 4 semaines de traitement
Schneider et coll, Exp Toxicol Pathol 1997;49:217
- Augmentation de la régurgitation mitrale et hypertrophie myocardique
Tissier et coll, Cardiovasc Toxicol 2005; 5:43

124

Effets indésirables du Pimobendane

(Tissier et coll, Cardiovasc Toxicol 2005; 5:43)

- Berger All., 6 ans, 30 kg
 - Motif de consultation: intolérance à l'exercice et dépression, anxiété
 - Traitement pendant 10 mois avec pimobendane (0.33 mg/kg PO toutes les 12 h) sans examen échocardiographique
 - Examen échocardiographique: tachypnée, souffle gauche s/s, 120 batt/min
 - Echocardiographie
- Limites: conditions non contrôlées**
- 3 mois plus tard, chien alerte, disparition du souffle et de la régurgitation mitrale



Tolérance du pimobendane

- Kanno et al, J Vet Med Sci
 - 4 Beagle
 - Insuffisance mitrale expérimentale
 - Pimobendane 0.25 mg/kg 2x par jour pendant 4 semaines
 - Evaluation échocardiographique
 - Résultats
 - Pas de mortalité
 - Diminution de la régurgitation mitrale
 - Conclusion: "Pimobendane is useful for long-term studies of dogs with mild and moderate IMR are needed to establish the safety of pimobendan."
- Limites:**
 4 chiens
 Modèle expérimental
 Durée du traitement
 Absence de validation de l'échocardiographie
 Pas d'anatomie-pathol.

126

Comparaison de la tolérance du pimobendane et du bénazépril

J Vet Intern Med 2007;21:742-753

Comparative Adverse Cardiac Effects of Pimobendan and Benazepril Monotherapy in Dogs with Mild Degenerative Mitral Valve Disease: A Prospective, Controlled, Blinded, and Randomized Study

Valérie Chetboul, Hervé P. Lefebvre, Carolina Carlos Sampedrano, Vassiliki Gouni, Vittorio Saponaro, François Serres, Didier Concorde, Audrey P. Nicolle, and Jean-Louis Pouchelon

127

Etude contrôlée et comparative de l'effet du Pimobendane et du Bénazépril chez le chien à maladie valvulaire chronique

■ Matériels et Méthodes

- 12 chiens Beagle stade I (insuffisance mitrale spontanée)
- Etude en aveugle, randomisée, en plan parallèle
- 512 jours de traitement
 - BNZ: 0.25 mg/kg 1x/jour
 - Pimo: 0.25 mg/kg 2x/jour
- Examens à J0, 15, 49, 124, 206, 322, 414 et 512 (soit 1.4 ans)
 - Echographie conventionnelle
 - Doppler tissulaire
 - A J512, euthanasie et anatomie pathologique

128

Etude contrôlée et comparative de l'effet du Pimobendane et du Bénazépril chez le chien à maladie valvulaire chronique

- Augmentation de l'intensité du souffle systolique apical par le pimobendane
- Augmentation de la régurgitation dans l'atrium gauche et de la vitesse de régurgitation
- Pas d'augmentation du volume d'éjection aortique

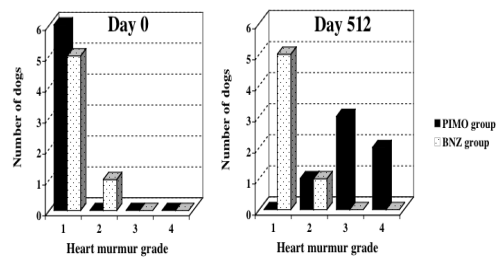
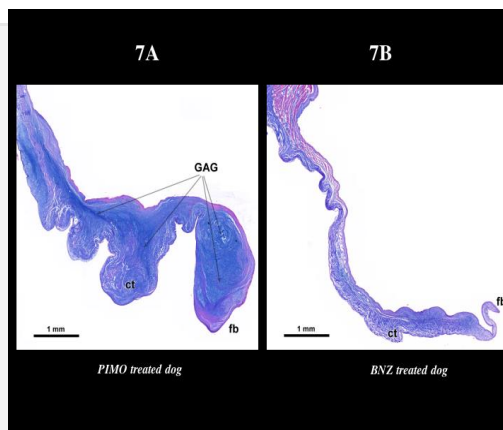
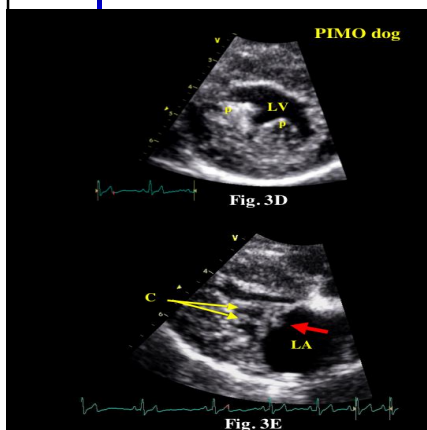


Fig. 1A

Fig. 1B

Etude contrôlée et comparative de l'effet du Pimobendane et du Bénazépril chez le chien à maladie valvulaire chronique



Lésion chez le chien sain
(www.fda.gov/cvm/FOI/141-273o043007.pdf)

130

Table 15: Incidence of Cardiac Lesions after Four Weeks of IV Dosing

Abnormal Cardiac Pathology/Histopathology	Incidence, in Dose Groups of 6 Dogs			
	0 mg/kg	0.5 mg/kg	2.0 mg/kg	8.0 mg/kg at 4 wks
GROSS CARDIAC PATHOLOGY				
Increased mitral valve (MV) weight (MV weight > 300 mg)		1	1	3
MV thickened +/- small focal hemorrhages at the base of the MV		2	2	5
Thick and/or discolored attachment points of the chordae tendineae to the papillary muscle		1		4
Discolored left ventricle (LV) outflow tract endocardium		1	2	4
Macroscopic LV papillary muscle necrosis and/or scarring				2
Tricuspid valve blood cyst		1		
HISTOPATHOLOGY				
MV myxomatous thickening, moderate or marked		1	2	5
LV outflow tract endocardial thickening, moderate			1	3
Multifocal necrosis and/or scars of LV papillary, septal and/or right ventricle muscle (subendocardial ischemic lesions)			1	3
Hypertrophy of media of several LV intramural arteries				1

groups also received 0.5 mg/kg, 2.0 mg/kg, and 8.0 mg/kg, respectively, as a result of the increase in heart rate. ECG complexes were unremarkable. Slight ST segment depression occurred in the 8 mg/kg group.

2) Cardiac Pathology/Histopathology: Lesions in the mitral valves, left ventricular outflow tract, and ventricular myocardium increased dose dependently in frequency and severity. Mitral valves had myxomatous thickening (described as nodular enlargements, mainly in the region of the rim of the valve and the ends of the chordae tendineae with granulation tissue and pools of mesenchymal tissue of varying degrees of vascularization in the atrium at the base of the valve). Left ventricular outflow tracts had endocardial thickening (described as hypercellular,

Administration

ology/Histopathology: Lesions in the mitral valves, left atrial outflow tract, and ventricular myocardium increased dose in frequency and severity. Mitral valves had myxomatous lesions described as nodular enlargements, mainly in the region of the rim of the valve and the ends of the chordae tendineae with granulation tissue and pools of mesenchymal tissue of varying degrees of vascularization in the atrium at the base of the valve). Left ventricular outflow tracts had endocardial thickening (described as hypercellular,

131

www.fda.gov/cvm/FOI/141-2730043007.pdf

Conclusion

- Inotrope intéressant pour les stades avancés ou (si CMD) précoce
- Contre-indiqué pour les stades asymptomatiques de la maladie mitrale (hors AMM)
- Rapport bénéfice sur risque à préciser sur les stades intermédiaires
- Alternative aux IECA pour les stades avancés ?

132

Le diltiazem

HYPERCARD®

133

Diltiazem

- Inhibiteur des canaux calciques
 - Canaux calciques membranaires voltage-dépendants lents
- AMM pour cardiomyopathie hypertrophique féline
- Pharmacocinétique
 - Administration orale
 - Effet de 1er passage hépatique
 - Il est recommandé de l'administrer au cours du repas
 - Chez le chat:
 - Biodisponibilité orale: 50-80%
 - Demi-vie: 2 heures
 - Posologie
 - Hypercard ND: 1.5-3 mg/kg/8 h
 - Courte action (Tildiem ND): 1.75-2.5 mg/kg/8 h
 - Action prolongée (Monotildiem ND): 5-10 mg/kg/jour en une prise

134

Diltiazem

■ Indications

- Arythmies: tachycardies supraventriculaires, fibrillation atriale, hypertension
- Mycardiopathie hypertrophique féline

■ Contre-indications

- Blocs atrioventriculaires 2ème et 3ème degré
- Insuffisance cardiaque congestive sévère

■ Interactions médicamenteuses

- Digoxine, bêta-bloquants

135

Diltiazem

■ Mycardiopathie hypertrophique féline

- Améliore le remplissage ventriculaire diastolique
- Diminue l'ischémie myocardique (↓ consommation O₂ et débit coronarien)
- Limite l'hypertrophie (par ↓ concentration intracellulaire de Ca) et le remodelage myocardique
- Contrôle les tachyarythmies

136

Diltiazem et myocardiopathie hypertrophique féline

Bright et al, JVIM 1991;5:272

12 chats

Asymptomatiques après une semaine de traitement

TABLE 2. Severity of Radiographic Lesions in Cats Treated with Diltiazem*

	Severity Score Baseline	Severity Score at 3 Months	P	Severity Score at 6 months	P
Left atrial enlargement	1.9	1.2	NSD	0.8	0.0314
Left ventricular enlargement	2.0	1.4	0.0031	0.9	0.0013
Pulmonary congestion	1.5	0.5	0.0273	0.2	0.0057
Right heart enlargement	2.0	1.3	NSD	0.6	0.0031
Pulmonary edema†	0.8	0.05	—	0.05	—

* Radiographs were scored 0 to 3 for severity of lesions with 0 representing normal and 3 representing a severe abnormality.

† Too few cats had radiographically apparent edema to make statistical comparisons.

Only the mean scores are tabulated; SEM is omitted because scores are not normally distributed.

P values represent comparison with baseline values.

NSD = No significant difference.

137

Diltiazem et myocardiopathie hypertrophique féline

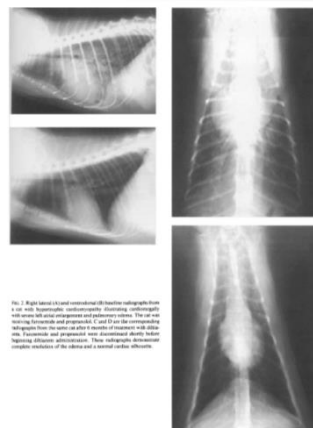
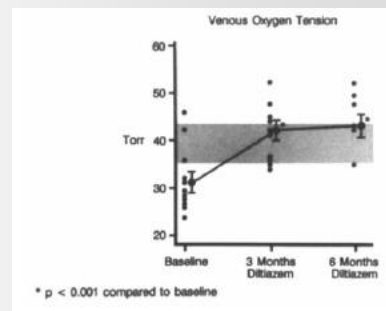


FIG. 2. Radiographs of a cat with hypertrophic cardiomyopathy. The cat was treated with diltiazem for 3 months. The radiographs show a marked reduction in the size of the cardiac silhouette and pulmonary congestion. The cat was asymptomatic after 3 months of treatment with diltiazem.

Résolution de l'œdème
Amélioration de la silhouette cardiaque
Amélioration de l'oxygénation



* p < 0.001 compared to baseline

Bright et al, JVIM 1991;5:272

138

Les beta-bloquants

Ex: carvédilol

139

Carvédilol

- Beta-bloquant de 3ème génération, non sélectif, vasodilatateur (antagoniste alpha 1)
- Pas d'activité sympathomimétique intrinsèque
- Dose: 0.3 mg/kg/12 h
- Rationnel du traitement bêta-bloquant
 - Stimulation du système sympathique lors d'IC
 - Tachycardie
 - Arythmies
 - Dysfonction et nécrose des cardiomyocytes
 - Efficacité chez le patient humain cardiaque

140

Carvédilol – Maladie mitrale

– Marcondes Santos et al, JVIM 2007;21:996

Table 2. Mean $\pm$ standard deviation of quality of life score (FETCH questionnaire), functional class, biochemical data, heart rate, blood pressure, and main echodopplercardiographic parameters at 2 treatment times in dogs with CMVD.

	Group A*		Group B*	
	A (T0)	A (T1)	B (T0)	B (T1)
Quality of life (FETCH score)	12.3 $\pm$ 9.1	9.1 $\pm$ 8.3	13.8 $\pm$ 8.8	6.0 $\pm$ 6.3*
Functional class (NYHA) ^f	2.3 $\pm$ 0.7	2.1 $\pm$ 0.7	2.4 $\pm$ 0.9	1.8 $\pm$ 0.7**
Norepinephrine (pg/mL)	579 $\pm$ 409.4	483.6 $\pm$ 310.4	515.1 $\pm$ 405.8	393.3 $\pm$ 231.4
Sodium (mEq/L)	146.9 $\pm$ 2.9	144.9 $\pm$ 4.4	145.5 $\pm$ 3.1	146.6 $\pm$ 3.5
Heart rate (bpm)	146.5 $\pm$ 35.1	140.9 $\pm$ 22.6	145 $\pm$ 23.9	127.3 $\pm$ 24.1
Systolic blood pressure (mm Hg)	124.2 $\pm$ 16.5	127.7 $\pm$ 16.9	151.2 $\pm$ 18.3	124.5 $\pm$ 23.4***
Diastolic blood pressure (mm Hg)	80 $\pm$ 12.9	80.9 $\pm$ 12.2	90.8 $\pm$ 14.4	85.5 $\pm$ 11.3
LVIDd (cm)	3.2 $\pm$ 0.8	3.3 $\pm$ 0.9	3.7 $\pm$ 0.8	3.6 $\pm$ 0.8
LVIDs (cm)	1.6 $\pm$ 0.4	1.7 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.5
LVIDd: Ao	2.3 $\pm$ 0.3	2.3 $\pm$ 0.4	2.3 $\pm$ 0.4	2.3 $\pm$ 0.4
LVIDs: Ao	0.7 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.2
FS (%)	49.9 $\pm$ 5.3	48.7 $\pm$ 3.7	48.5 $\pm$ 6.1	48.1 $\pm$ 5.3
Ao (cm)	1.4 $\pm$ 0.2	1.4 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.4
LA (cm)	2.5 $\pm$ 0.9	2.5 $\pm$ 0.9	2.8 $\pm$ 0.7	2.7 $\pm$ 0.7
LA: Ao	1.79 $\pm$ 0.39	1.75 $\pm$ 0.34	1.73 $\pm$ 0.39	1.75 $\pm$ 0.39

Ao, aortic root dimension; CMVD, chronic mitral valvular disease; FETCH, functional evaluation of cardiac health; FS, fractional shortening; LA, left atrium dimension; LVIDd, diastolic left ventricular internal dimension; LVIDs, systolic left ventricular internal dimension; NYHA, New York Heart Association; T0, baseline condition; T1, after 3 months of treatment.

*Thirteen dogs who received conventional treatment for CMVD.

^bTwelve dogs with conventional treatment plus carvedilol for CMVD.

^cFunctional class (NYHA) was transformed to arabic numeral for analysis: I, 2; II, 2; III, 3; IV, 4.

Within a row, values differ significantly (* P < .001; Student's t -test; ** P = .032; *** P = .021; Wilcoxon signed rank test) from T0 value in the group.

41

Carvédilol - CMD

– Oyama et al, JVIM 2007;21:1272

Table 3. Echocardiographic, hemodynamic, radiographic, neurohormonal, and biochemical characteristics of 13 dogs treated with 4 months of carvedilol and 5 dogs treated with 4 months of placebo. Values reported as mean (SD) except where indicated. Unadjusted P values are displayed. Those that meet the Bonferroni-adjusted threshold within each diagnostic group are underlined.

	Carvedilol			Placebo			P
	Baseline	4 Months	% Change	Baseline	4 Months	% Change	
Echocardiographic							
LVID (cm)	5.81 (0.80)	5.95 (0.92)	2.32 (6.00)	5.73 (0.77)	5.85 (0.55)	2.20 (7.64)	.972
LVIDs (cm)	4.98 (0.70)	4.96 (0.83)	-0.40 (7.46)	5.09 (0.95)	5.04 (0.63)	-0.90 (7.89)	.902
FS (%)	14.2 (5.6)	16.4 (7.8)	15.1 (54.4)	11.7 (6.1)	14.0 (6.1)	19.4 (29.1)	.870
2D LA: Ao	1.68 (0.40)	2.43 (0.52)	5.42 (18.2)	1.57 (0.40)	2.58 (0.46)	19.7 (20.7)	.170
LVVd (mL)	125.5 (32.9)	136.3 (37.4)	8.62 (10.9)	127.7 (59.3)	141.8 (47.3)	11.0 (13.4)	.703
LVVs (mL)	78.2 (20.4)	90.0 (26.9)	15.1 (18.3)	93.1 (57.3)	98.9 (43.1)	6.21 (19.1)	.374
EF (%)	37.5 (7.1)	34.5 (9.2)	-8.53 (15.8)	30.5 (10.8)	32.0 (11.4)	4.87 (26.8)	.202
PEPLVET	0.396 (0.113)	0.410 (0.148)	3.66 (33.2)	0.478 (0.112)	0.453 (0.105)	-5.33 (21.7)	.586
EPSS (mm)	13.3 (6.0)	15.0 (5.8)	12.9 (39.0)	13.4 (4.2)	14.7 (4.3)	9.72 (34.9)	.878
Vcf (circ/s)	0.955 (0.432)	0.954 (0.500)	-0.09 (98.9)	0.773 (0.484)	0.866 (0.503)	12.1 (60.0)	.801
Blood pressure							
Systolic (mmHg)	120 (18)	125 (18)	4.11 (21.7)	120 (18)	107 (17)	-10.4 (7.50)	.171
Diastolic (mmHg)	74 (10)	81 (16)	9.98 (21.7)	78.8 (11)	65 (13)	-17.3 (11.3)	.020
Mean (mmHg)	91 (10)	97 (16)	6.81 (19.2)	95 (10)	80 (15)	-16.1 (10.1)	.027
Heart rate (bpm)	127 (34)	117 (38)	-8.16 (37.1)	116 (26)	124 (30)	7.06 (15.4)	.394
Radiographic							
VHS	10.9 (0.8)	10.9 (1.2)	0.47 (28.5)	10.9 (0.7)	10.8 (0.5)	-0.92 (3.48)	.916
Pulmonary score ^a	1 (0-1)	1 (0-1)	—	0 (0-2)	0 (0-2)	—	—
Neurohormonal^b							
ANP (nmol/mL)	0.693 (0.533) [3]	0.770 (0.668) [8]	11.0 (37.9)	0.603 (0.330) [4]	0.609 (0.460) [4]	1.08 (48.5)	.703
BNP (pg/mL)	18.0 (19.2) [13]	18.9 (17.2) [13]	4.48 (1160)	8.24 (8.95) [5]	20.5 (29.3) [5]	148 (387)	.792
PRA (ng/mL/h)	5.70 (6.91) [7]	2.69 (2.84) [7]	-52.8 (37.5)	8.03 (6.36) [4]	10.0 (10.0) [4]	24.7 (56.0)	NS (.022)
ALD (pg/mL)	185 (200) [8]	195 (200) [8]	-14.5 (184)	151 (123) [4]	128 (84) [4]	-15.7 (101)	.991
NE (pg/mL)	326 (250) [6]	376 (295) [6]	15.2 (71.3)	355 (235) [3]	258 (104) [3]	-27.3 (27.1)	.365
EPI (pg/mL)	167 (98) [6]	206 (101) [6]	23.1 (123)	127 (68) [4]	103 (72) [4]	-19.0 (35.4)	.531
Biochemical							
T4 (nM)	22.1 (7.5)	—	—	19.8 (3.4)	—	—	—
Taurine (nmol/mL)	111.9 (30.2)	—	—	90.0 (14.7)	—	—	—
BUN (mg/dL)	22.0 (6.1)	23.4 (11.3)	6.21 (33.6)	18.1 (3.0)	20.8 (9.6)	15.1 (59.8)	.692
Creatinine (mg/dL)	1.19 (0.34)	1.28 (0.42)	7.10 (11.5)	0.94 (0.21)	1.04 (0.25)	10.6 (31.7)	.724
Na (mM)	148 (4)	148 (4)	-0.050 (2.78)	147 (3)	149 (6)	1.22 (5.17)	.504
K (mM)	4.44 (0.36)	4.60 (0.27)	3.64 (6.19)	4.40 (0.16)	4.12 (0.08)	-6.36 (3.58)	NS (.019)
Digoxin ^c (ng/mL)	0.95 (0.36) [11]	—	—	1.52 (0.63) [3]	—	—	—

Prise en charge médicale de la maladie valvulaire en fonction du stade

143

Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease

C. Atkins, J. Bonagura, S. Ettinger, P. Fox, S. Gordon, J. Haggstrom, R. Hamlin, B. Keene (Chair),
V. Luis-Fuentes, and R. Stepien

ACVIM Consensus Statement
J Vet Intern Med 2009;23:1142-1150

- **Stade A** : Patient présentant un risque de développer une maladie valvulaire chronique sans aucune anomalie structurale cardiaque)
- **Stade B** : Patient présentant des anomalies structurales cardiaques (ex : présence d'un souffle), mais sans signe d'insuffisance cardiaque.
 - B1: sans remodelage cardiaque identifiable à l'examen radiographique ou échocardiographique.
 - B2: régurgitation valvulaire sévère
- **Stade C** : Patient présentant ou ayant présenté des signes d'insuffisance cardiaque congestive avec des altérations structurales cardiaques.
- **Stade D** : Patient en stade terminal avec des signes d'insuffisance cardiaque congestive ne répondant pas à un traitement standard.

144

Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease

C. Atkins, J. Bonagura, S. Ettinger, P. Fox, S. Gordon, J. Haggstrom, R. Hamlin, B. Keene (Chair), V. Luis-Fuentes, and R. Stepien

■ **Stade A :** Aucun traitement

ACVIM Consensus Statement
J Vet Intern Med 2009;23:1142-1150

■ **Stade B1 :** Aucun traitement

■ **Stade B2 :**

- Chiens de petite race :
 - IECA (aucun traitement pour une minorité du panel d'experts)
 - (une minorité du panel d'experts a recommandé le pimobendane, la digoxine, l'amlodipine et la spironolactone)
- Chiens de grande race :
 - IECA + β -bloquants

■ **Stade C & D chroniques :**

- Furosémide + IECA + pimobendan + spironolactone +/- anti-arythmiques
- Le traitement est plus intense avec des doses croissantes notamment de furosémide

145

Merci

146