

# THÈSE DE DOCTORAT EN SCIENCES VÉTÉRINAIRES

## Résumé

---

- Orientation:** Médecine vétérinaire
- Titre de la thèse en français :** Développement d'un protocole pharmacologique d'échocardiographie de stress chez le cheval.
- Titre de la thèse en anglais :** Development of a pharmacological protocol of stress echocardiography in horses.
- Candidat :** Charlotte SANDERSEN
- Promoteur :** Professeur Hélène AMORY (ULg)
- Co-promoteur :** Professeur Gunther VAN LOON (RUG)
- Département et Service :** Département des Sciences cliniques, Service de Médecine interne équine, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, Belgique
- Date de la défense publique :** 15 décembre 2006
- Composition du Jury :** Professeur Hélène Amory, Pascal Gustin, Didier Sertheyn, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, Belgique  
Docteur Tatiana Art, Carole Cambier, Dominique Peeters, Emanuelle van Erck, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, Belgique  
Professeur Gunther van Loon, Université de Gand, Faculté de Médecine Vétérinaire  
Professeur Kathleen Mc Entee, Université Libre de Bruxelles, Faculté de Médecine  
Professeur Luc Pierard, Université de Liège, Faculté de Médecine  
Virginia Reef, University of Pennsylvania, School of Veterinary Medicine

### DESCRIPTION DU SUJET DE RECHERCHE ABORDÉ

Deux raisons majeures justifient la nécessité de développer de nouvelles techniques d'investigation en cardiologie équine : premièrement, il n'y a pas d'évidence que l'incidence des baisses de performance d'origine cardiaque chez le cheval soit en diminution et deuxièmement, aucune nouvelle technique d'investigation cardiaque n'a été développée en cardiologie équine depuis l'avènement de l'échocardiographie Doppler entre

la fin des années'80 et le début des années'90 (Reef *et al.*, 1989 ; Reef, 1991 ; Long *et al.*, 1992).

L'échocardiographie de stress est la seule technique qui permette le diagnostic d'une dysfonction myocardique induite par l'exercice. Or, ce problème, qui est caractérisé par une absence d'anomalie significative lors de l'examen au repos, a été rapporté chez 5 à 8 % de chevaux examinés pour baisse de performance (Reef, 1997 ; Martin *et al.*, 2000). De plus, l'échocardiographie de stress pourrait être utile pour l'évaluation clinique

du comportement des insuffisances valvulaires lors de l'exercice, afin de préciser leur pronostic (Gehlen, 2005b). Dans le cadre de la recherche, l'échocardiographie de stress pourrait s'avérer constituer un outil utile pour l'évaluation de la relation entre les maladies valvulaires et une éventuelle dysfonction ventriculaire.

L'échocardiographie de stress post-exercice a déjà été décrite dans le contexte de l'investigation des dysfonctions myocardiques induites par l'exercice chez le cheval. Malheureusement, cette technique

ne reproduit que partiellement les conditions présentes lors de l'exercice (Durando *et al.*, 2002). Un exercice maximal ou tout au moins proche du maximum est nécessaire pour induire des changements des paramètres échocardiographiques mesurables pendant la période suivant immédiatement l'arrêt de l'exercice (Reef, 1997). C'est une procédure techniquement exigeante qui doit se satisfaire d'images de mauvaise qualité en raison de la respiration intense après un exercice soutenu. De plus, la chute rapide de la fréquence cardiaque après exercice limite la sensibilité du test.

L'induction pharmacologique du stress, comme utilisé en médecine humaine pour poser le diagnostic et évaluer le pronostic sur certains patients souffrant de pathologies coronariennes, a été décrite chez le cheval pour surmonter les limitations de l'échocardiographie de stress post-exercice, mais le protocole de stimulation pharmacologique utilisé s'est cependant avéré myocardiotoxique (Frye *et al.*, 2003).

Le but de nos études était de développer un protocole pharmacologique qui permette de réaliser une échocardiographie de stress dans l'espèce équine, qui soit bien toléré et facile à réaliser, et qui induise des modifications qui miment l'exercice de la manière la plus fidèle que possible.

## RÉSULTATS

Dans la première étude, nous avons comparé une haute dose conventionnelle de dobutamine par rapport à une faible dose de dobutamine chez des poneys prémédiqués avec de l'atropine. En préambule à cette étude, nous avons en effet suspecté que les effets secondaires et le manque d'augmentation de la fréquence cardiaque en réponse à l'administration

de dobutamine chez le cheval pourraient être dus à l'activation d'un réflexe hypertenseur au niveau du nerf vague en réponse à l'administration de cette molécule. Ces effets pourraient donc être évités en prémédiquant les patients avec un agent vagolytique tel que l'atropine. Dans notre étude, des poneys prémédiqués avec de l'atropine ont été soumis à des doses de dobutamine 8 fois plus faibles que dans un groupe recevant la dose conventionnelle de dobutamine. La stimulation cardiaque, évaluée sur base du débit cardiaque mesuré par échocardiographie Doppler comme indicateur de performance cardiaque globale, était légèrement plus haute et les effets secondaires étaient moins communément observés dans le groupe prémédiqué à l'atropine. De plus, la réponse de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique montrait moins de variabilité entre sujets dans le groupe prémédiqué à l'atropine que dans le groupe recevant la dobutamine à la dose conventionnelle. Cette étude a démontré que dans l'espèce équine, le protocole d'atropine conjugué avec de faibles doses de dobutamine présente de nombreux avantages par rapport aux autres types d'échocardiographie de stress.

La deuxième étude avait pour but d'identifier les paramètres échocardiographiques les plus utiles à mesurer durant une échocardiographie de stress chez le cheval. Six chevaux en bonne santé ont subi le protocole de stress pharmacologique atropine/dobutamine décrit dans la première étude et à chaque stade de la stimulation pharmacologique, des paramètres ont été mesurés en mode échocardiographique bidimensionnel (mode-B) et temps-mouvement (mode-M). Les modifications

échocardiographiques les plus importantes ont été induites au niveau des paramètres suivants du mode-M : le diamètre interne du ventricule gauche (LVID) en systole, l'épaisseur de la paroi libre du ventricule gauche en systole et diastole, l'épaisseur du septum interventriculaire en systole et diastole, et la fraction de raccourcissement. Les modifications dans les paramètres du mode-B, bien que moins prononcées, ont reflété les changements observés dans le mode-M. Cependant, les mesures en mode-B prenaient davantage de temps et montraient une plus grande variabilité due aux erreurs de mesure que celles réalisées en mode-M. De plus, les changements entre les doses successives de dobutamine utilisées dans notre protocole pharmacologique n'étaient pas toujours significatifs. D'un point de vue pratique, l'abandon d'une dose sur deux de dobutamine dans ce protocole aurait donc peu de répercussions sur les résultats et permettrait de réduire considérablement le temps du test.

Sur base des deux premières études réalisées, le protocole de stimulation pharmacologique qui a été adopté pour les études suivantes consistait en une prémédication au moyen d'un bolus de 35 µg/kg d'atropine par voie intraveineuse (IV) suivie par une perfusion de dobutamine à des doses cumulatives de 2, 4, 6 et 8 µg/kg/minute.

Le but de la troisième étude était de comparer les modifications échocardiographiques en réponse à ce protocole de stimulation pharmacologique avec celles obtenues après un exercice. Dans cette étude, 6 chevaux sains ont subi un exercice submaximal sur tapis roulant, et ont été comparés à 6 chevaux sains soumis au challenge de stimulation

pharmacologique. Dans les 2 groupes, les paramètres échocardiographiques en mode-M ont été mesurés à une fréquence cardiaque au repos ainsi qu'à une fréquence cardiaque de 80, 100, 110, 120, 130 et 140 battements par minute. La difficulté majeure rencontrée dans le groupe soumis à l'exercice sur tapis roulant était la chute rapide de la fréquence cardiaque après arrêt de l'exercice, tel que rapporté précédemment dans la littérature, ce qui a empêché l'obtention d'enregistrements échocardiographiques à des hautes fréquences cardiaques chez certains chevaux. De plus, chez certains de ces chevaux, la qualité des images était limitée à cause des mouvements de l'animal et sa respiration. Les paramètres échocardiographiques du mode-M n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes investigués, à l'exception du diamètre interne du ventricule gauche en systole à 100, 110 et 120 bpm, diamètre qui était plus petit dans le groupe stimulé pharmacologiquement que dans le groupe stimulé par exercice. En outre, dans le groupe "exercice", la plupart des modifications significatives des paramètres échocardiographiques ne se manifestaient qu'à des fréquences cardiaques de 130 et 140/min. Ces résultats confirment que pour qu'une échocardiographie de stress mette en évidence des anomalies induites par l'exercice, l'intensité de l'effort réalisé au cours du test doit être très importante et les images échocardiographiques doivent être obtenues très rapidement après l'arrêt de l'effort. La sensibilité du test lors d'échocardiographie de stress post-exercice s'avère dès lors discutable.

Les 3 premières études réalisées dans le cadre de ce travail ont montré que le protocole de stimulation

pharmacologique consistant en une prémédication à l'atropine suivie de faibles doses de dobutamine est bien toléré chez le cheval sain et que les modifications des paramètres échocardiographiques en mode-M, à l'exception du diamètre interne du ventricule gauche en systole, sont similaires à celles observées suite à un effort submaximal sur tapis roulant. La différence observée entre les deux types de stimulation pourrait être expliquée par une post-charge plus basse lors de la stimulation pharmacologique qu'en réponse à un exercice. La pré-charge et la post-charge cardiaque, de concert avec la fréquence cardiaque et la contractilité du myocarde, constituent des déterminants majeurs des performances cardiaques. Cependant, l'évaluation des conditions de charge du cœur nécessite la mesure de paramètres spécifiques. La réponse de la fréquence cardiaque à un protocole de stimulation atropine/faible dose de dobutamine a été étudiée en profondeur dans la première étude. L'objectif de la quatrième étude était d'évaluer la réponse des trois autres composants de la performance cardiaque, à savoir la pré-charge, la post-charge et la contractilité, au test de stress pharmacologique mis au point dans les 3 premières études du travail.

Dans cette étude, 6 chevaux adultes sains ont été soumis au test de stimulation pharmacologique mis au point dans les études précédentes. La période de pré-éjection a diminué avec l'augmentation de la stimulation pharmacologique, mais n'a pas été modifiée par l'administration d'atropine, ce qui confirme les études réalisées chez l'homme et le chien, chez qui ni le pacing ni l'augmentation de la fréquence cardiaque induite par l'atropine n'ont altéré ce paramètre

(Hassan et Turner, 1983 ; Pipers *et al.*, 1978 ; Harris *et al.*, 1967).

Par contre, dans notre étude, le temps d'éjection a montré une corrélation négative avec la fréquence cardiaque. Ces résultats confirment l'étude de Lightowler et collaborateurs (2003), qui a montré une forte corrélation négative entre le temps d'éjection et la fréquence cardiaque dans l'espèce équine. De nombreuses études ont proposé l'utilisation du rapport période de pré-éjection/temps d'éjection comme paramètre de mesure de la fonction systolique indépendant des conditions de charge chez l'homme (Weissler *et al.*, 1968 ; Cokkinos *et al.*, 1976). D'autres études ont cependant démontré une corrélation significative entre ce paramètre et la fréquence cardiaque (Pipers *et al.*, 1978 ; Spodick *et al.*, 1984). Dans notre étude, le rapport période de pré-éjection/temps d'éjection n'a pas été modifié durant la stimulation pharmacologique, ce qui est probablement dû à l'addition de différents facteurs opposés. En général, une augmentation de la pré-charge associée à une réduction de la post-charge induit des changements des temps d'intervalles systoliques suggérant une augmentation du travail myocardique, et inclut une réduction de la période de pré-éjection et du rapport période de pré-éjection/temps d'éjection (Hassan et Turner, 1983 ; Weissler, 1977 ; Lewis *et al.*, 1977). A l'inverse, une réduction de la pré-charge associée à une augmentation de la post-charge induit des changements des intervalles de temps systoliques suggérant une diminution du travail myocardique et inclut une augmentation de la période de pré-éjection et du rapport période de pré-éjection/temps d'éjection ainsi qu'une réduction du temps d'éjection (Hassan

et Turner, 1983 ; Weissler, 1977 ; Lewis *et al.*, 1977). Les effets de la post-charge et des agents inotropes sont plus complexes car une augmentation ou une diminution de la post-charge prolonge le temps d'éjection alors que les inotropes positifs et négatifs induisent une diminution de ce paramètre (Atkins et Snyder, 1992).

La vitesse de raccourcissement des fibres circonférentielles (Vcf) est considérée comme une mesure indépendante de la pré-charge et de la contractilité, mais est affectée par la post-charge (Atkins et Snyder, 1992). Pour surmonter l'influence de la fréquence cardiaque sur ce paramètre, une formule corrigeant ce paramètre pour la fréquence cardiaque (Colan *et al.*, 1984) a été utilisée dans notre étude. Tant avec ou sans correction pour la fréquence cardiaque, la Vcf a augmenté significativement avec la stimulation à la dobutamine. Une constatation similaire a été observée chez des chiens (Lang *et al.*, 1986) et chez l'homme (Colan *et al.*, 1984), et démontre l'effet inotrope positif de la dobutamine.

Dans le cadre clinique, la résistance vasculaire systémique est communément utilisée comme paramètre d'évaluation de la post-charge ventriculaire. Elle est estimée sur base de la différence entre la pression artérielle systémique moyenne et la pression auriculaire gauche moyenne, multipliée par un facteur de conversion de 80 dyne x cm<sup>-2</sup>/mmHg, et divisée par le débit cardiaque. Cette formule a été validée par angiographie (Grossmann et McLaurin, 1980). Klabunde (2004) a suggéré que dans les conditions cliniques, la pression auriculaire gauche peut être négligée dans cette formule, ce qui facilite la mesure de la résistance vasculaire systémique en pratique.

Au cours d'un exercice sub-maximal chez le cheval, il a été démontré que par rapport au repos, le débit cardiaque augmente approximativement 4 fois (Thomas *et al.*, 1983), alors que la pression artérielle systémique augmente d'un facteur 1.7 (Hornicke *et al.*, 1977). Théoriquement, cela devrait être associé à une chute de 68% de la résistance vasculaire systémique. La dobutamine est connue pour réduire la résistance vasculaire systémique dans plusieurs espèces animales et chez l'homme (Leier *et al.*, 1977). Dans notre étude, la dobutamine a effectivement réduit ce paramètre d'une valeur de 324 à une valeur de 137 dyne\*sec\* /cm<sup>5</sup>, soit une chute de 58 %, ce qui représente les changements du même ordre que ceux observés lors d'un exercice sub-maximal dans cette espèce et suggère une chute de la post-charge du ventricule gauche. Cependant, la résistance vasculaire systémique ne reflète pas exactement la post-charge du ventricule gauche puisqu'elle ne tient compte que du tonus vasomoteur périphérique (Lang *et al.*, 1986). La post-charge ventriculaire est en effet définie comme la force s'opposant au raccourcissement de la fibre ventriculaire durant la phase d'éjection (Weber *et al.*, 1982 ; Nichols et Pepine, 1982). Cette force n'est que très grossièrement évaluée sur base de la pression artérielle périphérique, du tonus vasomoteur périphérique, ou de la résistance vasculaire systémique, et doit plutôt être évaluée sur base du stress éprouvé par la paroi ventriculaire durant l'éjection. Ce stress fait intervenir à la fois des facteurs internes et des facteurs externes au myocarde. Selon le principe de La Place, le stress de la paroi ventriculaire est directement proportionnel à la dimension et à la pression ventriculaire gauche dans

le ventricule gauche et inversement proportionnel à l'épaisseur de la paroi du ventricule (Gould *et al.*, 1974 ; Weber et Janicki, 1980 ; Grossmann *et al.*, 1975). Dans notre étude, le stress de la paroi, estimé sur base d'une formule intégrant la pression artérielle systémique systolique, le diamètre interne du ventricule gauche en fin de systole, et l'épaisseur de la paroi libre du ventricule gauche (Lang *et al.*, 1986), n'a pas changé significativement durant la stimulation pharmacologique, ce qui pourrait être dû à la somme des effets de la diminution de la dimension du ventricule gauche, de l'augmentation de la pression artérielle systémique moyenne, et de l'épaisseur de la paroi libre du ventricule gauche.

En conclusion, cette quatrième étude de notre travail a démontré que les intervalles de temps systoliques et la vitesse de raccourcissement des fibres circonférentielles (corrigée ou non pour la fréquence cardiaque) ont changé significativement en réponse au protocole de stimulation pharmacologique, ce qui suggère une modification de la performance ventriculaire chez les chevaux subissant un test de stress à la dobutamine. La post-charge ventriculaire gauche diminue significativement en réponse au test de stimulation pharmacologique lorsqu'elle est évaluée sur base de la résistance vasculaire systémique, alors qu'elle diminue seulement légèrement en réponse à ce test lorsqu'elle est évaluée sur base d'une mesure du stress de la paroi ventriculaire gauche. La contractilité, estimée sur base de la Vcf, a augmenté significativement pendant la stimulation pharmacologique dans cette étude, ce qui a été observé aussi chez le chien (Lang *et al.*, 1986) et chez l'homme

(Colan *et al.*, 1984) et reflète l'effet inotrope positif de la dobutamine. La contractilité est aussi connue pour augmenter pendant l'exercice suite à la stimulation sympathique (Sexton et Erickson, 1986 ; Pipers et Koliass, 1991). Dans l'espèce équine, la contractilité retourne à sa valeur basale endéans les 30 premières secondes qui suivent l'arrêt de l'exercice, comme cela a été démontré par Durando et collaborateurs (2002). Pour cette raison, la contractilité sous stimulation est mieux évaluée sous stimulation pharmacologique qu'après exercice.

La pré-charge, qui peut être évaluée sur base du LVIDd, a diminué pendant la stimulation pharmacologique dans notre étude, ce qui est à l'opposé de ce qui a été rapporté chez l'homme pendant l'effort. Cependant, comme pour la contractilité, la pré-charge revient rapidement à la normale après l'arrêt de l'exercice, ce qui limite sa mesure chez le cheval en post-effort. En conclusion, l'évaluation de la pré-charge pendant l'exercice ne semble pas évaluable de façon fiable par échocardiographie de stress, que ce stress soit réalisé sous stimulation pharmacologique ou après effort.

La mesure combinée du débit cardiaque et de la pression artérielle systémique au repos et au cours

d'un test de stimulation cardiaque maximale, tel que réalisé dans nos précédentes études, permet la mesure d'un paramètre appelé la capacité de pompe cardiaque (Tan, 1987 ; Tan *et al.*, 1989). En médecine humaine, ce paramètre a été démontré comme constituant un paramètre fiable d'estimation du pronostic chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique (Tan, 1987 ; Tan *et al.*, 1989 ; Williams *et al.*, 2001 ; Cotter *et al.*, 2003 ; Fincke *et al.*, 2004 ; Williams *et al.*, 2005 ; Garcia-Gonzales *et al.*, 2006 ; Hodges *et al.*, 2006 ; Bromley *et al.*, 2006). Ce paramètre n'a par contre jamais été validé et testé en cardiologie équine. L'objectif de la dernière étude de notre travail était de tester la faisabilité de la mesure de la capacité de réserve cardiaque chez le cheval sain sur base du test de stimulation pharmacologique développé dans nos 4 premières études. Pour cette étude, la capacité de pompe cardiaque a été évaluée à la fois par échocardiographie Doppler et par thermodilution chez 6 chevaux adultes sains. Les résultats obtenus ont permis de constater que le protocole de stimulation pharmacologique développé permet la mesure de la capacité de pompe cardiaque chez le cheval adulte sain. La valeur de ce paramètre s'avère être du même

ordre de grandeur par kilo de poids vif que celle obtenue chez l'homme. Cependant, les résultats obtenus par thermodilution différaient de ceux obtenus par échocardiographie doppler à des hauts niveaux de stimulation cardiaque. Des études complémentaires devraient dès lors être réalisées pour vérifier la validité de techniques d'évaluation non invasives (échocardiographie doppler et mesure de la pression artérielle par oscillométrie) pour la mesure de la capacité de pompe cardiaque chez le cheval.

## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES:

L'ensemble de nos études a permis de mettre au point un protocole de stimulation cardiaque pharmacologique qui permet une évaluation qualitative et quantitative de la fonction myocardique lors d'une stimulation chez le cheval adulte sain. A l'avenir, ce protocole d'évaluation de la fonction myocardique sous stimulation devrait être appliqué chez des chevaux montrant une intolérance à l'effort inexplicée ou souffrant de différentes pathologies cardiaques afin de valider son utilité en tant qu'outil de diagnostic et de pronostic en cardiologie équine.

## REFERENCES

- 
- ATKINS C.E., SNYDER P.S. Systolic time intervals and their derivatives for evaluation of cardiac function. *J. Vet. Intern. Med.*, 1992, **6**, 55-63.
- BROMLEY P.D., HODGES L.D., BRODIE D.A. Physiological range of peak cardiac power output in healthy adults. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.*, 2006, **26**, 240-246.
- COKKINOS D.V., HEIMONAS E.T., DEMOPOULOS J.N., HARRALAMBAKIS A., TSARTSALIS G. Influence of heart rate increase on uncorrected pre-ejection period/left ventricular ejection time (PEP/LVET) ratio in normal individuals. *Br. Heart J.*, 1976, **38**, 683-688.
- COLAN S.D., BOROW K.M., NEUMANN A. The left-ventricular end-systolic wall stress-velocity of fibre-shortening: a load-independent index of myocardial contracti-

- lity. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1984, **4**, 715-724.
- COTTER G., WILLIAMS S.G., VERED Z., TAN L.B. Role of cardiac power in heart failure. *Curr. Opin Cardiol.*, 2003, **18**, 215-222.
- DURANDO M.M., REEF V.B., BIRKS E.K. Right ventricular pressure dynamics during exercise: relationship to echocardiography. *Equine Vet. J. Suppl.*, 2002, **34**, 472-477.
- FINCKER R., HOCHMAN J.S., LOWE A.M., SLATER J.N., WEBB J.G., LEJEMTEL T.H., COTTER G. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, **44**, 340-348.
- FRYE M.A., BRIGHT J.M., DARGATZ D.A., FETTMANN M.J., FRISBIE D.D., BAKER D.C., TRAUB-CARGATZ J.L. A comparison of dobutamine infusion to exercise as a cardiac stress test in healthy horses. *J. Vet. Intern. Med.*, 2003, **17**, 58-64.
- GARCIA-GONZALEZ M.J., DOMINGUEZ-RODRIGUEZ A., FERRER-HITA J.J., ABREU-GONZALEZ P., MUNOZ M.B. Cardiogenic shock after primary percutaneous coronary intervention: Effects of levosimendan compared with dobutamine on haemodynamics. *Eur. J. Heart Fail.*, 2006, **8**, 723-728.
- GEHLEN H., MARNETTE S., STADLER P. Stressechokardiographie beim Warmblutpferd: aktive Stressinduktion durch Laufband- und Longenbelastung. *Pferdeheilkunde*, 2005b, **21**, 303-310.
- GOULD K.L., LIPSCOMB K., HAMILTON G.W., KENNEDY J.W. Relation of left ventricular shape, function and wall stress in man. *Am. J. Cardiol.*, 1974, **34**, 627-634.
- GROSSMAN W., JONES D., MCLAURIN L.P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J. Clin. Invest.*, 1975, **56**, 56-64.
- GROSSMAN W., MCLAURIN L.P. Clinical measurement of systemic vascular resistance and assessment of vasodilator drugs. In: Grossman W. (Ed), Cardiac catheterization and angiography. Lea Feibinger : Philadelphia, 1980, 116-123.
- HARRIS W.S., SCHOENFELD C.D., WEISSLER A.M. Effects of adrenergic receptor activation and blockade on the systolic pre-ejection period, heart rate, and arterial pressure in man. *J. Clin. Invest.*, 1967, **46**, 1704-1714.
- HASSAN S., TURNER P. Systolic time intervals: a review of the method in the non-invasive investigation of cardiac function in health, disease and clinical pharmacology. *Postgrad. Med. J.*, 1983, **59**, 423-434.
- HORNICKEH., VONENGEHARDT W., EHRLEIN H.J. Effect of exercise on systemic blood pressure and heart rate in horses. *Pflugers Arch.*, 1977, **372**, 95-99.
- KLABUNDE R.E. Cardiovascular Physiology Concepts. Lippincott Williams & Wilkins : Philadelphia, 2004, 256 p.
- LANG R.M., BOROW K.M., NEUMANN A., JANZEN D. Systemic vascular resistance: an unreliable index of left ventricular afterload. *Circulation*, 1986, **74**, 1114-1123.
- LEIER C.V., WEBEL J., BUSH C.A. The cardiovascular effects of the continuous infusion of dobutamine in patients with severe cardiac failure. *Circulation*, 1977, **56**, 468-472.
- LIGHTOWLER C., PICCIONE G., FAZIO F. Systolic time intervals assessed by 2-D echocardiography and spectral Doppler in the horse. *Anim. Sci. J.*, 2003, **74**, 505-510.
- LIGHTOWLER C., PICCIONE G., GIUDICE E., DEL OLMO G.R., CATTANEO M.L. Echocardiography and electrocardiography as means to evaluate potential performance in horses. *J. Vet. Sci.*, 2004, **5**, 259-262
- LONG K.J., BONAGURA J.D., DARKE P.G. Standardised imaging technique for guided M-mode and Doppler echocardiography in the horse. *Equine. Vet. J.*, 1992, **g**, 226-235.
- MARTIN B.B., REEF V.B., PARENTE E.J. SAGE A.D. Causes of poor performance in horses during racing, training or showing: 348 cases (1992-1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2002, **216**, 554-558.
- NICHOLS W.W., PEPINE C.J. Left ventricular afterload and aortic input impedance: implications of pulsatile blood flow. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1982, **24**, 293-306.
- PIPERS F.S., ANDRYSCO R.M., HAMLIN R.L. A totally noninvasive method for obtaining systolic time intervals in the dog. *Am. J. Vet. Res.*, 1978, **39**, 1822-1826.
- Reef V.B. Advances in echocardiography. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 1991, **7**, 435-450.
- REEF V.B. Electrocardiography and Echocardiography in the Exercising Horse. In: Robinson N.E. (Ed.) Current Therapy in equine medicine. Saunders : London, 1997, 234-239.
- REEF V.B., BAIN F.T., SPENCER P.A. Severe mitral regurgitation in horses: clinical, echocardiographic and pathological findings. *Equine Vet. J.*, 1998, **30**, 18-27.
- REICHEK N., DEVEREUX R.B. Reliable estimation of peak left ventricular systolic pressure by M mode echographic-determined end-diastolic relative wall thickness: identification of severe valvular aortic stenosis in adult patients. *Am. Heart J.*, 1982, **103**, 202-203.
- SMITH W.M. Epidemiology of congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1985, **55**, 3A-8A
- SPODICK D.H., DOI Y.L., BISHOP R.L., HASHIMOTO T. Systolic

- time intervals reconsidered. Reevaluation of the pre-ejection period: absence of relation to heart rate. *Am. J. Cardiol.*, 1984, **53**, 1667-1670.
- TAN L.B. Cardiac pumping capability and prognosis in heart failure. *Lancet*, 1986, **2**, 1360-1363.
- TAN L.B. Clinical and research implications of new concepts in the assessment of cardiac pumping performance in heart failure. *Cardiovasc. Res.*, 1987, **21**, 615-622.
- TAN L.B., LITTLER A.W. Measurement of cardiac reserve in cardiogenic shock: implications for prognosis and management. *Br. Heart J.*, 1990, **64**, 121-128.
- WEBER K.T., JANICKI J.S. The dynamics of ventricular contraction: force, length, and shortening. *Fed. Proc.*, 1980, **39**, 188-195.
- WEBER K.T., JANICKI J.S., HUNTER W.C., SHROFF S., PEARLMAN E.S., FISHMAN A.P. The contractile behavior of the heart and its functional coupling to the circulation. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1982, **24**, 375-400.
- WEIBEL E.R., TAYLOR C.R., HOPPELER H., HARAS R.H. Adaptive variation in the mammalian respiratory system in relation to energetic demand: I: Introduction to problem and strategy. *Resp. Physiol.*, 1987, **69**, 1-6.
- WEISSLER A.M., HARRIS W.S., SCHOENFELD C.D. Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation*, 1968, **37**, 149-159.
- WILLIAMS S.G., COOKE G.A., WRIGHT D.J., PARSONS W.J., RILEY R.L., MARSHALL P., TAN L.B. Peak exercise cardiac power output: a direct indicator of cardiac function strongly predictive of prognosis in chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2001, **22**, 1496-1503.
- WILLIAMS S.G., JACKSON M., COOKE G.A., BARKER D., PATWALA A., WRIGHT D.J., ALBOUANI K., TAN L.B. How do different indicators of cardiac pump function impact on the long-term prognosis of patients with chronic heart failure? *Am. Heart J.*, 2005, **150**, 983.
- WILLIAMS S.G., TZENG B.H., BARKER D., TAN L.B. Comparison and Relation of indirect and direct dynamic indexes of cardiac pumping capacity in chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 2005, **96**, 1149-1150.
- PUBLICATIONS ISSUES DU TRAVAIL DE THÈSE**
- SANDERSEN C., DETILLEUX J., DELGUSTE C., PIERARD P., VAN LOON G., AMORY H. Atropine reduces dobutamine-induced side effects in ponies undergoing a pharmacological stress protocol. *Equine Vet. J.*, 2005, **37**, 128-132.
- SANDERSEN C.F., DETILLEUX J., DE MOFFARTS B., VAN LOON G., AMORY H. Effect of atropine-dobutamine stress test on left ventricular echocardiographic parameters in untrained warmblood horses. *J. Vet. Intern. Med.*, 2006, **20**, 575-580
- SANDERSEN C., DETILLEUX J., ART T., AMORY H. Exercise and pharmacological stress echocardiography in healthy horses. *Equine Exercise Physiology 7 (Equine Vet. J. Suppl.)*, 2006, **36**, 159-162
- SANDERSEN C., DETILLEUX J., AMORY H. Systolic time intervals and afterload in healthy horses undergoing pharmacological stress test. *In preparation*
- SANDERSEN C., MCENTEE K., DETILLEUX J., AMORY H. Cardiac power output during dobutamine stress test in healthy horses. *Submitted*

## REMERCIEMENTS

Fonds spéciaux de la recherche 2002  
 Fondation Prince Laurent  
 Scil Animal Health, France