

# ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2010 - Thèse n°



## MYOCARDIOPATHIE HYPERTROPHIQUE CHEZ LE CHAT : CONTRIBUTION A L'APPROCHE DU DETERMINISME GENETIQUE DANS LA RACE BRITISH SHORTHAIR

# THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 31 mai 2010  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

**BURNICHON Claire**  
Née le 23 septembre 1985  
à L'ARBRESLE (69)



# ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2010 - Thèse n°



## MYOCARDIOPATHIE HYPERTROPHIQUE CHEZ LE CHAT : CONTRIBUTION A L'APPROCHE DU DETERMINISME GENETIQUE DANS LA RACE BRITISH SHORTHAIR

# THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 31 mai 2010  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

**BURNICHON Claire**  
Née le 23 septembre 1985  
à L'ARBRESLE (69)



Directeur : Stéphane MARTINOT

Nom	Prénom	Grade	
ALOGNINOUIWA	Théodore	PR1	UP Pathologie du bétail - Dpt Production animale
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	MC Classe Normale	UP GEGAZS (Gestion des élevages : génétique, alimentation, zootechnique et santé) - Dpt Production animale
ARCANGIOLI	Marie-Anne	MC Classe Normale	UP Pathologie du bétail - Dpt Production animale UR UMR ENVL AFSSA Mycoplasmoses des Ruminants
ARTOIS	Marc	PR1	UP Santé Publique Vétérinaire - Dpt Production animale UR UMR 5525 CNRS EJF EPHE INP ENVL TIMC-IMAG
AVISON	Timothy	PCEA	UP GEGAZS (Gestion des élevages : génétique, alimentation, zootechnique et santé)
BECKER	Claire	MC Classe Normale Stagiaire	UP Pathologie du bétail UR UMR ENVL AFSSA Mycoplasmoses des Ruminants
BELLI	Patrick	MC Contractuel	UP Pathologie Morphologique et Clinique - Dpt Analyses de Laboratoire
BELLUCO	Sara	MC Classe Normale Stagiaire	UP Pathologie Morphologique et Clinique
BENAMOU-SMITH	Agnès	MC Classe Normale	UP Equine - Dpt Equine UR UMR 1233 INRA/ENVL/ISARA Mycotoxines et toxicologie comparée des xénobiotiques
BENOIT	Etienne	PR1	UP Biologie fonctionnelle - Dpt Industrie UR UMR 1233 INRA/ENVL/ISARA Mycotoxines et toxicologie comparée des xénobiotiques
BERNY	Philippe	PR2	UP Biologie fonctionnelle - Dpt Industrie UR UMR 1233 INRA/ENVL/ISARA Mycotoxines et toxicologie comparée des xénobiotiques
BERTHELET	Marie-Anne	MC Classe Normale	UP ACSAI (Anatomie, Chirurgie, Anesthésiologie, Imagerie, Soins intensifs)
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	PR2	UP Biologie fonctionnelle - Dpt Carnivores UR UMR UCBL ENVL ERI 22 (INSERM) Agression Vasculaire Réponse tissulaire PT Logistique Bureau de la Pédagogie et de la Vie Etudiante Direction Adjoint au directeur - Chargée de la Vie étudiante
BOULOCHER	Caroline	MC Classe Normale Stagiaire	UP ACSAI (Anatomie, Chirurgie, Anesthésiologie, Imagerie, Soins intensifs) Dpt Carnivores - UR UMR UCBL ENVL Réparation tissulaire, interaction biologique et biomatériaux
BOURDOISEAU	Gilles	PR1	UP Santé Publique Vétérinaire - Dpt Carnivores UR Thématique Leishmaniose Direction Adjoint au Directeur
BOURGOIN	Gilles	MC Classe Normale	PT Laboratoires d'analyses Parasitologie
BRUYERE	Pierre	MC Contractuel	UP Reproduction
BUBLLOT	Isabelle	MC Contractuel	UP Médecine des Carnivores - Dpt Carnivores
BUFF	Samuel	MC Classe Normale	UP Reproduction - Dpt Carnivores UR UPSP ENVL ISARA Cryoconservation des ressources génétiques par la voie femelle PT CERREC PT Formation continue
BURONFOSSE	Thierry	MC Hors Classe	UP Biologie fonctionnelle - Dpt Analyses de Laboratoire UR UMR 271 INSERM Hépatites virales
CADORE	Jean-Luc	PR1	UP Médecine des Carnivores - Dpt Equine UR UMR 754 INRA - UCBL - ENVL - EPHE Rétrovirus Pathologie comparée Direction Adjoint au directeur - Chargé de missions
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	MC Classe Normale	UP Santé Publique Vétérinaire - Dpt Industrie UR UMR 958 Protozoaires entérocoles des volailles
CAROZZO	Claude	MC Classe Normale	UP ACSAI (Anatomie, Chirurgie, Anesthésiologie, Imagerie, Soins intensifs) - Dpt Carnivores UR UMR UCBL ENVL Réparation tissulaire, interaction biologique et biomatériaux
CHABANNE	Luc	PR2	UP Médecine des Carnivores Dpt Carnivores UR UPSP 5203 Pathologie Comparée des cellules dendritiques et présentatrices d'antigènes
CHALVET-MONFRAY	Karine	MC Classe Normale	UP ACSAI (Anatomie, Chirurgie, Anesthésiologie, Imagerie, Soins intensifs) Dpt Industrie UR UMR 5525 CNRS EJF EPHE INP ENVL TIMC-IMAG
COMMUN	Loïc	MC Contractuel	UP GEGAZS (Gestion des élevages : génétique, alimentation, zootechnique et santé) Dpt Analyses de Laboratoire
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	PR2	UP Biologie fonctionnelle - Dpt Industrie UR UMR CNRS 5558
DEMONT	Pierre	PR2	UP Santé Publique Vétérinaire - Dpt Industrie
DESJARDINS PESSON	Isabelle	MC Contractuel	UP Equine
EGRON-MORAND	Germaine	MC Classe Normale	UP GEGAZS (Gestion des élevages : génétique, alimentation, zootechnique et santé) Dpt Production animale
ESCRIOU	Catherine	MC Classe Normale	UP Médecine des Carnivores Dpt Carnivores UR UMR UCBL ENVL Réparation tissulaire, interaction biologique et biomatériaux
FAU	Didier	PR2	UP ACSAI (Anatomie, Chirurgie, Anesthésiologie, Imagerie, Soins intensifs) Dpt Carnivores - UR UMR UCBL ENVL Réparation tissulaire, interaction biologique et biomatériaux
FLEURY	Catherine	PR2	UP Equine - Dpt Equine
FOURNEL	Corinne	PR1	UP Pathologie Morphologique et Clinique - Dpt Carnivores UR UPSP 5203 Pathologie Comparée des cellules dendritiques et présentatrices d'antigènes
FRANCK	Michel	PR1	UP GEGAZS (Gestion des élevages : génétique, alimentation, zootechnique et santé) - Dpt Production animale
FRIKHA	Mohamed-Ridha	MC Classe Normale	UP Pathologie du bétail - Dpt Production animale
GANGL	Monika	MC Contractuel	UP ACSAI (Anatomie, Chirurgie, Anesthésiologie, Imagerie, Soins intensifs) - Dpt Equine
GARNIER	François	PR1	UP Biologie fonctionnelle - Dpt Carnivores
GENEVOIS	Jean-Pierre	PRX	UP ACSAI (Anatomie, Chirurgie, Anesthésiologie, Imagerie, Soins intensifs) - Dpt Carnivores
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	PR2	UP Biologie Fonctionnelle

Nom	Prénom	Grade	
GONTHIER	Alain	MC Classe Normale	UP Santé Publique Vétérinaire - Dpt Industrie UR UMR 958 Protozoaires entériques des volailles
GRAIN	Françoise	PR2	UP GEGA ZS (Gestion des élevages : génétique, alimentation, zootechnique et santé) Dpt Analyses de Laboratoire PT Logistique Bureau de la Pédagogie et de la Vie Etudiante Direction Adjoint au directeur - Chargée de la Pédagogie
GRANCHER	Denis	MC Hors Classe	UP GEGA ZS (Gestion des élevages : génétique, alimentation, zootechnique et santé) - Dpt Production animale UR UMR 1233 INRA/ENVL/ISARA Mycotoxines et toxicologie comparée des xénobiotiques Direction Adjoint au directeur - Chargé des relations intérieures
GREZEL	Delphine	MC Classe Normale	UP Santé Publique Vétérinaire - Dpt Industrie
GUERIN	Pierre	PR2	UP Reproduction - Dpt Production animale UR UPSP ENVL ISARA Cryoconservation des ressources génétiques par la voie femelle
GUERIN-FAUBLEE	Véronique	MC Classe Normale	UP Santé Publique Vétérinaire - Dpt Analyses de Laboratoire UR UMR CNRS 5558
HUGONNARD	Marine	MC Classe Normale	UP Médecine des Carnivores - Dpt Carnivores UR UMR 5557 UCBL CNRS ENVL INRA Ecologie Microbienne
JAUSSAUD	Philippe	PR1	UP Biologie fonctionnelle - Dpt Industrie PT Laboratoires d'analyses Laboratoire LEPS
JUNOT	Stéphane	MC Classe Normale	UP ACSAI (Anatomie, Chirurgie, Anesthésiologie, Imagerie, Soins intensifs) Dpt Carnivores UR UMR UCBL ENVL ERI 22 (INSERM) Agression Vasculaire Réponse tissulaire
KECK	Gérard	PR1	UP Biologie fonctionnelle Dpt Industrie UR UMR 1233 INRA/ENVL/ISARA Mycotoxines et toxicologie comparée des xénobiotiques
KODJO	Angeli	PR2	UP Santé Publique Vétérinaire Dpt Industrie UR UMR 5557 UCBL CNRS ENVL INRA Ecologie Microbienne
LACHERETZ	Antoine	PR1	UP Santé Publique Vétérinaire Dpt Industrie
LAMBERT	Véronique	MC Classe Normale	UP GEGA ZS (Gestion des élevages : génétique, alimentation, zootechnique et santé) Dpt Analyses de Laboratoire
LE-GRAND	Dominique	MC Hors Classe	UP Pathologie du bétail - Dpt Production animale
LEBLOND	Agnes	PR2	UP Santé Publique Vétérinaire Dpt Equine UMR INRA EPIA - UR 346
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	MC Classe Normale	UP Reproduction - Dpt Equine UR UPSP ENVL ISARA Cryoconservation des ressources génétiques par la voie femelle
LEPAGE	Olivier	PR1	UP Equine - Dpt Equine
LOUKIADIS	Estelle	ISPV	UR UPSP 5201 Microbiologie alimentaire et prévisionnelle
LOUZIER	Vanessa	MC Classe Normale	UP Biologie Fonctionnelle
MARCHAL	Thierry	MC Hors Classe	UP Pathologie Morphologique et Clinique - Dpt Carnivores UR UPSP 5203 Pathologie Comparée des cellules dendritiques et présentatrices d'antigènes
MARTIN	Gillian	PCEA	PT Logistique LANGUES
MIALET	Sylvie	ISPV	UP Santé Publique Vétérinaire - Dpt Industrie
MOUNIER	Luc	MC Classe Normale	UP GEGA ZS (Gestion des élevages : génétique, alimentation, zootechnique et santé) - Dpt Production animale UR UMR INRA URH
PIN	Didier	MC Classe Normale	UP Pathologie Morphologique et Clinique - Dpt Carnivores
PONCE	Frédérique	MC Classe Normale	UP Médecine des Carnivores + Dpt Carnivores UR UPSP 5203 Pathologie Comparée des cellules dendritiques et présentatrices d'antigènes
PORTIER	Karine	MC Classe Normale	UP ACSAI (Anatomie, Chirurgie, Anesthésiologie, Imagerie, Soins intensifs) - Dpt Equine
POUZOT	Céline	MC Contractuel	PT CHEV CHEVAC - SIAMU
PROUILLAC	Caroline	MC Classe Normale	PT CHEV UMR 1233 Mycotoxines et toxicologie comparée des xénobiotiques
REMY	Denise	PR2	UP ACSAI (Anatomie, Chirurgie, Anesthésiologie, Imagerie, Soins intensifs) - Dpt Carnivores
RICHARD	Yves	PRX	UP Santé Publique Vétérinaire - Dpt Industrie UR UMR 5557 UCBL CNRS ENVL INRA Ecologie Microbienne PT Logistique Bureau de la Recherche Direction Directeur scientifique
ROGER	Thierry	PR1	UP ACSAI (Anatomie, Chirurgie, Anesthésiologie, Imagerie, Soins intensifs) - Dpt Industrie UR UMR UCBL ENVL Réparation tissulaire, interaction biologique et biomatériaux PT ICLB PT Formation continue
SABATIER	Philippe	PR2	UP Biologie fonctionnelle - Dpt Production animale UR UMR 5525 CNRS E.J.F. EPHE INP ENVL TIMC-IMAG
SAWAYA	Serge	MC Classe Normale	UP ACSAI (Anatomie, Chirurgie, Anesthésiologie, Imagerie, Soins intensifs) Dpt Equine UR UMR UCBL ENVL Réparation tissulaire, interaction biologique et biomatériaux
SERGE TET	Delphine	MC Classe Normale	UP Santé Publique Vétérinaire - Dpt Industrie UR UPSP 5201 Microbiologie alimentaire et prévisionnelle
THIEBAULT	Jean-Jacques	MC Hors Classe	UP Biologie fonctionnelle - Dpt Carnivores
VIALARD	Jacquemine	MC Hors Classe	UP GEGA ZS (Gestion des élevages : génétique, alimentation, zootechnique et santé) - Dpt Analyses de Laboratoire -
VIGUIER	Eric	PR1	UP ACSAI (Anatomie, Chirurgie, Anesthésiologie, Imagerie, Soins intensifs) - Dpt Carnivores UR UMR UCBL ENVL Réparation tissulaire, interaction biologique et biomatériaux
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	MC Contractuel	UP Pathologie Morphologique et Clinique - Dpt Analyses de Laboratoire
ZENNER	Lionel	PR2	UP Santé Publique Vétérinaire - Dpt Production animale

**À Monsieur le Professeur B. ALLAOUCHICHE**

De la faculté de Médecine de Lyon

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

**À Monsieur le Professeur L. CHABANNE**

De l'Ecole National Vétérinaire de Lyon

Pour avoir encadré la réalisation de ce travail.

Sincères remerciements.

**À Monsieur le Professeur JL. CADORE**

De l'Ecole National Vétérinaire de Lyon

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Sincères remerciements.

**À Madame le Docteur I. BUBLLOT**

De l'Ecole National Vétérinaire de Lyon

Pour le temps que vous m'avez accordé, pour la réalisation des échocardiographies, pour votre patience et vos conseils.

Sincères remerciements.

**À Madame le Docteur A. THOMAS**

Du laboratoire Antagee

Pour votre soutien et vos précieux conseils.

Sincères remerciements.

**À Monsieur le Docteur P. BELLI**

De l'Ecole National Vétérinaire de Lyon Sincères remerciements.

Pour vos conseils et votre soutien.

Sincères remerciements.



Merci à **ma Famille** pour avoir toujours su montrer de l'intérêt pour mes projets, et tous particulièrement

À **ma Maman et mon Papa**, pour être le socle inébranlable de tous ce que j'entreprends. Vous avez su faire le dos rond face aux sautes d'humeur de la prépa et m'avez laissez prendre mon indépendance à l'école, sans qu'à aucun moment je ne sente abandonnée. Enfin, merci pour votre soutient financier nécessaire à ces longues années d'étude. C'est la dernière ligne droite !

À **ma Sœur, Sophie et à Thomas** pour m'avoir soutenue dans la tourmente de la prépa, pour les séances studieuses à Tarare et les séances craquage du jeudi soir à Sourcieux. J'attends avec impatience l'occasion de vous le rendre au centuple. Merci de m'avoir offert un magnifique filleul. Maxim, prépare-toi, une grande aventure nous attend !

À **Nicolas**, nouveau venu dans ma vie. Merci pour ta sincérité et ta patience. Grisou m'avait prévenu t'es un Ours...ce qu'il ne m'avait pas dit c'est que tu as un vrai cœur en guimauve. J'espère que tu t'installes pour un moment.

Merci à mes Amis,

**Au Gr5 !** Baku, Roxanne, Fanny, Aurélie, Thièb', Toinou pour avoir fait de ces deux années de cliniques une expérience humaine inoubliable.

À **Baku**, merci pour l'été 2008 au milieu des moutons !

À **Roxanne**, j'ai encore le goût de ton gâteau oranges-chocolat, ou bien est-ce la tarte aux citron meringuée ???

À **Fanny**, ta fraîcheur et ta gentillesse on été des vrais bols d'air.

À **Aurélié**, merci pour ta franchise et nos séances de papotages.

À **Thièb'**, le « lache ma main connard » restera à jamais gravé dans ma mémoire et j'en rigole encore en l'écrivant. Toujours prêt à rendre service je sais que je peux compter sur toi et j'apprécie réellement ton amitié.

À **Toinou**, merci pour ton sourire et ta bonne humeur. Tu as été mon soleil des cliniques.

Et avec vous à **Grisou** fait gâfe aux thrombi !

À **Choue, Pierrick, Clément, Toupti, Beubeu, Panpan, Playdo** et **Gaëlle** pour votre franche camaraderie ! J'espère conserver à jamais ce lien avec vous.

**A mes Classards** de Sourcieux,

À **Edith**, tu me supporte depuis la petite section, bravo !

À **Laura, Bérengère, Gérald, Florian, Mickaël, John**, à quand la prochaine partie de balles ?

Merci au **Dr Kérouédan**, à l'équipe de **la clinique de l'Yzeron** et celle de **la clinique de Tarare** pour m'avoir accueillie en stage ou pour des petits boulots et avoir ainsi participé à ma formation.

Merci à toute l'équipe d'**Ani-Medic** et particulièrement,

À **Messieurs Micheneau et Bihoreau** et à **JP**. Merci pour la qualité vos relations qui ne se cantonnent pas à l'aspect professionnel.

À **toutes les filles**, à **Jacqueline, Nadine** et **Marie-Christinne** pour rester près de moi pendant les chir : « non Claire, ça ne saigne pas ». J'apprécie votre soutien.

À **mon Dark**, fidèle compagnon d'étude. Pour avoir été le seul à vivre ce périple dans son intégrité et avoir subi les conséquences de tant d'heures passées devant mon ordi, je te remercie.

## Table des matières :

Liste des annexes	-10-
Liste des abréviations	-11-
Liste des figures	-12-
Liste des tableaux	-13-
<b>INTRODUCTION</b>	<b>-15-</b>
<b>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	<b>-17-</b>
<b>Nosologie et histoire naturelle</b>	<b>-17-</b>
1) <b>Définition – nomenclature</b>	<b>-17-</b>
2) <b>Epidémiologie</b>	<b>-17-</b>
3) <b>Histoire naturelle et pronostique</b>	<b>-18-</b>
<b>B. Etude clinique</b>	<b>-20-</b>
1) <b>Physiopathologie</b>	<b>-20-</b>
i. <u>Diastole</u>	-20-
ii. <u>Systole</u>	-23-
iii. <u>Stade terminal de l'insuffisance myocardique</u>	-24-
2) <b>Pathologie</b>	<b>-25-</b>
i. <u>Anatomopathologie</u>	-25-
ii. <u>Histologie</u>	-28-
3) <b>Manifestations cliniques</b>	<b>-31-</b>
i. <u>Commémoratifs</u>	-31-
ii. <u>Examen clinique</u>	-31-
iii. <u>Electrocardiographie</u>	-32-
iv. <u>Radiographie</u>	-33-
v. <u>Angiographie</u>	-34-
vi. <u>Echographie</u>	-34-
vii. <u>Imagerie par résonance magnétique nucléaire</u>	-40-
viii. <u>Analyses cytologiques et biochimiques</u>	-40-
4) <b>Diagnostique</b>	<b>-40-</b>
<b>C. Etiologie et dépistage</b>	<b>-44-</b>
1) <b>Etiologie</b>	<b>-44-</b>
i. <u>Historique</u>	-44-
ii. <u>Base génétique de la myocardiopathie hypertrophique</u>	-45-
iii. <u>Corrélation génotype – phénotype</u>	-46-
iv. <u>Mécanisme moléculaire de la myocardiopathie hypertrophique</u>	-47-

2) <b>Dépistage</b>	<b>-48-</b>
i. <u>Marqueurs biologiques plasmatiques</u>	-48-
ii. <u>Marqueurs génétiques</u>	-52-
iii. <u>Dépistage échographique</u>	-55-
<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b>	<b>-57-</b>
<b>A. Sujets, matériel et méthode</b>	<b>-57-</b>
1) <b>Sujets</b>	<b>-57-</b>
2) <b>Echocardiographies</b>	<b>-57-</b>
i. <u>Préparation et positionnement des sujets</u>	-57-
ii. <u>Matériel</u>	-58-
iii. <u>Méthode</u>	-58-
3) <b>Arbre généalogique</b>	<b>-63-</b>
4) <b>Echantillons d'ADN</b>	<b>-64-</b>
<b>B. Résultats</b>	<b>-65-</b>
1) <b>Echocardiographies</b>	<b>-65-</b>
2) <b>Arbre généalogique</b>	<b>-65-</b>
<b>C. Discussion</b>	<b>-68-</b>
1) <b>Discussion des résultats</b>	<b>-68-</b>
i. <u>Absence de prélèvement sanguin et de compte rendu systématiques</u>	-68-
ii. <u>Absence de dosage de la T4 et de mesure de la pression artérielle</u>	-68-
iii. <u>Age des chats</u>	-68-
iv. <u>Manque de suivi</u>	-68-
v. <u>Absence de fratrie complète</u>	-68-
vi. <u>Utilisation de critères subjectifs</u>	-69-
2) <b>Perspectives</b>	<b>-69-</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>-73-</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>-75-</b>
<b>Annexes</b>	<b>-81-</b>

## Liste des annexes :

<b>Annexe 1</b> : Arbre généalogique, de la famille de British Shorthair étudiée, construit avec le logiciel Cyrillic.	<b>-83-</b>
<b>Annexe 2</b> : Tableau récapitulatif des données recueillies sur les 28 chats ayant subi une ou plusieurs échocardiographies.	<b>-85-</b>
<b>Annexe 3</b> : Tableau récapitulatif des croisements effectués dans l'élevage E et leurs produits.	<b>-89-</b>

## Liste des abréviations :

2D : deux dimensions  
AD : atrium droit  
ADN : acide désoxyribonucléique  
AG : atrium gauche  
AO : aorte  
AODd : dimension de l'aorte en fin de diastole  
AuG : auricule gauche  
CCVD : chambre de chasse du ventricule droit  
CK : créatine kinase  
DC : débit cardiaque  
DSH : Domestic Shorthair  
DVGd : diamètre du ventricule gauche en diastole  
DVGs : diamètre du ventricule gauche en systole  
ECG : électrocardiogramme  
EDTA : éthylène diamine tétra-acétate  
ENVL : école nationale vétérinaire de Lyon  
FAM : feuillet mitral antérieur  
FC : fréquence cardiaque  
FE : fraction d'éjection  
FPM : feuillet mitral postérieur  
FR : fraction de raccourcissement  
i.e. : id est  
LA : left atrium ou atrium gauche  
LADd : dimension de l'atrium gauche en fin de diastole  
MCH : myocardiopathie hypertrophique  
MPA : muscles papillaires antérieurs  
MPP : muscles papillaires postérieurs  
MSA : mouvement systolique antérieur  
MVG : masse du ventricule gauche  
O2 : dioxygène  
PA : pression artérielle  
PCR : polymerase chain reaction  
PPVG : paroi pariétale du ventricule gauche  
PPVGd : épaisseur de la paroi pariétale du ventricule gauche en diastole  
PPVGs : épaisseur de la paroi pariétale du ventricule gauche en systole  
PUPD : polyuropolydypsie  
SIA : septum interatrial  
SIV : septum interventriculaire  
SIVd : épaisseur du septum interventriculaire en diastole  
SIVs : épaisseur du septum interventriculaire en systole  
TDI : tissu Doppler imaging  
TM : temps mouvement  
VD : ventricule droit  
Vd : volume télédiastolique  
VE : Volume d'éjection  
VG : ventricule gauche  
VP : valve pulmonaire  
VT : valve tricuspide  
VTs : volume télésystolique

## Liste des figures :

<b>Figure 1 :</b> Pathogénie de la myocardiopathie hypertrophique dans sa composante diastolique modifié d'après [56] -----	-22-
<b>Figure 2 :</b> Image macroscopique du cœur d'un chat présentant une hypertrophie ventriculaire gauche (laboratoire d'anatomie pathologique et d'histologie de l'ENVL)-----	-25-
<b>Figure 3 :</b> Image macroscopique d'un thrombus artériel à la bifurcation aortique chez un chat présentant une hypertrophie du myocarde (laboratoire d'anatomie pathologique et d'histologie de VetAgro Sup)-----	-27-
<b>Figure 4 :</b> Images microscopiques de fibrose (flèches blanches), perte de coloration (flèches noires) et vacuolisation (flèches rayées) des myocytes chez deux chats présentant une hypertrophie myocardique (coloration : Trichome de Goldner. Laboratoire d'anatomie pathologique et histologie de VetAgro Sup)-----	-29-
<b>Figure 5 :</b> Images microscopiques d'artériosclérose d'une artère coronaire chez un chat présentant une hypertrophie myocardique (Coloration : Trichome de Goldner. Laboratoire d'anatomie pathologique et d'histologie de VetAgro Sup)----	-30-
<b>Figure 6 :</b> Image échographique en mode TM obtenue d'après la coupe petit axe transventriculaire par abord parasternal droit. Le septum interventriculaire est épaissi.-----	-35-
<b>Figure 7 :</b> Image échographique en mode Doppler obtenue d'après la coupe petit axe transaortique par abord para-sternal droit. L'échantillon est placé dans la chambre de chasse du ventricule gauche.-----	-36-
<b>Figure 8 :</b> Images échographiques en mode Doppler pulsé obtenue d'après le coupe apicale par abord gauche. L'échantillon est placé en aval de la valve mitrale. Les ondes E et A sont fusionnées (flèche blanche).--- -----	-37-
<b>Figure 9 :</b> Images échographiques en mode TDI obtenues en plaçant l'échantillon au niveau de l'anneau mitral septal sur une coupe apicale gauche. a) image normale b) image anormale avec inversion des ondes E' et A'.-----	-38-
<b>Figure 10 :</b> Schéma d'une démarche diagnostique conduisant à l'hypothèse de myocardiopathie hypertrophique et son diagnostic différentiel (D'après 18).-----	-41-
<b>Figure 11 :</b> Photographie du positionnement et de la contention du sujet-----	-58-
<b>Figure 12 :</b> Coupe grand axe 4 cavités obtenue par voie parasternale droite [14]---	-59-
<b>Figure 13 :</b> Coupes petit axe successives obtenues par abord parasternal droit [14]-----	-59-
<b>Figure 14 :</b> Coupe petit axe transaortique obtenue par voie parasternale droite----	-60-
<b>Figure 15 :</b> Image échographique d'une coupe petit axe transventriculaire obtenue par voie parasternale droite en mode temps mouvement-----	-60-

**Figure 16 :** Image échographique en mode Doppler pulsé obtenue d'après une coupe apicale par abord gauche. L'échantillon est placé en aval de la valve mitrale. a) image normale b) image anormale : les ondes E et A sont inversées.----- -61-

**Figure 17 :** Image échographique en mode DTI. L'échantillon est placé au niveau de l'anneau mitral septal, sur une coupe apicale 4 cavités par abord gauche. Inversion des ondes E' et A' compatible avec un dysfonctionnement diastolique (anomalie de la relaxation du ventricule gauche).----- -62-

## Liste des tableaux :

**Tableau I :** Signes cliniques observables sur des chats atteints de MCH (d'après une étude rétrospective menée sur 61 chats atteints de MCH) [19]----- -32-

**Tableau II :** Anomalies du tracé électrocardiographique observables chez des chats atteints de MCH (d'après une étude rétrospective menée sur 61 chats atteints de MCH) [19]----- -32-

**Tableau III :** Anomalies radiographiques observables sur des clichés thoraciques de chats atteints de MCH (d'après une étude rétrospective menée sur 61 chats atteints de MCH) [19]----- -33-

**Tableau IV :** Tableau d'aide au diagnostic différentiel d'une hypertrophie de la paroi du ventricule gauche (D'après 17, 18, 32, 56)----- -43-

**Tableau V :** Mutations causant une MCH et leur localisation (d'après [1])----- -45-

**Tableau VI :** Variation phénotypique et clinique de la myocardiopathie hypertrophique en fonction du gène incriminé, chez l'homme (d'après [1]).----- -46-

**Tableau VII :** Principaux marqueurs biologiques des maladies cardiovasculaires [10]----- -49-

**Tableau VIII :** Principaux laboratoires européens proposant un dépistage génétique de la cardiomyopathie [4, 5, 25, 27, 35, 36, 57]----- -53-

**Tableau IX :** Tableau récapitulatif des intérêts et limites du test génétique de la myocardiopathie hypertrophique [30, 58]----- -54-

**Tableau X :** Critères d'évaluation échographique utilisés pour la détermination du statut d'un sujet vis-à-vis de la myocardiopathie hypertrophique----- -63-

**Tableau XI :** Répartition du statut échographique en fonction du sexe----- -66-

**Tableau XII :** Statut des descendants issus des différents mariages effectués au sein de la famille de British Shorthair étudiée----- -67-

**Tableau XIII :** Gènes ciblés dans l'étude, la protéine qu'ils encodent et son rôle-- -70-



# Introduction

La myocardiopathie hypertrophique est la maladie cardiaque la plus fréquente chez le chat. Elle est caractérisée par une hypertrophie concentrique du ventricule gauche sans dilatation de la cavité, en l'absence d'autre affection causant une hypertrophie ventriculaire.

Les modifications des qualités de la paroi ventriculaire entraînent un dysfonctionnement diastolique souvent asymptomatique. Lorsqu'elles existent, les manifestations cliniques sont protéiformes et d'évolution variable avec une dominance des signes respiratoires en cas d'insuffisance cardiaque congestive. Les chats adultes semblent représenter la majorité de la population malade. Le diagnostic est basé sur l'exclusion des autres affections pouvant occasionner une hypertrophie ventriculaire et sur un examen échocardiographique.

Chez l'Humain la majorité des myocardiopathies hypertrophiques sont des maladies familiales dues à une mutation génétique de transmission autosomale dominante. Une telle mutation a été identifiée dans deux races félines (Maine Coon et Ragdoll). Plusieurs méthodes de dépistage de plus en plus précoces sont à l'étude que ce soit par le dosage de marqueurs sanguins, par l'utilisation du mode Doppler tissulaire lors de l'examen échocardiographique ou, pour certaines races, par des tests génétiques.

L'objet de cette thèse est d'effectuer un état des lieux des données actuelles sur la myocardiopathie hypertrophique et d'étudier le déterminisme génétique de cette affection dans une famille de British Shorthair.

La première partie, bibliographique, est une mise à jour des données épidémiologiques, cliniques et étiologiques de la myocardiopathie hypertrophique. Un point est fait sur l'avancée des recherches sur les méthodes de dépistage.

La seconde partie, expérimentale, est consacrée à l'étude d'une famille de British Shorthair atteinte de myocardiopathie hypertrophique. Cette étude a nécessité la mise en place d'une collaboration entre le service de médecine de VetAgro Sup, le laboratoire Antagene et Mme M., propriétaire de l'élevage. Des prélèvements ont été réalisés pour des tests génétiques à venir et les résultats des échocardiographies ont été intégrés à l'arbre généalogique afin d'étudier le mode de transmission de la maladie.



# Partie bibliographique :

## A. Nosologie et histoire naturelle

### 1) Définition – nomenclature

La myocardiopathie hypertrophique (MCH) est caractérisée par une hypertrophie sans dilatation du ventricule gauche, en l'absence d'autre affection cardiaque ou d'anomalie systémique ou métabolique pouvant conduire à une telle hypertrophie (par exemple une sténose aortique, une hypertension artérielle, une hyperthyroïdie, un lymphome) [21, 50].

L'hypertrophie de la paroi du ventricule gauche peut être homogène, l'hypertrophie est alors qualifiée de diffuse. Lorsque l'hypertrophie est localisée à une partie seulement de la paroi, l'hypertrophie est dite segmentaire ou focale.

Le ventricule gauche ou sa chambre de chasse peuvent être obstrués de façon permanente ou intermittente, la MCH est alors qualifiée d'obstructive ; ou ne jamais être obstruée, il s'agit alors de la forme non obstructive de la MCH.

### 2) Epidémiologie

Peu d'études récentes nous renseignent sur la prévalence de la MCH dans la population féline. D'après les résultats d'une série de 4933 autopsies [37], l'incidence de la MCH a été évaluée à 5,2%. Un dépistage échographique mené sur des chats de race avant leur utilisation pour la reproduction permet d'établir que 8,3% d'entre eux sont atteints de myocardiopathie hypertrophique et 6,9% présentent des caractères permettant de suspecter une telle affection [52]. Dans une étude rétrospective menée sur les chats suivis au centre vétérinaire hospitalier de Caroline du nord, la prévalence de la MCH est estimée à 1,6% [20].

27 à 64 % des chats examinés au service de cardiologie de l'Animal Medical Center, suite à une suspicion de cardiopathie, présentent une MCH [20].

57,5% des chats présentés avec une affection myocardique idiopathique au centre de médecine féline de l'université de Bristol présentaient une MCH. Les autres affections myocardiques idiopathiques étaient une myocardiopathie restrictive pour 20,7%, une myocardiopathie dilatée pour 10,4%, une myocardiopathie intermédiaire (ou non classée) pour 10,4% et une myocardiopathie due à un excès de bandes modératrices pour 1% [19].

Enfin, 12 des 28 chats (soit 43%) présentés en consultation de cardiologie à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse entre les années 1998 et 1999, présentaient une MCH [31].

La MCH est l'affection cardiovasculaire la plus fréquente dans l'espèce féline.

Selon les auteurs, l'âge moyen des chats présentant une MCH est de 4,8 à 7 ans et la fourchette d'âge des animaux atteints s'étend de 3 mois à 17 ans [6, 19, 20, 56].

Les mâles représentent jusqu'à 87% des cas de MCH [6, 20, 32, 56]. Dans l'étude menée à l'université de Bristol, 63,9% des chats atteints de MCH étaient des mâles [19]. Les mâles développent souvent la maladie à un âge plus précoce que les femelles et sous une forme plus sévère [32]. Il semble que le sexe modifie d'une manière ou d'une autre l'expression phénotypique de la maladie que ce soit par une modulation au niveau génétique ou par la différence de performance du myocarde [33].

Aucune prédisposition raciale n'a été prouvée, cependant le Domestic Shorthair (DSH) est majoritairement représenté dans plusieurs études. Le DSH représente 63,9% des chats atteints de MCH dans l'étude menée à l'université de Bristol [19, 20].

### **3) Histoire naturelle et pronostic**

Etant donné la grande variabilité d'expression de la maladie, il est difficile d'établir un pronostic lors du diagnostic d'une myocardiopathie chez un chat. La plupart des chats atteints de myocardiopathie hypertrophique atteignent l'âge adulte sans présenter de signe clinique [20]. Une fois le diagnostic établi, le mode et la durée d'évolution de la maladie sont extrêmement variables.

La durée de survie ne semble pas influencée par l'âge au moment du diagnostic, la race, le poids ou le sexe de l'animal [7].

Quelques indices cliniques et paracliniques permettent d'affiner le pronostic.

La présence de signes cliniques à la date d'établissement du diagnostic péjore le pronostic. Ainsi la médiane de survie des chats présentant des signes cliniques est moins grande (61 jours, 92 jours [7] à 596 jours [19] selon les auteurs et le type de manifestation clinique) que celle des chats asymptomatiques (plus de 1830 jours [7]).

Six mois après l'établissement du diagnostic, tous les chats présentant une thromboembolie aortique sont morts alors que seulement 60% des chats présentant initialement une insuffisance cardiaque le sont [7].

76% des chats asymptomatiques lors de leur première présentation sont encore en vie 49 mois plus tard, contre seulement 23% des chats symptomatiques lors de leur première présentation [23].

Certains paramètres échographiques permettent également d'affiner le pronostic. L'épaisseur maximale du septum inter-ventriculaire, la taille de l'atrium gauche et la fraction de raccourcissement sont corrélés avec la durée de survie des chats atteints de myocardiopathie hypertrophique [49].

Dans une étude menée sur des chats atteints de myocardiopathie hypertrophique suivis sur 49 mois, il a été établi que, en comparaison avec les survivants, les chats atteints de MCH et qui sont morts d'une insuffisance cardiaque ont une épaisseur maximale de la paroi du ventricule gauche plus grande (8,1 +/- 1,5 mm contre 7,3 +/- 0,9mm pour les chats survivants), un atrium gauche plus dilaté (20,1 +/- 4,6 mm contre 16,8 +/- 3,4 mm pour les chats survivants) et présentaient pour la plupart une forme non-obstructive (89% contre 48% pour les chats survivants). En effet la présence d'un mouvement systolique antérieur de la valve mitrale est plus fréquente chez les survivants que chez les non survivants. Ceci suggérerait que la forme non-obstructive de la myocardiopathie hypertrophique, sans mouvement systolique antérieur péjore le pronostic [23].

Sous réserve de la grande variabilité individuelle de l'évolution de la maladie et en tenant compte des signes cliniques et échocardiographiques, on peut retenir les modèles suivants [32] :

Les chats adultes asymptomatiques présentant une hypertrophie faible à modérée de la paroi du ventricule gauche et une dilatation de l'atrium gauche absente à faible bénéficient d'un pronostic favorable à court terme et possiblement favorable à long terme.

Les chats adultes asymptomatiques présentant une hypertrophie modérée du ventricule gauche et une dilatation de l'atrium gauche faible à modérée bénéficient d'un pronostic réservé à moyen terme. Ils sont susceptibles de développer rapidement une insuffisance cardiaque congestive ou moins probablement une thromboembolie ou bien de mourir subitement.

Les chats adultes asymptomatiques présentant une hypertrophie sévère de la paroi du ventricule gauche et une dilatation de l'atrium gauche modérée à sévère bénéficient d'un pronostic défavorable à court terme. Ils sont susceptibles de développer une insuffisance cardiaque très rapidement si elle n'est pas déjà présente lors de l'établissement du diagnostic ou bien moins probablement une thromboembolie ou bien de mourir subitement.

La présence de signes d'insuffisance cardiaque est associée à un pronostic défavorable même si la durée de survie reste très variable.

La présence d'une hypertrophie sévère de la paroi du ventricule gauche et d'une thromboembolie est associée à un pronostic très défavorable. La médiane de survie est alors de 2 mois.

Dans la colonie de Maine Coon, étudiée par Kittleson et al [33] les signes de myocardiopathie hypertrophique sont le plus souvent détectables entre 8 mois et 2 ans d'âge. La maladie atteint un pic d'expression clinique entre 1,5 et 3 ans d'âge. Chez quelques femelles, la maladie n'est pas détectable avant 3 ans d'âge. Les animaux issus d'un croisement entre deux individus échographiquement atteints présentent des signes de myocardiopathie hypertrophique dès l'âge de 3 mois et la maladie progresse rapidement jusqu'à atteindre une forme sévère entre 6 et 18 mois d'âge. Les animaux issus d'un croisement entre un individu échographiquement sain et un individu échographiquement atteint ne présentent pas de signe de myocardiopathie hypertrophique avant l'âge d'un an. Les signes apparaissent le plus souvent à la puberté et progressent jusqu'à un stade sévère entre 2 et 4 ans [20].

Ces observations, issues de l'étude d'une unique colonie composée de 43 chats (dont 10 fondateurs et 33 descendants) sont à considérer avec précaution et ne doivent pas être appliquées à l'ensemble de l'espèce féline ou de la race Maine Coon sans étude complémentaire.

## **B. Etude clinique**

### **1) Physiopathologie**

La plupart des phénomènes physiopathologiques rencontrés en cas de MCH s'expliquent par un dysfonctionnement diastolique du ventricule gauche. Cependant, un dysfonctionnement systolique se surajoute. Ainsi, un ou plusieurs des phénomènes décrits par la suite peuvent se produire chez un chat atteint de myocardiopathie hypertrophique [20] :

- ✓ Dysfonctionnement diastolique
- ✓ Obstruction dynamique de la chambre de chasse ou de la partie moyenne du ventricule gauche
- ✓ Ischémie myocardique
- ✓ Arythmies ventriculaires et supraventriculaires
- ✓ « Stade terminal » de l'insuffisance myocardique

#### **i. Diastole**

##### **❖ Dysfonctionnement diastolique**

La myocardiopathie hypertrophique est caractérisée par une augmentation de l'épaisseur de la paroi ventricule gauche sans dilatation de sa cavité.

L'augmentation de l'épaisseur du myocarde a pour conséquence une diminution de sa compliance et une réduction éventuelle de la taille de la chambre du ventricule gauche. La relaxation du myocarde (phénomène actif) est également altérée entre autres par les phénomènes d'ischémie et de tachyarythmie.

Pendant la diastole, la relaxation myocardique étant altérée, le remplissage passif de la chambre du ventricule gauche est réduit et la pression au sein du ventricule gauche augmente. Par voie de conséquence, la pression au sein de l'atrium gauche augmente ce qui conduit à moyen ou long terme à une dilatation de cet atrium. S'ensuit une augmentation de la pression veineuse pulmonaire et l'apparition d'œdème pulmonaire : on parle alors d'insuffisance cardiaque congestive gauche [21, 20, 32, 56].

L'apparition, dans certains cas, d'un épanchement pleural pourrait être expliquée par l'augmentation de la pression veineuse pulmonaire. Chez les chats, les veines drainant les plèvres des viscères thoraciques se déversent dans les veines pulmonaires. Une augmentation de la pression veineuse pulmonaire conduirait à une congestion de ces veines et à la création d'un épanchement pleural. Selon une autre hypothèse, l'hypertension pulmonaire conduirait à une insuffisance cardiaque globale, elle-même responsable de l'apparition d'un épanchement pleural. Cependant, les chats présentant un épanchement pleural ne présentent que rarement un élargissement des cavités cardiaques droites, une turgescence jugulaire ou de l'ascite [32].

##### **❖ Ischémie myocardique**

L'ischémie myocardique résulte d'un défaut d'apport en oxygène aux cellules du myocarde par rapport à leurs besoins.

Dans le cadre de la MCH, plusieurs phénomènes conduisent à la diminution de l'apport en oxygène pendant la diastole :

D'une part, un remodelage des artères coronaires est décrit chez les chats atteints de MCH de la même façon que chez l'homme atteint de MCH. Le diamètre de la lumière des artères coronaires est réduit par une augmentation de l'épaisseur de leur paroi. Enfin, l'augmentation de la pression de remplissage du ventricule et une relaxation diastolique prolongée conduisent à l'augmentation de la tension de la paroi du ventricule et à un écrasement des artères coronaires, empêchant une vascularisation coronarienne adéquate [20].

D'autre part, l'augmentation de volume du myocarde, l'augmentation de la pression intraventriculaire et la tachyarythmie augmentent les besoins en oxygène du myocarde [20, 56].

❖ Tachyarythmie ventriculaire et supraventriculaire

Une fréquence cardiaque élevée altère la fonction diastolique. Le temps de remplissage du ventricule gauche est diminué et l'éjection systolique est diminuée d'autant.

La tachycardie augmente le travail du myocarde et ses besoins en oxygène ce qui contribue au phénomène d'ischémie [20].

La dégénérescence du tissu de conduction et son remplacement par des fibroblastes conduit à des arythmies comme des blocs atrioventriculaires et favorisent les phénomènes de réentrées à l'origine de dysrythmies ventriculaires et supraventriculaires. [20, 22, 12].

❖ Bilan :

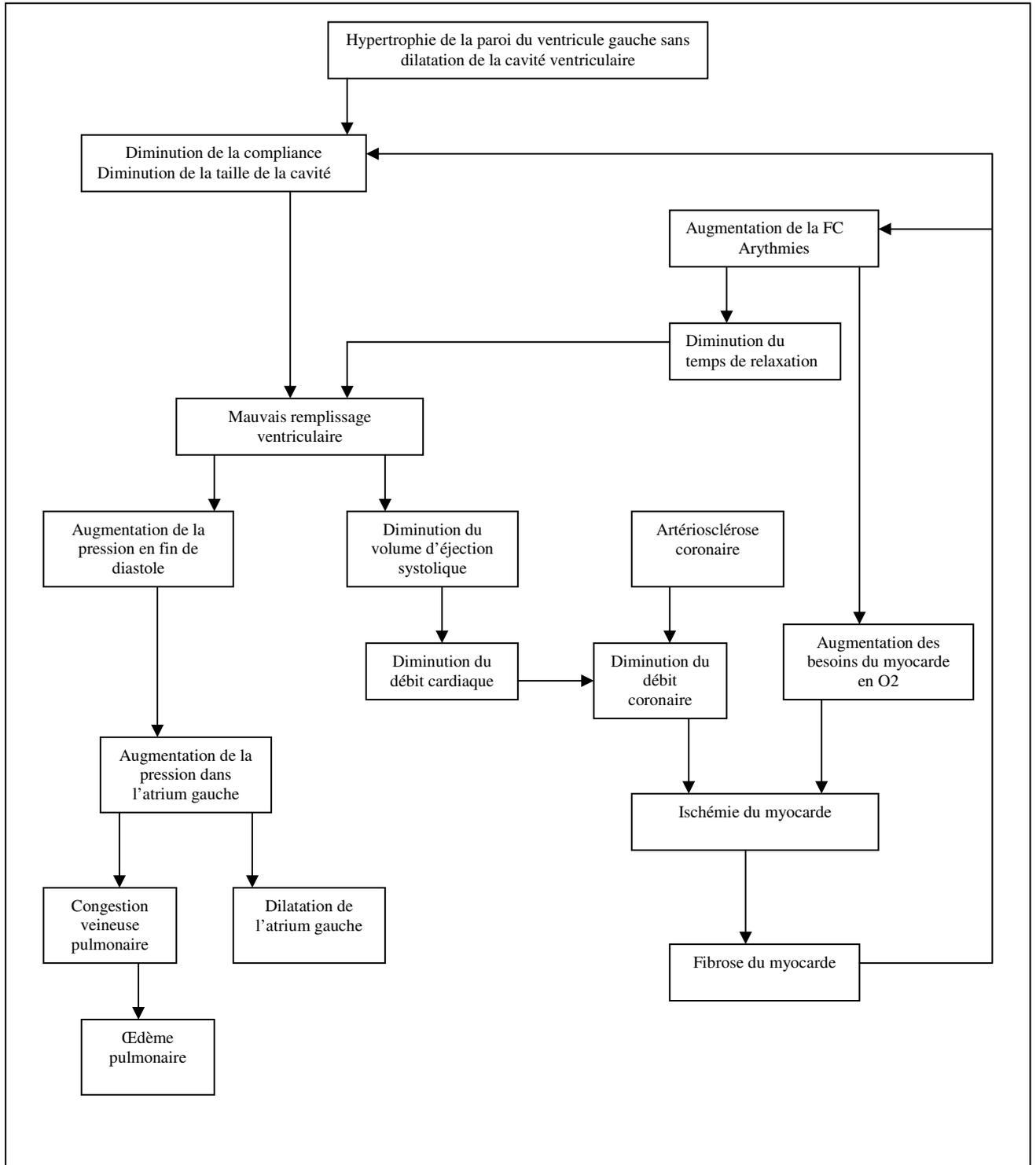


Figure 1 : Pathogénie de la mycardiopathie hypertrophique dans sa composante diastolique,  
modifié d'après [56]

## ii. Systole

### ❖ Obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche (ou autre type d'obstruction)

La forme obstructive de la myocardiopathie hypertrophique est décrite chez 42% des chats atteints de MCH [22]. L'obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche peut être permanente ou n'avoir lieu que lors d'une augmentation de la fréquence cardiaque.

La chambre de chasse du ventricule gauche est formée pour sa partie antérieure par le septum interventriculaire et pour sa partie postérieure par le feuillet septal de la valve mitrale. Pendant la systole, le feuillet septal de la valve mitrale vient s'apposer au septum interventriculaire hypertrophié par un mouvement antérieur [20].

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer le mouvement systolique antérieur du feuillet mitral [20, 22] :

- un rétrécissement en région sous-aortique
- un allongement des feuillets septal et pariétal de la valve mitrale
- un déplacement antérieur des muscles papillaires à l'origine du déplacement du feuillet septal de la valve mitrale dans la chambre de chasse du ventricule gauche
- une augmentation de la vitesse du sang à la sortie du ventricule gauche
- un effet Venturi qui aspirerait le feuillet septal contre le septum

L'obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche peut provoquer [20] :

- une augmentation de la pression systolique intra-ventriculaire et donc une augmentation du stress du myocarde
- une augmentation de l'ischémie sous-endocardique
- une augmentation des besoins en oxygène du myocarde
- une stimulation de l'hypertrophie myocardique

67% des chats atteints de MCH présenteraient un mouvement systolique antérieur du feuillet septal de la valve mitrale [32]. La présence d'un mouvement systolique antérieur du feuillet septal de la valve mitrale n'est néanmoins pas systématiquement associée à une obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche.

Le mouvement systolique antérieur du feuillet septal de la valve mitrale produit une sténose sous-aortique dynamique qui augmente la pression systolique intraventriculaire. La sténose sous-aortique dynamique provoque une augmentation de la vitesse du flux dans la région sous-aortique et produit des turbulences [32].

### ❖ Régurgitation mitrale

Lors du mouvement systolique antérieur du feuillet septal de la valve mitrale, quand le feuillet est accolé au septum inter-ventriculaire, la malposition des feuillets mitraux et une augmentation de la tension au niveau de ceux-ci due à la malposition des muscles papillaires créent une brèche au niveau de la valve mitrale. Cette brèche rend possible une régurgitation mitrale de direction postéro-latérale, qui longe la paroi libre de l'atrium gauche [20, 22, 32].

### ❖ Obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule droit

L'obstruction de la chambre de chasse du ventricule droit a été décrite en l'absence comme en présence d'une obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche. [22] Elle est due à l'apposition de la paroi libre du ventricule droit au septum interventriculaire pendant la systole [53].

### ❖ Dysfonctionnement systolique régional du ventricule gauche

Dans le cas d'hypertrophie focale de la paroi du ventricule gauche, la fonction systolique du myocarde peut être altérée à cet endroit. Une augmentation localisée de l'épaisseur du myocarde est corrélée à une diminution correspondante de sa contractilité, mais n'entraîne pas systématiquement une altération des performances globales d'éjection du ventricule gauche [20].

### iii. Stade terminal de l'insuffisance myocardique

Le stade terminal de la MCH est défini comme une dilatation relative de la chambre du ventricule gauche, un amincissement relatif de la paroi du ventricule gauche et une diminution de la contractilité du ventricule, caractérisée par une diminution de la fraction de raccourcissement, à l'origine d'une dilatation atriale gauche. Ces changements aboutissent à une insuffisance cardiaque congestive, qui se manifeste par de l'œdème pulmonaire qui met en jeu le pronostic vital de l'animal [9, 12, 20]. Une thromboembolie aortique apparaît parfois de manière concomitante (39% des chats atteints de MCH développent une thromboembolie aortique [23]).

5 à 15% des patients humains atteints de MCH présentent un jour le stade terminal de cette affection [9, 12]. La proportion des chats atteints de MCH et développant des signes cliniques jusqu'au stade terminale est à ce jour inconnue.

La pathogénie aboutissant au stade terminal de MCH est encore incertaine. L'amincissement de la paroi du ventricule gauche serait causée par des infarcti et /ou une ischémie du myocarde ainsi que par la fibrose qui en résulte. Les théories avancées mettent en jeu [12] :

- Une diminution voire une obstruction du flux sanguin dans les vaisseaux coronaires par
  - o une diminution du diamètre de la lumière des vaisseaux coronaires due à une augmentation de l'épaisseur de leur paroi
  - o des spasmes des vaisseaux coronaires (artériospasme)
  - o des thromboembolies des artères coronaires
- Une augmentation de la masse du myocarde dont les besoins dépassent la capacité de la vascularisation à maintenir un débit sanguin adéquat
- Une apoptose des myocytes comme cause primaire, conduisant à une fibrose du myocarde
- Une mutation génétique comme cause sous-jacente au développement du stade terminal de la MCH
- Une combinaison des facteurs précédemment cités

D'après les conclusions de l'étude menée par Cesta et al [12], il semblerait que l'apoptose des myocytes et des anomalies structurales des vaisseaux coronaires interviennent peu ou pas dans le processus d'apparition du stade terminal de la MCH. La thrombose des artères coronaires semble être un élément majeur de ce processus, l'état d'hypercoagulabilité de ces chats favorisant l'apparition de thrombi. Ces hypothèses reposent sur le suivi de quatre chats seulement et sont donc à prendre avec précaution.

## 2) Pathologie

### i. Anatomopathologie

Les cœurs des chats atteints de myocardiopathie hypertrophique sont significativement plus lourds (29 à 37g [32, 33] ou 6,4 +/- 0,1 g/kg [38] rapporté au poids de l'animal) que ceux des chats sains (moins de 20g [32, 33] ou 4,8 +/- 0,1 g/kg [38] rapporté au poids de l'animal), mais ce critère ne permet pas de les différencier de cœurs de chats atteints d'autres maladies cardiaques. Le rapport entre la masse du cœur et celui de l'animal est très augmenté chez les chats atteints d'une forme sévère de myocardiopathie hypertrophique alors qu'il ne l'est que modérément chez les chats morts subitement sans hypertrophie sévère.

La myocardiopathie hypertrophique du chat est caractérisée par une hypertrophie de la paroi du ventricule gauche sans dilatation de la cavité de celui-ci. Ainsi, l'épaisseur du septum inter-ventriculaire est en moyenne de 8mm (de 7 à 12 mm) tout comme l'épaisseur du bord libre du ventricule gauche (de 6 à 11mm) [38].

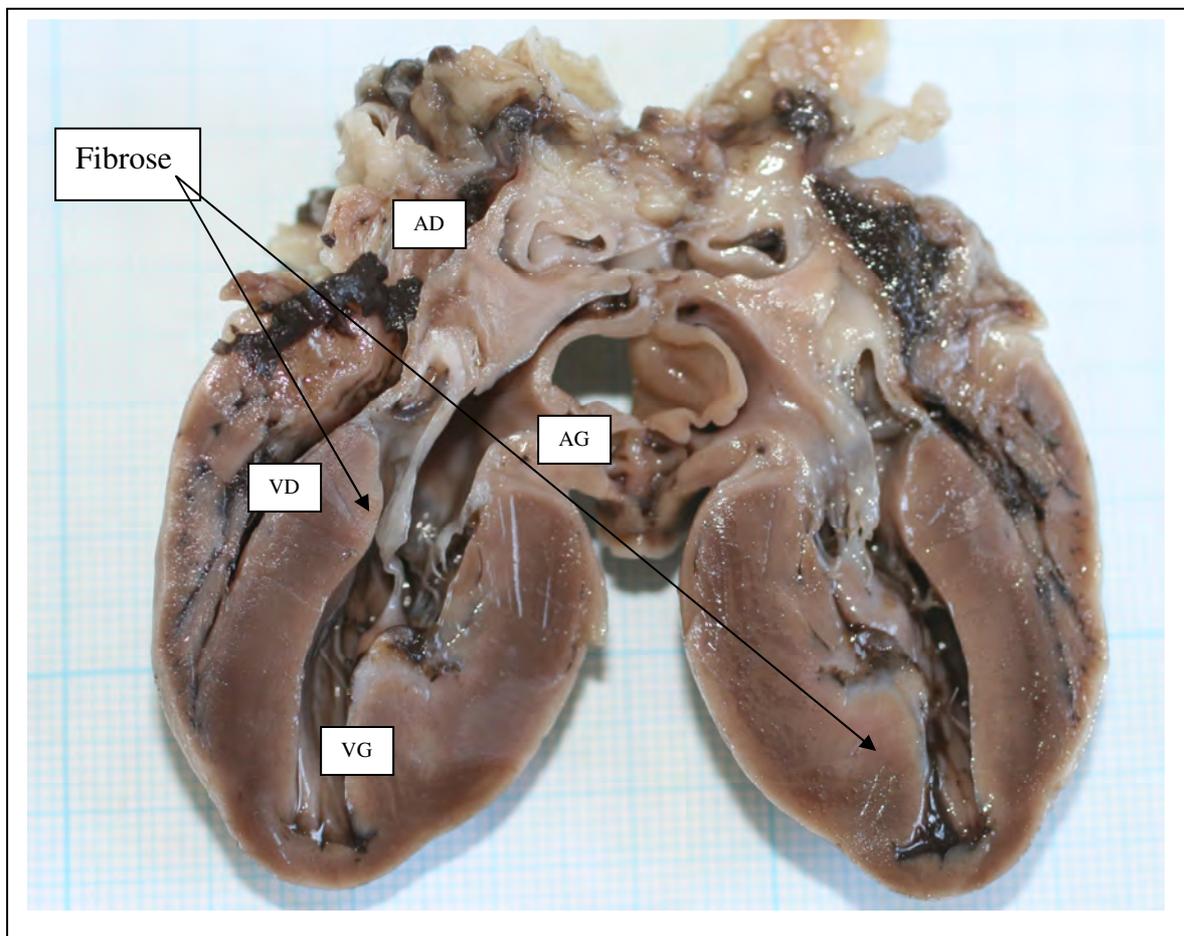


Figure 2 : Image macroscopique du cœur d'un chat présentant une hypertrophie ventriculaire gauche (laboratoire d'anatomie pathologique et d'histologie de VetAgro Sup)

AD : atrium droit

AG : atrium gauche

VD : ventricule droit

VG : ventricule gauche

L'hypertrophie peut intéresser différentes portions de la paroi du ventricule gauche, le septum inter-ventriculaire et/ou seulement les muscles papillaires. Différents classements de l'hypertrophie ont été décrits chez le chat.

Fox et al [23] opposent l'épaississement diffus (67% des cas) qui intéresse le septum interventriculaire et la paroi libre du ventricule gauche, à l'épaississement segmentaire (33% des cas) qui est le plus souvent confiné au septum. Ils opposent également l'épaississement asymétrique (91% des cas) à l'épaississement symétrique (0,09 % des cas). En découle un classement des hypertrophies en quatre catégories [18] :

- l'hypertrophie diffuse et concentrique, qui intéresse aussi bien le septum interventriculaire que la paroi libre du ventricule gauche
- l'hypertrophie diffuse et asymétrique, qui affecte préférentiellement le septum interventriculaire ou la paroi libre du ventricule gauche
- l'hypertrophie segmentaire restreinte à un segment du ventricule gauche (le septum interventriculaire ou la paroi libre du ventricule gauche)
- l'hypertrophie concentrique qui affecte plusieurs segments non contigus du septum interventriculaire et de la paroi libre du ventricule gauche

Dans une autre étude, trois modèles d'hypertrophie sont définis d'après des mesures objectives et subjectives [49] :

- Type I : l'hypertrophie ventriculaire est symétrique ( $R1 = R2 = 1$ ). 41% des chats atteints présentent ce type d'hypertrophie.
- Type II : l'hypertrophie ventriculaire est asymétrique avec un épaississement plus marqué du septum interventriculaire ( $R2 > 1$ ). 31 à 42% des chats atteints présentent ce type d'hypertrophie [38, 49].
- Type III : l'hypertrophie ventriculaire est asymétrique avec un épaississement plus marqué de la paroi libre du ventricule gauche ( $R2 < 1$ ). 17% des chats atteints présentent ce type d'hypertrophie.

Les chats sont classés de manière subjective ou objective par le calcul de deux rapports :

R1 : le rapport entre l'épaisseur du septum interventriculaire et celle de la paroi libre du ventricule gauche à la hauteur de la jonction entre la valve mitrale et les cordages

R2 : le rapport entre l'épaisseur du septum interventriculaire et celle de la paroi libre du ventricule gauche à la hauteur de la base des muscles papillaires

Le rapport entre l'épaisseur du septum interventriculaire et celle de la paroi libre du ventricule gauche est significativement plus élevé chez les chats atteints de myocardiopathie hypertrophique que chez les chats sains [38].

L'épaisseur de la paroi libre du ventricule gauche semble augmenter jusqu'à atteindre un maximum. L'épaisseur maximale de cette paroi est significativement plus importante chez les chats atteints (de 7 à 10,7mm en moyenne selon les auteurs [32, 33]) que la valeur usuelle (5,0 +/- 0,3mm) [33].

Dans les formes obstructives de myocardiopathie hypertrophique avec obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche, une plaque de fibrose endomyocardique peut être observée au niveau de la base du septum interventriculaire, à l'endroit où le feuillet mitral septal vient frapper le septum, ainsi qu'un épaississement de ce feuillet septal [37].

A un stade avancé, une dilatation des deux atria est parfois présente et l'hypertrophie peut affecter le ventricule droit [20].

Au stade terminal de la myocardiopathie hypertrophique, l'atrium gauche est dilaté, et l'épaisseur du septum interventriculaire est diminuée de manière relative, c'est-à-dire que son épaisseur est plus faible qu'au stade avancé de la maladie mais reste supérieure aux valeurs usuelles. Il en est de même pour la paroi libre du ventricule gauche. La cavité du ventricule gauche est dilatée, de manière toujours relative.

L'atrium gauche et plus rarement le ventricule gauche peuvent contenir de larges thrombi. Un thrombus embolisé et situé à la bifurcation aortique est parfois observable à ce stade [12, 20].



Figure 3 : Image macroscopique d'un thrombus artériel à la bifurcation aortique chez un chat présentant une hypertrophie du myocarde (laboratoire d'anatomie pathologique et d'histologie de VetAgro Sup)

Un épanchement péricardique est observé dans quelques cas de stades avancés de myocardiopathie hypertrophique [12].

A l'autopsie, des signes d'insuffisance cardiaque gauche comme un œdème pulmonaire et plus rarement droit comme une congestion hépatique ou de l'ascite sont parfois observés [20].

Dans la colonie de Maine Coon atteints de MCH, étudiée par Kittleson et al [33], l'hypertrophie des muscles papillaires est l'anomalie phénotypique prédominante et la plus constante. Cette hypertrophie conduit dans quelques cas, à une obstruction de la cavité du ventricule gauche. La plupart du temps, la séparation entre le tissu sain et le tissu hypertrophié est nette. Souvent, l'hypertrophie ne se limite pas aux muscles papillaires et intéresse la partie basale du septum interventriculaire. La taille de l'atrium gauche est normale lorsque l'hypertrophie ventriculaire est discrète à modérée. Elle est augmentée lorsque l'hypertrophie est sévère [33].

## ii. Histologie

### ❖ Désorganisation des myocytes

Une désorganisation des cellules du myocarde est présente chez environ un quart des chats atteints de MCH. Selon Liu et al., une large majorité des chats avec une désorganisation des cellules du myocarde présente également un rapport « épaisseur du septum inter-ventriculaire sur épaisseur du bord libre du ventricule gauche » supérieur ou égal à 1,1. Lorsqu'une désorganisation cellulaire septale est observée, elle est systématiquement associée à un rapport supérieur ou égal à 1,1 [38].

Dans tous ces cas, la désorganisation est présente de manière marquée au sein du septum inter-ventriculaire, elle représente plus de 5% de la surface des tissus observés et plus de 30% pour la moitié d'entre eux. Chez moins de la moitié des chats atteints, une désorganisation est également observée dans la paroi libre du ventricule gauche, sur des zones plus restreintes. Lorsqu'une désorganisation au sein de la paroi libre du ventricule gauche est observée, elle est systématiquement associée à une désorganisation au sein du septum inter-ventriculaire [38].

Quatre types de désorganisation des cellules musculaires cardiaques sont décrits chez l'Homme atteint de myocardiopathie hypertrophique [38] :

- Type I-A : des zones dans lesquelles les myocytes adjacents sont arrangés de manière perpendiculaire ou oblique forment des figures en « soleil » au sein du muscle cardiaque.
- Type I-B : de larges faisceaux de myocytes sont arrangés de manière perpendiculaire les uns aux autres ce qui forme des images en « moulin à vent » au sein du myocarde. A l'intérieur des faisceaux, les cellules musculaires gardent un alignement normal.

Les types I-A et I-B, intéressent principalement le septum inter-ventriculaire.

- Type II-A : des faisceaux restreints d'une ou deux cellules, coupés longitudinalement, sont entrecroisés dans des directions variables avec de larges groupes de cellules coupés transversalement. Ce type de désorganisation produit des images en tourbillon au sein du myocarde.
- Type II-B : ce type de désorganisation est similaire au type II-A, excepté le fait que les faisceaux de cellules coupés longitudinalement sont plus linéaires.

Un arrangement non parallèle des cellules du myocarde n'est pas considéré comme une réelle désorganisation s'il se situe :

- à la jonction entre le septum interventriculaire et la paroi libre du ventricule gauche ou droit
- au sein des trabécules
- dans une zone adjacente à une aire de fibrose
- autour des vaisseaux
- à un point de convergence des faisceaux des muscles majeurs du myocarde

Sans qu'aucune relation certaine ne soit encore établie, il semblerait que la présence d'une désorganisation au sein de la paroi libre du ventricule gauche chez le chat, aille de paire avec une forme sévère de la myocardiopathie hypertrophique. Plus de la moitié des chats présentant de telles anomalies histologiques sont morts subitement [38].

Dans une étude menée par Liu et Al., portant sur des données anatomiques et histologique de 51 chats atteints de myocardiopathie hypertrophique, environ trois quarts des chats atteints de myocardiopathie hypertrophique présentent une forme symétrique d'hypertrophie et une organisation cellulaire normale. En revanche, lorsqu'une désorganisation cellulaire est présente, elle l'est toujours de manière marquée et est associée à une myocardiopathie hypertrophique avec une spécificité de 97%. L'utilisation de ce critère conduit à

l'établissement de rares faux positifs mais de nombreux faux négatifs. La désorganisation des cellules musculaires cardiaques n'est donc pas un critère pertinent de la myocardiopathie hypertrophique chez le chat. [38].

Dans certaines zones, les myocytes présentent des noyaux de tailles différentes ou plus rarement deux noyaux. Des vacuoles cytoplasmiques claires et de taille variable sont parfois également observées [12].

#### ❖ Fibrose

Une fibrose interstitielle modérée à sévère est présente de manière constante chez tous les chats atteints de myocardiopathie hypertrophique [33]. Les zones de fibrose sont principalement localisées en région sous-endocardique ou myocardique, le plus souvent au sein du septum inter-ventriculaire ou au sein de la paroi libre du ventricule gauche [12]. Cependant de telles anomalies peuvent être observées dans toute partie du myocarde ventriculaire [12]. Une minéralisation dystrophique est présente dans 20 à 40% des cas [32].

Quelquefois, des infarctus rouges, multifocaux auréolés d'un infiltrat de cellules mononucléées sont observés au sein du myocarde. Des zones très limitées de nécroses sont décrites au stade terminal de la maladie, les cardiomyocytes nécrotiques perdant leur striation [12].

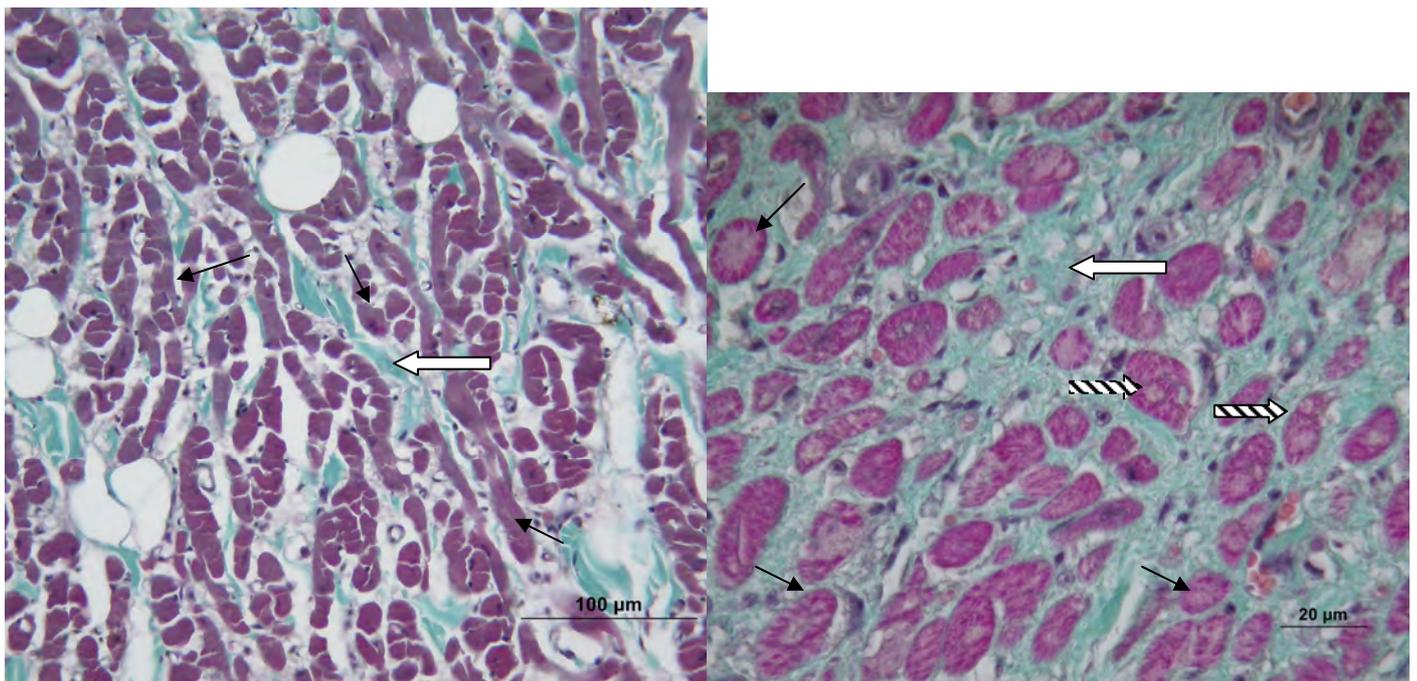


Figure 4 : Images microscopiques de fibrose (flèches blanches), perte de coloration (flèches noires) et vacuolisation (flèches rayées) des myocytes chez deux chats présentant une hypertrophie myocardique (coloration : Trichome de Goldner. Laboratoire d'anatomie pathologique et histologie de VetAgro Sup)

## ❖ Artériosclérose coronaire

Une artériosclérose modérée à sévère est visible au niveau des artères coronaires intramurales dans 75% des cas [32]. Le diamètre de la lumière des artères concernées est réduit.

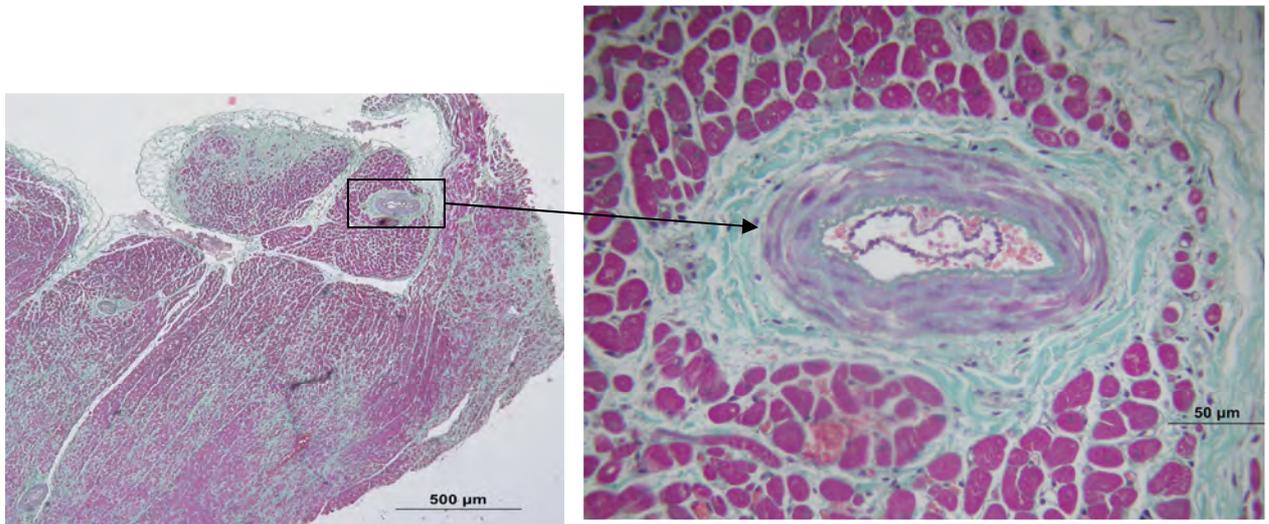


Figure 5 : Images microscopiques d'artériosclérose d'une artère coronaire chez un chat présentant une hypertrophie myocardique (Coloration : Trichome de Goldner. Laboratoire d'anatomie pathologique et d'histologie de VetAgro Sup)

### 3) Manifestations cliniques

#### i. Commémoratifs

Beaucoup de chats demeurent asymptomatiques même à des stades avancés d'hypertrophie du ventricule gauche [20].

Les premiers signes classiquement rapportés sont respiratoires et évoluent sur un mode aigu (moins de 24 heures). On observe une dyspnée sévère avec orthopnée ou une tachypnée. La toux est plus rarement rapportée [20].

Des signes digestifs comme de l'anorexie et des vomissements peuvent précéder d'un jour ou deux les signes respiratoires [20].

Parfois les premiers signes consistent en une parésie d'un ou plusieurs membres. Le plus fréquemment on observe une parésie ou paralysie des deux membres postérieurs ; la douleur est alors très vive et des vocalises sont rapportées pendant les 12 à 24 premières heures. L'atteinte d'un membre antérieur, le plus souvent le droit, est parfois observée et semble mieux tolérée par l'animal. La plupart des chats présentant une parésie ou une paralysie présentent conjointement des signes respiratoires [20].

Des morts subites liées ou non à un stress, une activité soudaine ou une manœuvre vagale sont décrites chez des chats asymptomatiques ou non. [20]

#### ii. Examen clinique

Etat général : Les chats peuvent être présentés en état de maigreur avancée ou en cachexie lorsqu'ils atteignent le stade terminal de la MCH [20].

Appareil cardiovasculaire : Le choc précordial à gauche est normal à augmenté. Le pouls artériel fémoral peut être d'intensité diminuée voire absent (en cas de thromboembolie aortique). Un pouls jugulaire rétrograde anormal est rarement observé. L'auscultation cardiaque peut révéler [20]

- un souffle systolique de grade I à III / VI en zone de projection de la valve mitrale ou tricuspide ou en région parasternale gauche ou droite
- un bruit de galop
- des arythmies, de la tachycardie
- des bruits cardiaques étouffés notamment en présence d'épanchement péricardique ou pleural

Appareil respiratoire : Une tachypnée peut être détectée au stade précoce de décompensation d'une insuffisance cardiaque gauche, elle peut également être observée secondairement à la douleur, en cas de thromboembolie. Plus classiquement on observe une orthopnée. Des râles crépitants sont audibles à l'auscultation lors d'œdème pulmonaire. Les bruits pulmonaires sont étouffés en présence d'un épanchement pleural [20].

Appareil digestif : Outre les vomissements et l'anorexie rapportés par les propriétaires, de l'ascite peut être mise en évidence grâce à un signe du flot positif lors de stades avancés. Une organomégalie crâniale (hépatomégalie, splénomégalie) est palpable lors d'insuffisance cardiaque droite [20].

Appareil locomoteur : Une parésie ou paralysie d'un ou plusieurs membres est observée en cas de thromboembolie artérielle. Les extrémités du ou des membres atteints sont alors froides, pâles et aucun pouls n'est palpable. Les masses musculaires sont dures et douloureuses à la palpation [20].

<b>Signe clinique</b>	<b>Pourcentage de chats atteints de CMH présentant ce signe</b>
Souffle cardiaque	72,1
Dyspnée	36,1
Tachycardie	26,2
Léthargie	13,1
Bruit de galop	11,5
Score corporel faible	11,5
Parésie des membres postérieurs	9,8
Bruits respiratoires anormaux	8,2
Arythmies	6,6
Hypotension (Pression artérielle systolique inférieure à 120 mmHg)	6,6
Collapsus	6,6
Ascite	1,6
Bradycardie (fréquence cardiaque inférieure à 100 battements par minute)	1,6
Aucun signe clinique imputable à une affection cardiaque	4,9

Tableau I : Signes cliniques observables sur des chats atteints de MCH (d'après une étude rétrospective menée sur 61 chats atteints de MCH) [19]

### iii. Electrocardiographie

Les anomalies du tracé électrocardiographique ne sont pas toujours présentes, elles sont variables et très souvent non spécifiques. Les deux anomalies les plus fréquentes sont une déviation à gauche de l'axe électrique cardiaque (hémi bloc de branche antérieur gauche) et un élargissement des complexes QRS [19, 20].

<b>Anomalie du tracé</b>	<b>Pourcentage de chats atteints de CMH présentant cette anomalie</b>
Tracé normal	42,6
<b>Anomalies de conduction :</b>	
Hémi bloc de branche antérieur gauche	27,9
Bloc atrio-ventriculaire du 3 <sup>ème</sup> degré	1,6
Bloc de branche gauche	3,3
Bloc de branche droite	1,6
<b>Anomalies morphologiques :</b>	
Hypertrophie gauche (durée du complexe QRS > 0,04s et amplitude de l'onde R > 0,9 mV)	24,6
Dilatation de l'atrium gauche	6,6
Hypertrophie du ventricule droit (morphologie rS)	11,5
Dilatation de l'atrium droit (amplitude de l'onde P > 0,9 mV)	6,6
<b>Dysrythmies :</b>	
Extrasystoles ventriculaires	4,9
Tachycardie supra-ventriculaire	3,3
Tachycardie ventriculaire	3,3
Extrasystoles supra-ventriculaires	1,6

Tableau II : Anomalies du tracé électrocardiographique observables chez des chats atteints de MCH (d'après une étude rétrospective menée sur 61 chats atteints de MCH) [19]

#### iv. Radiographie

La radiographie permet d'évaluer la silhouette cardiaque, la taille des vaisseaux, le parenchyme pulmonaire et l'espace pleural.

Le cœur en « saint valentin » n'est pas spécifique ni systématiquement présent chez les chats atteints de MCH, aussi il ne doit pas être retenu comme un critère diagnostique [20]. Il correspond à une dilatation des auricules gauche et droite. La silhouette cardiaque peut être augmentée en regard de la zone de projection du ventricule gauche ou de manière globale. En cas de dilatation de l'atrium gauche, celui-ci peut repousser dorsalement la trachée sur une vue de profil ou écarter les bronches souches sur la vue de face. Lors d'épanchement péricardique, la silhouette cardiaque est arrondie.

Une augmentation de la taille des veines pulmonaires témoigne de l'atteinte du cœur gauche. La congestion veineuse est globale lors d'un stade terminal de MCH [20].

En cas d'œdème pulmonaire débutant ou avancé, on voit respectivement une opacification interstitielle à alvéolaire du parenchyme pulmonaire dont la répartition est aléatoire. L'opacification peut être diffuse, en flocons ou localisée et intéresse alors le plus souvent le lobe caudal droit [20].

Lorsqu'un épanchement pleural est présent, il construit un signe de la silhouette cardiaque positive.

<b>Anomalie radiographique</b>	Pourcentage de chats atteints de CMH présentant cette anomalie
Aspect radiographique normal	23,0
Cardiomégalie globale	59,0
Œdème pulmonaire	23,0
Dilatation de l'atrium gauche	18,0
Dilatation de l'atrium droit	9,8
Epanchement pleural	6,6
Ascite	1,6

Tableau III : Anomalies radiographiques observables sur des clichés thoraciques de chats atteints de MCH (d'après une étude rétrospective menée sur 61 chats atteints de MCH) [19]

Lorsque la myocardiopathie évolue de manière chronique et que les clichés sont réalisés à un stade avancé, les principales anomalies témoignent d'une insuffisance cardiaque globale avec [20]:

- une cardiomégalie globale
- un épanchement péricardique
- un épanchement pleural
- un œdème pulmonaire
- de l'ascite
- une hépatomégalie
- une splénomégalie

## v. Angiographie

L'angiographie apporte des informations sur la morphologie du cœur car elle permet d'évaluer l'épaisseur des parois ainsi que la taille des cavités cardiaques et des vaisseaux. Elle permet également de mettre en évidence la présence d'un thrombus [20]. Cette technique n'est plus beaucoup utilisée de nos jours en raison de l'avènement de l'échographie.

Les anomalies qui peuvent être rencontrées chez les chats atteints de MCH sont les suivantes [20]:

- un épaissement de la paroi libre du ventricule gauche
- une réduction de la taille de la chambre de chasse du ventricule gauche
- une hypertrophie des muscles papillaires
- une dilatation de l'atrium gauche
- une dilatation de l'atrium droit (moins fréquemment)
- une augmentation du diamètre des veines pulmonaires
- un temps de transit normal à augmenté
- la présence d'un thrombus

## vi. Echographie

L'échocardiographie transthoracique est l'examen complémentaire indispensable pour établir le diagnostic d'une cardiopathie. Grâce à cet examen on peut évaluer [20] :

- l'épaisseur des parois du ventricule gauche
- la taille des cavités cardiaques
- une éventuelle obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche
- les dysfonctionnements myocardiques
- un éventuel thrombus ou des volutes préthrombotiques
- d'autres anomalies cardiaques plus rares comme une sténose aortique pouvant être à l'origine d'une hypertrophie du myocarde du ventricule gauche par exemple.

### ❖ Mode 2D (bidimensionnel) et mode TM (temps-mouvement)

Les principales anomalies observées sont les suivantes :

Le diamètre du ventricule gauche est diminué conjointement à un épaissement de la paroi. L'épaisseur de la paroi libre (ou bord postérieur) du ventricule gauche en fin de diastole est un élément diagnostique déterminant. Si celle-ci est égale ou supérieure à 5,5 mm (ou 6 mm selon certains auteurs), l'hypertrophie du myocarde est avérée. Comme décrit précédemment, l'épaissement des parois du ventricule gauche est le plus souvent diffuse (67% des cas) mais peut-être segmentaire et concerne alors principalement la partie basale du septum inter-ventriculaire. L'épaissement des parois du ventricule est très majoritairement asymétrique. Un épaissement plus marqué en région basale qu'en région apicale est observé dans 57% des cas de cardiopathie hypertrophique [20, 23].

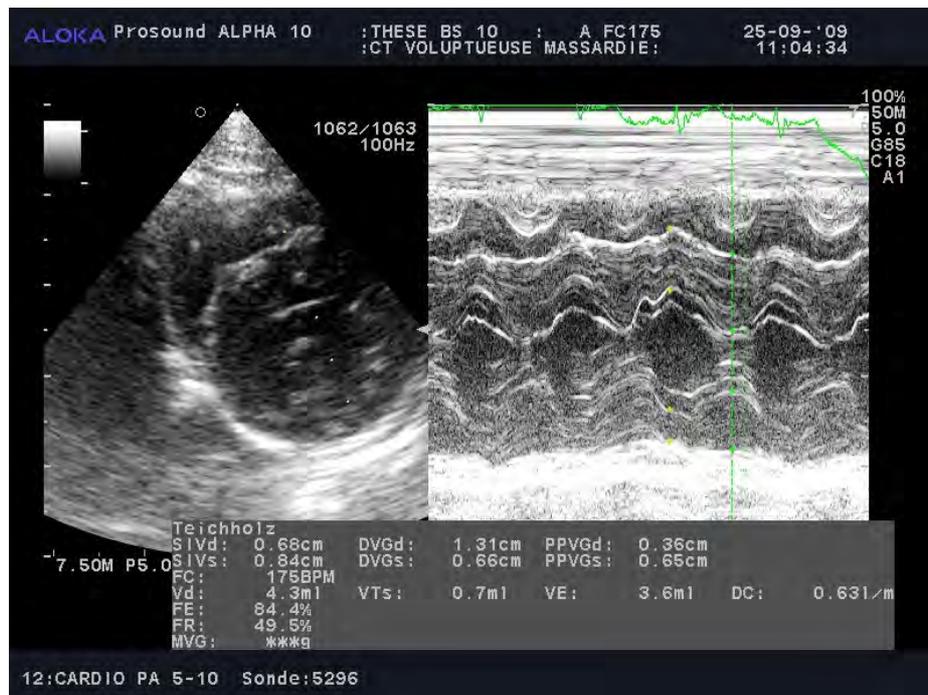


Figure 6 : Image échographique en mode TM obtenue d'après la coupe petit axe transventriculaire par abord parasternal droit. Le septum interventriculaire est épaissi.

Le diamètre du ventricule gauche en fin de diastole est souvent identique chez les chats atteints de mycardiopathie hypertrophique et chez les chats sains, mais il est significativement plus petit en fin de systole [23]. La fraction de raccourcissement est normale à augmentée [20].

Une augmentation marquée de la taille de l'atrium gauche et/ou un contraste échographique spontané localisé le plus souvent dans l'auricule gauche sont des marqueurs d'un risque accru de thromboembolie [54]. L'atrium gauche est souvent dilaté chez les chats atteints de mycardiopathie hypertrophique [20].

Un mouvement systolique antérieur du feuillet septal de la valve mitrale est présent chez deux tiers des chats atteints et est visualisé en mode 2D. La fréquence de la présence de ce mouvement systolique antérieur est identique, quel que soit le type d'hypertrophie (diffuse versus segmentaire) et quelle que soit l'épaisseur maximale de la paroi du ventricule gauche [23].

Une obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche peut être visualisée lors de l'examen en mode 2D, et sera caractérisée en mode Doppler couleur et noir et blanc.

D'autres anomalies peuvent être rencontrés de manière moins systématique [20] :

- Une dilatation de l'atrium droit
- Un épaississement discret de la paroi libre du ventricule droit
- Une dilatation du ventricule droit
- Un épanchement péricardique
- Une plaque de fibrose sur l'endocarde du septum inter-ventriculaire au point de contact avec le feuillet septal mitral
- Un allongement des cordages de la valve mitrale

## ❖ Mode Doppler [G1]

### ✓ Mode couleur

Des turbulences et/ou un flux rétrograde en systole peuvent être détectés en région mitrale caractérisant ainsi une régurgitation mitrale. Une insuffisance mitrale légère à modérée est présente pour 96% des chats atteints [21, 23].

Une régurgitation tricuspidiennne est plus rarement présente (sauf en fin d'évolution) [21].

Des turbulences dans la chambre de chasse du ventricule gauche amènent à suspecter une obstruction de celle-ci et conduit à l'utilisation du mode Doppler noir et blanc.

### ✓ Mode Doppler noir et blanc pulsé ou continu

Lorsque l'échantillon est placé dans la chambre de chasse du ventricule gauche, en région sous-aortique, la forme de la courbe obtenue permet de détecter les formes obstructives de la cardiomyopathie hypertrophique, quand l'obstruction est due au mouvement systolique antérieur du feuillet septal mitral. S'il y a obstruction dynamique, la vitesse est normale en début de systole puis l'accélération est marquée en fin de systole. La courbe a alors un aspect concave et asymétrique dit en lame de sabre [21, 23]. La vitesse maximale de ce flux est alors parfois très augmentée chez les chats atteints de cette forme obstructive de cardiomyopathie hypertrophique (1,3m/s chez un chat sain).

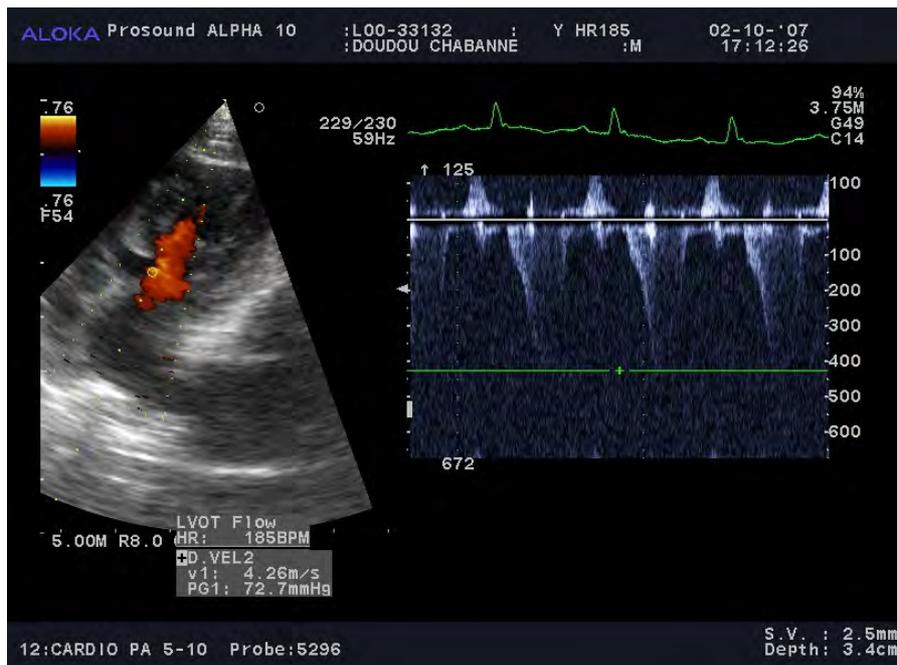


Figure 7 : Image échographique en mode Doppler obtenue d'après la coupe petit axe transaortique par abord parasternal droit. L'échantillon est placé dans la chambre de chasse du ventricule gauche.

Lorsque l'échantillon est placé en aval de la valve mitrale, ce mode permet de mesurer la vitesse du flux transmitral. Normalement la valve mitrale n'est ouverte que lors du remplissage du ventricule gauche, pendant la diastole. Chez les chats sains, le remplissage du ventricule gauche est principalement passif et minoritairement actif. Ainsi l'onde captée en début de diastole (onde E pour early velocity) présente une vitesse importante et l'onde captée en fin de diastole et secondaire à la contraction de l'atrium (onde A pour atrial velocity) présente une vitesse faible [21].

Chez les chats atteints de myocardiopathie hypertrophique, les ondes E et A sont inversées, témoignant d'une anomalie de la relaxation du myocarde. Ainsi l'onde E est de faible vélocité et l'onde A de vélocité très élevée et le ration  $E/A < 1$  [21].

L'évaluation du flux transmitral, montre de manière significative une diminution de la vélocité de l'onde E, une diminution de la vitesse de décélération de l'onde E, une augmentation du temps de relaxation isovolumique et une augmentation de vélocité de l'onde A chez les chats atteints de myocardiopathie hypertrophique en comparaison avec les chats sains. Ces anomalies témoignent d'un dysfonctionnement diastolique chez les chats atteints [11].

Malheureusement, du fait de la fréquence cardiaque souvent très élevée des chats, on observe une sommation des ondes E et A, ce qui rend l'interprétation des flux impossible.

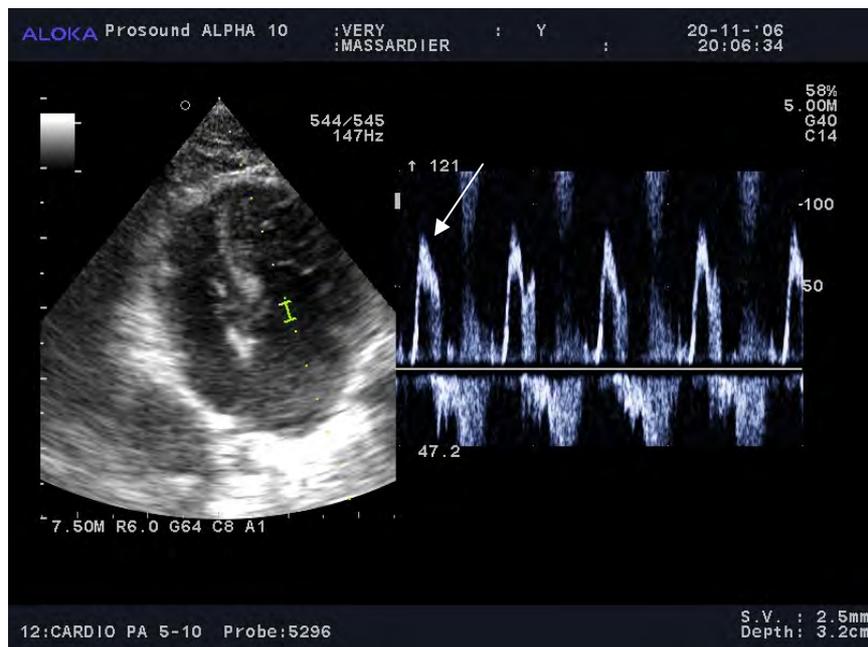


Figure 8 : Image échographique en mode Doppler pulsé obtenue d'après la coupe apicale par abord gauche. L'échantillon est placé en aval de la valve mitrale. Les ondes E et A sont fusionnées (flèche blanche).

Une diminution de la vélocité du flux dans l'auricule gauche est un excellent outil de prédiction des phénomènes thromboemboliques. Elle est considérée en médecine humaine comme un meilleur critère que l'augmentation de la taille de l'atrium gauche ou que la présence d'un contraste échographique spontané dans l'atrium ou l'auricule gauche [54].

Chez le chat, la vélocité du flux dans l'auricule gauche peut être mesurée sur la vue oblique parasternale droite grand axe, en plaçant l'échantillon juste à l'entrée de l'auricule. Il semblerait qu'une vélocité inférieure à 0,25m/s soit anormale chez le chat. La mise en évidence d'une telle anomalie permettrait de détecter des ralentissements du flux dans l'atrium gauche et de prévenir d'éventuelles thromboembolies chez les chats atteints d'une cardiopathie comme la myocardiopathie hypertrophique, en mettant alors en place un traitement diminuant l'agrégation plaquettaire [54].

✓ Mode Doppler tissulaire ou TDI (tissue Doppler imaging)

Cette technique permet de quantifier les mouvements de la paroi du myocarde et est considérée comme la méthode non-invasive la plus sensible et la plus spécifique d'évaluation de la fonction diastolique car elle permet d'évaluer à la fois la composante active de la relaxation et le phénomène passif de compli-ance du myocarde [39]. L'échantillon est placé au niveau de l'anneau mitral septal ou latéral sur une vue apicale gauche « quatre cavités ». La courbe obtenue se compose de l'onde Ea ou E' qui correspond à la phase de remplissage passif du ventricule et de l'onde Aa ou A' qui correspond au remplissage actif. Une inversion des ondes E' et A' témoigne d'une anomalie de la relaxation du ventricule gauche [32, 39].

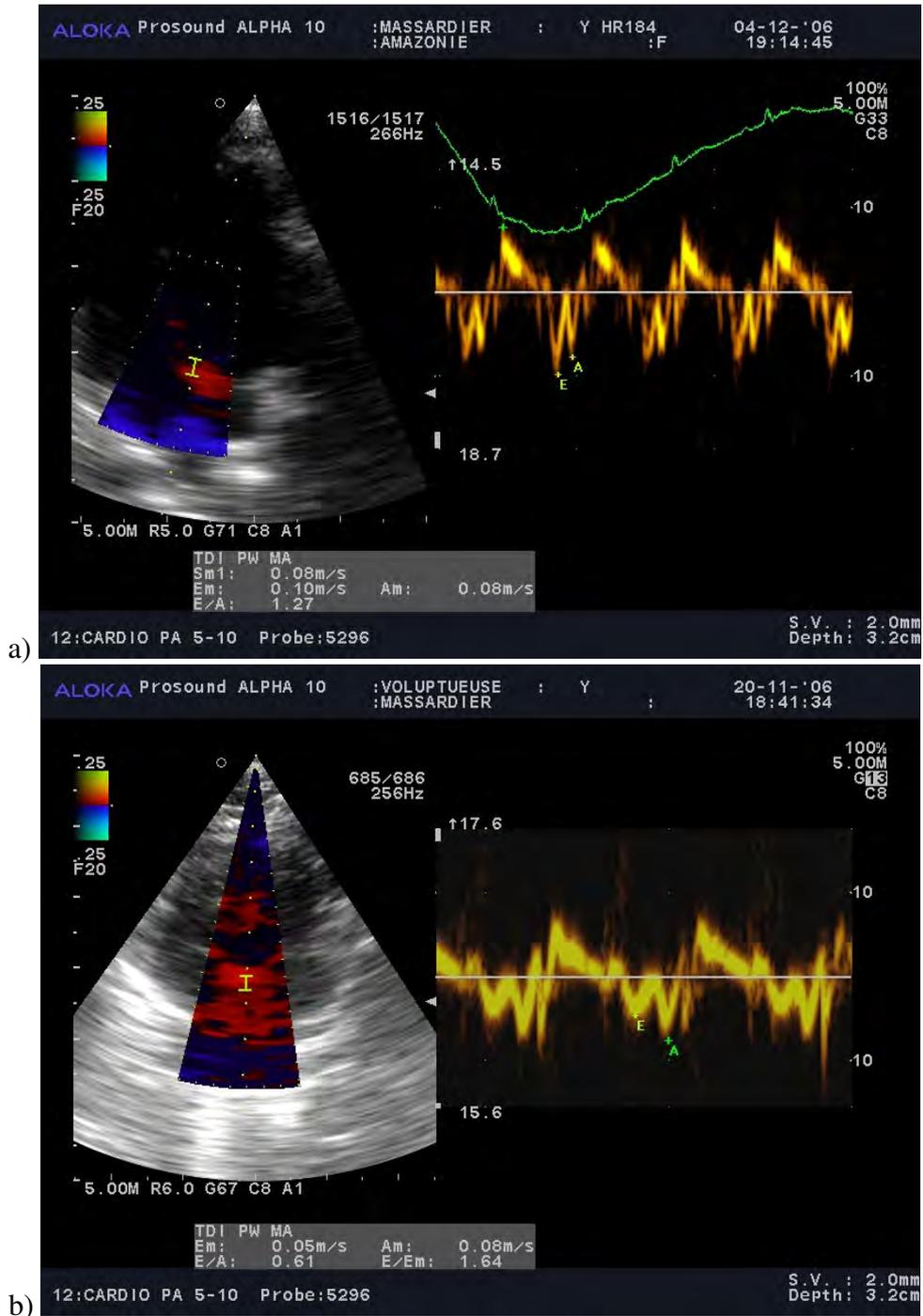


Figure 9 : Images échographiques en mode TDI obtenues en plaçant l'échantillon au niveau de l'anneau mitral septal sur une coupe apicale gauche. a) image normale b) image anormale avec inversion des ondes E' et A'

La vitesse maximale de l'onde E' est significativement plus faible chez les chats atteints de mycardiopathie hypertrophique (6,7 +/- 1,3 cm/s) que chez les chats sains (11,6 +/- 1,9cm/s) (valeurs obtenues sur des chats ayant subi une sédation) [34, 39]. La valeur seuil de 7,2 cm/s pour la vitesse de E' avec l'échantillon placé au niveau de la paroi libre du ventricule gauche, sur une coupe apicale gauche, permet de différencier les chats atteints de mycardiopathie hypertrophique des chats sains (valeur > 7,2 cm/s) avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 87%. [34]

Une telle anomalie est présente chez l'homme et chez le lapin porteurs d'une mutation « sarcomérique » à un stade préclinique, avant même l'apparition d'une hypertrophie du ventricule gauche. La diminution de la vitesse de E' est encore plus marquée lorsqu'ils développent une hypertrophie ventriculaire. Plus la masse du ventricule gauche augmente et plus la vitesse de E' diminue [39].

Chetboul et Al. ont décrit le cas d'un jeune chat Maine Coon montrant, dans ce cas particulier, la sensibilité du mode TDI dans la mise en évidence des dysfonctionnements myocardiologiques précoces lors de mycardiopathie hypertrophique. En effet lors du premier examen, alors que les examens clinique, électrocardiographique et échocardiographique conventionnel n'avaient pas révélé d'anomalie autre que des mesures d'épaisseur du myocarde dans les valeurs usuelles hautes, l'examen Doppler en mode TDI a permis de mettre en évidence un dysfonctionnement de la paroi libre du ventricule gauche. Les anomalies détectées consistaient en une diminution de la vitesse du myocarde en début de diastole, une augmentation de la vitesse du myocarde en fin de diastole et la présence de contractions post-systoliques. Un an après ce premier examen, le diagnostic de mycardiopathie hypertrophique a été définitivement établi par examen échocardiographique conventionnel et le chat fut victime d'une mort subite 2 mois plus tard [15].

La diminution de la vitesse de E' est le témoin d'une anomalie de la relaxation ventriculaire présent entre autres chez les chats atteints de mycardiopathie hypertrophique. Elle n'est cependant pas spécifique de cette affection.

Les chats atteints de mycardiopathie hypertrophique présentent également un temps de relaxation isovolumique plus long que les chats sains [34].

Un épaissement post-systolique de la paroi libre du ventricule gauche est observé chez des chats atteints alors qu'il ne l'est pas chez les chats sains et semble témoigner d'un dysfonctionnement systolique [34]. Il n'a cependant jamais été démontré que ce critère soit systématiquement associé à la MCH et a récemment été remis en question.

Avec le mode Doppler tissulaire, l'analyse est limitée à la région spécifique où est placé l'échantillon. Le mode 2D coloré tissulaire permet d'obtenir une image globale des mouvements du myocarde. Le mode TM tissulaire permet la détection de changements subtils des vitesses des mouvements du myocarde [13].

Le mode TDI permet une approche plus précise du fonctionnement segmentaire du myocarde et est reconnu pour être plus sensible que le mode Doppler conventionnel dans la détection d'altérations modérées et localisées du myocarde comme c'est le cas dans la mycardiopathie hypertrophique en particulier dans sa forme localisée [13]. En effet, la présence d'asynchronisme marqué des mouvements du myocarde dans différentes parties de la paroi du ventricule gauche a été mise en évidence chez l'homme, chez des patients atteints de mycardiopathie hypertrophique [34].

Les valeurs et l'amplitude de variation des vitesses du myocarde sont différentes de celles du sang, ce qui nécessite l'utilisation d'un matériel différent pour le mode TDI par rapport au mode conventionnel [13]. Le mode TDI n'est donc pas utilisé actuellement en routine en médecine vétérinaire.

#### vii. Imagerie par résonance magnétique nucléaire

L'imagerie par résonance magnétique est une méthode d'évaluation précise des volumes des différentes cavités au cours du cycle cardiaque, ainsi que de la masse cardiaque du vivant de l'animal. Cet examen permet d'établir que la masse du ventricule gauche et la masse du ventricule gauche rapportée au poids de l'animal sont significativement plus élevées chez les chats atteints de myocardiopathie hypertrophique (respectivement 14,82g et 3,2g/Kg en moyenne) que chez les chats sains (respectivement 7,7g et 1,6g/Kg en moyenne).

A ce jour, aucune différence des indices de la fonction diastolique obtenus par cet examen n'a été mise en évidence entre des chats sains et des chats atteints de myocardiopathie hypertrophique [39].

Cet examen est actuellement très peu utilisé en médecine vétérinaire et ne semble pas utile, car peu sensible, pour identifier un dysfonctionnement diastolique chez les chats atteints d'une forme modérée à sévère de myocardiopathie hypertrophique en l'absence d'insuffisance cardiaque [39].

#### viii. Analyses cytologiques et biochimiques

Les liquides d'épanchement (péricardique, pleural ou abdominal) sont des transsudats modifiés [20].

L'azotémie est parfois modérément augmentée suite à une insuffisance rénale pré-rénale [20].

Chez les chats anorexiques, une hypokaliémie discrète peut être mesurée [20].

En cas de thromboembolie, une augmentation de la concentration sanguine des enzymes d'origine musculaire (CK) et hépatiques ainsi qu'une hyperkaliémie (lors de phénomènes de reperfusion) peuvent être mises en évidence [20].

### **4) Diagnostic**

Le motif de consultation le plus fréquent lors de myocardiopathie hypertrophique est la dyspnée. Le schéma suivant retrace la démarche qui conduit à la mise en évidence d'une hypertrophie du ventricule gauche.

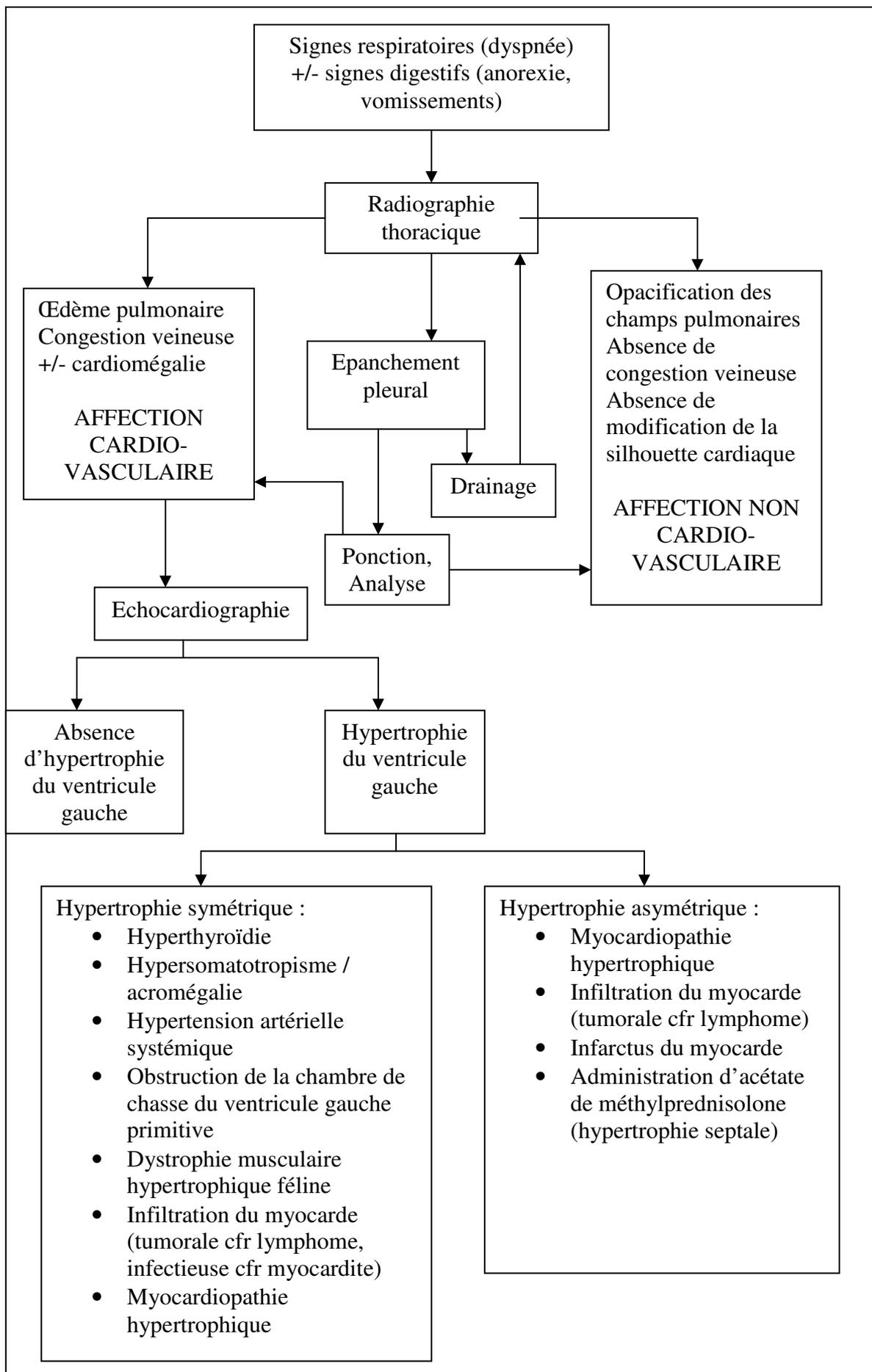


Figure 10 : Schéma d'une démarche diagnostique conduisant à l'hypothèse de myocardiopathie hypertrophique et son diagnostic différentiel (D'après 18).

Comme détaillé dans le précédent schéma, une hypertrophie du ventricule gauche peut être observée dans de nombreuses affections. En théorie, l'établissement du diagnostic de myocardiopathie hypertrophique relève d'une démarche d'exclusion de chacune des autres hypothèses. Cependant, aucune des affections précédemment citées n'occasionne à elle seule une hypertrophie sévère du myocarde [32]. Chacune des affections présente souvent des particularités échocardiographiques différentes de celle de la myocardiopathie hypertrophique [18, 32].

En pratique, face à une hypertrophie de la paroi du ventricule gauche deux entités principales sont à écarter : l'hyperthyroïdie et l'hypertension artérielle systémique.

Si le chat est âgé de plus de 6 ans, il est préférable d'écarter définitivement l'hyperthyroïdie des hypothèses diagnostiques par le dosage de la concentration sérique en T4.

L'hypertension artérielle systémique devra être écartée par des mesures répétées de la pression artérielle systolique dans des conditions favorables (absence de stress, accoutumance à la prise de pression artérielle etc.).

<b>Cause d'hypertrophie du ventricule gauche</b>	<b>Age moyen des chats atteints</b>	<b>Evaluations complémentaires</b>	<b>Principales anomalies échographiques</b>
Hyperthyroïdie	13ans (4 à 22 ans)	<b>Age</b> >6ans <b>Biochimie</b> (T4 sérique >3 µg/dL soit >40 nmol/L) <b>Imagerie</b> (scintigraphie)	Hypertrophie septale modérée
Hypertension artérielle systémique	14 ans (4 à 19 ans)	<b>Mesure de la PA</b> (PA systolique >170-180 mmHg)	Hypertrophie concentrique du ventricule gauche
Hypersomatotropisme / Acromégalie	8 ans ou plus	<b>Commémoratifs</b> (PUPD, polyphagie, diabète insulino-résistant, organomégalie / fragilité cutanée) <b>Biochimie</b> (hyperglycémie, hypercholestérolémie). <b>Imagerie</b> (scanner de l'hypophyse)	Hypertrophie concentrique du VG
Obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche		<b>Imagerie</b> (Echocardiographie)	Hypertrophie concentrique du VG
Infiltration du myocarde (ex : lymphome)		<b>Imagerie</b> (Echocardiographie) <b>Cytologie</b> <b>Histologie</b>	Hypertrophie concentrique du VG
Administration d'acétate de méthylprednisolone		<b>Commémoratifs</b> (Précédents traitements, Signes d'insuffisance cardiaque congestive)	Hypertrophie septale
Dystrophie musculaire hypertrophique féline	5-6 mois	<b>Antécédents familiaux</b> (homozygotes) <b>Commémoratifs</b> (Hypertrophie musculaire marquée) Biopsie musculaire Dosage de la dystrophine	Hypertrophie concentrique avec présence de foyers hyperéchogènes dans le VG et les muscles papillaires Endocarde hyperéchogène
Infarctus du myocarde			Zones amincies et hypokinétiques dans le myocarde Dilatation de la chambre du ventricule
Myocardite		<b>Antécédents</b> médicaux et chirurgicaux (foyer infectieux)	Hypertrophie concentrique du VG
Myocardiopathie hypertrophique	7 ans (3 mois à 17 ans)	<b>Par exclusion</b>	Hypertrophie concentrique généralisée ou focale des parois du VG

Tableau IV : Tableau d'aide au diagnostic différentiel d'une hypertrophie de la paroi du ventricule gauche (D'après 17, 18, 32, 56)

## C. Etiologie et dépistage

### 1) Etiologie

#### i. Historique

En médecine humaine, la MCH est la première myocardiopathie pour laquelle une base génétique a été identifiée. Pour la plupart des patients atteints de MCH (60%), elle se présente comme une maladie familiale et dont la transmission est autosomale dominante. Les mutations affectent les gènes codant pour les protéines constituant les sarcomères. Selon les données de janvier 2008, plus de 450 mutations différentes localisées sur 13 gènes relatifs aux sarcomères et myofilaments ont été identifiées. Les autres cas de MCH pourraient être imputés à une maladie familiale non encore reconnue et/ou à une mutation « de novo » [1].

Des analyses génétiques portant sur des patients atteints d'une hypertrophie du ventricule gauche inexplicée et sur leur famille a permis d'identifier de manière précise une mutation sur un gène sarcomérique dans environ 60% des cas et plusieurs mutations sur des gènes qui ne codent pas une protéine sarcomérique dans environ 5% des cas [1].

Dans la colonie de Maine Coon, étudiée par Kittleson et al [33] il a été établi en 1999 que la MCH est une maladie familiale de transmission autosomale dominante avec une pénétrance de 100% [33]. Les conclusions de cette étude ne sont a priori pas directement applicables à l'ensemble des chats de la race Maine Coon. En 2005, une mutation concernant le gène *MyBPC3* [43] a été identifiée comme cause du développement d'une forme de MCH familiale dans cette race. Cette découverte fut la première mutation d'un gène sarcomérique causant la MCH, mise en évidence dans une espèce non humaine. La prévalence de la mutation A13P affectant le gène *MyBPC3* dans la race Maine Coon à travers le monde est estimée à 34%. On compte 90% des chats porteurs de cette mutation et hétérozygotes pour la mutation [24].

En 2007, une seconde mutation nommée A74T concernant le même gène est mise en évidence chez le Maine Coon [48], elle est alors considérée comme susceptible d'être à l'origine d'une myocardiopathie hypertrophique chez des Maine Coon ne portant pas la première mutation. Cette hypothèse a été réfutée en 2008 par les mêmes auteurs, aucune association n'ayant été mise en évidence entre la présence de la mutation A74T et le développement d'une myocardiopathie hypertrophique [47]. Suite à une étude menée par le laboratoire Antagene, il s'est avéré que cette mutation est aussi fréquente chez les Maine Coon atteints de myocardiopathie que chez les Maine Coon sains, que sa fréquence est de 33% dans cette race, ce qui est bien plus élevée que la fréquence des myocardiopathies hypertrophiques n'étant pas secondaire à la première mutation et que cette mutation A74T est présente dans d'autres races de chats avec une fréquence élevée et sans être associée à une myocardiopathie hypertrophique. Cette mutation n'est donc pas liée au développement d'une myocardiopathie hypertrophique chez le Maine Coon, ni dans une autre race.

En 2007, une autre mutation du gène *MyBPC3* fut identifiée comme cause de MCH familiale chez le Ragdoll [41]. La fréquence de la mutation est estimée à 20% dans la population européenne de Ragdoll (Données Antagene).

Chez le British Shorthair, la MCH est considérée comme une maladie familiale de transmission autosomale dominante [51]. A ce jour, aucune mutation causant la MCH n'a été identifiée dans cette race.

Une étude menée sur une famille de chats « croisés » permet de penser que la myocardiopathie hypertrophique peut être considérée comme une maladie familiale dans d'autres populations que celle des chats de race pure [45].

## ii. Base génétique de la myocardiopathie hypertrophique

Dans l'espèce humaine, la plupart des mutations sont localisées sur 2 gènes : *MyH7* et *MyBPC3* qui codent respectivement la chaîne lourde de la myosine bêta ( $\beta$ -MYHC) et la protéine C liée à la myosine (MYBP-C). La localisation des principales mutations et leurs fréquences sont reportées dans le tableau (V).

Protéine encodée	Symbole du gène	Composant du sarcomère	Pourcentage de patients présentant cette mutation
Chaîne lourde $\beta$ de la myosine	<i>MyH7</i>	Filament épais	44
Protéine C liée à la myosine (myosin binding protein C)	<i>MyBPC3</i>	Filament épais	35
Troponine T cardiaque	<i>TNNT2</i>	Filament fin	7
Troponine I cardiaque	<i>TNNI3</i>	Filament fin	5
Tropomyosine $\alpha$	<i>TPM1</i>	Filament fin	2.5
Chaîne légère régulatrice de la myosine	<i>MyL2</i>	Filament épais	2
Chaîne légère essentielle de myosine	<i>MyL3</i>	Filament épais	1
Actine	<i>ACTC1</i>	Filament fin	1
Titine	<i>TTN</i>	Filament épais	<1
Protéine LIM du muscle	<i>CSRP3</i>	Disque Z	<1
Téléthonine	<i>TCAP</i>	Disque Z	<1
Myozenine 2	<i>MyOZ2</i>	Disque Z	<1
Vinculine	<i>VCL</i>	Disque intercalaire	<1

Tableau V : Mutations causant une MCH et leur localisation (d'après [1]).

Les protéines encodées sont des constituants du sarcomère qui est l'unité fondamentale de l'appareil contractile des cardiomyocytes. Le disque Z est un canevas de protéines qui assurent la connexion des sarcomères entre eux. La vinculine est une protéine du cytosquelette dont la fonction est d'encre les filaments fins aux disques en interagissant avec l'actine [1].

La découverte de mutations sur des gènes ne concernant pas les sarcomères permet d'imaginer que ces mutations produisent des phénomènes physiopathogéniques différents avec des manifestations histopathologiques et cliniques variées. En effet, chez le chat comme chez l'homme, on observe une grande variabilité de l'expression clinique de la MCH, allant d'un état asymptomatique à une insuffisance cardiaque congestive, ou une mort subite [1].

Chez le Maine Coon une mutation localisée sur le codon 31 (exon 3) du gène *MyBPC3* est considérée comme une des causes de MCH. Celle-ci consiste en l'échange d'une seule base (guanine en cytosine) qui conduit à une mutation faux sens, l'acide aminé codé étant la proline et non plus l'alanine. Bien qu'une mutation localisée dans l'exon 3 du gène *MyBPC3* ait déjà été rapportée comme cause de MCH dans l'espèce humaine, cette mutation en particulier n'a jamais été observée dans cette espèce [43]. Cette mutation située sur l'exon 3 du gène *MyBPC3* est spécifique de la race Maine Coon [24].

Chez le Ragdoll, une substitution au niveau du codon 820 (cytosine en thymine) du gène *MyBPC3* a été identifiée comme cause de MCH. Le codon modifié code pour le tryptophane alors que le codon originel code pour l'arginine. Cette mutation appelée R820W présente chez le Ragdoll n'a été identifiée chez aucun des chats Maine Coon atteints de MCH [41].

L'identification de deux mutations en deux loci différents du gène *MyBPC3* pour deux races non apparentées, suggère que ces mutations ont eu lieu de manière indépendante et n'ont pas été transmises par un ancêtre commun [41].

Une étude prospective menée sur quatorze chats atteints de MCH non porteurs de la mutation A13P (dont trois British Shorthair, trois chat des forêts norvégiennes, trois Sibériens, trois Sphynx et deux Maine Coon) et deux chats sains (Domestic Shorthair) n'a pas permis de mettre en évidence de mutation à l'origine de la maladie. Les huit gènes les plus fréquemment mis en cause dans l'espèce humaine ont été testés (cf. tableau V). Bien que plusieurs polymorphismes concernant un seul nucléotide aient été mis en évidence, aucune mutation causant la MCH n'a été identifiée [42].

### iii. Corrélation génotype – phénotype

La diversité clinique de la MCH pourrait refléter un large éventail de mécanismes moléculaires sous-jacents ou une hétérogénéité génétique. Cependant chez l'homme, des études menées sur des familles atteintes de MCH indiquent qu'il existe une variation de l'expression clinique de la maladie entre des individus portant la même mutation [1]. Seulement quelques mutations spécifiques des gènes les plus fréquemment affectés ont été reconnues comme ayant une forte influence sur l'expression clinique [1].

<b>Mutation du gène encodant la protéine :</b>	<b>Phénotype et présentation clinique</b>
$\beta$ -MYHC	Hypertrophie extensive Incidence élevée de mort subite d'origine cardiaque
MYBP-C	Expression clinique retardée Début de l'hypertrophie à l'âge adulte
Composants des filaments fin, en particulier la troponine T (cTnT)	Incidence élevée de mort subite d'origine cardiaque en particulier chez les jeunes mâles, avec une hypertrophie modérée
Actine cardiaque	Hypertrophie localisée à l'apex du cœur Forme non obstructive de MCH Forme clinique plutôt bénigne

Tableau VI : Variation phénotypique et clinique de la myocardiopathie hypertrophique en fonction du gène incriminé, chez l'homme (d'après [1]).

Certains patients portent plusieurs mutations. Les individus homozygotes ou hétérozygotes multiples pour les gènes sarcomériques présentent une forme clinique plus précoce et plus sévère. La dose de protéines « mutantes » semble avoir une forte influence sur l'expression clinique de la maladie [1].

Dans la race Maine Coon, en particulier dans la colonie étudiée par Kittelson et al., les chats issus d'un croisement de parents atteints développent une maladie de manière significativement plus précoce et d'évolution significativement plus rapide que des chats issus d'un croisement entre un chat atteint et un chat sain. L'âge à l'établissement du diagnostic, celui auquel la maladie est considérée comme sévère et auquel les signes d'insuffisance cardiaque apparaissent est significativement plus faible pour les chats issus d'un croisement

de parents atteints que pour les chats issus d'un croisement entre un chat atteint et un chat sain [33].

Les chats homozygotes pour la mutation développent la maladie en moyenne 18 mois plus tôt que les chats hétérozygotes. La plupart des chats homozygotes développent une maladie modérée à sévère et meurent des suites de cette maladie au plus tard à 4 ans. Les chats mort-nés issus de parents atteints sont considérés comme une présentation homozygote létale de la mutation [33]. Moins d'un tiers des chats hétérozygotes pour la mutation sont encore vivants à 8-12ans et présentent une forme modérée de la maladie [43].

Ces observations sont à considérer avec précaution, car elles ont été établies à partir d'un nombre de cas réduit.

Il semblerait que les chats de race Ragdoll développent une forme particulière de la maladie avec un début plus précoce. Le diagnostic de MCH est établi en moyenne à l'âge de 15 mois dans cette race, alors qu'il l'est entre 5 et 7 ans en moyenne, dans les autres races [41].

Enfin le sexe influencerait la présentation phénotypique de la maladie. Les mâles développent la maladie plus tôt et sous une forme plus sévère [33].

Le phénotype individuel de chaque patient reflète la sommation et l'interaction [1] :

- d'une mutation causale
- d'autres facteurs génétiques
- de facteurs environnementaux

La modification d'un gène n'est ni nécessaire ni suffisante à l'apparition d'une MCH. Peu de données sont actuellement disponibles pour évaluer la réelle implication d'autres facteurs génétiques, mais il semblerait que chez l'homme, les gènes codants pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'endothéline 1 et le tumor necrosis factor  $\alpha$  soient impliqués dans l'expression phénotypique de la maladie [1].

Aucune étude chez l'homme n'a été menée à ce jour, pour évaluer l'influence des facteurs environnementaux. L'utilisation de modèles animaux comme la souris a mis en évidence trois facteurs importants [1]:

- le régime alimentaire : selon leur source de protéine (soja ou lait), les souris atteintes de MCH, ne développent pas le même phénotype. Celles nourries à base de soja présentent des lésions histologiques sévères alors que l'hypertrophie myocardique est moins marquée chez les souris nourries avec des protéines de lait.
- le mode de vie
- l'exercice physique : D'une part, un exercice modéré débuté précocement et de manière préventive retarderait le début et l'importance de l'hypertrophie du myocarde ainsi que les lésions histologiques. D'autre part, un exercice modéré débuté après l'établissement clinique de la maladie pourrait annuler partiellement l'hypertrophie du myocarde, mais pas la fibrose. En revanche, un exercice intense effectué par un sujet atteint de MCH conduirait à une aggravation de l'expression clinique.

#### iv. Mécanisme moléculaire de la myocardiopathie hypertrophique

Plusieurs modèles ont été proposés pour établir un lien entre l'altération de la structure et de la fonction des sarcomères et une mutation autosomale dominante [1].

- l'inactivation de l'allèle, siège de la mutation, de sorte que la quantité de protéines fonctionnelles est réduite. C'est la théorie de l'haplo-insuffisance.
- la formation d'une protéine mutante qui interfère avec la fonction de la protéine normale. On parle alors d'effet négatif dominant.
- la formation d'une protéine mutante qui acquiert une nouvelle fonction.

La plupart des mutations génétiques présentes lors de MCH sont des mutations faux-sens, de sorte que l'acide aminé d'origine est remplacé par un autre. De manière moins fréquente, on observe [1]:

- des mutations non-sens, ce qui provoque une troncation de la protéine.
- des mutations affectant les codons d'initiation, ce qui conduit à une haplo-insuffisance.
- de courtes insertions ou délétions dans la séquence d'un gène.

Lorsqu'elle est possible, la transcription de ces aberrations peut conduire à la production de protéines mutantes stables qui sont ensuite incorporées dans la structure des myofilaments des cardiomyocytes. Il est dès lors impossible de savoir si la myocardiopathie est causée par la perte de fonction originelle de ces protéines ou par leur acquisition de nouvelles fonctions [1].

Un consensus a été établi sur le fait que l'incorporation d'une protéine mutante altère les propriétés mécaniques du sarcomère, ce qui constitue l'étape initiale de la pathogénie de la MCH. Les conclusions de plusieurs études sont contradictoires sur la nature même de la modification du fonctionnement du sarcomère [1].

Chez le Maine Coon, la mutation faux-sens sur le gène *MyBPC3* conduit à une altération de la structure primaire et secondaire de la protéine C liée à la myosine (MYBP-C). Chez les chats atteints, la quantité de MYBP-C dans le myocarde est diminuée. Le changement de conformation tridimensionnelle de la MYBP-C consécutif à la mutation altérerait sa capacité à être intégrée dans le sarcomère. Cette protéine anormale serait dégradée. Bien que la protéine MYBP-C ne soit pas nécessaire à la constitution des filaments de myosine, elle serait nécessaire à leur bonne formation. En effet, lorsque la concentration en MYBP-C est anormalement basse, les filaments de myosine sont plus longs, plus épais et ont un aspect hétérogène. La diminution de la concentration en MYBP-C ou la présence de MYBP-C anormale empêche la formation et l'intégration d'une proportion adéquate de myosine dans les filaments épais [43].

Enfin, il semblerait qu'un découplage dans le mécanisme de coordination des têtes de myosine soit à l'origine d'une augmentation de l'activité des ATPases et donc de la consommation d'énergie. Le flux sanguin coronaire étant insuffisant pour couvrir l'apport nécessaire, la mort des myocytes serait précipitée et ceux-ci seraient ensuite remplacés par de la fibrose [1].

## 2) Dépistage

### i. Marqueurs biologiques plasmatiques

Un marqueur biologique est défini comme une caractéristique qui est mesurée objectivement et évaluée comme un indicateur d'un processus biologique normal, d'un processus pathologique, ou d'une réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique [10]. On s'intéresse ici aux marqueurs biologiques sanguins influencés lors de maladies cardiovasculaires dont la MCH. Ces marqueurs sont fréquemment utilisés en médecine humaine, mais leur utilisation en médecine vétérinaire n'est pas encore devenue courante.

L'intérêt de l'utilisation des marqueurs biologiques réside dans [10, 46, 55] :

- l'aide au diagnostic lors de résultats d'examen complémentaires équivoques
- la détection précoce d'une maladie en phase préclinique et éventuellement la mise en place précoce d'un traitement freinant l'évolution de l'affection
- l'évaluation de la gravité d'une affection
- l'adaptation du traitement au patient

- le tri (screening) d'animaux faisant partie d'une population à risque par exemple pour la MCH, afin de réaliser des examens plus longs et plus onéreux comme l'échographie seulement chez les animaux suspects. Le test utilisant ce marqueur doit pour cet usage avoir une très haute sensibilité (au moins 90%) et un niveau de spécificité raisonnable (au moins 70%)

Il existe des limites à l'utilisation du dosage de ces biomarqueurs cardiaques :

- aucun marqueur biologique n'est spécifique d'une cardiopathie particulière. Dans le cas de la MCH aucun marqueur n'est aussi sensible ni spécifique que l'examen échocardiographique [46]
- le principe selon lequel l'utilisation de multiples marqueurs serait supérieure à l'utilisation d'un seul marqueur se dégage de plusieurs études en médecine humaine et vétérinaire [10]
- peu de tests sont actuellement disponibles en routine en médecine vétérinaire (sauf pour les troponines cardiaques I et T en France [46])

Les marqueurs biologiques des maladies cardiovasculaires sont classés en 6 catégories :

Catégorie de marqueur	Exemple
1- Marqueur de nécrose myocardique	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Troponine I</li> <li>▪ Troponine T</li> <li>▪ Isoenzymes de la créatinine kinase</li> </ul>
2- Marqueur de stress des myocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Peptides natriurétiques</li> <li>▪ Adrénomédulline</li> <li>▪ Région centrale de la pro Adrénomédulline</li> <li>▪ ST2</li> </ul>
3- Marqueur du remodelage	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Métalloprotéinases de la matrice</li> <li>▪ Inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMPs)</li> <li>▪ Peptide aminoterminal du procollagène de type III (PIINP)</li> </ul>
4- Marqueur du dysfonctionnement endothélial	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ P-Sélectine</li> <li>▪ Molécule 1 d'adhésion intracellulaire soluble (sICAM-1)</li> <li>▪ Protéine 1 d'adhésion vasculaire (VAP-1 ou SSAO)</li> <li>▪ Diméthylarginine asymétrique et symétrique (ADMA et SDMA)</li> <li>▪ Facteur de von Willebrand</li> <li>▪ L-arginine</li> <li>▪ Métabolites de l'oxyde nitrique (NOx)</li> </ul>
5- Marqueur de l'inflammation	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Protéine C réactive (CRP)</li> <li>▪ Interleukines dont la 1, 6 et 10 (IL-1, IL-6, IL-10)</li> <li>▪ Tumor necrosis factor alfa (TNF-<math>\alpha</math>)</li> </ul>
6- Marqueur neurohormonal	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endothéline 1 (ET-1)</li> <li>▪ Grande endothéline 1 (Big ET-1)</li> </ul>

Tableau VII : Principaux marqueurs biologiques des maladies cardiovasculaires [10]

Les marqueurs présentés dans le tableau VII sont ceux qui ont démontré le plus grand potentiel en médecine humaine ; ils sont considérés comme les archétypes de chacune des catégories. Les marqueurs dont l'utilité a été prouvée dans l'étude de la cardiomyopathie hypertrophique chez le chat sont les suivants.

#### ❖ Les marqueurs de la nécrose myocardique

Bien que de nombreux marqueurs de nécrose myocardique aient été utilisés pour l'étude des cardiopathies chez l'homme, la médecine vétérinaire se cantonne à la mesure des troponines cardiaques T et I, mise à part l'utilisation anecdotique et plus ancienne de la créatinine kinase pour la mise en évidence de lésions musculaires ou myocardiques [10].

#### ✓ Les troponines cardiaques

Les troponines cardiaques T et I (respectivement cTnT et cTnI), sont des protéines isoformes jouant un rôle dans l'interaction entre l'actine et la myosine spécifiquement dans le myocarde [46]. Elles sont donc en position intracellulaire et ne sont normalement pas présentes en concentration détectable dans la circulation ou le sont peu fréquemment chez des animaux sains et à des taux très bas [10]. Une augmentation des concentrations plasmatiques de la cTnT et de la cTnI est un témoin spécifique et sensible de lésions myocardiques [28]. La mesure de la concentration plasmatique en cTnI est plus sensible et plus spécifique pour la détection de la mort cellulaire des myocytes que la mesure de la concentration plasmatique en cTnT ou la mesure de la concentration sérologique en isoenzyme MB de la créatinine kinase (CK-MB) [28, 46].

La concentration en cTnI est significativement plus importante chez les chats atteints de CMH (médiane de 0,66 - 0,95 ng/mL selon les études) que chez le chat sain (médiane inférieure à 0,2 – 0,3 ng/mL selon les études) [16, 28]. D'autre part, une augmentation de la concentration plasmatique en cTnI est hautement sensible (85%) et spécifique (97%) pour différencier les chats présentant une MCH sévère des chats sains. [28].

Chez les chats présentant une MCH, une corrélation entre la concentration en cTnI et l'épaisseur en diastole de la paroi libre du ventricule gauche a également été établie [16, 28].

Dans une population de chats atteints présentant une MCH, la concentration en cTnI est significativement plus élevée chez les sujets présentant un épisode d'insuffisance cardiaque congestive au moment du prélèvement, que chez les sujets n'ayant jamais présenté d'insuffisance cardiaque congestive ou pour lesquels cet épisode a été contrôlé [28].

Les troponines cardiaques et en particulier la cTnI sont des marqueurs précoces, sensibles et spécifiques de la nécrose myocardique qui peut avoir lieu lors de myocardiopathie hypertrophique chez le chat. Elles restent cependant des marqueurs non spécifiques de MCH puisqu'elles peuvent être également utilisées dans une multitude de situations différentes pour évaluer les effets de maladies cardiaques et extracardiaques sur l'intégrité du myocarde [10, 8].

## ❖ Les marqueurs de stress des myocytes

Comme indiqué dans le tableau [VII], les peptides natriurétiques ne sont pas les seuls marqueurs d'une augmentation du stress des myocytes, cependant ils demeurent les seuls utilisés en médecine vétérinaire à l'heure actuelle [10].

### ✓ Les peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques étudiés dans le cadre de la MCH sont l'ANP (atrial natriuretic peptide) et le BNP (brain natriuretic peptide). Chez un patient sain, ces molécules ont une activité natriurétique, vasodilatatrice et diurétique en inhibant la libération de rénine et d'aldostérone [46, 55].

L'ANP est synthétisée et stockée dans des granules myocytaires des cellules des atria sous forme de pro-ANP. Lorsque l'atrium subit une distension pariétale, le pro-ANP est clivé en deux portions : l'ANP (forme active) et le NT-proANP (fragment N terminal du proANP). Les deux fragments circulent dans le plasma et il semblerait que le NT-proANP ait des actions biologiques similaires à celles de l'ANP. Le NT-proANP présente une demi-vie plasmatique 8 fois plus longue que l'ANP et sa concentration plasmatique, proportionnelle à celle de l'ANP, est 50 fois plus élevée. La concentration en NT-proANP est plus stable au cours du temps. Le dosage du NT-proANP est donc plus utilisé que celui de l'ANP dans l'évaluation du stress des myocytes [46, 40].

Le BNP est synthétisée par les myocytes des atria et plus majoritairement des ventricules. Ses modalités de synthèse et de sécrétion sont identiques à celles de l'ANP. Contrairement à l'ANP, le BNP n'est pas stocké. Le proBNP est clivé en BNP actif et NT-proBNP. Ces deux peptides sont sécrétés dans la circulation suite à une stimulation mécanique des ventricules comme une distension ventriculaire due à une surcharge volumique ou une augmentation de la pression intraventriculaire gauche. Pour les mêmes raisons qui conduisent à doser le NT-proANP plutôt que l'ANP, le NT-proBNP est préférentiellement utilisé comme marqueur de stress des myocytes [46, 29].

Des études menées chez l'homme, ont montré que la concentration plasmatique en peptides natriurétiques (en particulier en BNP) est élevée chez les patients asymptomatiques présentant un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche, un dysfonctionnement diastolique du ventricule gauche, ou une hypertrophie ventriculaire due à une hypertension systémique ou pulmonaire ou une myocardiopathie hypertrophique [55].

### Le NT-proANP, marqueur de la MCH ?

Dans une population de chats présentant une MCH, une corrélation linéaire significative mais modeste a été établie entre la concentration plasmatique en NT-proANP et l'épaisseur de la paroi libre du ventricule gauche. Cette concentration est également significativement corrélée et de manière linéaire à la taille de l'atrium gauche.

En revanche bien que la concentration plasmatique en NT-proANP soit plus élevée chez les chats atteints de MCH (3,808 +/- 1,406 fmol/L) que chez les chats sains (3,079 +/- 1,233 fmol/L), aucune différence significative n'a été montrée [40].

La mesure de la concentration plasmatique en NT-proANP ne permet pas de distinguer les chats sains des chats asymptomatiques présentant une MCH. Elle ne permet donc pas de faire un screening des populations à risque, cependant elle pourrait être utile dans le suivi de l'évolution d'une MCH.

Le NT-proBNP marqueur de la MCH ?

Une étude portant sur une population de chats sains et atteints de MCH (équivoques et avérée modérée ou avérée sévère), montre que la concentration plasmatique en NT-proBNP est significativement plus élevée chez les chats présentant une MCH sévère que chez les autres chats (sains, équivoques ou avec une MCH modérée). La mesure d'une concentration plasmatique élevée en NT-proBNP (ie. supérieure à 44pmol/L) est un test sensible (à 90%) et spécifique (à 83%) pour identifier un chat atteint d'une MCH sévère. Cette mesure se montre peu sensible (20%) pour la détection des chats atteints de MCH modérée.

En revanche il n'existe aucune différence significative entre les concentrations plasmatiques en NT-proBNP des chats sains, des chats équivoques et des chats présentant une MCH modérée [29].

La mesure de la concentration plasmatique en NT-proBNP a une grande sensibilité et spécificité pour la détection des chats présentant une MCH sévère, cependant ce test ne peut pas être utilisé pour effectuer un tri (screening) dans les populations à risque.

#### ❖ L'azotémie

L'azotémie est fréquente chez les chats atteints de MCH. La concentration plasmatique en urée et en créatinine a été testée comme marqueurs de MCH.

Aucune différence significative n'est établie entre la concentration plasmatique en urée et en créatinine chez des chats atteints de MCH et des chats sains. Aucun effet de la concentration plasmatique en urée et en créatinine sur les variables échographiques conventionnelles chez des chats atteints de MCH n'a été établi [26].

### ii. Marqueurs génétiques

#### ❖ Principe

Le dépistage génétique de myocardiopathie hypertrophique peut être effectué dans deux cas de figure [58] :

- pour confirmer un diagnostic alors que le chat présente déjà des signes cliniques de la maladie.
- pour dépister les animaux porteurs d'une mutation, à l'échelle individuelle ou en élevage.

Les tests actuellement disponibles pour déterminer le statut génétique des chats vis-à-vis de la myocardiopathie hypertrophique sont des tests de mutation. Ils détectent précisément la modification de la séquence d'ADN responsable de la maladie. Ils sont à opposer aux tests de liaison, moins spécifiques et très peu utilisés en médecine vétérinaire [58].

Ces tests permettent non seulement de savoir si l'animal est porteur d'une mutation spécifique mais également si la mutation est présente sur les deux allèles.

Trois résultats sont alors possibles à l'issue du test. L'animal peut être non porteur de la mutation, il est alors homozygote sain. L'animal peut être porteur de la mutation soit à l'état homozygote, il est dit « homozygote muté », soit à l'état hétérozygote.

## ❖ Réalisation pratique

Chaque prélèvement doit être identifié grâce au numéro de tatouage ou de transpondeur de l'animal et authentifié par un vétérinaire. Un frottis buccal ou un prélèvement sanguin offre une quantité suffisante d'ADN pour la réalisation d'un test. La récolte de poils est à proscrire compte tenu du risque de contamination croisée avec un autre animal. Le matériel utilisé pour ces prélèvements doit être à usage unique. [58]

A ce jour, comme cela a été dit précédemment, deux mutations causales différentes ont été identifiées : l'une dans la race Maine Coon, localisée sur le codon 31 du gène *MyBPC3* [43], l'autre dans la race Ragdoll, localisée sur le codon 820 de ce même gène [41]. Deux tests spécifiques chacun d'une mutation, ont été mis au point par différents laboratoires. Chacun d'entre eux n'est valable que dans une seule race et ne permet de détecter qu'une seule mutation.

Plusieurs laboratoires proposent des tests génétiques de dépistage de myocardiopathie hypertrophique chez le Maine Coon et le Ragdoll.

Race	Maine Coon	Ragdoll
Mutation ----- Laboratoire	Mutation du gène <i>MyBPC3</i> découverte en 2005 par Meurs et al.	Mutation du gène <i>MyBPC3</i> découverte en 2007 par Meurs et al.
<b>Antagene</b>	Test HCMa	Test HCMc
<b>Genindexe</b>	Test CMH	(en partenariat avec Laboklin)
<b>Laboklin</b>	Test HCM I	Test HCM

Tableau VIII : Principaux laboratoires européens proposant un dépistage génétique de la myocardiopathie hypertrophique [4, 5, 25, 27, 35, 36, 57]

Certains laboratoires proposent la recherche de la mutation A74T chez le Maine Coon et dans d'autres races comme dépistage de myocardiopathie hypertrophique. Cette mutation n'étant pas systématiquement associée à la présence d'une myocardiopathie et étant plutôt le reflet d'un simple polymorphisme génétique, la réalisation de ce test n'est pas justifiée.

Des projets de recherche sont actuellement en cours pour mettre au point des tests génétiques de dépistage de myocardiopathie hypertrophique dans toutes les races de chats [3].

## ❖ Applications

Effectué sur un animal malade, ce test est une aide au diagnostic. Il ne remplace en aucun cas les examens cliniques et paracliniques [30]. En effet, un chat peut être porteur de la mutation responsable de myocardiopathie hypertrophique et développer par ailleurs une hyperthyroïdie. Il peut également être porteur d'une mutation responsable de myocardiopathie, qui n'aurait pas encore été identifiée.

Il permet de savoir si un animal risque de développer une myocardiopathie hypertrophique due à cette mutation. Par la détermination du statut homozygote ou hétérozygote, il permet de connaître un des nombreux facteurs de l'évolution et de la sévérité de la maladie et d'adapter ainsi au mieux le suivi clinique et échocardiographique [30].

A l'échelle de l'élevage, ce test pourrait permettre d'adapter les croisements de manière à éviter de produire des homozygotes mutés qui seraient plus gravement atteints et à terme de diminuer la fréquence de la mutation dans la population.

Pour limiter la naissance de chatons potentiellement atteints, il convient de retirer de la reproduction tous les chats porteurs homozygotes. Il faut éviter d'utiliser les animaux porteurs hétérozygotes. Si ceux-ci présentent d'autres bons critères de sélection, et ne présentent pas de signes échographiques de myocardiopathie hypertrophique, il convient alors de les croiser avec des chats sains homozygotes, de limiter le nombre de portées et de contrôler la consanguinité [58].

## ❖ Bilan : intérêt et limites

Intérêts	Limites
Simplicité de réalisation	Ne caractérise qu'une forme défectueuse connue pour une seule race (spécifique d'une mutation)
Précoce (dès que l'animal est identifié)	Ne détecte pas d'autre maladie héréditaire touchant le même organe
Valable à vie	Ne s'applique pas aux maladies dites acquises
Adaptation du suivi clinique notamment en fonction du statut homo- ou hétérozygote	Ne prend pas en compte les facteurs génétiques et environnementaux modifiant l'expression phénotypique et la gravité de la maladie
Adaptation de la conduite d'élevage	

Tableau IX : Tableau récapitulatif des intérêts et limites du test génétique de la myocardiopathie hypertrophique [30, 58]

### iii. Dépistage échographique

Actuellement, l'examen échographique conventionnel de dépistage de mycardiopathie hypertrophique se base sur l'utilisation des modes conventionnels et Doppler conventionnel. On recherche alors une hypertrophie diffuse ou segmentaire de la paroi du ventricule gauche, un mouvement systolique antérieur de la valve mitrale et une obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche. Le mode Doppler conventionnel permet la détection d'un dysfonctionnement diastolique caractérisée par une inversion des ondes E et A du flux mitral, quand cela est possible.

Ces modifications fonctionnelles et morphologiques peuvent être absentes ou équivoques à un stade précoce de mycardiopathie hypertrophique [15].

Le mode TDI fournit des informations précises sur la fonctionnalité régionale du myocarde. C'est une technique plus sensible pour la détection d'altérations légères à modérées du myocarde comme cela semble être le cas au stade précoce de mycardiopathie hypertrophique [15].

Le mode DTI sera peut-être utilisé dans le futur comme un outil de précision pour le dépistage précoce de mycardiopathie hypertrophique [13].

L'âge du dépistage est moins primordial que la fréquence des examens. La mycardiopathie hypertrophique atteint principalement des chats adultes mais des cas ont été rapportés dès l'âge de 3 mois [6, 19, 20, 56]. De plus, comme cette affection est évolutive, un sujet ne présentant pas d'anomalie lors d'un premier examen peut en présenter un an plus tard [15].

La fréquence des examens doit également être adaptée à la motivation des propriétaires. Ainsi, pratiquer un examen tous les 18 mois de manière constante semble une meilleure alternative que la convocation du propriétaire et de son animal tous les ans quitte à le voir abandonner au bout de quelques années.



# Partie expérimentale :

## A. Sujets, matériel et méthodes

### 1) Sujets

Entre octobre 2006 et octobre 2009, 30 chats de race British Shorthair ont subi une échocardiographie à l'école nationale vétérinaire de Lyon et/ou ont été soumis à un prélèvement d'ADN. Ces animaux sont suspectés d'être porteurs d'une anomalie génétique responsable d'une myocardiopathie hypertrophique du fait de leur appartenance à un élevage dans lequel plusieurs chats ont présenté cette affection.

Ces 30 chats ont été jugés appartenant à la même famille sur la base de l'établissement de l'arbre généalogique suite à l'analyse des pedigrees. Tous appartiennent ou ont appartenu à l'élevage E tenu par Mme M.

Deux chats ont été exclus de cette étude car, bien que nous disposions d'un échantillon de leur ADN, ils n'ont pas subi d'échocardiographie au service d'imagerie de Vetagro Sup.

Les 28 chats restants constituent notre groupe d'étude.

Le groupe d'étude se compose de 7 mâles et 21 femelles. Lors de l'examen échographique, les chats sont âgés de 1 an à 7 ans et 9 mois. L'âge moyen lors de l'examen est de 3 ans et 5 mois (+/- 1,9 ans).

Aucun animal n'ayant plus de 8 ans, le dosage de la concentration sérique en T4 n'a pas été réalisé.

### 2) Echographie

#### i. Préparation et positionnement des sujets

Chaque chat est tondu sur une dizaine de centimètres carrés dans la zone où le choc précordial est le plus fort à gauche et à droite. Seuls les animaux participant à des concours ne sont pas tondu, leurs poils sont alors imbibés d'alcool dans la zone correspondante.

Des patchs sont fixés sur les coussinets principaux des membres thoracique droit et postérieurs droit et gauche, afin de pouvoir enregistrer un ECG simultané.

L'animal est placé successivement en décubitus latéral droit (accès parasternal droit) et décubitus latéral gauche (accès apical gauche) sur une table d'examen fenêtrée. Chaque chat est contenu calmement par deux personnes. La propriétaire reste à la tête de l'animal. Aucune anesthésie n'a été pratiquée lors des échocardiographies. Du gel échographique est appliqué sur la peau des animaux tondu afin d'obtenir une image de bonne qualité.

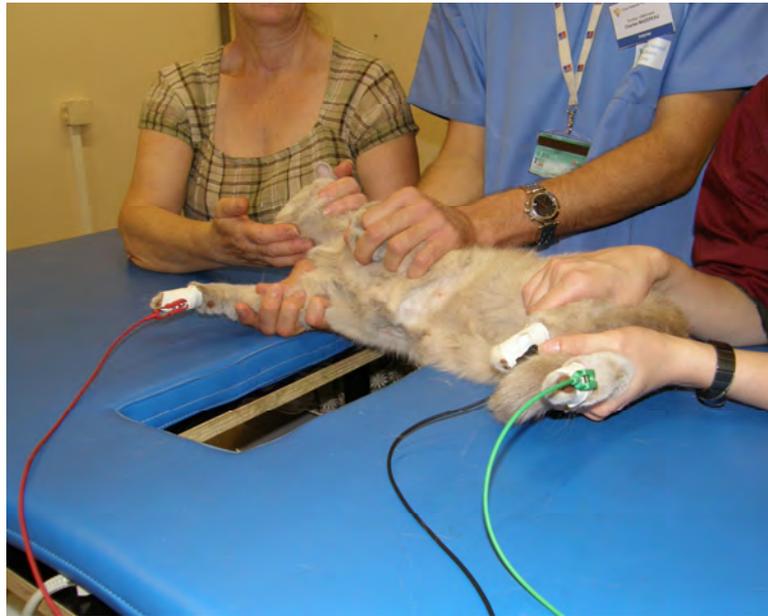


Figure 11 : Photographie du positionnement et de la contention du sujet

## ii. Matériel

Les chats sont placés en décubitus latéral sur une table fenêtrée recouverte d'un matelas également fenêtré.

Les échocardiographies ont été réalisées avec un échographe ALOKA ProSound ALPHA 10 et une sonde de 3,75 à 10 MHz (phased array ALOKA UST-5296). Les modes bidimensionnel (2D), temps-mouvement (TM), Doppler pulsé (couleur et noir et blanc), Doppler continu et Doppler tissulaire (TDI) ont été utilisés. Des images fixes et des films sont enregistrés pour chaque chat.

## iii. Méthode

L'aspect du myocarde et de l'endocarde sont évalués subjectivement tout au long de l'examen.

### ❖ Mode 2D

Une coupe grand axe 4 et 5 cavités et des coupes petit axe successives de l'apex du cœur vers sa base (transventriculaire, transaortique, etc.) sont réalisées par abord parasternal droit. La taille de chaque cavité, l'épaisseur des parois, l'aspect des valves et leurs mouvements puis la morphologie des muscles papillaires sont respectivement évalués.

La coupe 5 cavités permet de mettre en évidence un mouvement systolique antérieur du feuillet septal mitral.

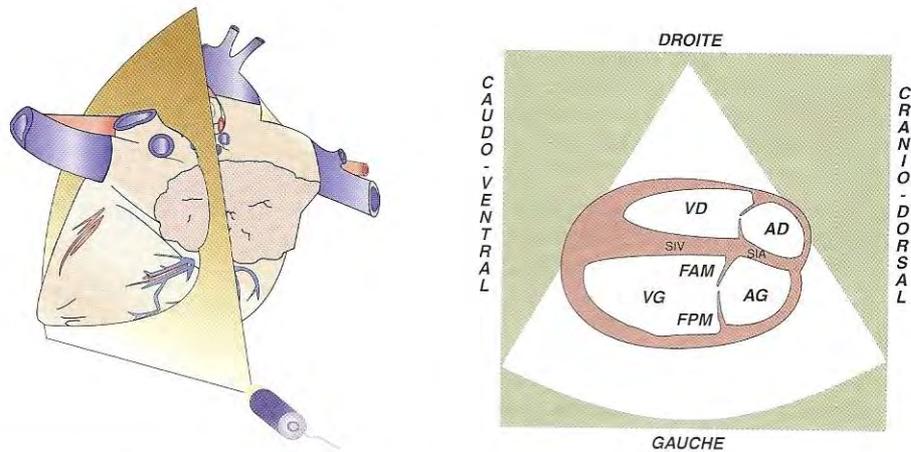


Figure 12 : Coupe grand axe 4 cavités obtenue par voie parasternale droite [14]

VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche, AD : atrium droit, AG : atrium gauche, SIV : septum interventriculaire, SIA : septum interatrial, FAM : feuillet mitral antérieur ou feuillet mitral septal, FPM : feuillet mitral postérieur ou feuillet mitral pariétal.

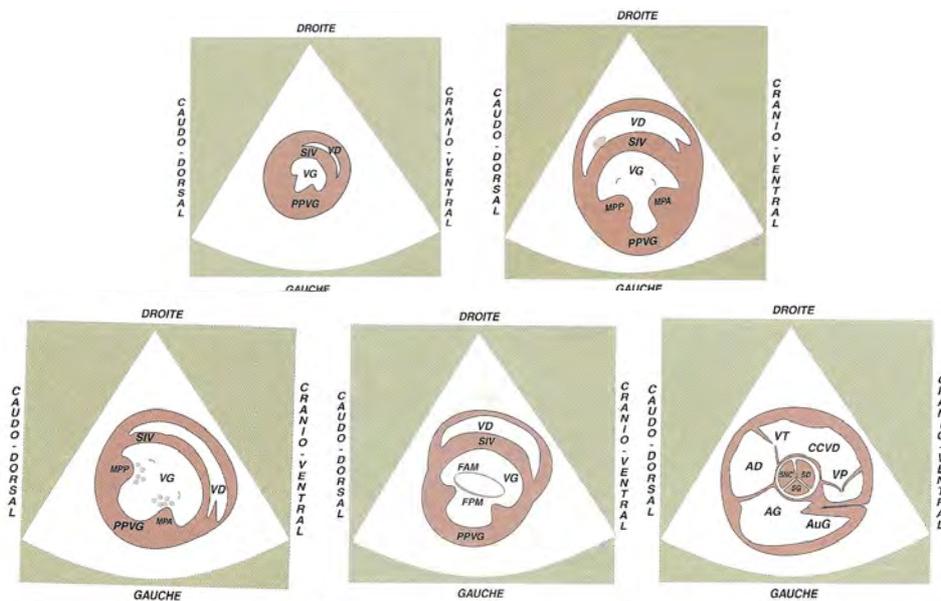


Figure 13 : Coupes petit axe successives obtenues par abord parasternal droit [14]

Une coupe petit axe transaortique permet d'obtenir une évaluation chiffrée de la taille de l'atrium gauche rapportée au diamètre de l'aorte.



Figure 14 : Coupe petit axe transaortique obtenue par voie parasternale droite  
 LA : diamètre de l'atrium gauche, AO : diamètre de l'aorte, d : diastole, s : systole.

❖ Mode TM

Les images en mode TM dérivent du mode 2D par visualisation directe des structures. L'axe de tir TM est positionné perpendiculairement au septum interventriculaire et passe entre les deux piliers du ventricule gauche au niveau de l'attache des cordages valvulaires. Plusieurs mesures sont réalisées sur 3 à 5 cycles. Le ventricule gauche est qualifié d'hypertrophié lorsque l'épaisseur de sa paroi en fin de diastole est supérieure ou égale à 5,5mm (équivoque entre 5,5 et 6mm).

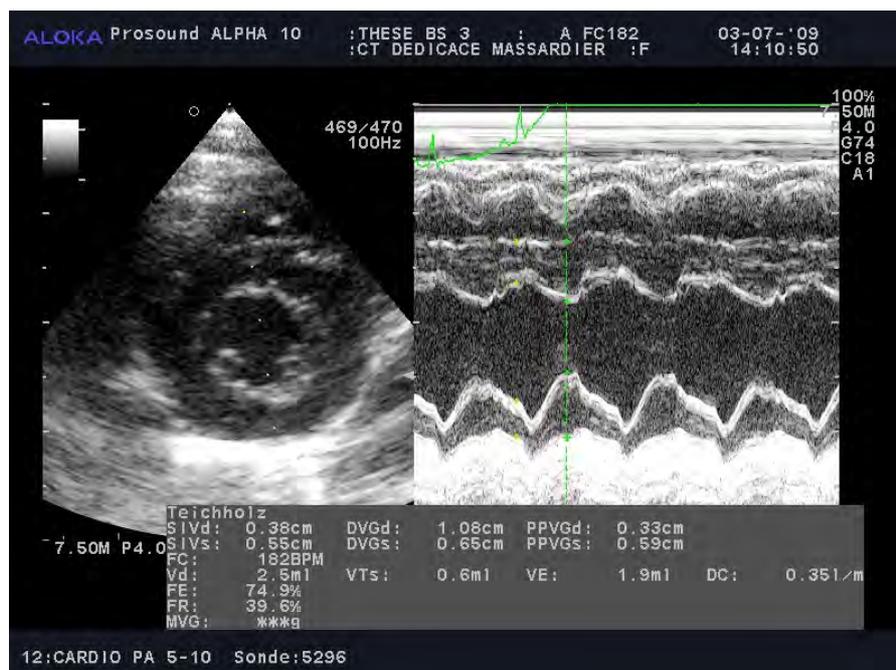


Figure 15 : Image échographique d'une coupe petit axe transventriculaire obtenue par voie parasternale droite en mode temps mouvement

## ❖ Mode Doppler

Le mode Doppler couleur permet de mettre en évidence entre autres une éventuelle régurgitation mitrale ou une obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche (coupe grand axe 5 cavités par abord parasternal droit).

Les vitesses transmitrales sont mesurées grâce au mode Doppler pulsé avec l'échantillon placé au sommet des feuillets mitraux (coupe apicale par abord gauche).

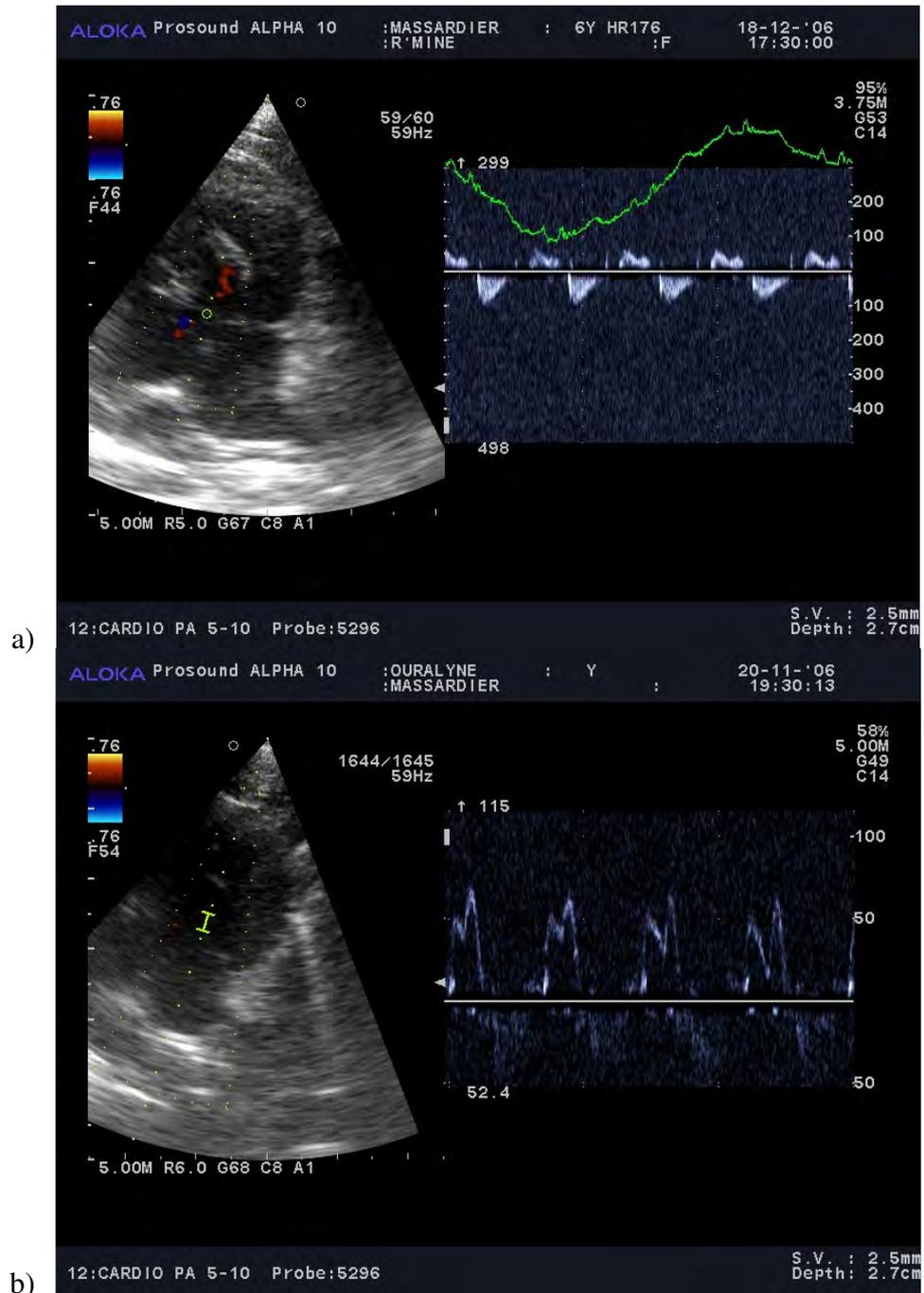


Figure 16 : Image échographique en mode Doppler pulsé obtenue d'après une coupe apicale par abord gauche. L'échantillon est placé en aval de la valve mitrale. a) image normale b) image anormale : les ondes E et A sont inversées

Une image échographique similaire sur laquelle les ondes E et A sont fusionnées est présentée en figure 8.

Par abord apical gauche, une coupe deux cavités ou 5 cavités permet de détecter une éventuelle obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche en mode Doppler couleur et en mode Doppler noir et blanc (pulsé ou continu), en évaluant le profil du flux et en mesurant sa vitesse.

Une image échographique d'obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche avec une courbe en lame de sabre est présentée en figure 7.

En mode Doppler tissulaire, l'échantillon est placé au niveau du feuillet mitral septal afin de détecter un éventuel dysfonctionnement diastolique.



Figure 17 : Image échographique en mode DTI. L'échantillon est placé au niveau de l'anneau mitral septal, sur une coupe apicale 4 cavités par abord gauche. Inversion des ondes E' et A' compatible avec un dysfonctionnement diastolique (anomalie de la relaxation du ventricule gauche).

## ❖ Critères d'évaluation

L'évaluation est basée sur des critères subjectifs et objectifs. Tous les examens ont été réalisés par le même opérateur, le Dr Bublot, afin d'obtenir une certaine reproductibilité dans l'évaluation des critères subjectifs.

<b>Critères subjectifs</b>	<b>Critères objectifs</b>
Aspect du myocarde et de l'endocarde (échogénicité, régularité d'épaisseur)	Mesure de l'épaisseur des parois du ventricule gauche en fin de diastole en mode TM et 2D
Evaluation subjective de la taille de l'atrium gauche.	Présence d'un mouvement systolique antérieur du feuillet septal de la valve mitrale en mode 2D
Aspect des muscles papillaires (homogénéité ou hétérogénéité, hypertrophie présente ou absente, oblitération complète de la cavité du ventricule gauche en fin de systole)	Présence d'une obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche en mode Doppler couleur
	Mesure du rapport AG/AO en mode 2D

Tableau X : Critères d'évaluation échographique utilisés pour la détermination du statut d'un sujet vis-à-vis de la myocardiopathie hypertrophique

Certains critères comme l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche en fin de diastole ont plus de poids que d'autres comme la présence d'une régurgitation mitrale.

3 termes ont été utilisés pour qualifier le statut des sujets :

- Indemne : le chat ne présente pas d'anomalie échographique imputable à la myocardiopathie hypertrophique.
- Equivoque : le chat présente un critère mineur d'inclusion possible dans le statut atteint.
- Atteint : le chat présente plusieurs critères majeurs d'inclusion dans le statut atteint, dont une épaisseur d'au moins une des parois du ventricule gauche en fin de diastole supérieure ou égale à 5,5 mm.

### 3) Arbre généalogique

A partir des 33 pedigrees fournis par Mme M, un arbre généalogique comprenant 301 chats a été construit à l'aide du logiciel Cyrillic.

#### **4) Echantillons d'ADN**

Des prélèvements sanguins ont été systématiquement réalisés lors des examens pratiqués en 2009.

Les ponctions à la veine jugulaire sont réalisées à l'aide de matériel à usage unique. Le sang est immédiatement placé dans un tube ETDA et congelé dans les 12 heures. Une sédation a été pratiquée sur un seul animal afin de réaliser le prélèvement dans les meilleures conditions.

Au total, 17 échantillons d'ADN sont stockés pour cette étude à VetAgro Sup.

Un échantillon sanguin d'un animal n'ayant pas subi d'échocardiographie et donc n'appartenant pas au groupe d'étude, mais appartenant à l'arbre généalogique est conservé par le laboratoire Antagene pour la réalisation d'un autre test génétique.

## **B. Résultats**

### **1) Echocardiographies**

Sept sessions d'examen de dépistage ont été organisées en 2006 et en 2009. A ces occasions, 26 chats ont subi une échocardiographie, 4 d'entre eux ont subi deux examens, un en 2006 et un en 2009.

Deux autres chats provenant de cet élevage ont été présentés par leurs propriétaires. L'un d'entre eux a subi une échocardiographie suite à la détection d'un souffle cardiaque lors d'un examen pré-anesthésique. Par la suite, plusieurs examens de suivi ont été réalisés à l'école vétérinaire. L'autre a été présenté au service d'urgence de VetAgro Sup (SIAMU) pour dyspnée sévère.

Parmi les 28 chats constituant le groupe d'étude, six ont été jugés atteints, six ont été jugés équivoques et seize indemnes.

Parmi les quatre chats ayant subi deux échocardiographies à trois ans d'intervalle, les deux jugés initialement indemnes ont conservé ce statut et les deux initialement équivoques ont basculé dans le statut atteint. Six chats jugés équivoques en 2006, n'ont pas été évalués en 2009 malgré notre demande, faute de disponibilité dans l'élevage. Ils conservent donc le statut équivoque dans cette étude.

L'ensemble des anomalies échographiques de chaque chat est présenté en annexe 2. (L'analyse des profils des flux trans-mitraux n'a pas pu être pris en compte, les courbes étaient, pour la majorité, fusionnées.)

### **2) Arbre généalogique**

Tout le raisonnement de cette partie est basé sur l'hypothèse que la myocardiopathie hypertrophique est due, dans cette famille, à une anomalie génétique dont on essaie d'établir le mode de transmission.

L'arbre généalogique construit à l'aide du logiciel Cyrillic est présenté en annexe 1.

Le faible nombre de sujets ne permet pas d'établir avec certitude le mode de transmission de la myocardiopathie hypertrophique dans cette famille de British Shorthair. L'arbre généalogique présente cependant quelques particularités sur la base desquelles certaines hypothèses peuvent être émises.

Une première lecture de l'arbre généalogique permet de constater que le degré de consanguinité est faible dans cet élevage. Bien que les deux femelles fondatrices principales (Ouralyne et Shiva) possèdent un ancêtre commun (Homy Pussy), l'introduction de deux mâles d'origine tout à fait différente (Rou Doux Doux et Now What about me ?) permet de maintenir un coefficient de consanguinité bas.

Le faible degré de consanguinité permet d'éviter le biais d'interprétation qui consiste à conclure à un mode de transmission dominant alors qu'il s'agit d'un mode « récessif masqué ».

En revanche, l'utilisation future de Chisum comme mâle reproducteur devrait faire augmenter la consanguinité car il possède un ancêtre commun avec Now what about me ? (la grand mère de Now. : Xtra Clair, est l'arrière grand mère de Chisum.)

Le mode de transmission lié à un chromosome sexuel semble très peu probable.

- Le chromosome Y ne possède que peu d'informations et n'est présent que chez les mâles. Dans cette famille, plusieurs femelles sont atteintes donc l'hypothèse selon laquelle le chromosome Y est porteur de la mutation responsable de la myocardiopathie hypertrophique est réfutée.

- Dans le cas d'un mode de transmission dominant lié au chromosome X, toutes les femelles issues d'un mâle atteint seraient atteintes. Dans cette famille, Rou Doux Doux, mâle atteint, est le père de Tess, jugée indemne à plus de 6 ans. Cette hypothèse est donc écartée.

- Dans le cas d'un mode de transmission récessif lié au chromosome X, la fréquence des mâles atteints est très élevée par rapport à celle des femelles, de l'ordre de 11 mâles pour une femelle [2]. Dans cette famille sur 6 animaux atteints, 2 sont des mâles et 4 des femelles. On peut donc raisonnablement considérer qu'il est peu probable que la myocardiopathie hypertrophique soit transmise sur ce mode dans cette famille.

	Mâle	Femelle	Total
Atteints	2	4	6
Equivoques	1	5	6
Indemnes	4	12	16
Total	7	21	28

Tableau XI : Répartition du statut échographique en fonction du sexe

Il semble donc que l'anomalie génétique responsable de la myocardiopathie hypertrophique soit transmise sur un mode autosomal.

Sur les quatre animaux qui ont subi deux échocardiographies à 3 ans d'intervalle, les deux jugés indemnes en 2003 on gardé le même statut en 2009 et les deux jugés douteux en 2003 ont basculé dans le statut atteint en 2009.

Shiva, dont l'échographie a été réalisée en 2006, est jugée comme fortement équivoque avec une auricule gauche de taille augmentée et une épaisseur de la paroi du ventricule gauche dans les valeurs usuelles hautes (septum interventriculaire en fin de diastole mesuré à 5,2mm (moyenne sur 3 mesures)). On peut penser que si elle avait subi un nouvel examen en 2009 elle aurait basculé dans le statut atteint, sans pour autant en être totalement certain. C'est pourquoi, entre autre, les conclusions du raisonnement suivant sont à prendre avec précaution.

Sept mariages sont directement interprétables car le statut des deux parents et celui du ou des descendants sont connus. L'arbre généalogique nous offre quasiment tous les types de mariages possibles entre atteints, équivoques et indemnes. Seul le mariage équivoque/équivoque n'est pas illustré.

Tous des mariages sont répertoriés sous forme de tableau en annexe 3. Le tableau XII résume le nombre de descendants et leur statut en fonction du type de mariage dont ils sont issus.

	<b>Atteint</b>	<b>Equivoque</b>	<b>Indemne</b>	<b>Non déterminé</b>
<b>Atteint</b>	1A + 1E	1I	2I	2A + 2E
<b>Equivoque</b>			1A + 3I	
<b>Indemne</b>			2I	1E + 5I
<b>Non déterminé</b>				3A + 2E + 3I

Tableau XII : Statut des descendants issus des différents mariages effectués au sein de la famille de British Shorthair étudiée.

A : Atteint ; E : Equivoque ; I : Indemne

- mariage atteint/atteint : c'est le cas de Roux Doux Doux. & Ouralyne. Leurs descendants sont Signature (Atteinte) et Very Fragrance (Equivoque). Ce cas de figure ne permet pas de trancher entre le mode de transmission dominant ou récessif.

- mariage atteint/équivoque : c'est le cas de Roux Doux Doux & Shiva qui ont donné naissance à Tess (Indemne). Selon les hypothèses précédemment citées et les précautions qui en découlent, ce cas de figure est incompatible avec un mode de transmission autosomal récessif. En effet, sur le mode de transmission autosomal récessif, deux parents atteints ou douteux ne peuvent donner naissance qu'à des enfants atteints. En revanche, sur un mode de transmission autosomal dominant un quart des enfants est indemne et trois quarts sont atteints. Cet exemple est donc en faveur de l'hypothèse d'un mode de transmission autosomal dominant de la myocardiopathie hypertrophique dans cette famille.

- mariage atteint/sain : c'est le cas de Reine Victoria & Now what about me ? qui ont donné naissance à Brenda (Indemne). Ce cas de figure ne permet pas de trancher entre le mode de transmission dominant ou récessif.

- mariage sain/équivoque : Les deux mariages illustrant ce cas de figure ont donné naissance à un chat atteint et trois indemnes. Sous réserve que les chats jugés équivoques en 2006 soient porteurs de la mutation, ce cas de figure est incompatible avec un mode de transmission autosomal récessif. En effet, sur un mode de transmission autosomal récessif, un parent équivoque et un parent sain ne peuvent donner naissance qu'à des enfants sains. En revanche, sur un mode de transmission autosomal dominant, la moitié des enfants est atteinte et l'autre moitié est indemne. Cet exemple est donc en faveur de l'hypothèse d'un mode de transmission autosomal dominant de la MCH dans cette famille.

- mariage sain/sain : Les deux mariages illustrant ce cas de figure ont donné naissance à deux chats indemnes. Ce cas de figure ne permet pas de trancher entre le mode de transmission dominant ou récessif.

- mariage équivoque/équivoque : ce type de mariage n'est pas illustré dans cette famille de British Shorthair.

Il semble donc que la myocardiopathie hypertrophique se transmette sur un mode autosomal dominant dans cette famille de British Shorthair. Cette conclusion est néanmoins à prendre avec toutes les précautions nécessaires.

## C. Discussion

### 1) Discussion des résultats

Cette étude marque le début d'une collaboration entre VetAgro Sup, le laboratoire Antagene et Mme M, éleveuse de British Shorthair. Elle ne présente qu'un « arrêt sur image » du statut des animaux vis-à-vis de la myocardiopathie hypertrophique et de la transmission de la maladie. Comme elle présente de multiples biais, plusieurs objectifs pourront être tirés de cette discussion pour la poursuite des travaux.

#### i. Absence de prélèvement sanguin et de compte rendu systématiques

Deux cessions d'examen se sont déroulées à trois ans d'intervalle. Bien que des images et des films des échocardiographies aient été stockés pour chaque examen de chacun des sujets, aucun compte rendu n'a systématiquement été rédigé. Il est parfois difficile d'établir le statut d'un animal, trois ans après l'examen de dépistage sur la base de la visualisation des images échographiques enregistrées à l'époque. Des prises de sang n'ont pas été réalisées systématiquement lors des examens de 2006. L'absence de prise de sang pour dix chats examinés en 2006 rend la poursuite de l'étude moins pertinente.

#### ii. Absence de dosage de la T4 et de mesure de la pression artérielle

Le diagnostic différentiel face à une hypertrophie ventriculaire comprend principalement, outre la myocardiopathie hypertrophique, l'hyperthyroïdie et l'hypertension artérielle systémique. Aucun sujet n'a été l'objet de mesure d'une pression artérielle, ni de dosage de T4. L'absence de signes cliniques spécifiques et l'âge des sujets (entre 1 an et 7 ans et 9 mois) rend peu probable la présence de ces affections mais elles n'ont pas été clairement écartées.

#### iii. Age des chats

Selon les auteurs, l'âge moyen des chats présentant une myocardiopathie hypertrophique est de 4 ans et 10 mois à 7 ans [6, 19, 20, 56]. Dans cette étude, l'âge moyen lors l'examen échocardiographique est de 3 ans et 5 mois. Plus de la moitié des chats ont moins de trois ans et deux mois lors de l'examen et 71% ont moins de 4 ans et 10 mois. Il est donc délicat de présumer de leur état vis-à-vis d'une myocardiopathie hypertrophique, car les manifestations de la maladie sont progressives.

L'utilisation du mode TDI permet de limiter ce biais puisque c'est actuellement la méthode permettant la détection la plus précoce de la myocardiopathie hypertrophique.

L'âge des animaux jugés atteints est conforme à la littérature avec une moyenne de 5 ans et 1 mois à la date de l'établissement du statut atteint.

#### iv. Manque de suivi

Seuls cinq sujets ont été soumis à plus d'une échocardiographie. Parmi eux, deux ont changé de statut passant d'équivoques à atteint, dans un intervalle de trois ans. La myocardiopathie hypertrophique est une maladie évolutive et les animaux testés sont ici très jeunes ce qui renforce la nécessité d'un suivi clinique et échocardiographique des sujets. Ce suivi n'a pas pu être réalisé systématiquement dans cette étude.

#### v. Absence de fratrie complète

Le fait de travailler avec une éleveuse ne permet pas d'avoir une vue représentative de la population de British Shorthair. Seuls les chats reproducteurs nous ont été présentés pour une échographie de dépistage, les autres partent de l'élevage dès le sevrage. Il est alors impossible de reconstituer une fratrie complète afin de mener une étude statistique du mode de transmission.

vi. Utilisation de critères subjectifs

L'utilisation de critères subjectifs pour établir le statut des sujets augmente le risque d'erreur ou du moins de manque de cohérence des résultats. Dans cette étude, ce biais a été limité par le fait que chacune des échographies a été conduite par le même opérateur. De plus, le diagnostic définitif et l'attribution du statut atteint repose sur un critère objectif : la mesure de l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche (septum ou paroi libre).

**2) Perspectives**

Pour corriger les erreurs précédemment citées, il convient pour la poursuite de l'étude de :

- pratiquer une nouvelle échocardiographie sur les animaux jugés équivoques en 2006 et qui n'ont pas été examinés en 2009.
- réaliser un suivi clinique et échocardiographique de tous les animaux de l'étude, notamment des plus jeunes, nés entre 2006 et 2008
- contacter les propriétaires des chats appartenant à la même fratrie que les chats précédemment testés afin de pouvoir réaliser une étude statistique du mode de transmission.
- sensibiliser les acquéreurs d'un chat issu de cet élevage afin qu'ils soient plus enclins à accepter un suivi de leur animal et de nous en tenir informés
- mettre en œuvre une prise en charge des sujets standardisée comprenant un prélèvement sanguin systématique, le dosage de la T4, la mesure de la PA et la rédaction d'un compte rendu à l'issue de chaque examen, joint aux images et films échographiques.

L'objectif ultime de cette étude est de mettre en évidence une mutation responsable de la myocardiopathie hypertrophique chez le British Shorthair afin de mettre au point un test de dépistage génétique comme il en existe actuellement pour les races Maine Coon et Ragdoll.

Pour ce faire nous avons travaillé en collaboration avec le laboratoire Antagene au sein duquel une étude sur la cardiomyopathie hypertrophique est en cours dans la race Sphynx.

Plusieurs étapes sont nécessaires avant de pouvoir identifier la mutation causale [44].

Tout d'abord il faut choisir des gènes susceptibles d'être responsables de la mutation. Ce sont les gènes candidats. Les gènes les plus fréquemment rencontrés dans l'espèce humaine sont reportés dans le tableau V.

Parmi ceux-ci, le choix a été porté sur des gènes dits physiopathologiques.

Ainsi les gènes ciblés dans cette étude sont :

<b>Abréviation</b>	<b>Protéine codée</b>	<b>Rôle de la protéine</b>
<i>TPM1</i>	Tropomyosine 1 (alpha)	Composant du sarcomère : filament fin
<i>ACTC</i>	Actine alpha	Composant du sarcomère : filament fin
<i>MyH7 / MyH6</i>	Chaîne lourde de la myosine 6 / 7	Composant du sarcomère : filament épais
<i>MyBPC3</i>	Protéine C liée à la myosine	Composant du sarcomère : filament épais
<i>TTN</i>	Titine ou Connectine	Médiateur de l'assemblage des protéines sarcomériques et régulateur l'élasticité du sarcomère
<i>NPPB</i>	Précurseur B du peptide natriurétique	Précurseur d'un peptide natriurétique et vasodilatateur
<i>DES</i>	Desmine	Composant des stries Z, assure la cohésion des sarcomères

Tableau XIII : Gènes ciblés dans l'étude, la protéine qu'ils encodent et son rôle

La deuxième étape consiste à choisir un marqueur du gène candidat.

Ce sont des microsatellites, c'est à dire des séquences répétées d'une dizaine de nucléotides. Pour être sélectionné comme marqueur, un microsatellite doit se situer à proximité du gène ciblé et présenter un polymorphisme. Le polymorphisme réside dans le nombre de répétitions donc dans la longueur du microsatellite. Les différentes versions du microsatellite sont donc différenciables par leur poids moléculaire.

Ainsi deux à quatre microsatellites par gène candidat ont été sélectionnés. Ce sont les marqueurs.

La troisième étape consiste en la conception des amorces ou primers.

Le but est d'extraire les séquences cibles de l'ADN des chats testés et de les amplifier.

Ainsi pour chaque marqueur, il faut mettre au point une amorce ou primer qui est une courte séquence d'ADN complémentaire de la séquence d'ADN située en amont du marqueur (amorce forward ou sens) et en aval du marqueur (amorce reverse ou anti-sens).

Lorsqu'elle est mise en contact avec l'ADN simple brin à tester, cette amorce s'hybride spécifiquement à la zone du marqueur et permet à l'ADN polymérase d'amorcer la synthèse du brin d'ADN complémentaire au marqueur.

Les amorces des marqueurs sélectionnés étaient déjà conçues. Le laboratoire Antagene a vérifié leur spécificité pour l'espèce féline, leur position autour des marqueurs et a déterminé leur température d'hybridation.

Afin de pouvoir visualiser les microsatellites amplifiés (c'est-à-dire les amplicons), ceux-ci doivent être marqués. Une séquence a été ajoutée à la sonde forward. Cette dernière se fixe de manière spécifique à une sonde de séquence complémentaire, couplée à des fluorochromes. Chaque microsatellite est associé à un fluorochrome différent, chacun émettant une longueur d'onde particulière.

Le laboratoire est donc capable sur un échantillon d'ADN de chat, d'amplifier de manière spécifique les séquences des marqueurs des gènes candidats et de les rendre visibles par fluorescence.

Les échantillons recueillis sur nos sujets devraient être soumis prochainement aux étapes suivantes afin de nous orienter plus particulièrement vers l'un des sept gènes testés.

Les échantillons de sang conservés sur EDTA et congelés contiennent des leucocytes contenant eux-mêmes l'ADN. De manière très schématique, l'ADN est extrait des échantillons. Chaque microsatellite cible est amplifié par PCR de manière spécifique et marqué. Les amplicons sont ensuite séparés par électrophorèse et identifiés grâce à leur longueur d'onde spécifique de fluorescence. Pour chaque microsatellite, la longueur des fragments est déterminée par leur distance de migration et leur quantité par l'intensité de fluorescence. Chaque longueur de microsatellite correspond à un allèle pour ce marqueur. Une analyse préalable sur des chats témoins permet de déterminer le polymorphisme des microsatellites et d'identifier les différents allèles.

Une analyse statistique est ensuite réalisée pour déterminer s'il existe une différence significative entre les chats sains et les chats atteints.

Si un marqueur de l'un des sept gènes candidats présente un polymorphisme mis en relation avec le statut vis-à-vis de la MCH, il faudra alors séquencer ce gène pour chacun des chats afin de mettre en évidence une mutation unique responsable d'une forme de myocardiopathie hypertrophique chez le British Shorthair.

Cependant, si aucun des gènes précédemment cités n'est impliqué dans la CMH de la famille de British Shorthair étudiée, une étude de liaison pourra être entreprise grâce aux développements de marqueurs balisant l'ensemble du génome.



# Conclusion

La découverte en 2005 de la mutation A13P dans la race Maine Coon fut la première identification d'une cause génétique de la myocardiopathie hypertrophique dans une espèce autre que l'espèce humaine. Depuis, les études se multiplient pour identifier les mutations responsables des autres formes de myocardiopathie hypertrophique dans cette race et dans d'autres.

Par cette étude, nous avons réalisé la première étape d'identification du déterminisme génétique de la myocardiopathie hypertrophique dans la race British Shorthair. Il semble que cette affection soit transmise selon un mode autosomal dominant dans la famille étudiée. Les limites de l'étude, que ce soit par le manque de suivi ou de disponibilité des sujets ne nous permettent pas de conclure de façon certaine.

Il serait intéressant de poursuivre cette étude en recrutant un plus grand nombre de sujets afin de pouvoir affirmer de manière certaine le mode de transmission de la maladie. Les jalons sont posés pour la réalisation future de tests génétiques conduisant à terme à l'identification d'une mutation responsable de l'affection dans cette famille.

Le Professeur responsable  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Professeur Luc CHABANNE

Vu : Le Directeur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Par délégation  
Pr F. Grain - DEVE

VetAgro Sup  
Campus Vétérinaire

Le Président de la thèse

Pr B. Allaouchiche

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le **4 MAI 2010**

Pour le Président de l'Université,  
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,  
Professeur F.N GILLY

Service d'Anesthésie-Réanimation  
Professeur Bernard ALLAOUCHICHE  
Groupement Hospitalier Edouard Herriot  
5 place d'Arsonval  
69437 LYON Cedex 03  
N° FINESS 690783154





## **Bibliographie :**

- [1] **ALCALAI R., SEIDMAN J.G., SEIDMAN C.E., 2007,**  
Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy : From bench to the clinics. J Cardiovasc Electrophysiol, 19 : 1-7
- [2] **ANDRE C., 2007,**  
Les recherches en génétique canine, intérêts en médecine vétérinaire et humaine. Nouv. Prat. Vét. Canine Féline, 33 : 8-15
- [3] **ANDRE C., THOMAS A., TIRET L., 2007,**  
Les projets de recherche génétiques chez le chien et le chat. Nouv. Prat. Vét. Canine Féline, 33 : 21-22
- [4] **ANTAGENE, 2007,**  
Test HCMA Maine coon - Notice technique - Version 15 novembre 2007
- [5] **ANTAGENE, 2007,**  
Test HCMc Ragdoll - Notice technique - Version 15 novembre 2007
- [6] **ATKINS C.E., 2003,**  
Therapeutic strategies in feline heart disease. Proceedings of the 21st Forum of the American College of Veterinary Internal Medicine. Charlotte, NC. 2003 : 154-155
- [7] **ATKINS C.E., GALLO A.M., KURMAN I.D., COWEN P., 1992,**  
Risk factors, clinical signs, and survival in cats with a clinical diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy : 74 cases (1985-1989). J Am Vet Med Assoc, 201 : 613 -618
- [8] **BATY C.J., 2004,**  
Feline hypertrophic cardiomyopathy : an update, Vet Clin Small Anim, 34 : 1227-1234
- [9] **BATY C.J., MALARKEY D.E., ATKINS C.E., DEFRANCESCO T.C., SIDLEY J., KEENE B.W., 2001,**  
Natural history of hypertrophic cardiomyopathy and aortic thromboembolism in a family of domestic shorthair cats. J Vet Intern Med, 15 : 595-599
- [10] **BOSWOOD A., 2009,**  
Biomarkers in cardiovascular disease : Beyond natriuretic peptides, J Vet Cardiol, 11 : S23-S32
- [11] **BRIGHT J.M., HERRTAGE M.E., SCHNEIDER J.F., 1999,**  
Pulsed Doppler assessment of left ventricular diastolic function in normal and cardiomyopathic cats. J Am Anim Hosp Assoc, 35 : 385-391
- [12] **CESTA M.F., BATY J.C., KEENE B.W., SMOAK I.W., MALARKEY D.E., 2005,**  
Pathology of end-stage remodeling in a family of cats with hypertrophic cardiomyopathy. Vet Pathol, 42 : 458-467
- [13] **CHETBOUL V., 2002,**  
Tissue doppler imaging : a promising technique for quantifying regional myocardial function. J Vet Cardiol, 4 (2) : 7-19

- [14] **CHETBOUL V., POUCHELON J.L., BUREAU-AMAGLIO S., TESSIER D., 1999,**  
Echocardiographie et écho- doppler du chien et du chat. Atlas en couleur. Masson, 169p.
- [15] **CHETBOUL V., SAMPEDRANO C.C., GOUNI V., NICOLLE AP., POUCHELON JL., 2006,**  
Two-dimensional color tissue Doppler imaging detects myocardial dysfunction before occurrence of hypertrophy in a young Maine Coon cat. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 47(3) : 295-300
- [16] **CONNOLLY D.J., CANNATA J., BOSWOOD A., ARCHER J., GROVES E.A., NEIGER R., 2003,**  
Cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Feline Med Surg*, 5 : 209-16
- [17] **CÔTE E., 2003,**  
Correlating the echocardiogram to the clinical cardiology case. Proceedings of the 21st Forum of the American College of Veterinary Internal Medicine. Charlotte, NC, 95-96
- [18] **FERASIN L., 2009,**  
Feline myocardial disease, 1 : Classification, pathophysiology and clinical presentation. *J Feline Med Surg*, 11 : 3-13
- [19] **FERASIN L., STURGESS C.P., CANNON M.J., CANEY S.M.A., GRUFFYDD-JONES T.J., WOTTON P.R., 2003,**  
Feline idiopathic cardiomyopathy : a retrospective study of 106 cats (1994-2001). *J Feline Med Surg*, 5 : 151-159
- [20] **FOX P.R., 1999,**  
Feline Cardiomyopathies, FOX, SISSON, MOÏSE eds. Textbook of canine and feline cardiology : Principles and clinical practice, 2d edition. Philadelphia : WB Saunders, 621-678
- [21] **FOX P.R.**  
Feline cardiomyopathies. Textbook of veterinary internal medicine, Fifth edition, (1) : 896-903
- [22] **FOX P.R., 2003,**  
Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical and pathologic correlates. *J Vet Cardiol*, 5 (2) : 39-45
- [23] **FOX P.R., LIU S.K., MARON B.J., 1995,**  
Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy : an animal model of human disease. *Circulation*, 92 : 2645-2651
- [24] **FRIES R., HEANEY A.M., MEURS K.M., 2008,**  
Prevalence of the myosin-binding protein C mutation in Maine Coon cat. *J Vet Intern Med*, 22 : 893-896
- [25] **GENINDEXE (page consultée le 16 novembre 2009)**  
[http://www.genindexe.com/pdf/TESTS\\_ADN\\_FELINS.pdf](http://www.genindexe.com/pdf/TESTS_ADN_FELINS.pdf)
- [26] **GOUNI V., CHETBOU V., POUCHELON JL., SAMPEDRANO C.C., MAUREY C., LEFEBVRE H.P., 2008,**  
Azotemia in cats with feline hypertrophic cardiomyopathy : prevalence and relationships with echocardiographic variables. *J Vet Cardiol*, 10 : 117-123

- [27] **GRELLET A., WURTH E., 2008,**  
La PKD, la CMH et les tests génétiques disponibles chez le chat. Dépêche vét, N°1007/1008.
- [28] **HERNDON W.E., KITTLESON M.D., SANDERSON K., DROBATZ K.J., CLIFFORD C.A., GELZER A., et Al, 2002,**  
Cardiac troponin I in feline hypertrophic cardiomyopathy. J Vet Intern Med, 16 : 558-564
- [29] **HSU A., KITTLESON M.D., PALING A., 2009,**  
Investigation into the use of plasma NT-proBNP concentration to screen for feline hypertrophic cardiomyopathy. J Vet Cardiol, 11 : S63-S70
- [30] **HUGNET C., QUENEY G., 2007,**  
L'apport des tests génétiques en cardiologie chez le chien et le chat. Nouv. Prat. Vét. Canine Féline, 33 : 51-53
- [31] **JOURDE L.M.D., 2002,**  
Contribution à l'étude des cardiopathies des carnivores domestiques à l'E.N.V.T. : création d'une base de données. Thèse Doct. Vét., Université Paul Sabatier, Toulouse, 108-110, 133-134
- [32] **KITTLESON M.D., 2005,**  
Feline myocardial disease. Textbook of veterinary internal medicine, Sixth edition, 2 : 1082-1095
- [33] **KITTLESON M.D., MEURS K.M., MUNRO M.J., KITTLESON J.A., LIU S.K., PION P.D. et AL, 1999,**  
Familial hypertrophic cardiomyopathy in Main coon cats. Circulation, 99 : 3172-3180
- [34] **KOFFAS H., DUKES-MCEWAN J., CORCORAN B.M., MORAN C.M., FRENCH A., SBOROS V., SIMPSON K., MCDICKENS W.N., 2006,**  
Pulsed tissue doppler imaging in normal cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. J Vet Intern Med, 20 : 65-77
- [35] **LABLOKIN (page consultée le 16 novembre 2009)**  
[http://laboklin.de/pages/html/fr/genetique\\_animale/maladie\\_hereditaire\\_chat/chat\\_hcm\\_maine\\_ragdoll.htm](http://laboklin.de/pages/html/fr/genetique_animale/maladie_hereditaire_chat/chat_hcm_maine_ragdoll.htm)
- [36] **LABLOKIN (page consultée le 16 novembre 2009)**  
[http://laboklin.de/pages/html/fr/genetique\\_animale/maladie\\_hereditaire\\_chat/chat\\_hcm\\_maine\\_coon.htm](http://laboklin.de/pages/html/fr/genetique_animale/maladie_hereditaire_chat/chat_hcm_maine_coon.htm)
- [37] **LIU S.K., 1977,**  
Pathology of feline heart diseases. Symposium on feline cardiology of North America, 7 (2) : 323-339
- [38] **LIU S.K., MARON B.J., TILLEY L.P., 1981,**  
Feline hypertrophic cardiomyopathy : gross anatomic and quantitative histologic features. Am J Pathol, 102 : 388-395

- [39] MACDONALD K.A., KITTLESON M.D., GARCIA-NOLEN T., LARSON R.F., WISNERE.R., 2006,**  
Tissue doppler imaging and gradient echo cardiac magnetic resonance imaging in normal cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 20 : 627-634
- [40] MACLEAN H.N., ABBOTT J.A., WARD D.L., HUCKLE W.R., SISSON D.D., LEE PYLE R., 2006,**  
N-terminal atrial natriuretic peptide immunoreactivity in plasma of cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 20 : 284-289
- [41] MEURS K.M., NORGARD M.M., EDERER M.M., HENDRIX K.P., KITTLESON M.D., 2007,**  
A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. *Genomics*, 90 : 261-264
- [42] MEURS K.M., NORGARD M.M., KUAN M., HAGGSTROM J., KITTLESON M.D., 2009,**  
Analysis of 8 sarcomeric candidate genes for feline hypertrophic cardiomyopathy mutations in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 23 : 840-843
- [43] MEURS K.M., SANCHEZ X., DAVID R.M., BOWLES N.E., TOWBIN J.A., REISER P.J., KITTLESON J.A., MUNRO M.J., DRYBURGH K., MACDONALD K.A., KITTLESON M.D., 2005,**  
A cardiac myosin binding protein C mutation in the Main Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*, 14(23) : 3587-3593
- [44] MICHAUD C., THOMAS A., 2009,**  
Les causes génétiques de la cardiomyopathie hypertrophique chez le sphynx. Rapport de stage de Master en Biologie du 05/01/09 au 31/12/09
- [45] NAKAGAWA K., TAKEMURA N., MACHIDA N., KAWAMURA M., AMASAKI H., HIROSE H., 2002,**  
Hypertrophic cardiomyopathy in a mixed breed cat family. *J. Vet. Med. Sci*, 64 (7) : 619-621
- [46] NICOLLE A.P., CHETBOUL V., POUCHELON JL., 2004,**  
Les marqueurs biologiques en cardiologie chez le chien et le chat. *Nouv. Prat. Vét., Hors-série Diagnostic et examens complémentaires*, 109-110
- [47] NYBERG M.T., GRANSTRÖM S., KOCH J., CHRISTIANSEN M., 2008,**  
Myosin binding protein C (MyBPC3) associated feline hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a recessive disease in young cats. Program and abstract book of the 4th international conference : Advances in canine and feline genomics and inherited diseases, Saint Malo, Mai 21-25 : 43
- [48] NYBERG M.T., KOCH J., CHRISTIANSEN M., 2007,**  
Intra-allelic genetic heterogeneity of hypertrophic cardiomyopathy in the Maine Coon cat. HGM2007 Workshop Abstracts, Presentation 53
- [49] PETERSON E.N., MOISE N.S., BROWN C.A., et Al, 1993,**  
Heterogeneity of hypertrophy in feline hypertrophic heart disease. *J Vet Intern Med*, 1993, 7 : 183-189

**[50] PETRIE JP., 2003,**

Feline Cardiomyopathy : update and review. Proceedings of the 21st Forum of the American College of Veterinary Internal Medicine. Charlotte, NC, 98-100

**[51] PUTCUYPS I., COOPMAN F., VAN DE WERF G., 2003,**

Inherited hypertrophic cardiomyopathy in British Shorthair cats. Proceedings of the 21st Forum of the American College of Veterinary Internal Medicine. Charlotte, NC, (Abstract), page 1010

**[52] RIESEN SC., KOVACEVICZ A., LOMBARD CW., AMBERGER C., 2007,**

Echocardiographic screening of purebred cats : an overview from 2002 to 2005 (Abstract). Schweiz. Arch. Tierheilkd, 149(2) : 73-76

**[53] RISHNIW M., THOMAS W.P., 2002,**

Dynamic right ventricular outflow obstruction : A new cause of systolic murmurs in cats. (Abstract). J Vet Intern Med, 16 : 547-552

**[54] SCHOBER K.E., MAERZ I., 2005,**

Doppler echocardiographic assessment of left atrial appendage flow velocities in normal cats. J Vet Cardiol, 7 : 15-25

**[55] SISSON D.D., 2000,**

The diagnostic potential of natriuretic peptides in heart failure. J Vet Cardiol, 2(1) : 5-6

**[56] SNYDER P., 1995,**

Affections cardiovasculaires du chat. Waltham Focus, 5(3) : 9-17

**[57] THOMAS A., 2007,**

Les tests génétiques disponibles chez le chien et le chat. Nouv. Prat. Vét. Canine Féline, 33 : 19-20

**[58] THOMAS A., 2007,**

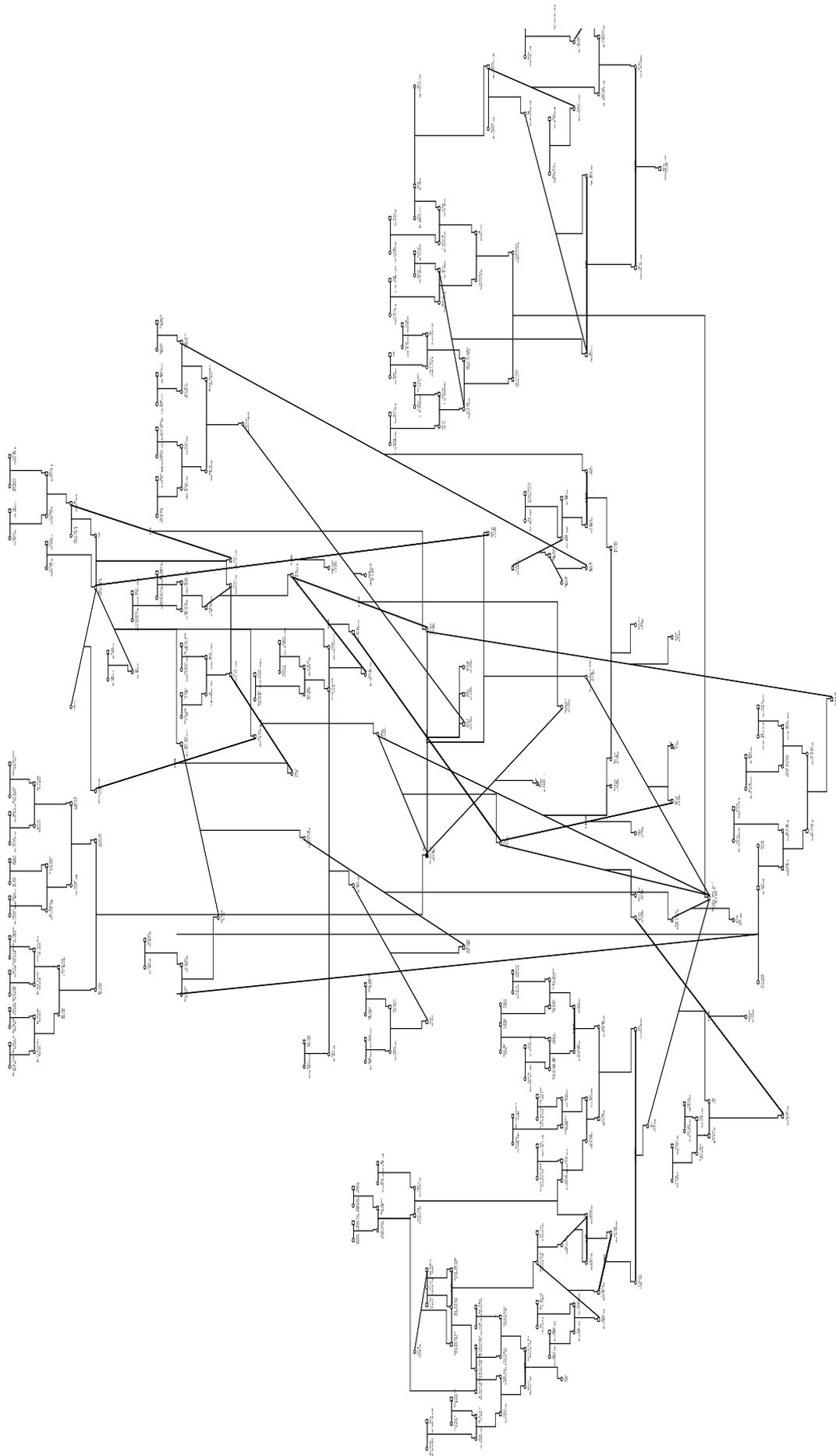
Les dépistages génétiques intérêts et limites chez le chien et le chat. Nouv. Prat. Vét. Canine Féline, 33 : 15-18



# **Annexes**



**Annexe 1 : Arbre généalogique, de la famille de British Shorthair étudiée, construit avec le logiciel Cyrillic.**





**Annexe 2 : Tableau récapitulatif des données recueillies sur les 28 chats ayant subi une ou plusieurs échocardiographies.**

	Prélèvement sanguin	Date de naissance	Date(s) d'examen(s)	Age lors de l'examen	Motif de l'examen	Statut	Anomalies échocardiographiques
1	X	26/09/2003	20/11/2006	3.17	Dépistage	Indemne	Néant
2		03/08/1998	20/11/2006	7.75	Dépistage	Atteint	Epaisseur du SIV augmentée, DTI inversé
3		/2000	18/12/2006	>= 6	Dépistage	Indemne	Néant
4		20/09/2000	20/11/2006	6.17	Dépistage	Equivoque	AG de taille augmentée
5	X	23/04/2004	20/11/2006 et 25/09/2009	2.58 et 5.42	Dépistage	Atteint	Piliers gros et hyperéchogènes, Insuffisance mitrale
6	X	29/05/2000	18/05/2004 + 2 contrôles	4.0	Souffle cardiaque	Atteint	Myocarde hétérogène, muscles papillaires et paroi du VG épaissis (SIV et bord libre), SAM de la valve mitrale, insuffisance mitrale. Obstruction dynamique de la CCVG. AG et AuG dilatés. DTI inversé.
7		05/05/2001	18/12/2006	5.58	Dépistage	Equivoque	AG de taille augmentée, Paroi du VG épaissie
8	X	05/07/2001	10/10/2006	5.25	Dépistage	Atteint	Obstruction de la CCVG
9		25/03/2002	18/12/2006	4.75	Dépistage	Equivoque	DTI inversé, Paroi du VG épaissie

	Prélèvement sanguin	Date de naissance	Date(s) d'examen(s)	Age lors de l'examen	Motif de l'examen	Statut	Anomalies échographiques
10	X	21/09/2002	10/10/2006 et 03/07/2009	4.08 et 6.83	Dépistage	Indemne	Myocarde d'épaisseur irrégulière Paroi du VG hypertrophiée en deux zones restreintes. Muscles papillaires légèrement hypertrophiés. DTI égalisé voire inversé. Obstruction de la CCVG
11		18/07/2004	20/11/2006	2.33	Dépistage	Equivoque	VG, VD et muscles papillaires très hypertrophiés, DTI anormal
12	X	04/05/2004	20/11/2006 et 25/09/2009	2.5 et 5.33	Dépistage	Atteint	Hypertrophie modérée et asymétrique de la paroi du VG. AG de taille augmentée.
13		18/04/2005	04/12/2006	1.67	Dépistage	Equivoque	Néant
14		11/05/2005	04/12/2006	1.58	Dépistage	Indemne	Epaississeur du SIV augmentée, DTI anormal
15		22/05/2005	04/12/2006	1.58	Dépistage	Equivoque	DTI anormal
16	X	22/05/2005	18/12/2006 et 03/07/2009	1.58 et 4.17	Dépistage	Indemne	Muscles papillaires et paroi du ventricule gauche hyperéchogènes et très épaissis. AuG dilaté. Obstruction de la CCVG. MSA du feuillet septal mitral et épaississement de ses feuillets mitraux. DTI inversé.
17		15/09/2005	Euthanasie le 05/06/2008	2,75	Dyspnée	Atteint	Néant
18		22/05/2005	04/12/2006	1.58	Dépistage	Indemne	Néant

	Prélèvement sanguin	Date de naissance	Date(s) d'examen(s)	Age lors de l'examen	Motif de l'examen	Statut	Anomalies échographiques	
19	X	16/07/2006	30/10/2009	3.25	Dépistage	Indemne		Néant
20	X	06/09/2006	25/09/2009	3.00	Dépistage	Indemne		Myocarde hétérogène, Endocarde hyperéchogène
21	X	12/07/2006	25/09/2009	3.17	Dépistage	Indemne		Néant
22	X	23/03/2006	03/07/2009	3.33	Dépistage	Indemne		Muscles papillaires hypertrophiés
23	X	05/06/2007	25/09/2009	2.25	Dépistage	Indemne		Néant
24	X	07/04/2007	30/10/2009	2.5	Dépistage	Indemne		Néant
25	X	25/03/2008	03/07/2009	1.33	Dépistage	Indemne		Néant
26	X	20/04/2008	03/07/2009	1.25	Dépistage	Indemne		Muscles papillaires allongés
27	X	04/07/2008	03/07/2009	1.00	Dépistage	Indemne		Néant
28	X	03/08/2008	25/09/2009	1.08	Dépistage	Indemne		Néant



**Annexe 3 : Tableau récapitulatif des croisements effectués dans l'élevage E et leurs produits.**

		MALES									
		Atteint		Equivoque		Indemne			Statut non déterminé		
		R D.D.	Ar	Ap	No W.	Ara	Ca	Ch			
	Ou	1A + 1E			1I					2E	
	Re V.				1I						
	Si									1A	
	Vo										
Atteinte	Ra	?									
	Sh	1I			2I						
	Ta				?						
	Ve F.				1A + 1I						
	Al										
Equivoque	R'm										
	Te				1I		1I			1E + 2I	
	Am										
	Aq										
	Ba									1I	
	Be B.										
	Bl L.									1I	
	Br										
	Deb										
	Ded										
	Del										
	Do M.										
	Statut non déterminé					1I				3A + 2E + 3I	

A : atteint ; E : équivoque ; I : indemne ; ? : statut non déterminé (chat n'ayant pas subi d'échocardiographie)

**BURNICHON Claire**

MYOCARDIOPATHIE HYPERTROPHIQUE CHEZ LE CHAT : CONTRIBUTION A L'APPROCHE DU DETERMINISME GENETIQUE DANS LA RACE BRITISH SHORTHAIR

Thèse Vétérinaire : Lyon, le 31 mai 2010

**RESUME :**

La myocardiopathie hypertrophique est l'affection cardiaque la plus fréquente chez le chat. Dans cette espèce, l'étiologie de la MCH n'est établie que pour certaines formes de l'affection et pour uniquement pour deux races où on lui connaît un support génétique : dans la race Maine Coon, la mutation A13P est localisée sur le codon 31 du gène *MyBPC3* et dans la race Ragdoll, la mutation A74T est localisée sur le codon 820 de ce même gène.

Notre travail consiste à actualiser les données sur la myocardiopathie hypertrophique chez le chat puis à présenter l'étude d'une famille de British Shorthair atteinte de MCH afin d'en établir le déterminisme génétique. Il semble que dans cette famille, la MCH soit transmise sur un mode autosomique dominant. Ce résultat est à prendre avec toutes les précautions nécessaires compte tenu du faible effectif de la population étudiée.

**MOTS CLES :**

- Chat
- Echocardiographie
- Génétique
- Myocardiopathie hypertrophique
- British Shorthair

**JURY :**

- Président : Monsieur le Professeur Bernard ALAOUCHICHE
- 1er Assesseur : Monsieur le Professeur Luc CHABANNE
- 2ème Assesseur : Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORE

**DATE DE SOUTENANCE :** Le 31 mai 2010

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**

Le pré Tholly  
69210 SOURCIEUX LES MINES