

TRANSFORMER LA SANTÉ CARDIAQUE :

Une nouvelle intervention nutritionnelle chez les chiens atteints de maladie valvulaire dégénérative mitrale à un stade précoce



Les cardiopathies sont l'un des troubles les plus fréquents chez les chiens, elles touchent un patient canin sur dix venant en consultation.¹ La cause la plus fréquente de cardiopathie canine acquise est la maladie valvulaire dégénérative mitrale (MVDM).

Dans cette cardiopathie, la valve mitrale dégénère progressivement. La déformation progressive de la structure valvulaire a pour conséquence une insuffisance mitrale qui, selon son importance, est à l'origine d'un remodelage cardiaque gauche puis d'une insuffisance cardiaque congestive dans les cas les plus graves.

Bien que la majorité des chiens atteints de MVDM ne souffre pas — et ne souffrira jamais — d'insuffisance cardiaque, environ 30 % développent une cardiopathie avancée.²⁻⁴ La progression vers une insuffisance cardiaque entraîne un pronostic beaucoup plus défavorable et diminue la qualité de vie du chien. Une intervention nutritionnelle précoce qui pourrait ralentir efficacement la progression de la MVDM lorsque les chiens sont encore au premier stade de la cardiopathie pourrait permettre à ces chiens de vivre mieux et plus longtemps.

CONTENU

- 2** **Le cœur en bonne santé a besoin d'un approvisionnement continu en énergie**
- 2** La crise énergétique du cœur en insuffisance cardiaque
- 3** Informations tirées d'études utilisant des technologies dites «omiques»

- 4** **La maladie valvulaire dégénérative mitrale (MVDM)**
- 4** Comprendre la MVDM
- 6** Progression de la MVDM

- 8** **Études nutritionnelles novatrices chez les chiens atteints de MVDM à un stade précoce**
- 8** Identification des nutriments spécifiques cardioprotecteurs
- 9** Une étude nutritionnelle démontre qu'une combinaison de nutriments cardioprotecteurs (CNCP) ralentit la progression chez les chiens atteints de MVDM à un stade précoce

- 11** **Grâce à la science métabolomique, il est possible d'associer les bienfaits cliniques des nutriments cardioprotecteurs aux adaptations cellulaires**

LE COEUR EN BONNE SANTÉ A BESOIN D'UN APPROVISIONNEMENT CONTINU EN ÉNERGIE

Le cœur d'un chien peut battre jusqu'à un milliard de fois au cours de sa vie.⁵ Pour que le cœur continue à assurer sa fonction dans des conditions variables (au repos, alors que l'animal court, lorsqu'il est malade ou en bonne santé) il a besoin d'un approvisionnement continu en énergie, sous la forme d'adénosine triphosphate (ATP).

Le cœur ne peut pas stocker d'énergie pour une utilisation ultérieure. Si la production d'ATP devait s'arrêter soudainement, le cœur ne pourrait se contracter que pendant environ 12 battements supplémentaires.⁶

Pour répondre à ces besoins énergétiques élevés, chaque cardiomyocyte contient des milliers de mitochondries, les usines cellulaires de production d'énergie.^{7,8}

Le cœur des mammifères adultes en bonne santé puise généralement jusqu'à 90 % d'ATP de l'oxydation des acides gras à longue chaîne.^{6,9}

Cependant, les mitochondries ont la flexibilité métabolique d'utiliser différents substrats énergétiques pour répondre aux demandes d'ATP en fonction de la charge de travail cardiaque, de la disponibilité des sources de substrats énergétiques ou de l'état nutritionnel de l'animal.

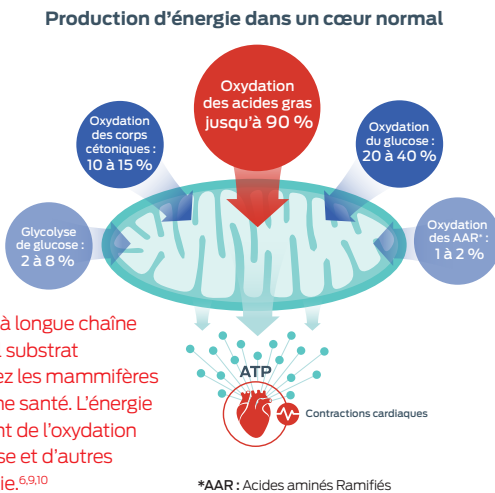


Figure 1 : Les acides gras à longue chaîne sont le principal substrat énergétique chez les mammifères adultes en bonne santé. L'énergie restante provient de l'oxydation ou de la glycolyse et d'autres sources d'énergie.^{6,9,10}

La crise énergétique du cœur en insuffisance cardiaque

Le terme cardiopathie désigne une pathologie cardiaque, indépendamment du fait qu'elle affecte le myocarde, les valvules ou le métabolisme. Toutefois, l'insuffisance cardiaque désigne les signes cliniques, comme l'accumulation de liquide dans les poumons ou l'abdomen, qui se produisent lorsque le cœur est incapable de compenser les changements associés à la cardiopathie.

Une cardiopathie n'entraîne pas toujours une insuffisance cardiaque. Le pronostic dépend de la maladie, de sa vitesse de progression et de la santé générale du chien.¹ Par exemple, dans une étude rétrospective portant sur plus de 500 chiens, 70 % des chiens atteints d'une valvulopathie mitrale n'ont pas progressé vers une insuffisance cardiaque. Cependant, pour environ 30 %, la cardiopathie a progressé vers un stade plus avancé au bout de quelques années : 18 % des chiens atteints d'une MVDM ont développé une insuffisance cardiaque symptomatique dans l'année et environ 11 % des chiens asymptomatiques sont décédés d'une insuffisance cardiaque dans les 5 ans.²

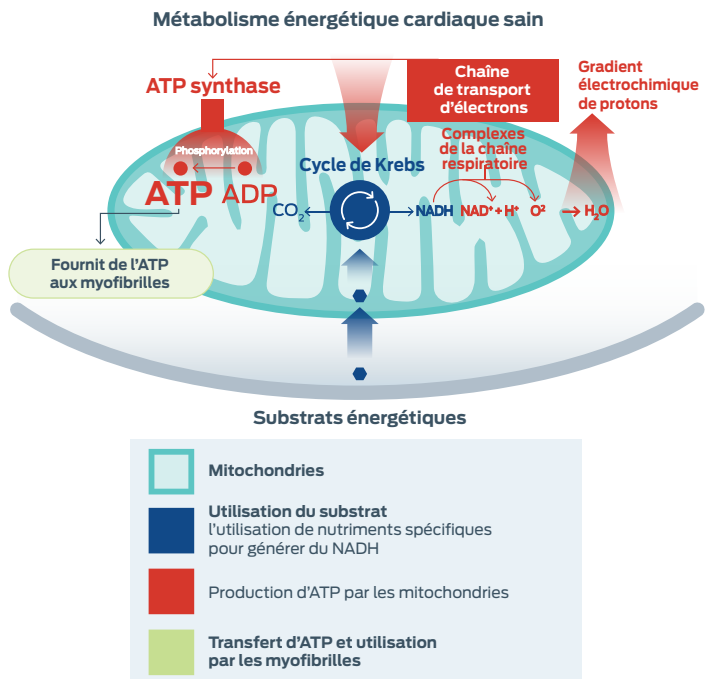


Figure 2 : Les mitochondries convertissent l'énergie chimique stockée dans les acides gras, le glucose et d'autres substrats en ATP, qui alimente les contractions du cœur. L'incapacité à produire une quantité suffisante d'énergie entraîne une défaillance mécanique du cœur. [Adapté de Neubauer 2007]

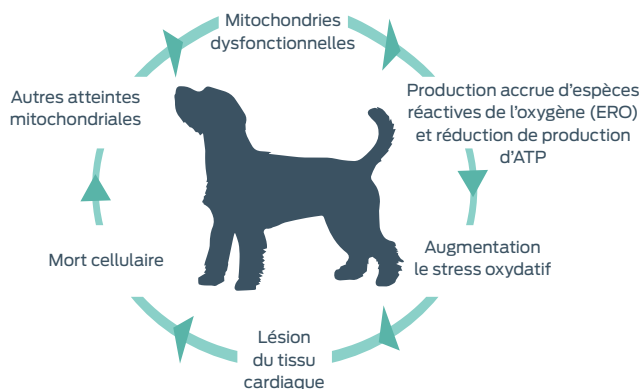
Pour les cœurs en insuffisance cardiaque, une altération du métabolisme énergétique est un facteur critique.^{6,10,11} Un aperçu de la façon dont le cœur répond à ses besoins énergétiques révèle comment la nutrition pourrait jouer un rôle essentiel dans le contrôle des cardiopathies.

On peut diviser le métabolisme énergétique cardiaque en trois parties¹⁰ :

- l'utilisation de substrats spécifiques pour générer de l'énergie
- la production d'ATP par phosphorylation oxydative mitochondriale
- le transfert d'ATP dans les cellules du myocarde (myofibrilles)

Des études chez les animaux et l'homme montrent que des variations peuvent survenir dans une (ou toutes) des trois parties du métabolisme énergétique cardiaque : l'utilisation du substrat, la phosphorylation oxydative ou le métabolisme de l'ATP.¹²

Si les mitochondries se mettent à dysfonctionner, alors la production d'ATP devient moins efficace. En ayant moins d'énergie pour alimenter la contraction musculaire, le cœur devient moins efficace.



Les mitochondries dysfonctionnelles produisent également plus d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), ce qui augmente le stress oxydatif et entraîne une dégradation cellulaire. Cela peut conduire à un cycle de production d'énergie progressivement inefficace et à la mort cellulaire.^{9,10,12-15}

Informations tirées d'études utilisant des technologies dites « omiques »

Des études chez l'homme et les animaux ont montré que l'expression génique et les profils de métabolites associés au métabolisme énergétique diffèrent significativement entre les cœurs sains et ceux atteints de cardiopathies.¹⁶⁻²⁰

Les scientifiques de Purina ont appliqué les technologies métabolomiques et transcriptomiques pour mieux comprendre les changements moléculaires qui se produisent chez les chiens atteints d'une MVDM à un stade précoce.¹⁸

Parmi les principaux changements identifiés dans cette étude multi-omique, les scientifiques ont découvert que :

- 54 métabolites sériques étaient sensiblement différents entre les chiens en bonne santé et ceux atteints d'une MVDM
- Plus de 1 000 transcrits de gènes dans le tissu de la valve atrio-ventriculaire gauche et du ventricule gauche ont été exprimés différemment

Ces changements représentaient des voies métaboliques altérées associées :

- au métabolisme énergétique et à la bioénergétique
- au stress oxydatif
- aux médiateurs inflammatoires
- à l'homéostasie de la matrice extracellulaire

En outre, l'expression génique ainsi que les taux de métabolites du métabolisme du glucose et de la glycolyse anaérobie ont augmenté, ce qui indique que le cœur des chiens atteints d'une MVDM utilisait des voies de production d'ATP moins efficaces qui ne sont généralement pas utilisées par un cœur en bonne santé.

Comme pour les résultats des études sur la défaillance cardiaque chez l'homme,^{6,9,10} ces changements indiquent que le métabolisme cardiaque des chiens atteints d'une MVDM s'éloigne de l'utilisation des acides gras à longue chaîne comme principal substrat d'énergie. Le processus de production d'énergie devient dans l'ensemble moins efficace.

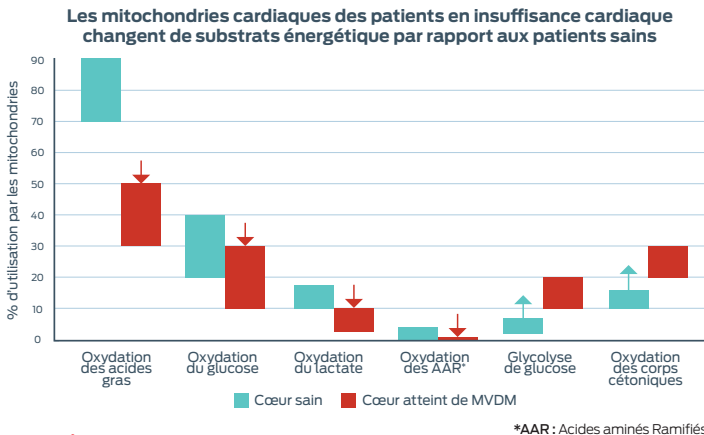


Figure 3 :

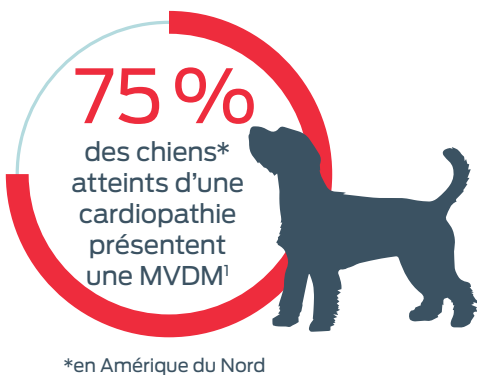
Ce graphique illustre le changement des sources d'énergie utilisées par les mitochondries dans le cœur souffrant de MVDM.

L'observation des adaptations des voies bioénergétiques mitochondriales offrent des nouvelles options d'interventions nutritionnelles. Ces variations suggèrent que les nutriments fournissant des sources d'énergie alternative dans la MVDM pourrait transformer la prise en charge de la santé cardiaque.

LA MALADIE VALVULAIRE DEGENERATIVE MITRALE (MVDM)

Comprendre la MVDM

La valvulopathie mitrale dégénérative est la cardiopathie canine la plus fréquente, représentant environ 75 % des cardiopathies acquises chez les chiens.^{1,21-23} L'incidence la plus élevée se retrouve chez les chiens âgés, de petite à moyenne taille, pesant moins de 20 kilogrammes.^{1,24}



Les races de chiens de petite taille comme les caniches nains, les teckels, les terriers du Yorkshire et les Whippets ont une prédisposition à la MVDM, et jusqu'à 100 % des Cavaliers King Charles développent cette cardiopathie.^{25,26} Quelques chiens de grande race, comme les bergers allemands et les dobermans, peuvent également présenter cette valvulopathie.²

La valve atrio-ventriculaire gauche s'oppose (en conditions physiologiques) au reflux de sang dans l'atrium lors de la systole ventriculaire.

Du fait de la dégénérescence myxoïde, des nodules se forment le long des bords de la valvule normalement mince et translucide. Au fur et à mesure que la valvulopathie progresse, le tissu de la valvule s'épaissit et lors de la systole, un reflux sanguin se produit dans l'atrium gauche à travers l'orifice créé par le défaut de coaptation des feuillets mitraux. Cette régurgitation est également à l'origine d'une augmentation de volume et d'une augmentation de pression dans l'atrium gauche.

Avec le temps, la dégénération de la valvule et l'augmentation de la régurgitation mitrale conduisent à une hypertrophie de l'atrium gauche, au remodelage compensatoire du ventricule gauche et à une insuffisance cardiaque. Environ 30 % des chiens atteints d'une MVDM présentent également une insuffisance de la valve atrio-ventriculaire droite (tricuspide).²⁷

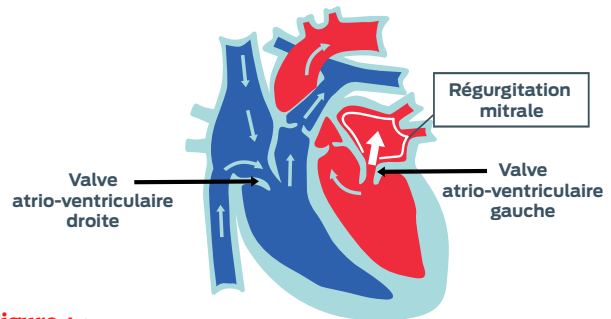


Figure 4 :

Dans la MVDM, la valve atrio-ventriculaire gauche s'épaissit progressivement et devient moins étanche lorsqu'il s'agit de maintenir le flux unidirectionnel du sang de l'atrium gauche vers le ventricule gauche. Cette régurgitation mitrale conduit au remodelage du cœur et, éventuellement, au risque de l'insuffisance cardiaque.

La transformation des cellules spécifiques dans la matrice extracellulaire de la valvule constitue une étape clé dans le développement de la MVDM. Des études montrent que les cellules interstitielles valvulaires (CIV) se modifient en myofibroblastes actifs, perturbant ainsi la structure flexible (et la fonctionnalité) de la valvule.²⁸ Le mécanisme de ces

changements n'est pas encore connu, mais la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5HT) semble avoir un rôle important dans cette pathologie. Une meilleure compréhension de la façon dont la sérotonine déclenche l'activation des CIV pourra, à l'avenir, conduire à une meilleure prise en charge de la valvulopathie.^{29,30}

La liste des termes synonymes de la MVDM reflète l'ensemble des changements qui se produisent dans cette maladie.^{2,27}

- Valvulopathie mitrale (VM)
- Maladie valvulaire dégénérative mitrale (MVDM)
- Insuffisance mitrale chronique (IMC)
- Maladie de la valve atrio-ventriculaire (MVAV)
- Valvulopathie chronique (VC)
- Insuffisance valvulaire atrio-ventriculaire (IVAV)
- Endocardiose
- Endocardite valvulaire chronique
- Fibrose valvulaire
- Dégénérescence myxoïde (ou myxomateuse)

Le diagnostic de la MVDM subclinique est posé à partir de l'auscultation et des commémoratifs. Chez la plupart des chiens, la cardiopathie est découverte lorsqu'un souffle systolique apexien gauche est détecté au cours d'un examen de routine.^{1,31} Il est recommandé, en plus d'un examen échocardiographique, d'effectuer une radiographie thoracique afin d'établir des clichés de référence et de pouvoir évaluer les conséquences hémodynamiques potentielles de la cardiopathie.

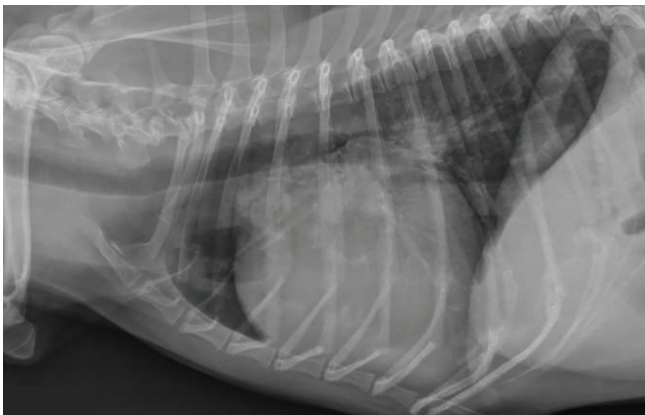


Figure 5 : Radiographie latérale droite du thorax d'un chien atteint d'une MVDM de stade B2 de l'ACVIM. Image reproduite avec l'aimable autorisation de : Rebecca Stepien, DVM, MS, DACVIM (Cardiologie) Université du Wisconsin, États-Unis

Bien que des études récentes montrent que les radiographies peuvent confirmer un diagnostic de MVDM³², l'échocardiogramme est toujours considéré comme l'examen de la référence pour l'évaluation de la structure et de la fonction cardiaques.

Selon le consensus de l'American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM), les chiens atteints de MVDM sont classés dans l'un des quatre stades en fonction des résultats cliniques et de l'évaluation échocardiographique. Cette classification a été développée et mise à jour en 2019 par un groupe de cardiologues vétérinaires afin d'associer la sévérité des modifications morphologiques du cœur et des signes cliniques aux traitements appropriés pour chaque stade.^{1,24}

CLASSIFICATION ACVIM de la maladie valvulaire dégénérative mitrale (MVDM) - consensus 2019

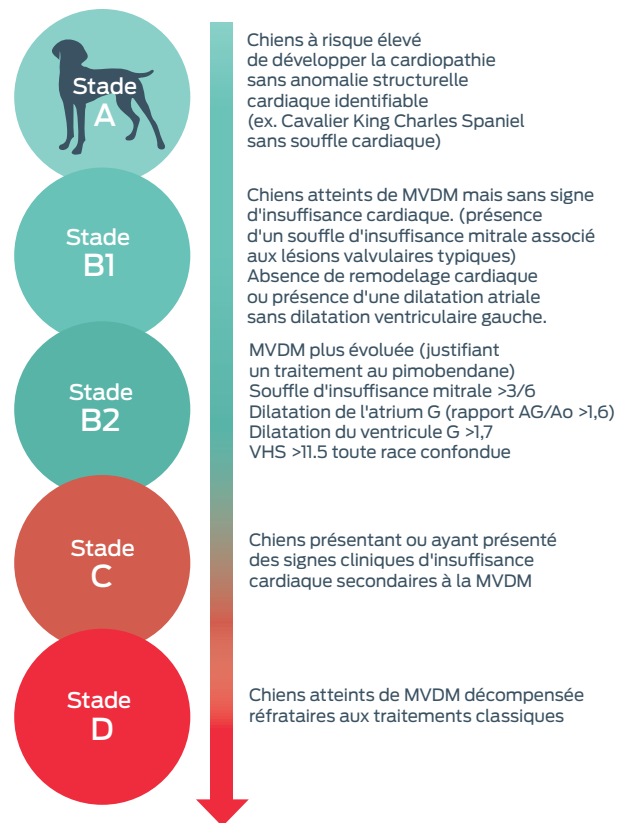


Figure 6 : Le nouveau consensus ACVIM en 2019 a modifié la classification proposée en 2009. Le stade B1 et B2 ont été redéfinis, Le stade B2 étant à présent réservé uniquement aux seuls chiens non insuffisants cardiaques pour lesquels est constatée une dilatation à la fois atriale et ventriculaire gauche.

Comparés aux chiens atteints d'une MVDM à un stade précoce, ceux présentant des signes d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ont une durée de survie beaucoup plus courte.³²⁻³⁷

L'insuffisance cardiaque est la troisième cause de décès chez le chien.³⁸

Une fois que les chiens présentent une insuffisance cardiaque clinique, le but du praticien est de contrôler les signes cliniques, de retarder la progression de la maladie et de maintenir la qualité de vie. La plupart des chiens reçoit un traitement médical associant des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), des inhibiteurs des récepteurs de l'aldostérone et/ou des inotropes positifs.^{1,24,39}

Les recommandations de prise en charge alimentaire pour les chiens atteints de MVDM ciblent actuellement les stades ultérieurs de la maladie, après la défaillance cardiaque, et sont axées sur le contrôle des signes cliniques.

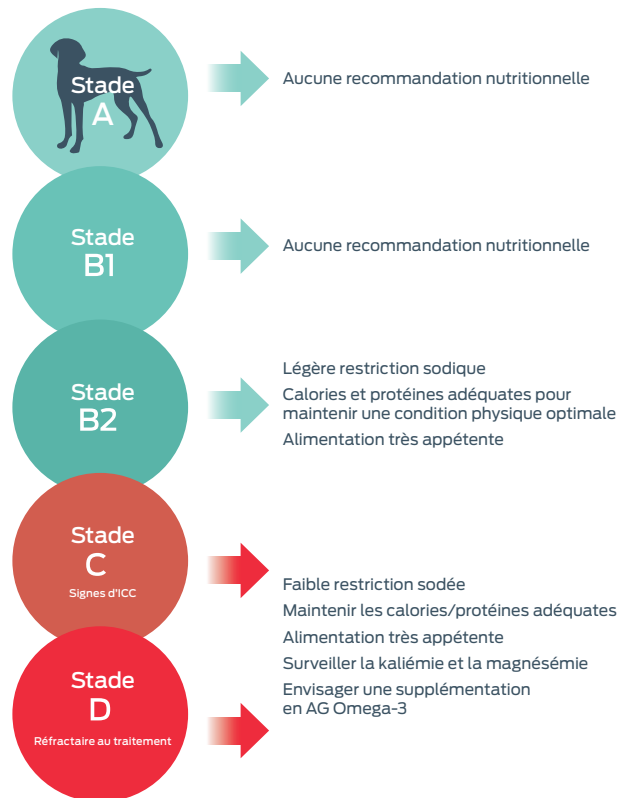


Figure 7 : Ce diagramme met en évidence les recommandations actuelles de l'ACVIM pour le contrôle nutritionnel des chiens atteints de MVDM.¹

Ces recommandations sont les suivantes :

- maintenir les apports protéiques et caloriques pour maintenir une condition corporelle optimale et prévenir la cachexie;
- surveiller la kaliémie et la magnésémie;
- restreindre modérément l'ingestion de sodium pour atténuer l'accumulation de liquide (stades C et D).

Bien que des études menées chez l'homme aient établi un lien entre une forte ingestion de sel et une pression artérielle élevée et, en conséquence, des effets négatifs sur la santé cardiaque, aucune étude n'a montré de lien de causalité entre sodium alimentaire et cardiopathie dans l'espèce canine. Une restriction sodique excessive doit être évitée, car elle stimule l'activation de l'aldostérone, ce qui peut avoir des effets indésirables.⁴⁰ Une restriction modérée du sodium peut toutefois aider à contrôler les symptômes de surcharge hydrique en cas d'insuffisance cardiaque. (La réduction du débit cardiaque en cas d'insuffisance cardiaque stimule le système rénine-angiotensine et entraîne une augmentation de la rétention de liquides.)⁴¹⁻⁴⁴

L'appétence de l'alimentation est également un facteur nutritionnel important. La cachexie cardiaque est fréquente chez les chiens atteints d'ICC et est associée à une durée de survie nettement plus courte.⁴⁵⁻⁴⁷ Les acides gras oméga-3 sont également recommandés pour permettre de diminuer l'inflammation, qui peut être importante en cas de cachexie.^{45,48-51}

Toutes ces recommandations visent à réduire la charge de travail du cœur défaillant et à contrôler les signes cliniques.

Progression de la MVDM

La vitesse de progression d'un stade de la valvulopathie à l'autre est variable et difficile à prévoir. Cependant, le pronostic est plus favorable pour les chiens aux stades précoces de la valvulopathie, sans signes d'insuffisance cardiaque congestive (ICC).^{1,34,52}

De nombreuses études proposent des biomarqueurs potentiels qui pourraient aider à prédire la progression de la MVDM. L'identification de facteurs pronostiques,

qui pourraient être facilement obtenus par analyse sanguine, aiderait les vétérinaires dans la prise en charge de chiens atteints d'une MVDM et contribuer à informer les propriétaires de chiens de l'issue probable pour leur animal de compagnie.⁵³

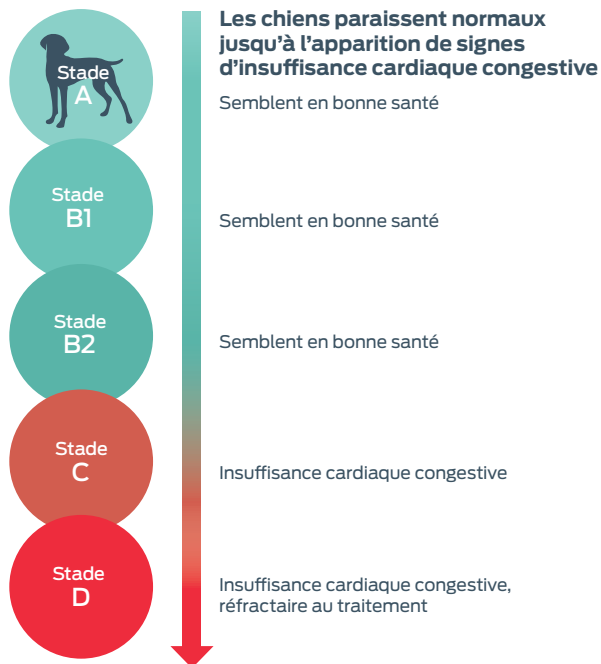


Figure 8 : D'après le schéma de classification de l'ACVIM pour les chiens atteints de MVDM, ces derniers ne présentent aucun signe clinique jusqu'à ce qu'ils éprouvent une insuffisance cardiaque congestive.

Deux biomarqueurs ont démontré un certain intérêt chez les chiens atteints d'une MVDM : Le fragment (N-terminal) du propeptide natriurétique de type b (NT-proBNP) et la troponine I cardiaque (cTnI).

Le NT-proBNP, un fragment du BNP (peptide natriurétique), est un marqueur de contrainte de la paroi du myocarde secondaire à une surcharge de volume ou de pression. Il a été démontré que ce peptide natriurétique contribue à différencier l'ICC des principales maladies respiratoires.⁵⁴⁻⁵⁷ Des études indiquent que le NT-proBNP peut également avoir une valeur pronostique au stade précoce de la MVDM.^{53,58,59}

Les troponines cardiaques sont libérées dans le sang après une lésion des cellules du myocarde. Ce sont des marqueurs sensibles et spécifiques de lésion cardiaque d'une cause sous-jacente. Des études démontrent que les concentrations plasmatiques de cTnI sont anormalement élevées chez les chiens atteints de MVDM modérée et sévère

et que la concentration de cTnI est négativement associée au pronostic. Toutefois, ce marqueur est le plus souvent associé à une cause quelconque de décès et non à des causes cardiaques spécifiques.^{53,60-64}

De nombreux facteurs sont associés à la progression de la MVDM, notamment : l'âge, le sexe, l'intensité du souffle cardiaque, le degré de prolapsus valvulaire, la gravité des lésions valvulaires, le degré de régurgitation de la valve atrio-ventriculaire gauche, le degré d'hypertrophie de l'atrium gauche, la gravité de l'hypertrophie excentrique et la rupture des cordes tendineuses.^{3,21,25,34,57,65}

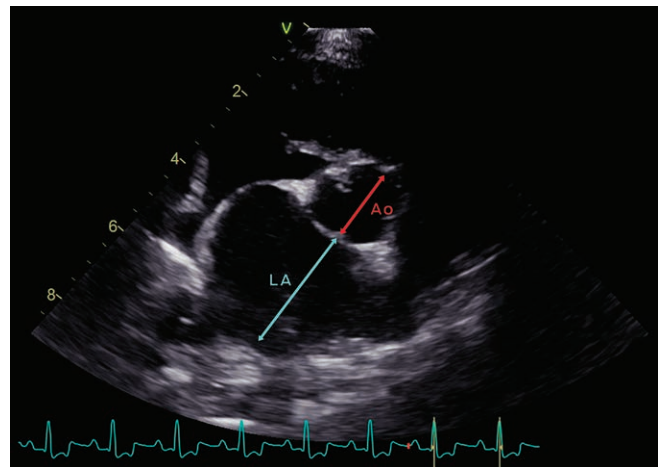


Figure 9 : Mesure échocardiographique du diamètre de l'atrium gauche (AG) et de la racine aortique (Ao) Image reproduite avec l'aimable autorisation de : Rebecca Stepien, DVM, MS, ACVIM (Cardiologie) Université du Wisconsin, États-Unis

Parmi ces facteurs, le degré de dilatation de l'atrium gauche (AG) semble être l'indicateur le plus cohérent de la progression.^{39,66,67}

La dilatation de l'AG est évaluée en mesurant le rapport entre le diamètre de l'atrium gauche et le diamètre de la racine aortique (AG/Ao) (sur la coupe petit axe transaortique -voie parasternale droite) en protodiastole par échocardiographie.

Avec la progression de la maladie, la longévité et la qualité de vie du chien diminuent. Le but est donc de ralentir ou d'empêcher la progression de la MVDM.

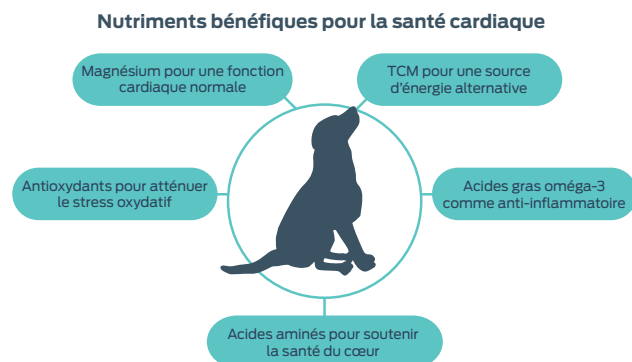
Les propriétaires de chiens souffrant d'une insuffisance cardiaque accordent plus d'importance à la qualité de vie de leur animal qu'à la longévité de ce dernier.⁶⁸

ÉTUDES NUTRITIONNELLES NOVATRICES CHEZ LES CHIENS ATTEINTS DE MVDM À UN STADE PRÉCOCE

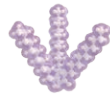
Bien que des études aient démontré les bienfaits de nombreux nutriments pour la santé du cœur, la nutrition est souvent négligée dans le traitement des cardiopathies. En cherchant à ralentir la progression de la maladie chez les chiens atteints de MVDM à un stade précoce (avant qu'ils ne présentent de signes d'ICC), les scientifiques de Purina ont mis au point une combinaison de nutriments cardioprotecteurs qui pourraient aider à s'adapter aux changements métaboliques clés qu'ils avaient précédemment identifiés chez les chiens atteints de MVDM.

Identification des nutriments spécifiques cardioprotecteurs

En se fondant sur les résultats de précédentes recherches dites «omiques», les scientifiques de Purina ont formulé **une combinaison de nutriments cardioprotecteurs (CNCP) comprenant des triglycérides à chaîne moyenne (TCM) comme source d'énergie alternative, des acides gras oméga-3 pour aider à réduire l'inflammation, de la vitamine E et d'autres antioxydants, ainsi que des acides aminés et des minéraux clés à la santé et à la fonction cardiaques.**



Les acides gras à longue chaîne sont le substrat principal utilisé par les mitochondries cardiaques saines pour produire de l'énergie. Dans les cas de cardiopathies, le métabolisme énergétique devient moins efficace, notamment en ce qui concerne les acides gras à longue chaîne.^{9,10,69}



Les TCM sont facilement hydrolysés en acides gras à chaîne moyenne (AGCM), apportant ainsi un substrat plus aisément disponible pour approvisionner les cellules en énergie.

Avec une chaîne de carbone plus courte, les AGCM fournissent une source d'énergie plus facilement disponible parce qu'ils n'ont pas besoin de transporteurs membranaires spécifiques pour entrer dans les cellules puis dans la matrice mitochondriale, où se produit la beta-oxydation des acides gras.^{70,71} En revanche, les acides gras à longue chaîne ont besoin de navettes de carnitine pour être transportés dans les mitochondries.⁷²

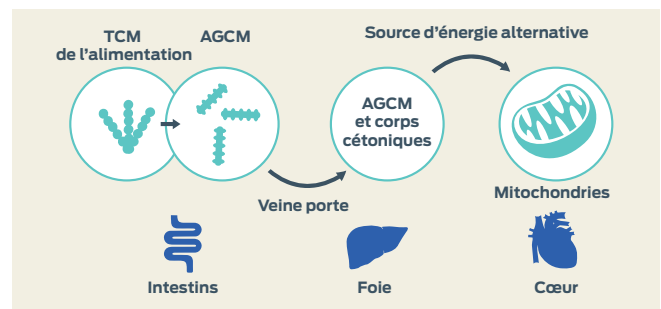


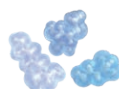
Figure 10 :

Les triglycérides à chaîne moyenne (TCM) de l'alimentation peuvent constituer une source d'énergie alternative pour les mitochondries cardiaques. Les TCM sont métabolisés en AGCM, qui n'ont pas besoin de transporteurs spécifiques pour entrer dans les mitochondries pour la production d'ATP.

Des études démontrent également que les TCM réduisent les dérivés réactifs de l'oxygène mitochondriaux et cytoplasmiques et peuvent avoir un impact favorable sur la progression de la cardiopathie.^{70,73,74}



Les acides gras **oméga-3 à longue chaîne, en particulier l'acide eicosapentaénoïque (EPA), sont connus pour avoir de nombreux bienfaits pour le cœur.** Des études indiquent que les acides gras oméga-3 de l'huile de poisson contribuent à diminuer les médiateurs inflammatoires et le stress oxydatif, à stabiliser les arythmies cardiaques chez les chiens ainsi qu'à diminuer la pression artérielle et réduire le remodelage cardiaque.^{49, 75-80}

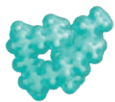


La taurine est l'acide aminé le plus abondant dans le tissu cardiaque. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un nutriment essentiel pour les chiens, il a été démontré que la taurine joue un rôle essentiel

dans le maintien de la contractilité et de l'homéostasie du myocarde.⁸¹⁻⁸³ Les recherches ont également établi un lien entre les carences de ce nutriment et le développement de cardiopathies.⁸¹

De faibles taux de taurine ont été associés à une diminution de la sensibilité du muscle cardiaque au calcium et à la perte de myofibrilles.⁸³⁻⁸⁵ Bien que le mécanisme exact de la cardiomyopathie dilatée due à une carence en taurine ne soit toujours pas connu, des cas de cardiopathie s'améliorant avec un apport de taurine ont été rapportés chez des races comme le cocker américain, le golden retriever, le doberman et le Terre-Neuve.⁸¹

La lysine et la méthionine sont des acides aminés essentiels, précurseurs de la carnitine, un peptide navette transportant les acides gras longs dans les mitochondries.^{86, 87}



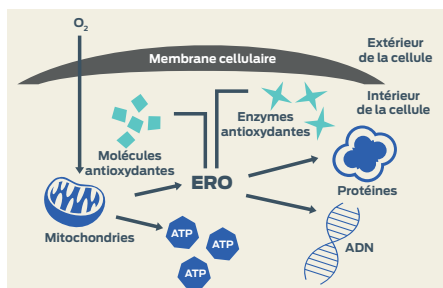
La vitamine E est un antioxydant dont l'efficacité est bien connue. De plus, elle possède des propriétés anti-inflammatoires et peut également influencer l'expression génique de sorte à aider à prévenir les cardiopathies.^{86,88,89}

En tant qu'antioxydant, la vitamine E capture radicaux libres en empêchant leur formation ou en les supprimant avant qu'ils ne puissent causer de dégradation.

Alors que les radicaux libres sont une conséquence du métabolisme cellulaire normal, si ces espèces réactives de l'oxygène ne sont pas correctement éliminées, un stress oxydatif se produit. L'augmentation du stress oxydatif entraîne une dégradation des membranes cellulaires et mitochondriales, et de l'ADN ainsi qu'une dénaturation des protéines.

Des études démontrent que les antioxydants peuvent être encore plus importants dans les cas de cardiopathie parce

Figure 11 : Les antioxydants peuvent réduire l'impact des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et prévenir la dégradation des protéines cellulaires, des membranes cellulaires ou de l'ADN.



que les taux de ERO augmentent dans des conditions de dysfonctionnement mitochondrial, une caractéristique clé de l'insuffisance cardiaque.⁹⁰⁻⁹³

Une étude récente a montré que l'activité du superoxyde dismutase, un piègeur de radicaux libres bien connu, diminuait progressivement chez les chiens à un stade avancé de la maladie de la valvulopathie mitrale.⁹⁴



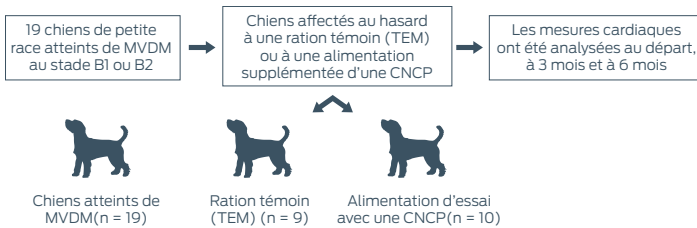
Le magnésium est un minéral dont ses multiples rôles dans le maintien d'une bonne fonction cardiaque ont été prouvés. Dans

les cellules cardiaques, il est présent dans le cytosol sous forme de Mg-ATP pour délivrer cette énergie moléculaire à l'extérieur des mitochondries. Parmi ses fonctions, le magnésium possède un effet antiarythmique et agit comme un antioxydant. Chez l'homme, des niveaux insuffisants de magnésium sont en corrélation avec la défaillance cardiaque et un risque plus important de troubles cardiovasculaires.⁹⁵⁻⁹⁸ Chez le chien souffrant de MVDM, il est conseillé de surveiller la magnésémie afin de combattre une hypomagnésémie potentielle.¹

Une étude nutritionnelle démontre qu'une combinaison de nutriments cardioprotecteurs (CNCP) ralentit la progression chez les chiens atteints de MVDM à un stade précoce

Une étude d'intervention alimentaire de six mois, contrôlée par placebo, a démontré l'efficacité d'une combinaison de nutriments cardioprotecteurs dans le ralentissement de la progression de la cardiopathie et l'amélioration de la fonction cardiaque chez les chiens atteints de MVDM à un stade précoce (B1 ou B2).⁹⁹

Cet essai d'alimentation randomisé en aveugle comprenait 19 chiens atteints d'une valvulopathie mitrale de stade B1 ou B2. Les chiens ont été répartis en deux groupes randomisés selon leur âge, leur sexe, leur race, leur poids et leur classification de souffle cardiaque, puis ont reçu une alimentation complète et équilibrée, soit une alimentation témoin (TEM), soit une alimentation supplémentée d'une CNCP. Tous les chiens prenant un traitement médicamenteux avant leur intégration ont continué à recevoir les mêmes médicaments tout au long de l'étude.



Tous les chiens ont été évalués par échocardiographie à trois moments : au départ, à trois mois et à six mois.

Bien que la MVDM soit une cardiopathie à évolution variable, les résultats de l'étude ont démontré, aux termes de six mois, que la progression de la maladie chez les chiens atteints de MVDM avait ralenti chez ceux ayant reçu la supplémentation d'une CNCP.

Résultats de l'étude nutritionnelle

Progression de la MVDM du stade B1 au stade B2 de la classification ACVIM

Au cours de l'étude de 6 mois, aucun des chiens ayant reçu la NCP n'a montré de progression de la valvulopathie. Toutefois, plus d'un tiers des chiens recevant la ration témoin sont passés du stade B1 au stade B2.

Ces résultats ont été significatifs sur le plan statistique, $P < 0,001$.

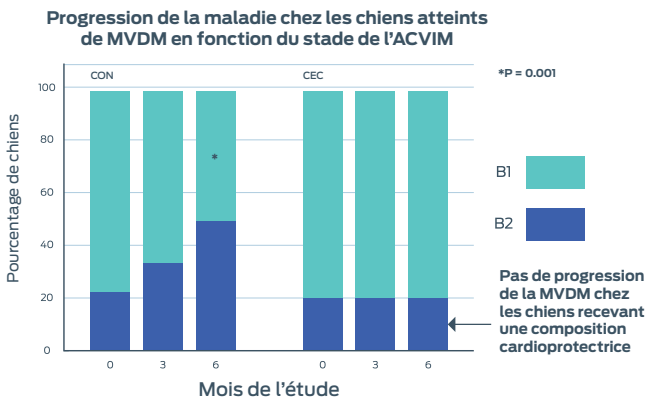


Figure 12 :

Au cours de l'étude d'intervention alimentaire de 6 mois, plus d'un tiers des chiens témoins sont passés du stade B1 au stade B2 de l'ACVIM. La maladie n'a progressé chez aucun chien ayant reçu la CNCP. (* $P < 0,001$)

Taille de l'atrium gauche

L'indicateur indépendant le plus fiable de la progression de la MVDM est la dilatation de l'atrium gauche, mesurée en calculant le rapport entre le diamètre de l'atrium gauche et celui de la racine aortique (AG/Ao) par échocardiographie.^{66,100}

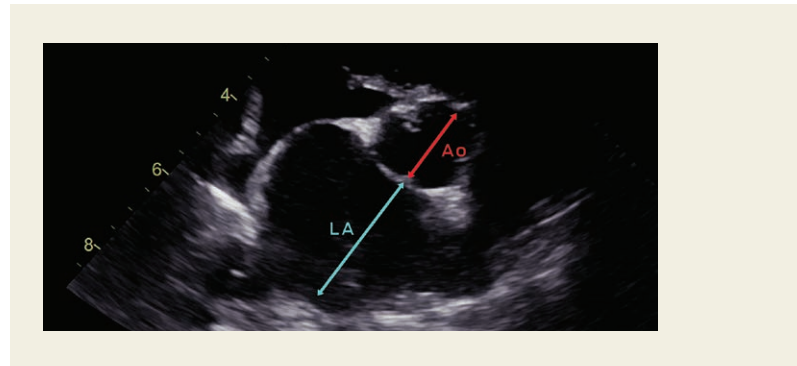


Figure 13 :

Mesure échocardiographique de l'atrium gauche (AG) et de la racine aortique (Ao) chez un chien au stade B2 de la MVDM. Image reproduite avec l'aimable autorisation de : Rebecca Stepien, DVM, MS, ACVIM (Cardiologie) Université du Wisconsin, États-Unis

Les résultats de l'étude ont montré que les chiens alimentés avec l'alimentation témoin présentaient une aggravation de la valvulopathie avec une dilatation significative de l'atrium gauche avec une augmentation moyenne de 10 % du diamètre de l'AG et du rapport AG/Ao.

En revanche, la taille de l'atrium gauche chez les chiens alimentés avec la combinaison de nutriments cardioprotecteurs présentait une diminution moyenne d'environ 3 %. Ces résultats ont été significatifs, $P < 0,05$.

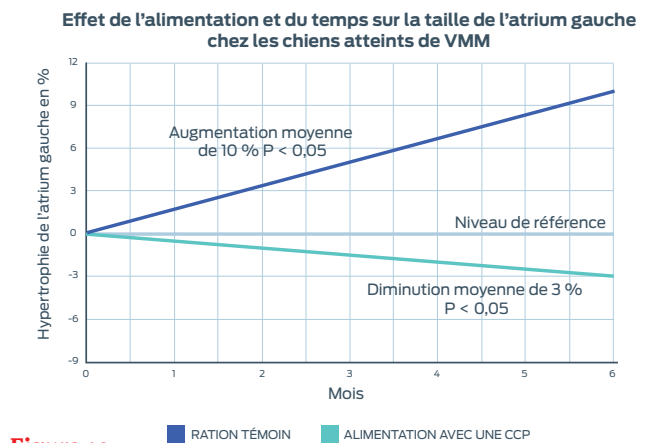


Figure 14 :

Graphique indiquant l'évolution de la taille de l'atrium pour les chiens du groupe témoin par rapport aux chiens ayant reçu une combinaison de nutriments cardioprotecteurs pendant l'étude d'intervention alimentaire de 6 mois.

Ces changements significatifs de la taille de l'atrium gauche ont commencé dès le 3^e mois après le début de l'étude alimentaire.

Régurgitation mitrale

La gravité de la régurgitation mitrale (RM), basée sur l'examen échocardiographique, est également un indicateur clé de la progression de la valvulopathie.

Dans cette étude, 30 % des chiens ayant reçu une combinaison de nutriments cardioprotecteurs présentaient une RM moins grave et seulement 10 % se sont aggravés. Cependant, les chiens du groupe témoin n'ont montré aucune amélioration et 25 % ont empiré.

Ces résultats ont été significatifs : P = 0,041

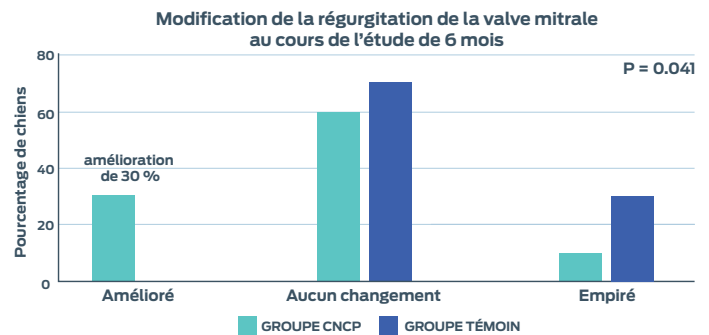


Figure 15 :

Ce graphique illustre l'évolution de la gravité de la régurgitation mitrale pour les chiens du groupe témoin et du groupe CNCP pendant l'étude d'intervention alimentaire de 6 mois.

Grâce à la science métabolomique, il est possible d'associer les bienfaits cliniques des nutriments cardioprotecteurs aux adaptations cellulaires

Les scientifiques de Purina ont analysé les métabolites sériques des chiens ayant participé à l'étude alimentaire.¹⁰¹

Parmi plus de 100 métabolites différents, les résultats ont démontré que les bienfaits cliniques observés au cours de l'étude nutritionnelle étaient également associés à des changements métaboliques positifs :

- utilisation améliorée des acides gras et de leur oxydation
- réduction des marqueurs de l'inflammation
- réduction du stress oxydatif

| Changements significatifs des métabolites dans le groupe de la CNCP | Impact sur la santé du cœur |
|--|--|
| ↑ de 2,7 fois du taux d'alpha-aminobutyrate | Module l'équilibre du glutathion ; le glutathion protège contre le stress oxydatif, en particulier dans les cardiomyocytes. |
| ↑ de 2 fois du taux d'arginine et de citrulline | Ces acides aminés sont des précurseurs de la biosynthèse de l'oxyde nitrique. L'oxyde nitrique agit principalement contre le stress oxydatif et contribue à optimiser la fonction de la pompe cardiaque. |
| ↑ de 3 fois du taux de caprate | Il s'agit d'un acide gras à chaîne moyenne (AGCM) à 10 atomes de carbone. Les AGCM entrent directement dans les mitochondries. Ils n'ont pas besoin de transporteurs spéciaux ni de voies qui utilisent la carnitine. |
| ↑ de 2,5 fois du taux de désoxycarnitine | Un acide aminé qui est le précurseur immédiat de la biosynthèse de la carnitine. La carnitine est une navette qui assure l'entrée des acides gras dans la matrice mitochondriale pour la production de l'énergie. |
| ↑ des céramides et des sphingomyélines avec des acides gras à très longue chaîne | Les recherches chez l'homme ont démontré une diminution du risque de défaillance cardiaque lorsque les céramides et les sphingomyélines étaient augmentés avec les AGTLC. |
| ↓ du margarate et du palmitate de méthyle | Le taux de ces AG a été corrélée à l'augmentation du diamètre de l'atrium gauche, une des mesures clé de la progression de la MVDM. Les chiens présentant des taux de margarate et de palmitate de méthyle plus faibles ont montré une dilatation moins importante du diamètre de l'atrium gauche, donc une progression moins importante de la MVDM. |
| ↓ diminution plus importante des rapports entre les acides gras oméga-6 et oméga-3 | L'inflammation joue un rôle important dans les maladies cardiovasculaires. Les AG oméga-3, comme l'acide eicosapentaénoïque, ont des effets anti-inflammatoires/antiagrégants clés, tandis que les AG oméga-6, comme l'acide arachidonique, sont généralement pro-inflammatoires. |
| ↓ des acylcarnitines : oléoylcarnitine, adipoylcarnitine et margaroylcarnitine | Indique une accélération de l'oxydation des acides gras par les mitochondries cardiaques. |

Cette séquence d'études démontre que l'intervention alimentaire avec une combinaison de nutriments spécifiques formulés pour traiter les changements métaboliques clés identifiés chez les chiens atteints de MVDM a pu améliorer les mesures cardiaques clé ainsi que ralentir la progression de la cardiopathie subclinique. Il est important de remarquer que les effets combinés de ces nutriments ont atteint l'efficacité documentée.

Une nutrition équilibrée a toujours joué un rôle fondamental dans le maintien de la santé du cœur. Actuellement, une nouvelle approche nutritionnelle offre des bienfaits cliniques pour les chiens atteints d'une MVDM à un stade précoce. Des études démontrent que les effets synergiques d'une combinaison unique de nutriments peuvent contribuer à améliorer la fonction cardiaque et à ralentir la progression chez les chiens atteints d'une valvulopathie mitrale dégénérative à un stade précoce.

RÉFÉRENCES

1. Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1127-1140.
2. Borgarelli, M., & Buchanan, J. W. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 93-101.
3. Boswood, A., Gordon, S. G., Häggström, J., Wess, G., Stepien, R. L., Oyama, M. A., ... Watson, P. (2018). Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with early stage myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or placebo: the EPIC Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 72-85.
4. Reynolds, C. A., Brown, D. C., Rush, J. E., Fox, P. R., Nguyenba, T. P., Lehmkuhl, L. B., Gordon, S. G., Kellihan, H. B., Stepien, R. L., Lefbom, B. K., Meier, C. K., & Oyama, M. A. (2012). Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study. *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 193-202.
5. Haskins, S., Pascoe, P. J., Ilkiw, J. E., Fudge, J., Hopper, K., & Aldrich, J. (2005). Reference cardiopulmonary values in normal dogs. *Comparative Medicine*, 55(2), 156-161.
6. Lopaschuk, G. (2017). Metabolic Modulators in Heart Disease: Past, Present, and Future. *Canadian Journal of Cardiology*, 33, 838-849.
7. Fernández-Vizcarra, E., Enríquez, J. A., Pérez-Martos, A., Montoya, J., & Fernández-Silva, P. (2011). Tissue-specific differences in mitochondrial activity and biogenesis. *Mitochondrion*, 11(1), 207-213.
8. Veltri, K. L., Espiritu, M., & Singh, G. (1990). Distinct genomic copy number in mitochondria of different mammalian organs. *Journal of Cell Physiology*, 143(1), 160-164.
9. Doenst, T., Nguyen, T. D., & Abel, E. D. (2013). Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circulation Research*, 113(6), 709-724.
10. Neubauer, S. (2007). The failing heart—an engine out of fuel. *The New England Journal of Medicine*, 356(11), 1140-1151.
11. Taegtmeier, H. (2004). Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation*, 110(8), 894-896.
12. Stanley, W. C., Recchia, F. A., & Lopaschuk, G. D. (2005). Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiological Reviews*, 85, 1093-1129.
13. Kiyuna, L. A., Albuquerque, R., Chen, C. H., Mochly-Rosen, D., & Ferreira, J. (2018). Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radical Biology & Medicine*, 129, 155-168.
14. Martín-Fernández, B., & Gredilla, R. (2016). Mitochondria and oxidative stress in heart aging. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 38(4), 225-238.
15. Pashkow, F. J. (2011). Oxidative Stress and Inflammation in Heart Disease: Do Antioxidants Have a Role in Treatment and/or Prevention? *International Journal of Inflammation*, 2011, 514623.
16. Janus, I., Kandefer-Gola, M., Ciaputa, R., Noszczyk-Nowak, A., Paslawska, U., Tursi, M., & Nowak, M. (2017). Cardiomyocyte marker expression in dogs with left atrial enlargement due to dilated cardiomyopathy or myxomatous mitral valve disease. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 55(2), 52-61.
17. Jiang, L., Wang, J., Li, R., Fang, Z. M., Zhu, X. H., Yi, X., Lan, H., Wei, X., & Jiang, D. S. (2019). Disturbed energy and amino acid metabolism with their diagnostic potential in mitral valve disease revealed by untargeted plasma metabolic profiling. *Metabolomics*, 15(4), 57.
18. Li, Q., Freeman, L. M., Rush, J. E., Huggins, G. S., Kennedy, A. D., Labuda, J. A., Laflamme, D. P., & Hannah, S. S. (2015). Veterinary Medicine and Multi-Omics Research for Future Nutrition Targets: Metabolomics and Transcriptomics of the Common Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs. *OMICS*, 19(8), 461-470.
19. Lanfear, D. E., Gibbs, J. J., Li, J., She, R., Petucci, C., Culver, J. A., ... Gardell, S. J. (2017). Targeted Metabolomic Profiling of Plasma and Survival in Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology, Heart failure*, 5(11), 823-832.
20. Oyama, M. A., & Chittur, S. V. (2006). Genomic expression patterns of mitral valve tissues from dogs with degenerative mitral valve disease. *American Journal of Veterinary Research*, 67(8), 1307-1318.
21. Buchanan, J. W. (1977). Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Advances in Veterinary Science*, 21, 57-106.
22. Detweiler, D. K., & Patterson, D. F. (1965). The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Annals of the New York Academies of Science*, 127, 481-516.
23. Häggström, J., Kwart, C., & Pedersen, H. D. (2005). Acquired valvular disease. In: Ettinger, S. J., Feldman, E. C., eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6th ed. St Louis: Elsevier: 1022-1039.
24. Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Häggström, J., ... Stepien R. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1142-1150.
25. Häggström, J., Hansson, K., Kwart, C., & Swenson, L. (1992). Chronic valvular disease in the cavalier King Charles spaniel in Sweden. *Veterinary Record*, 131(24), 549-553.
26. Parker, H. G., & Kilroy-Glynn, P. (2012). Myxomatous mitral valve disease in dogs: does size matter? *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 19-29.
27. Fox, P. R. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of veterinary cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 103-126.
28. Oyama, M. A., Elliott, C., Loughran, K. A., Kossar, A. P., Castillero, E., Levy, R. J., & Ferrari, G. (2020). Comparative pathology of human and canine myxomatous mitral valve degeneration: 5HT and TGF- β mechanisms. *Cardiovascular Pathology*, 46, 107196.
29. Ayme-Dietrich, E., Lawson, R., Da-Silva, S., Mazzucotelli, J. P., & Monassier, L. (2019). Serotonin contribution to cardiac valve degeneration: new insights for novel therapies? *Pharmacological Research*, 140, 33-42.
30. Driesbaugh, K. H., Branchetti, E., Grau, J. B., Keeney, S. J., Glass, K., Oyama, M. A., Rioux, N., Ayoub, S., ... Ferrari, G. (2018). Serotonin receptor 2B signaling with interstitial cell activation and leaflet remodeling in degenerative mitral regurgitation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 115, 94-103.
31. Côté, E., Edwards, N. J., Ettinger, S. J., Fuentes, V. L., MacDonald, K. A., Scansen, B. A., Sisson, D. D., & Abbott, J. A. (2015). Management of incidentally detected heart murmurs in dogs and cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(4), 245-261.

32. Stepien, R. L., Rak, M. B., & Blume, L. M. (2020). Use of radiographic measurements to diagnose stage B2 early stage myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 256(10), 1129-1136.
33. Beaumier, A., Rush, J. E., Yang, V. K., & Freeman, L. M. (2018). Clinical findings and survival time in dogs with advanced heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 944-950.
34. Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Poggi, M., ... Tarducci, A. (2008). Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 120-128.
35. BENCH study group. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled, long-term clinical trial. (1999). *Journal of Veterinary Cardiology*, 1, 7-18.
36. Ettinger, S. J., Benitz, A. M., Ericsson, G. F., Cifelli, S., Jernigan, A. D., Longhofer, S. L., Trimboli, W., & Hanson, P. D. (1998). Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(11), 1573-1577.
37. Häggström, J., Boswood, A., O'Grady, M., Jöns, O., Smith, S., Swift, S., ... DiFrancia, R. (2008). Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1124-1135.
38. Lewis, T. W., Wiles, B. M., Llewellyn-Zaidi, A. M., Evans, K. M. & O'Neill, D. G. (2018). Longevity and mortality in Kennel Club registered dog breeds in the UK in 2014. *Canine Genetics and Epidemiology*, 5, 10.
39. Gordon, S. G., Saunders, A. B., & Wesselowski, S. R. (2017). Asymptomatic Canine Degenerative Valve Disease: Current and Future Therapies. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 47(5), 955-975.
40. Miller, W. L., Borgeson, D. D., Grantham, J. A., Luchner, A., Redfield, M. M., & Burnett, J. C., Jr (2015). Dietary sodium modulation of aldosterone activation and renal function during the progression of experimental heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 17(2), 144-150.
41. DiNicolantonio, J. J., Chatterjee, S., & O'Keefe, J. H. (2016). Dietary Salt Restriction in Heart Failure: Where Is the Evidence? *Progress in Cardiovascular Diseases*, 58(4), 401-406.
42. Kong, Y. W., Baqar, S., Jerums, G., & Ekinci, E. I. (2016). Sodium and Its Role in Cardiovascular Disease - The Debate Continues. *Frontiers in Endocrinology*, 7, 164.
43. Pedersen, H. D. (1996). Effects of mild mitral valve insufficiency, sodium intake, and place of blood sampling on the renin-angiotensin system in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 37(1), 109-118.
44. Rush, J. E., Freeman, L. M., Brown, D. J., Brewer, B. P., Ross, J. N., Jr, & Markwell, P. J. (2000). Clinical, echocardiographic, and neurohormonal effects of a sodium-restricted diet in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(5), 513-520.
45. Freeman, L. M. (2009). The pathophysiology of cardiac cachexia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 3, 276-281.
46. Freeman, L. M. (2012). Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 3-17.
47. Ineson, D. L., Freeman, L. M., & Rush, J. E. (2019). Clinical and laboratory findings and survival time associated with cardiac cachexia in dogs with congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(5), 1902-1908.
48. Dupont, J., Dedeys, L., Dalle, S., Koppo, K., & Gielen, E. (2019). The role of omega-3 in the prevention and treatment of sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*, 31(6), 825-836.
49. Freeman, L. M., Rush, J. E., Kehayias, J. J., Ross, J. N. Jr, Meydani, S. N., Brown, D. J., ... Roubenoff, R. (1998). Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(6), 440-448.
50. Gorjao, R., Dos Santos, C., Serdan, T., Diniz, V., Alba-Loureiro, T. C., Cury-Boaventura, M. F., Hatanaka, E., Levada-Pires, A. C., Sato, F. T., Pithon-Curi, T. C., Fernandes, L. C., Curi, R., & Hirabara, S. M. (2019). New insights on the regulation of cancer cachexia by N-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacology & Therapeutics*, 196, 117-134.
51. Robinson, S. M., Reginster, J. Y., Rizzoli, R., Shaw, S. C., Kanis, J. A., Bautmans, I., ... Cooper, C., & ESCEO working group (2018). Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(4), 1121-1132.
52. Moonarmart, W., Boswood, A., Luis Fuentes, V., Brodbelt, D., Souttar, K., & Elliott, J. (2010). N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *The Journal of Small Animal Practice*, 51(2), 84-96.
53. Mattin, M. J., Brodbelt, D. C., Church, D. B., & Boswood, A. (2019). Factors associated with disease progression in dogs with presumed early stage degenerative mitral valve disease attending primary care veterinary practices in the United Kingdom. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 445-454.
54. Boswood, A., Dukes-McEwan, J., Loureiro, J., James, R. A., Martin, M., Stafford-Johnson, M., Smith, P., Little, C., & Attree, S. (2008). The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *The Journal of Small Animal Practice*, 49(1), 26-32.
55. Fine, D. M., DeClue, A. E., & Reiner, C. R. (2008). Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(11), 1674-1679.
56. Oyama, M. A., Fox, P. R., Rush, J. E., Rozanski, E. A., & Lesser, M. (2008). Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(10), 1496-1503.
57. Tarnow, I., Olsen, L. H., Kvarn, C., Hoglund, K., Moesgaard, S. G., Kamstrup, T. S., Pedersen, H. D., & Häggström, J. (2009). Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 180(2), 195-201.
58. Chetboul, V., & Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 127-148.

59. Serres, F., Pouchelon, J. L., Poujol, L., Lefebvre, H. P., Trumel, C., Daste, T., ... Chetboul, V. (2009). Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11(2), 103-21.
60. Chan, I. P., Wu, S. Y., Chang, C. C., & Chen, W. Y. (2019). Serial measurements of cardiac troponin I in heart failure secondary to canine mitral valve disease. *The Veterinary Record*, 185(11), 343.
61. Hezzell, M. J., Falk, T., Olsen, L. H., Boswood, A., & Elliott, J. (2014). Associations between N-terminal procollagen type III, fibrosis and echocardiographic indices in dogs that died due to myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 16(4), 257-264.
62. Hori, Y., Iguchi, M., Hirakawa, A., Kamiya, Z., Yamano, S., Ibaragi, T., ... Yuki, M. (2020). Evaluation of atrial natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations for assessment of disease severity in dogs with naturally occurring mitral valve disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 256(3), 340-348.
63. Ljungvall, I., & Häggström, J. (2016). Adult-onset valvular heart disease. In: Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and Cat*. Philadelphia: WB Saunders, pp: 1249-1265.
64. Polizopoulou, Z. S., Koutinas, C. K., Dasopoulou, A., Patsikas, M., York, M., Roman, I., ... O'Brien, P. J. (2014). Serial analysis of serum cardiac troponin I changes and correlation with clinical findings in 46 dogs with mitral valve disease. *Veterinary Clinical Pathology*, 43(2), 218-225.
65. Toaldo, B., Romito, G., Guglielmini, C., Diana, A., Pelle, N. G., Contiero, B., & Cipone, M. (2018). Prognostic value of echocardiographic indices of left atrial morphology and function in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 914-921.
66. Borgarelli, M., & Haggstrom, J. (2010). Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: Natural history, clinical presentation and therapy. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 40, 651-663.
67. Häggström, J., Hoglund, K., & Borgarelli, M. (2009). An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, 50(Suppl 1), 25-33.
68. Oyama, M. A., Rush, J. E., O'Sullivan, M. L., Williams, R. M., Rozanski, E. A., Petrie, J. P., Sleeper, M. M., & Brown, D. C. (2008). Perceptions and priorities of owners of dogs with heart disease regarding quality versus quantity of life for their pets. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(1), 104-108.
69. van der Vusse, G. J., van Bilsen, M., & Glatz, J. F. (2000). Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease. *Cardiovascular Research*, 45(2), 279-93.
70. Labarthe, F., Khairallah, M., Bouchard, B., Stanley, W.C., & Des Rosiers, C. (2005). Fatty acid oxidation and its impact on response of spontaneously hypertensive rat hearts to an adrenergic stress: benefits of a medium-chain fatty acid. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 288(3), H1425-36.
71. Labarthe, F., Gélinas, R., & Des Rosiers, C. (2008). Medium-chain fatty acids as metabolic therapy in cardiac disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 22(2), 97-106.
72. Montgomery, M. K., Osborne, B., Brown, S. H., Small, L., Mitchell, T. W., Cooney, G. J., & Turner, N. (2013). Contrasting metabolic effects of medium-versus long-chain fatty acids in skeletal muscle. *Journal of Lipid Research*, 54(12), 3322-3333.
73. Bach, A. C., & Babayan, V. K. (1982). Medium-chain triglycerides: an update. *American Journal of Clinical Nutrition*, 36(5), 950-962.
74. Saifudeen, I., Subhadra, L., Konnottil, R., & Nair, R. R. (2017). Metabolic Modulation by Medium-Chain Triglycerides Reduces Oxidative Stress and Ameliorates CD36-Mediated Cardiac Remodeling in Spontaneously Hypertensive Rat in the Initial and Established Stages of Hypertrophy. *Journal of Cardiac Failure*, 23(3), 240-251.
75. Bauer, J. E. (2006). Metabolic basis for the essential nature of fatty acids and the unique dietary fatty acid requirements of cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(11), 1729-1732.
76. Billman, G. E., Hallaq, H., & Leaf, A. (1994). Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by omega 3 fatty acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(10), 4427-4430.
77. Billman, G. E., Kang, J. X., & Leaf, A. (1999). Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation*, 99(18), 2452-2457.
78. Freeman, L. M. (2010). Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Journal of Small Animal Practice*, 51(9), 462-470.
79. London, B., Albert, C., Anderson, M. E., Giles, W. R., Van Wagoner, D. R., Balk, E., ..., Lathrop, D. A. (2007). Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office Of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation*, 116(10), e320-e335.
80. Smith, C. E., Freeman, L. M., Rush, J. E., Cunningham, S. M., & Biourge, V. (2007). Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(2), 265-273.
81. Sanderson S. L. (2006). Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy. *The Veterinary Clinics of North America; Small Animal Practice*, 36(6), 1325-viii.
82. Schaffer, S., Solodushko, V., & Azuma, J. (2000). Taurine-deficient cardiomyopathy: role of phospholipids, calcium and osmotic stress. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 483, 57-69.
83. Schaffer, S. W., Jong, C. J., Ramila, K. C., & Azuma, J. (2010). Physiological roles of taurine in heart and muscle. *Journal of Biomedical Science*, 17 Suppl 1(Suppl 1), S2.
84. Eley, D. W., Lake, N., & ter Keurs, H. E. D. J. (1994). Taurine depletion and excitation contraction coupling in rat myocardium. *Circulation Research*, 74(6), 11210-11219.
85. Lake, N. (1993). Loss of cardiac myofibrils: mechanism of contractile deficits induced by taurine deficiency. *American Journal of Physiology*, 264, H1323-H1326.
86. Kim, H. K., & Han, S. N. (2019). Vitamin E: Regulatory role on gene and protein expression and metabolomics profiles. *IUBMB life*, 71(4), 442-455.

87. Wang, Z., Liu, Y., Liu, G., Lu, H., & Mao, C. (2018). L-Carnitine and heart disease. *Life Sciences*, 184, 88-97.
88. Han, S. N., Adolffson, O., Lee, C. K., Prolla, T. A., Ordovas, J. & Meydani, S. N. (2004). Vitamin E and Gene Expression in Immune Cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1031, 96-101.
89. Saboori, S., Koohdani, F., Nematipour, E., Yousefi Rad, E., Saboor-Yaraghi, A. A., Javanbakht, M. H., Eshraghian, M. R., Ramezani, A., & Djalali, M. (2016). Beneficial effects of omega-3 and vitamin E coadministration on gene expression of SIRT1 and PGC1 α and serum antioxidant enzymes in patients with coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 26(6), 489-494.
90. Birringer, M., & Lorkowski, S. (2019). Vitamin E: regulatory role of metabolites. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Life*, 71(4), 479-486.
91. Pryor, W. A. (2000). Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radical Biology & Medicine*, 28(1), 141-164.
92. Sagols, E., & Priymenko, N. (2011). Oxidative stress in dog with heart failure: the role of dietary fatty acids and antioxidants. *Veterinary Medicine International*, 180206.
93. Sozen, E., Demirel, T., & Ozer, N. K. (2019). Vitamin E: regulatory role in the cardiovascular system. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, 71(4), 507-515.
94. Michałek, M., Tabiś, A., Cepiel, A., & Noszczyk-Nowak, A. (2020). Antioxidative enzyme activity and total antioxidant capacity in serum of dogs with degenerative mitral valve disease. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 84(1), 67-73.
95. Del Gobbo, L. C., Imamura, F., Wu, J. H., de Oliveira Otto, M. C., Chiuve, S. E., & Mozaffarian, D. (2013). Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98(1), 160-173.
96. Freeman, L. M., Rush, J. E., & Markwell, P. J. (2006). Effects of dietary modification in dogs with early chronic valvular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1116-1126.
97. Qu, X., Jin, F., Hao, Y., Li, H., Tang, T., Wang, H., Yan, W., & Dai, K. (2013). Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*, 8(3), e57720.
98. Tardy, A. L., Pouteau, E., Marquez, D., Yilmaz, C., & Scholey, A. (2020). Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients*, 12(1), E228.
99. Li, Q., Heaney, A., Langenfeld-McCoy, N., Boler, B. V., & Laflamme, D. P. (2019). Dietary intervention reduces left atrial enlargement in dogs with early early stage myxomatous mitral valve disease: a blinded randomized controlled study in 36 dogs. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 425.
100. Dickson, D., Caivano, D., Matos, J. N., Summerfield, N., & Rishniw, M. (2017). Two dimensional echocardiographic estimates of left atrial function in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19, 469-479.
101. Li, Q., Laflamme, D. P., & Bauer, J. E. (2020). Serum untargeted metabolomic changes in response to dietary intervention on dogs with early stage myxomatous mitral valve disease. *PLoS One*, 15(6), e0234404.



Section sagittale des mitochondries



Advancing Science for Pet Health

Pour en savoir plus, rendez-vous sur
PurinaInstitute.com

LES MARQUES PURINA SONT LA PROPRIÉTÉ DE LA SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A.
TOUTES LES AUTRES MARQUES APPARTIENNENT À LEURS PROPRIÉTAIRES RESPECTIFS. RG/CRCR/FR