



HAL
open science

Le ventricule unique, bibliographie et création d'un modèle animal expérimental de circulation de Fontan hybride

Marine Dhunputh

► **To cite this version:**

Marine Dhunputh. Le ventricule unique, bibliographie et création d'un modèle animal expérimental de circulation de Fontan hybride. Médecine vétérinaire et santé animale. 2021. dumas-04530384

HAL Id: dumas-04530384

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04530384>

Submitted on 3 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

LE VENTRICULE UNIQUE, BIBLIOGRAPHIE ET CREATION D'UN MODELE ANIMAL EXPERIMENTAL DE CIRCULATION DE FONTAN HYBRIDE

THESE
pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

DHUNPUTH Marine
Née le 22/06/1996 à SAINT-DENIS (974)

Directrice de thèse : Mme Armelle DIQUELOU

JURY

PRESIDENT :
M. Giovanni MOGICATO

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSEESSEURES :
Mme Armelle DIQUELOU
Mme Aude FERRAN

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :
M. Pierre MENAUT

Praticien au centre hospitalier AQUIVET, (ECVIM - Cardiology)

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie – Thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et Économie de la santé animale*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFÉRENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*

Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie- Bactériologie-Pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie – Analgésie*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

CHARGES D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS

Mme **CHARTIER Camille**, *Nouveaux animaux de compagnie*
M. **FERCHIOU Ahmed**, *Economie, production animale*
Mme **MANTELLI Morgane**, *Médecine interne*
Mme **MAURIN Claire**, *Nouveau animaux de compagnie*
Mme **TOUSSAINT Marion**, *Pathologie des équidés*

ENSEIGNANT DE PREMIERE ANNEE COMMUNE AUX ETUDES VETERINAIRES

M. **AUFFRET Jérémie**, *Physique-Chimie*
Mme **GAUCHARD Cécile**, *Biologie-écologie-santé*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M **BESSIERE Pierre**, *Microbiologie infectiologie*
Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
M. **LESUEUR Jérémie**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*
M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*

Remerciements

A Monsieur le président du jury Giovanni Mogenicato

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Anatomie

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Sincères remerciements.

A Madame la Professeure Armelle Diquélou

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Médecine interne

Pour avoir encadré cette thèse et m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. Veuillez recevoir mes remerciements les plus cordiaux.

A Madame la Professeure Aude Ferran

Maître de conférences à l'Ecole Nationale vétérinaire de Toulouse.

Physiologie

Pour sa participation bienveillante à ce jury de thèse. Sincères remerciements.

Au Docteur Pierre Menaut

Praticien au centre hospitalier AQUIVET, Spécialiste en cardiologie vétérinaire (ECVIM - Cardiology)

Cardiologie

Pour son soutien indéfectible depuis le départ. Mes hommages les plus respectueux.

A l'équipe de l'Institut de Rythmologie et de Modélisation Cardiaque (LYRIC) de Bordeaux

Pour m'avoir fait participer à ce projet et m'avoir accompagnée avec bienveillance et pédagogie. Mes remerciements chaleureux.

Table des matières

Remerciements	5
Table des figures	10
Table des tableaux	15
Abréviations	16
Introduction	17
1) Embryologie cardiaque et ventricule unique	18
A - Embryologie cardiaque.....	18
a) Mise en place de l'ébauche cardiaque	18
1- Formation et mise en place du tube cardiaque.....	18
2- La loop (ou boucle cardiaque) : latéralisation gauche/droite.....	21
3- Convergence : alignement et croissance des cavités cardiaques.....	24
4- Wedging : développement de la voie d'éjection.....	25
b) Septation auriculaire et ventriculaire	26
B - Ventricule unique et malformations cardiaques associées chez l'humain.....	33
a) Atrésie tricuspide.....	37
b) Ventricule à double entrée	39
c) Hypoplasie du cœur gauche.....	41
d) Diagnostic des cardiopathies	42
C- Ventricule unique chez les animaux	44
a) Atrésie tricuspide	44
b) Ventricule à double entrée	48
c) Hypoplasie du cœur gauche.....	51
d) Autres cas de ventricule unique.....	55
e) Prise en charge chirurgicale des ventricules uniques	57
2) Intervention de Fontan et modèles animaux	60
A - L'intervention de Fontan	60

a)	Origine et évolution historique	60
b)	Réalisation chirurgicale	62
1-	Première étape.....	64
2-	Deuxième étape.....	66
3-	Palliation définitive	68
c)	Survie et complications	70
d)	Traitements médicaux et chirurgicaux	77
e)	Suivi post-opératoire.....	79
B-	Les modèles animaux dans les expériences de Fontan	80
a)	Modèle canin	81
b)	Modèle porcin.....	86
c)	Modèle ovin.....	92
3)	Expériences : du modèle aigu au modèle semi-chronique.....	98
A-	Modèles aigus	98
a)	Rationnel du projet	98
b)	Matériel et méthode	99
1-	Modèle animal	99
2-	Mesures réalisées	99
3-	Intervention chirurgicale	99
c)	Résultats.....	102
1-	Survie des animaux et succès de la méthode chirurgicale	102
2-	Résultats hémodynamiques.....	106
3-	Résultats de l'ECG.....	109
4-	Résultats de la saturation en oxygène	111
B-	Modèles semi-chroniques : étude de faisabilité du projet	112
a)	Rationnel du projet	112
b)	Matériel et méthode	112

c) Résultats.....	114
C- Discussion globale	115
a) Intérêt des modèles animaux	115
b) Préparation du protocole et adaptation de la technique chirurgicale.....	121
c) Intérêt du modèle présenté.....	124
d) Intérêt d'un vétérinaire sur l'expérience.....	127
Conclusion.....	129
Références	130

Table des figures

Figure 1 : Représentation schématique d'une section transversale d'embryon à 17 jours (lors de la gastrulation) (Houyel 2009)	18
Figure 2 : Représentation schématique d'une section transversale d'embryon à 19 jours (lors de la formation des ébauches cardiaques) (Houyel 2009)	19
Figure 3a : Représentation schématique d'une section transversale d'embryon à moins de 22 jours (lors de la formation des tubes endocardiques) (Catala 2004) ; 3b : Croissant cardiaque (Houyel 2014)	19
Figure 4 a : Représentation schématique d'une section transversale d'embryon à 23 jours (Catala 2004) 4 b : tube cardiaque primitif (Houyel 2009).....	20
Figure 5 : Inflexion du tube cardiaque lors de la loop (Langman, Sadler 2000).....	21
Figures 6a et b : Cœur d'embryon de 5 mm (environ 28 jours) (Langman, Sadler 2000).....	22
Figure 7 : Coupe frontale d'un cœur d'embryon de 30 jours (Langman, Sadler 2000).....	23
Figure 8 : Devenir du futur cœur selon les différents champs (Houyel 2009).....	23
Figure 9 : La convergence (Houyel 2014).....	24
Figure 10 : Les différentes étapes du développement cardiaque (Houyel 2014).....	25
Figure 11 : Mécanisme de la septation auriculaire (Houyel, 2009)	27
Figure 12 : Le cloisonnement inter-atrial (Mogicato, 2008)	27
Figure 13 : Formation des bourgeons endocardiques et des valves auriculo-ventriculaires (Houyel 2020)	28
Figure 14 : Développement du septum interventriculaire primitif (Houyel, 2020)	29
Figure 15 : Représentation schématique du remodelage de la jonction interventriculaire primitive (Houyel, 2014).....	30
Figure 16 : Cloisonnement aortico-pulmonaire (Mogicato 2008)	31
Figure 17 : Ventricule unique anatomique (comparaison avec un cœur normal à droite) (ANON. 2013).....	34
Figure 18 : Atrésie tricuspide (comparaison avec un cœur normal à droite) (ANON. 2013)..	37
Figure 19 : Hippocratisme digital (d'après https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-a%C3%A9riennes/sympt%C3%B4mes-des-maladies-respiratoires/hippocratisme)	38
Figure 20 : Combinaison des ventricules à double entrée (Cook, Anderson 2006).....	39

Figure 21 : Ventricule gauche à double entrée avec transposition des gros vaisseaux (comparaison avec un cœur normal à droite) (ANON. 2013).....	40
Figure 22 : Hypoplasie du cœur gauche (S. Di Filippo 2010)	42
Figure 23 : Aspect échocardiographique d'une atrésie de tricuspide (tête de flèche) (S. Di Filippo 2010).....	43
Figure 24 : Aspect échocardiographique d'un ventricule à double entrée (S. Di Filippo 2010)	43
Figure 25 : IRM cardiaque chez une fille de 16 ans présentant une atrésie tricuspide avec un ventricule droit hypoplasique (de Lange. 2020).....	43
Figures 26a et b : Echographie d'une atrésie tricuspide associée à un VDDI chez un cheval (Kohnken et al. 2018).....	45
Figure 27 : Atrésie tricuspide vue de l'oreillette gauche morphologique (Kohnken et al. 2018)	45
Figure 29 : Large persistance du foramen ovale (F.O.), oreillette droite élargie et atrésie de la valve tricuspide (x) (Rooney, Franks 1964).....	46
Figure 28 : Oreillette droite vue dans son aspect dorsal (Meurs et al. 1997).....	46
Figure 30 : Diagramme du flux sanguin dans les cœurs des poulains atteints d'atrésie tricuspide (Rooney, Franks 1964).....	47
Figure 31 : Echocardiographie d'un ventricule à double entrée chez un cheval (Sedacca et al. 2010).....	49
Figure 32 : Diagramme du cœur malformé incluant la direction du flux sanguin à travers les différentes chambres (Zamora et al. 1985).....	50
Figures 33a et b : Echocardiographie d'un ventricule à double entrée chez un bovin (HAGIO et al. 1989).....	50
Figure 35 : Hypoplasie du ventricule gauche (flèche) (Silva-Krott, Wilkinson 1991)	52
Figures 34a et b : Echocardiographie et autopsie d'un cœur gauche hypoplasé chez un bovin (Newhard et al. 2017).....	52
Figure 36 : Illustration des anomalies intracardiaques observées à l'examen nécropsique (Lemberger et al. 2004).	53
Figure 37 : Diagramme indiquant les principales anomalies du cœur et de la circulation sanguine (Tadmor et al. 1983).....	54
Figure 38 : Echographie d'une hypoplasie du ventricule droit chez un cheval (Krüger et al. 2016).....	55
Figure 39 : Vue exposée de l'oreillette et du ventricule droits (Physick-Sheard et al. 1985) ..	56

Figure 40 : Coeur de veau - Rendu du plan frontal modifié avec anomalies cardiaques (Lee et al. 2002).....	56
Figure 41 : Tracé en dérivation aVF, enregistré sur le papier à la vitesse de 25 mm/sec durant une phase d'excitation (Button at al. 1978).....	57
Figure 42 : ECG à l'admission (DII) (Robertson et al. 1999)).	58
Figure 43 : Photographie de l'examen nécropsique montrant le conduit de Dacron (Robertson et al. 1999).....	58
Figure 44 : ECG 7 jours post-opératoire (DII) (Robertson et al. 1999).....	58
Figure 45 : Première intervention de Fontan (Fontan, Baudet 1971).....	61
Figure 46 : Comparaison de l'anatomie du Fontan originel (1) (VCS connectée à APD et OD au TP) avec celle d'une procédure de Fontan modifié (connexion OD-APD uniquement) (Fredenburg et al. 2011).....	62
Figure 47 : Les différentes opérations avant l'intervention de Fontan. A. Cerclage de l'artère pulmonaire. B. Anastomose systémicopulmonaire (S. Di Filippo 2010).....	65
Figure 48 : Procédure de Norwood : reconstruction de l'aorte ascendante avec le tronc pulmonaire et établissement du flux pulmonaire par un shunt aortopulmonaire (Norwood classique) (S. Di Filippo 2010)	66
Figure 49 : Anastomose cavo-pulmonaire de Glenn bidirectionnel (premier temps de la dérivation cavo-pulmonaire de type Fontan) (S. Di Filippo 2010).....	66
Figure 50 : Intervention d'Hemi-Fontan modifiée ou Fontan partiel (Talwar et al. 2014).....	67
Figure 51 : Les différents types de conduits (Fredenburg et al. 2011).....	69
Figure 52 : Survie globale en fonction du type de procédure de Fontan (Pundi et al. 2015)...	71
Figure 53 : Impact de l'ère chirurgicale sur la survie sans transplantation (Kutty et al. 2020)	72
Figure 54 : Shunt droit-gauche chez un garçon de 16 ans ayant subi une intervention de Fontan pour cœur gauche hypoplasique (Khanna et al. 2012).	73
Figure 55 : Embolie pulmonaire chez une femme de 25 ans ayant subi une intervention de Fontan (Khanna et al. 2012).	74
Figure 56 : Tachycardie par réentrée intranodale chez un adulte après l'opération de Fontan (Rodriguez, Book 2020).....	75
Figure 57 : Enfant de 9 ans avec une cardiopathie congénitale complexe 6 ans après l'intervention de Fontan (Khanna et al. 2012).....	76
Figure 58 : Flutter atriaux spontanés après la simulation de l'opération de Fontan modifiée (Gandhi et al. 1997).....	82
Figure 59 : Schéma d'un modèle canin avec une opération de type Fontan (Wu et al. 2020) .	82

Figure 60 : Images représentatives d'échocardiographie de cœurs de chiens dans le groupe témoin et le groupe Fontan (Wu et al. 2020).....	83
Figure 61 : Le modèle de l'opération de Fontan (Haneda et al. 1993).....	84
Figure 62 : Représentation schématique du modèle expérimental (Szabó et al. 2003).....	85
Figure 63 : Préparation opératoire (Randsbaek et al. 1996).....	86
Figure 64 : Représentation schématique de la réalisation de la DCPT (Kanakis et al. 2011)..	87
Figure 65 : Spécimen de biopsie pulmonaire après l'établissement d'une connexion cavo-pulmonaire totale (Kanakis et al. 2011).	88
Figure 66 : Schéma (A) et image (B) du modèle de Fontan défaillant chez le porc avec assistance Impella® (Zhu et al. 2015).....	89
Figure 67 : Modèle de ventricule unique porcin créé par septectomie auriculaire, valvectomie tricuspide et interruption du flux sanguin pulmonaire antérograde (Peer et al. 2018).....	90
Figure 68 : Configuration finale après la connexion cavo-pulmonaire inférieure (Corno et al. 2010).....	91
Figure 69 : Modèle expérimental d'évaluation des paramètres hémodynamiques (Myers et al. 2010).....	92
Figures 70a et b : Illustration du modèle animal de DCPT pour imiter une circulation de Fontan défaillante (Wang et al. 2014)	93
Figure 71 : Vues schématiques montrant chaque étape de la procédure (Metton et al. 2011). 94	
Figure 72 : Les étapes de l'achèvement de la circulation de Fontan par transcathétérisation (Metton et al. 2011).....	94
Figure 73 : Prototype de conduit extracardiaque valvé (Zhou et al. 2019).....	95
Figure 74 : Le circuit d'assistance cavopulmonaire (ACP) AvalonElite® basé sur une canule double (DLC) (Zhou et al. 2019)	96
Figure 75 : Prototype de modèle de Fontan (Van Puyvelde et al. 2019)	97
Figures 76a et b : Montage chirurgical avant (a) et après (b) l'étape de dérivation cavo-pulmonaire partielle. Réalisé d'après les illustrations de Anon et al.	100
Figure 77 : Totalisation de la dérivation cavo-pulmonaire. Réalisé d'après les illustrations de Anon et al.	101
Figure 78 : Pourcentage de brebis décédées en fonction du temps opératoire.....	102
Figure 79 : Tube de Contegra® de 14 mm de diamètre (brebis n°7) (illustration originale). 103	
Figure 80 : Montage de DCP (brebis n°9) (illustration originale)	104
Figure 81 : Contrôle par angiographie de la DCP (brebis n°7) (illustration originale)	104

Figure 82 : Perforation de la membrane de Gore-Tex®, contrôle angiographique (brebis n°9) (illustration originale).....	105
Figure 83 : Mise en place du stent, contrôle angiographique (brebis n°7) (illustration originale)	105
Figure 84 : Surveillance des paramètres à l'aide des moniteurs Passport 2 et Life-Sense LSI-8R (illustration originale).....	106
Figure 85 : Mesure de la pression artérielle centrale (systolique/moyenne/diastolique) et cathéter veineux central fémoral (brebis n°7) (illustration originale).....	106
Figure 86 : Mesure de la PVC grâce au cathéter placé dans la veine jugulaire droite (brebis n°7) (illustration originale).....	106
Figure 87 : Evolution de la FC en fonction du temps opératoire (en bpm).....	107
Figure 88 : Evolution de la PAS en fonction du temps opératoire (en mmHg)	108
Figure 89 : Evolution de la PVC en fonction du temps opératoire (en mmHg).....	109
Figure 90 : Monitoring ECG de la brebis n°7 avant l'intervention (illustration originale) ...	110
Figure 91 : Monitoring ECG de la brebis n°7 après achèvement de la DCPT (illustration originale)	110
Figure 92 : Evolution de la saturation en oxygène en fonction du temps opératoire (en %).	111
Figure 93 : Schéma expérimental du modèle semi-chronique (illustration originale).....	113
Figure 94 : Mise en place du drain thoracique sur le modèle semi-chronique (illustration originale)	114

Table des tableaux

Tableau 1 : Origine et devenir des cellules myocardiques (Houyel 2009)	23
Tableau 2 : Classification des cœurs fonctionnellement uniques (Bensemlali 2018).....	35
Tableau 3 : Les variations morphologiques du ventricule à double entrée (Gatzoulis et al. 2010)	40
Tableau 4 : Ventricules uniques fonctionnels nécessitant une chirurgie de type Fontan pour la palliation (Kaulitz 2005)	60
Tableau 5 : Les dix commandements de Choussa (Stern 2010)	63
Tableau 6 : Principales complications d'une intervention de Fontan (Fredenburg et al. 2011).	74
Tableau 7 : Considérations sur le traitement en fonction du type de Fontan défaillant. Reproduit avec la permission de Book et al (Rodriguez, Book 2020).....	77
Tableau 8 : Critères de réinterventions et options thérapeutiques (Sekarski et al. 2006)	78
Tableau 9 : Examen clinique en fonction de la tolérance du patient à l'opération de Fontan. Reproduction d'après Sekarski et al. (2006)	79
Tableau 10 : Moment et cause du décès des brebis lors des différentes expériences	102

Abréviations

AP : artère pulmonaire

APD : artère pulmonaire droite

AV : atrio-ventriculaire

CIA : communication interatriale

CIV : communication interventriculaire

DCPP : dérivation cavo-pulmonaire partielle

DCPT : dérivation cavo-pulmonaire totale

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

OD : oreillette droite

OG : oreillette gauche

PCA : persistance du canal artériel

PTFE : polytétrafluoroéthylène

SaO₂ : saturation artérielle en oxygène

TP : tronc pulmonaire

VAV : valvule atrio-ventriculaire

VCI : veine cave inférieure

VCS : veine cave supérieure

VD : ventricule droit

VDDI : ventricule droit à double issue

VG : ventricule gauche

VGDE : ventricule gauche à double entrée

Introduction

Le cœur (*Cor*) se définit comme l'organe central de l'appareil circulatoire ; il est **le moteur de la circulation sanguine**. Chez les Mammifères et les Oiseaux, un cloisonnement intracardiaque longitudinal complet subdivise le cœur en deux compartiments, totalement séparés l'un de l'autre après la naissance. En revanche, chez les Poissons ou les Reptiles autres que les Crocodiliens, ce cloisonnement ventriculaire n'est pas présent formant ainsi **un ventricule unique**. Ce terme renvoie à un concept physiopathologique dans lequel un seul ventricule fonctionnel assure en parallèle à la fois le débit pulmonaire et le débit aortique systémique. Si chez certaines espèces cette conformation est parfaitement physiologique, en revanche, chez l'être humain, elle est le fruit de **malformations congénitales délétères**. En effet, il existe des anomalies lors du développement embryonnaire empêchant un cloisonnement complet des cœurs gauche et droit et engendrant des signes cliniques majeurs chez les nourrissons, pouvant aller jusqu'au **décès**. Ces malformations cardiaques regroupent notamment **l'atrésie tricuspide, le ventricule à double entrée** ou encore **l'hypoplasie du cœur gauche**, et restent peu fréquentes. Toutefois, il est également fait mention de telles anomalies dans le règne animal notamment chez les bovidés, les équidés ou encore les canidés où elles ne sont que très occasionnellement prises en charge.

Afin de pallier ces dysfonctionnements majeurs, il peut être réalisée **une opération dite de « Fontan »** qui consiste à dévier une partie du sang de la circulation systémique directement vers les poumons, en shuntant la partie droite du cœur. Néanmoins, cette technique s'accompagne de **complications majeures** dont la maîtrise reste imparfaite de nos jours. L'intérêt du modèle animal pour une telle manipulation prend tout son sens : d'une part, il permet d'étudier **les modifications hémodynamiques** qui surviennent immédiatement après l'opération mais également **les répercussions multi-organiques** à plus long terme, contribuant au phénomène de « Fontan défaillant ». Cependant, du fait de la complexité de la technique chirurgicale, les modèles animaux de circulation de Fontan notamment **les modèles semi-chroniques et chroniques, excédant trois semaines de vie, restent peu nombreux** à ce jour. Il existe donc un besoin clinique croissant de disposer d'un modèle animal de « Fontan défaillant » chronique afin d'étudier l'efficacité des dispositifs d'assistance et les différentes stratégies de soutien mécanique pouvant être mises en œuvre.

1) Embryologie cardiaque et ventricule unique

A - Embryologie cardiaque

a) Mise en place de l'ébauche cardiaque

1- Formation et mise en place du tube cardiaque

La morphogenèse cardiaque débute à **15 jours de vie intra-utérine** par la formation du tube cardiaque primitif et s'achève avec la pénétration des coronaires dans l'aorte autour de **50-60 jours de vie intra-utérine**. Le cœur est le premier organe fonctionnel de l'embryon et le développement des premiers vaisseaux sanguins correspond au moment où il ne peut plus se nourrir par simple diffusion (Houyel 2014 ; Langman, Sadler 2000)

A la fin de la 2ème semaine de vie intra-utérine, l'embryon est constitué de deux populations cellulaires nommées **épiblaste** et **hypoblaste**, situées de part et d'autre de la **ligne primitive** (épaississement du disque embryonnaire au niveau de la ligne médiane, le long de l'axe céphalo-caudal).

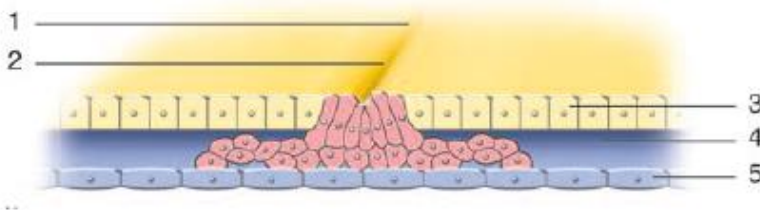


Figure 1 : Représentation schématique d'une section transversale d'embryon à 17 jours (lors de la gastrulation) (Houyel 2009)

1. Noeud primitif ; 2. ligne primitive ; 3. ectoderme ; 4. mésoderme ; 5. hypoblaste

Lors de la gastrulation, le mésoderme cardiaque se met en place : les cellules de l'épiblaste se dirigent vers la ligne primitive et par invagination se différencient en **ectoderme**, **mésoderme** et

endoderme (Figure 1). La ligne primitive régresse au profit de la notochorde. A l'issue de ce processus, les axes embryonnaires sont déjà préétablis en particulier l'axe droit-gauche (latéralisation).

Les cellules du mésoderme se différencient ensuite en **cellules prémyocardiques** et **les cellules préendocardiques** (cellules cardiaques) en réponse à des signaux d'induction venant de l'endoderme (Houyel 2014 ; Morigato 2008). Ces cellules se mettent à proliférer et se disposent en amas cellulaires isolés que l'on appelle *amas cellulaires angioformateurs* (Langman, Sadler 2000) (**Figure 2**).

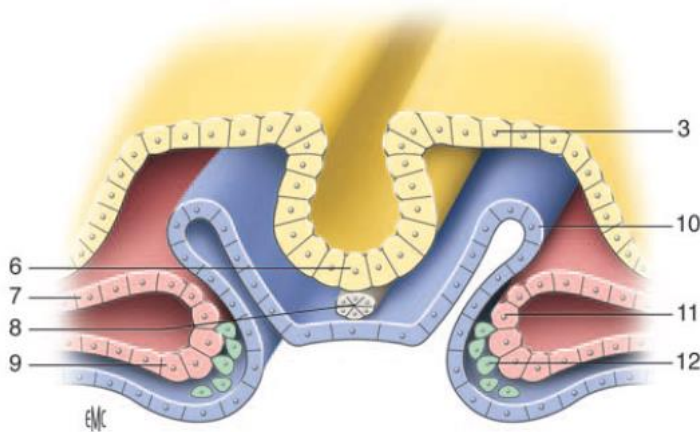


Figure 2 : Représentation schématique d'une section transversale d'embryon à 19 jours (lors de la formation des ébauches cardiaques) (Houyel 2009)

3. ectoderme ; 6. plaque neurale ; 7. mésoderme somatique ; 8. notochorde ; 9. mésoderme splanchnique ; 10. endoderme ; 11. cellules prémyocardiques ; 12. cellules préendocardiques

Au début, les amas cellulaires sont situés dans les parties latérales de l'embryon mais ils se multiplient activement en direction céphalique. A ce stade, l'ébauche cardiaque est constituée, de façon fugace, de deux vaisseaux parallèles appelés **les tubes endocardiques**. Ces derniers sont issus de la fusion des amas angioformateurs et sont réunis par un pont antérieur, formant le

croissant cardiaque ou **plaque cardiogénique** (**Figures 3a et b**).

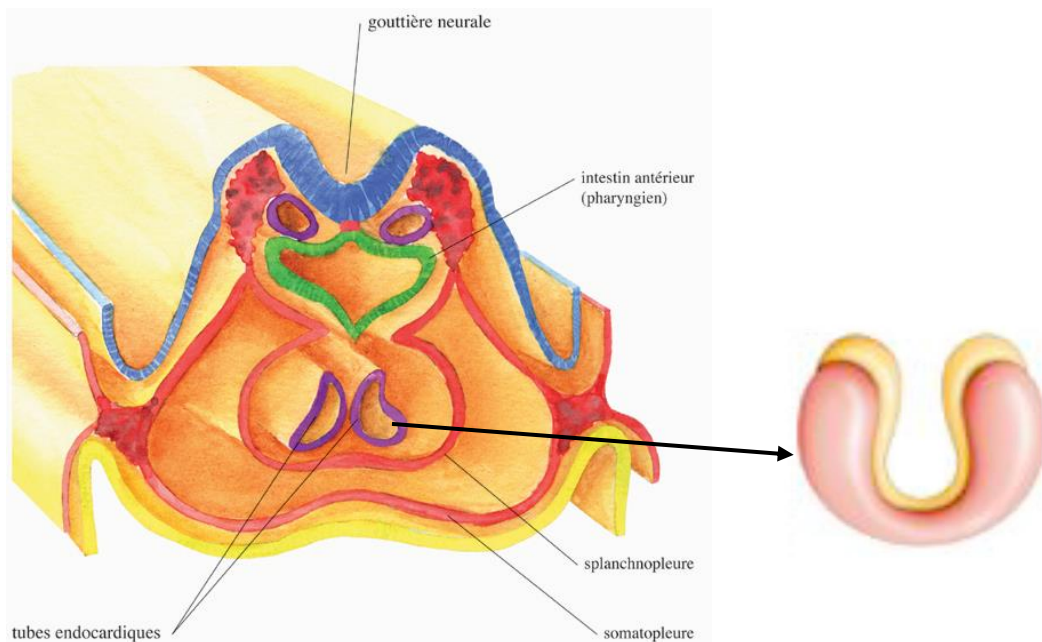


Figure 3a : Représentation schématique d'une section transversale d'embryon à moins de 22 jours (lors de la formation des tubes endocardiques) (Catala 2004) ; **3b** : Croissant cardiaque (Houyel 2014)

Suite au développement de l'encéphale, cette ébauche subit très vite une rotation d'environ 180° autour de son axe transversal et se trouve alors reportée au niveau de la face ventrale de l'intestin crânial. Les deux tubes endocardiques sont d'ores et déjà parcourus par **des contractions rythmiques** dues à l'activité d'une couche de myocytes particuliers. Ils présentent également un développement différentiel, avec des parties rétrécies côtoyant des dilatations, donnant lieu à l'apparition du **primordium du sinus veineux** (*Primordium sinus venosi*), du **primordium de l'atrium** (*Primordium atriale*) et du **primordium ventriculaire endocardique** (*Primordium ventriculare endocardiale*). La progression des plis latéraux des tubes endocardiques conduit à la fusion ventrale de ces derniers dans le sens crânio-caudal, produisant ainsi le **cœur tubulaire simple** (*Cor tubulare simplex*). Au cours de son développement, le tube cardiaque va faire progressivement saillie dans la cavité péricardique et reste attaché à sa paroi dorsale par le mésocardie dorsal (*Mesocardium dorsale*).

A ce stade, le cœur apparaît alors comme un tube continu recevant le drainage veineux par son pôle caudal et commençant à injecter le sang du premier arc aortique vers l'aorte dorsale. Il est alors composé de l'**endocarde primitif** (*Endocardium primitivum*), revêtement endothélial interne du cœur, du **myocarde primitif** (*Myocardium primitivum*), paroi musculaire moyenne et de l'**épicarde primitif** (*Epicardium primitivum*), feuillet viscéral du péricarde séreux, externe. Il est également associé à un matériel extracellulaire mésenchymateux appelé **une gelée cardiaque** (*Cardioglia*) (Figures 4a et b).

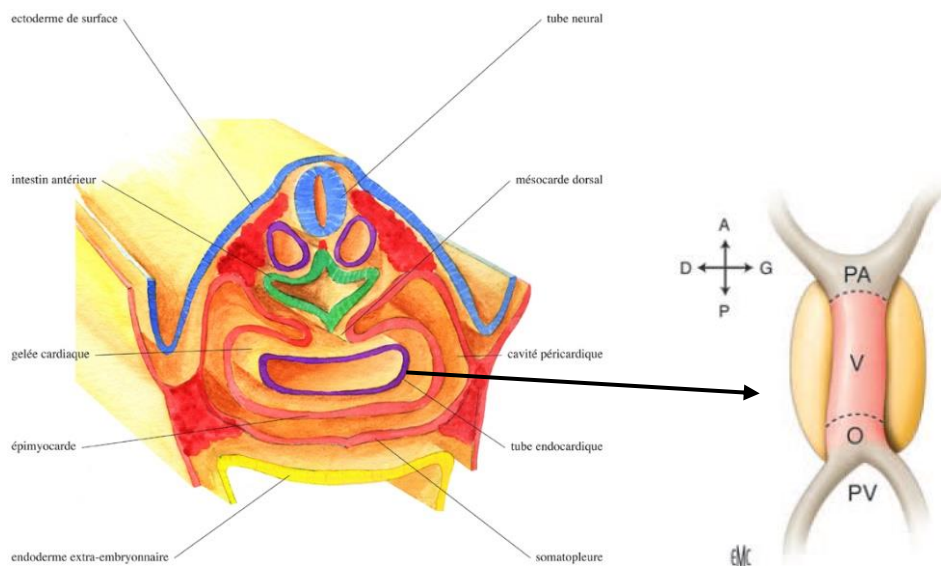


Figure 4 a : Représentation schématique d'une section transversale d'embryon à 23 jours (Catala 2004)
 4 b : tube cardiaque primitif (Houyel 2009).

O : oreillette ; PA : pôle artériel ; PV : pôle veineux ; V : ventricule. Un second champ cardiaque est présent en arrière du tube cardiaque primitif (en jaune).

Depuis 2001, il a également été démontré que le cœur ne dérivait pas uniquement du tube cardiaque primitif mais également d'**un second champ cardiaque** présent dès le stade du croissant cardiaque (**Figure 4b**). L'aire cardiaque primitive sert alors de charpente pour la formation des cavités cardiaques à partir du second champ cardiaque (Houyel 2014).

A partir du cœur tubulaire simple, trois étapes fondamentales de l'embryologie cardiaque permettent de passer du tube cardiaque rectiligne au cœur normal à quatre cavités : **la loop, la convergence et le wedging**.

2- La loop (ou boucle cardiaque) : latéralisation gauche/droite

Au **23^{ème} jour de vie intra-utérine**, le tube cardiaque est organisé selon un axe antéro-postérieur (ou céphalo-caudal). La portion intra-péricardique correspond à la future portion bulbo-ventriculaire. Les cavités veineuses et atriales occupent une position caudale sous forme d'une portion paire extra-péricardique qui se développe dans le mésenchyme du septum transverse ; les cavités ventriculaires et artérielles ont une position plus rostrale. L'extrémité crâniale se continue par le tronc artériel (*Truncus arteriosus*), d'où procèdent les arcs aortiques.

Le tube cardiaque primitif subit alors un processus appelé « **looping** » qui correspond à **la première manifestation de l'asymétrie gauche/droite ou latéralisation de l'embryon**. Il se déforme en prenant la forme d'un S lui valant alors la qualification de cœur sigmoïde (*Cor sigmoideum*) (**Figure 5**).

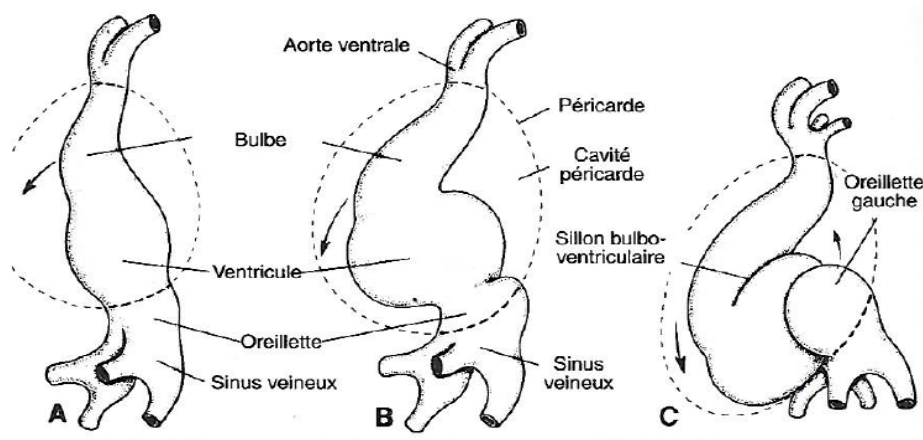
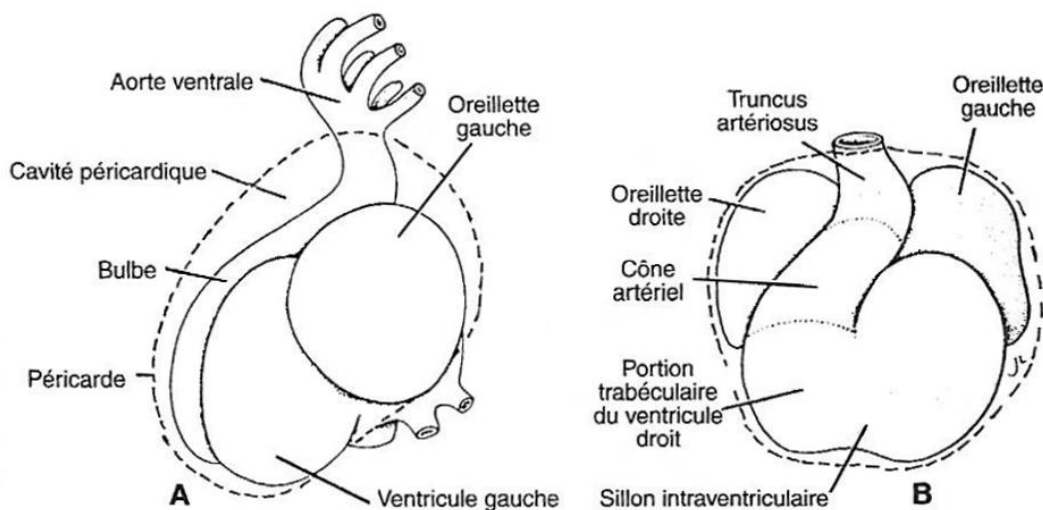


Figure 5 : Inflexion du tube cardiaque lors de la loop (Langman, Sadler 2000)

A- Stade 8 somites ; B- Stade 11 somites ; C- Stade 16 somites ; les pointillés représentent le péricarde pariétal

La partie crâniale du tube se recourbe en direction caudo-ventrale vers la droite tandis que sa portion caudale, auriculaire, s'oriente en dorso-crâniale, vers la gauche. Comme la cavité péricardique ne subit pas la même extension que le tube cardiaque, le cœur s'infléchit sous la contrainte spatiale de cette cavité. Il subit ensuite une rotation selon son axe antéro-postérieur, ce qui place le pôle veineux en dorsal et le pôle artério-ventriculaire en ventral.

Au cours de l'inflexion du tube cardiaque, apparaissent de nombreuses expansions : la portion atriale paire fusionne en **une oreillette unique**, la jonction atrio-ventriculaire forme le **canal auriculo-ventriculaire** (appelé également **atrio-ventriculaire**) mettant en communication l'oreillette commune et le ventricule embryonnaire primitif, et la jonction bulbo-ventriculaire marquée par le sillon bulbo-ventriculaire forme **l'orifice interventriculaire primitif**. La portion proximale du bulbe est à l'origine de **la partie trabéculée du ventricule droit**, sa portion moyenne donne **l'infundibulum des deux ventricules** tandis que sa partie distale devient **le tronc artériel**. Le cône et le tronc artériel se déplace progressivement vers la partie médiane par dilatations latérales de l'oreillette primitive pour former **le conotruncus** (Langman, Sadler 2000). À ce stade, le ventricule droit n'a donc pas de segment d'admission et le ventricule gauche ne possède pas de voie d'éjection (Houyel 2009) (**Figures 6a et b et figure 7**).



Figures 6a et b : Cœur d'embryon de 5 mm (environ 28 jours) (Langman, Sadler 2000)

A- Profil gauche ; B- Profil droit. En pointillé le péricarde

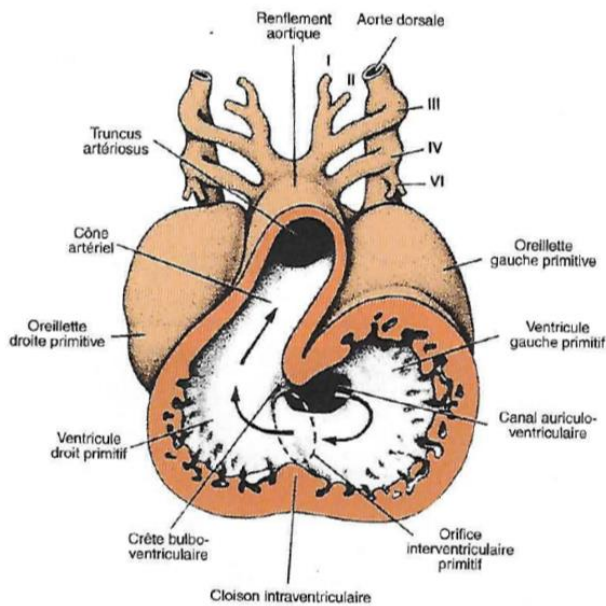
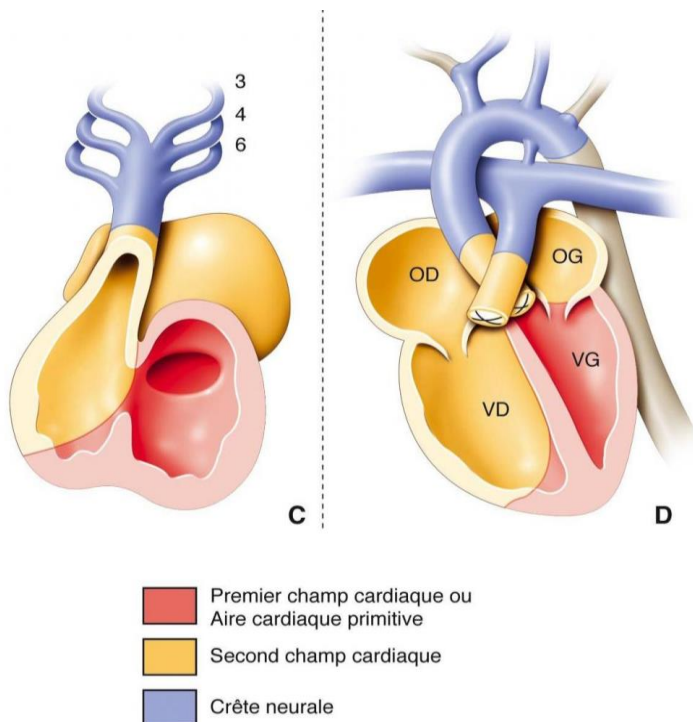


Figure 7 : Coupe frontale d'un cœur d'embryon de 30 jours (Langman, Sadler 2000)

Les flèches indiquent la direction du courant sanguin

Même si le cœur demeure à ce stade un tube unique, son aspect extérieur suggère déjà sa future division en quatre cavités. Son devenir est établi selon les différents champs (Figure 8 et

Tableau 1) :



- Premier champ cardiaque ou Aire cardiaque primitive
- Second champ cardiaque
- Crête neurale

Figure 8 : Devenir du futur cœur selon les différents champs (Houyel 2009)

Lors de ce looping, le second champ cardiaque migre également aux extrémités du tube cardiaque primitif et se scinde en une partie antérieure (**aire cardiaque antérieure**) et une partie postérieure (**mésocarde dorsale**) (Houyel 2014). En plus de ce second champ cardiaque, deux sources extra-cardiaques participent également à la formation du cœur définitif : **les cellules de la crête neurale cardiaque** et **les cellules de l'épicarde**.

Tableau 1 : Origine et devenir des cellules myocardiques (Houyel 2009)

Populations cellulaires	Segments concernés
Aire cardiaque primitive	Ventricule gauche Oreillette gauche
Aire cardiaque antérieure	Ventricule droit Conotruncus Cellules musculaires lisses des gros vaisseaux
Cellules de la crête neurale	Arcs aortiques
Mésocarde dorsal	Septum atrioventriculaire Veines pulmonaires
Épicarde	Coronaires

3- Convergence : alignement et croissance des cavités cardiaques

La convergence permet d'assurer **les concordances entre oreillettes et ventricules mais également entre ventricules et vaisseaux**. En effet, à ce stade, il n'y a aucune communication entre la partie droite de l'oreillette commune et le futur ventricule droit. Le cœur continue de croître à ses deux extrémités (veineuse et artérielle) par addition de myocarde provenant du second champ cardiaque. Il existe au sein de cette ébauche de cœur trois zones de transition qui sont nécessaires à la convergence

(**Figure 9**) :

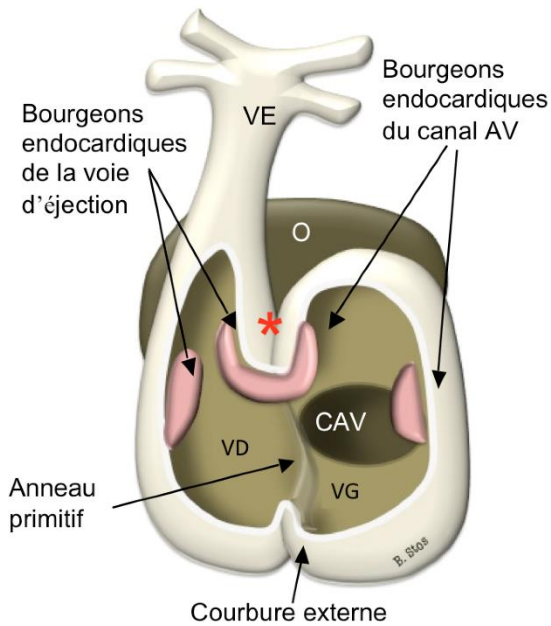


Figure 9 : La convergence (Houyel 2014)

CAV : canal atrioventriculaire ; O : oreillette commune ; VD : ventricule droit ; VE : voie d'éjection ; VG : ventricule gauche ; astérisque : courbure interne

- **La courbure interne**, qui représente la zone de jonction entre les segments d'admission et d'éjection ; c'est autour d'elle que s'organise le remodelage des jonctions auriculo-ventriculaire et ventriculo-artérielle.

- **La courbure externe** permettant la croissance des ventricules.

- **L'anneau primitif** situé entre les deux courbures à l'origine du septum interventriculaire, des tissus de conduction et de la connexion OD-VD

Les ébauches des diverses parties du cœur se mettent alors en place grâce à de nombreux déplacements morphogénétiques :

- **Le futur ventricule droit** se développe plus rapidement que le gauche par addition de myocytes en provenance de l'aire cardiaque antérieure ce qui entraîne une déviation du septum interventriculaire vers la gauche.

- **La jonction auriculoventriculaire droite** s'édifie à partir du myocarde de l'anneau primitif en formant l'entonnoir tricuspide (à l'origine notamment de la valve tricuspide). Elle déplace le canal atrio-ventriculaire vers la droite.

- **La voie d'éjection** ou **conotruncus** se développe grâce à l'adjonction de myocarde et de cellules musculaires lisses par le second champ cardiaque antérieur et se déplace vers la gauche.

Elle est composée d'une partie conale à l'origine des chambres de chasse des deux ventricules et d'une partie troncale à l'origine des artères. Elle possède également une jonction entre les parties conale et troncale, lieu de constitution des valves artérielles (Nonnotte 2018)

La convergence est un processus indispensable à la septation cardiaque et permet d'aligner sur le même plan sagittal, **le conotruncus, le canal atrioventriculaire, et le septum interventriculaire primitif.**

4- *Wedging : développement de la voie d'éjection*

Le wedging (encastrement) se produit en même temps que la formation des septa conal et aortico-pulmonaire et constitue le dernier stade de la septation cardiaque ; il permet notamment de ramener l'aorte - située au départ à la partie droite de la voie d'éjection - au-dessus du ventricule gauche. En effet, la future valve aortique subit **un mouvement de rotation anti-horaire vers la gauche** la mettant au contact de la valve mitrale, assurant ainsi une continuité mitro-aortique. Cette rotation permet l'encastrement entre les deux valves auriculo-ventriculaires et rend compte du croisement des gros vaisseaux (**Figure 10**).

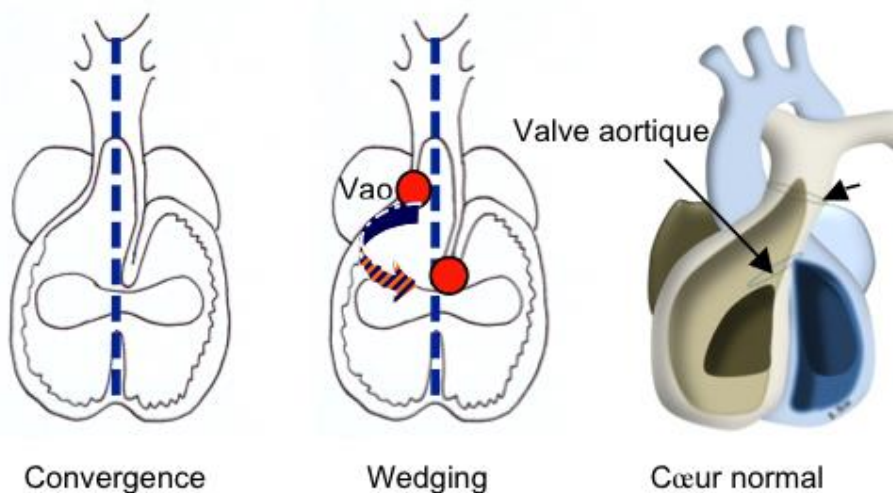


Figure 10 : Les différentes étapes du développement cardiaque (Houyel 2014)

C'est notamment l'action des cellules de la crête neurale cardiaque, par ajout de cellules myocardiques au niveau de la voie d'éjection qui explique ce phénomène (Houyel 2009). La partie postérieure du conus et la partie antérieure du canal atrioventriculaire fusionnent et assurent ainsi **une continuité mitro-aortique** tandis que la fusion des bourgeons endocardiques

du conotruncus aboutit à la formation d'un septum musculaire, **le septum conal**. Lorsque la valve aortique s'encastre entre les valves auriculoventriculaires, le septum conal fusionne avec le septum interventriculaire primitif.

Une anomalie à ce niveau entraîne un défaut de septation au niveau du conus et un mauvais alignement de la voie d'éjection, aboutissant aux cardiopathies conotruncales **de tétralogie de Fallot, d'atrésie pulmonaire à septum ouvert** ou encore au **ventricule droit à double issue**.

b) Septation auriculaire et ventriculaire

Tout au long du développement de l'ébauche cardiaque, se mettent en place divers cloisonnements : en effet, il existe d'une part **un cloisonnement complet** entre le cœur gauche et le cœur droit (assurant une séparation de la circulation systémique et pulmonaire) et d'autre part, **un cloisonnement incomplet** entre les ventricules et les oreillettes. Ces cloisons cardiaques se forment essentiellement entre le 27^{ème} et le 37^{ème} jour c'est-à-dire en même temps que les phénomènes de convergence et de wedging (Langman, Sadler 2000). Des anomalies de leur développement sont à l'origine de nombreuses malformations cardiaques telles que **les communications interauriculaires (CIA) ou interventriculaires (CIV), une transposition des gros vaisseaux** ou encore **une tétralogie de Fallot**.

- Septation auriculaire

Le développement du septum interauriculaire est un phénomène complexe, impliquant des éléments du **tube cardiaque primitif** mais également **le mésocarde dorsal** (dérivé du second champ cardiaque). Le cloisonnement entre l'atrium gauche et droit se fait par **croissance différentielle des différents septa se mettant en place**. Il se produit en même temps que l'ensemble de la septation cardiaque, entre 5 et 8 semaines de vie intra-utérine.

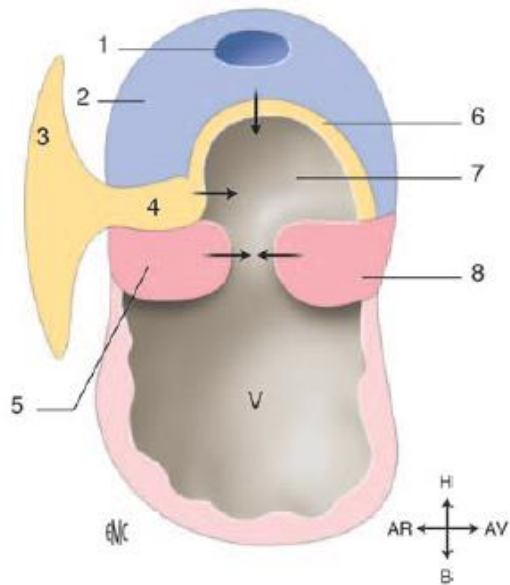


Figure 11 : Mécanisme de la septation auriculaire (Houyel, 2009)

En bleu : septum primum. En rose : bourgeons atrioventriculaires (ou endocardiques du canal atrioventriculaire). En jaune : mésocarde dorsal. V : ventricule ; H : haut ; B : bas ; AR : arrière ; AV : avant. 1. Ostium secundum ; 2. Septum primum ; 3. mésocarde dorsal ; 4. épave vestibulaire ; 5. bourgeon postéro-inférieur du canal atrioventriculaire ; 6. capsule mésenchymateuse ; 7. Ostium primum (foramen interauriculaire primitif) ; 8. bourgeon antérosupérieur du canal

A la fin de la quatrième semaine, une crête falciforme se constitue au niveau du toit de l'oreillette commune appelée le *septum primum* (Figure 11). L'orifice situé en avant de ce bord libre est appelé *ostium primum*. D'autres éléments mésenchymateux se mettent à converger et croître notamment l'**épave vestibulaire** (issue du mésocarde dorsal) ainsi que **deux bourrelets endocardiques**, l'un supérieur et l'autre inférieur, qui bourgeonnent au niveau du canal atrioventriculaire. La crête formée à partir de la sixième semaine par la fusion des bourrelets endocardiques forme le septum intermédiaire ou *septum intermedium*,

divisant le canal atrioventriculaire en deux portions (Tardy et al. 2013). A 7 semaines de vie intra-utérine, il se produit la fermeture définitive de l'*ostium primum* par fusion avec les bourrelets endocardiques, tandis que le *septum primum* se résorbe au niveau de sa partie dorsale (Figure 12).

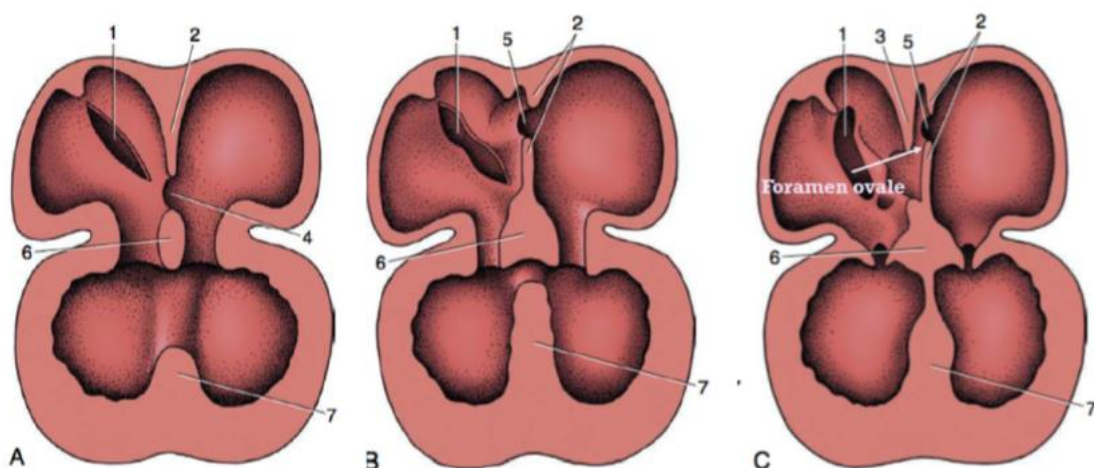


Figure 12 : Le cloisonnement inter-atrial (Mogicato, 2008)

1- Orifice sinu-atrial, 2- Septum primum, 3- Septum secundum, 4-Ostium primum, 5-Ostium secundum, 6-Septum intermedium 7-Septum interventriculaire

Dans un second temps, des fenestrations apparaissent à la partie supérieure du septum interauriculaire primitif dont la coalescence forme un nouveau trou appelé *ostium secundum*, situé plus crânialement que ne l'était l'*ostium primum*. A 8 semaines de vie, simultanément à l'incorporation du sinus veineux, un deuxième septum plus crânial va se former, appelé le *septum secundum*. Ce repli apparaît sur la paroi postérosupérieure de l'atrium primitif et rejoint le *septum intermedium* en ménageant un ostium, le *foramen ovale* (anciennement « trou de Botal ») (**Figure 12**)

C'est le *foramen ovale* qui permet de diriger le flux sanguin ; ce dernier modèle une valvule à son niveau qui empêche le retour du sang de l'atrium gauche vers le droit. Il s'obture après la naissance, formant la fosse ovale : les deux oreillettes sont alors séparées l'une de l'autre.

Les anomalies du cloisonnement des oreillettes sont parmi les plus fréquentes des cardiopathies congénitales (6,4 cas pour 10 000 naissances) (Langman, Sadler 2000). Parmi elles, on retrouve notamment **la persistance de l'ostium secundum**, **l'agénésie complète de la cloison avec oreillette commune** ou encore **la fermeture prématurée du foramen ovale**.

- Cloisonnement atrio-ventriculaire

La septation du canal atrio-ventriculaire et donc la formation des valves est contemporaine de la septation auriculaire et ventriculaire. Les cellules endocardiques, sous l'action inductrice des cellules de la splanchnopleure, subissent une transition épithélio-mésenchymateuse (**Figure 13**).

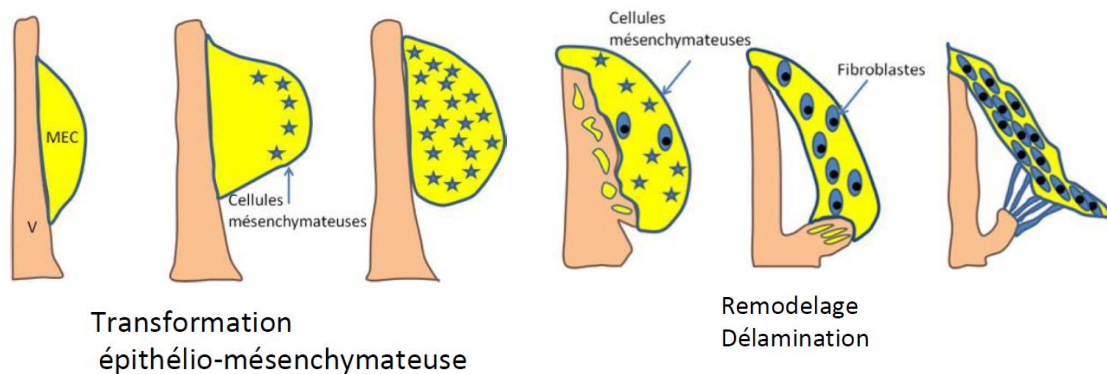


Figure 13 : Formation des bourgeons endocardiques et des valves auriculo-ventriculaires (Houyel 2020)

Ces cellules bourgeonnent pour former **des bourrelets endocardiques** (dorsal et ventral) qui croissent et fusionnent formant ainsi le *septum intermedium* comme dit précédemment. Les orifices atrio-ventriculaires ainsi formés seront modelés en valves par le courant sanguin, tricuspide pour le futur orifice atrioventriculaire droit, bicuspide ou mitrale pour le futur orifice atrioventriculaire gauche. En ce qui concerne la valve tricuspide, le développement de la voie d'admission du ventricule droit se fait par expansion de **la primary fold** (anneau primitif), lors du stade de la convergence. Cela donnera lieu à la formation de la tricuspide nécessaire à la septation ventriculaire.

L'absence de fusion de ces bourrelets est à l'origine de malformations congénitales comme **une persistance du canal atrio-ventriculaire commun**, associé à une CIA et une CIV. Il existe également une CIA identique à la forme précédente mais avec une cloison interventriculaire fermée, appelée alors **persistance de l'ostium primum**. Enfin, **l'atrésie tricuspide** est également recensée, due à une oblitération à un stade précoce de l'orifice auriculo-ventriculaire droit (Langman, Sadler 2000).

- Cloisonnement interventriculaire musculaire

Le septum interventriculaire est formé du **septum conal**, du **septum d'admission** issu des bourgeons endocardiques du canal atrioventriculaire, du **septum trabéculé** ayant pour origine le septum interventriculaire primitif et du **septum membraneux**.

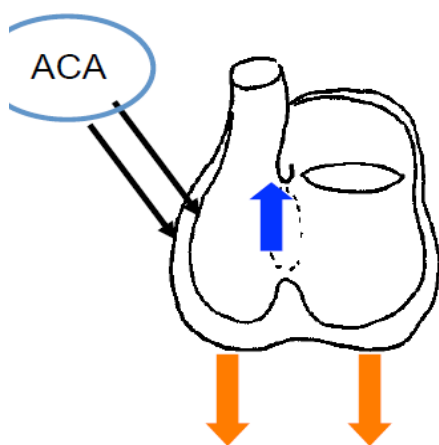


Figure 14 : Développement du septum interventriculaire primitif (Houyel, 2020)

Croissance de bas en haut (flèche bleue), ballooning (flèches orange). ACA : aire cardiaque antérieure

Au départ, des trabéculations ventriculaires apparaissent dans la région apicale des ventricules, au niveau de la courbure externe, peu après la loop. Tandis que le ventricule droit initialement réduit à sa portion apicale grandit plus rapidement que le gauche, **le septum interventriculaire primitif** ou **septum primum ventriculaire** croît de bas en haut par fusion de ces trabéculations mais également par développement des cavités ventriculaires vers le bas à partir de la courbure externe par un processus appelé « ballooning » (**Figure 14**). La croissance du septum primum ventriculaire se fait perpendiculairement au plan du canal atrioventriculaire,

et ménage un petit passage entre les deux ventricules appelé **foramen interventriculaire**. Le pourtour de ce foramen interventriculaire est peuplé de cellules spécialisés formant l'**anneau interventriculaire** qui se courbe vers le plan frontal et se divise en trois parties : la première demeure sagittale et est comblée par le **septum membraneux**, la deuxième est dans un plan frontal et représente la **jonction auriculoventriculaire droite** (futur tricuspide), la troisième, dans un plan oblique, devient la **jonction entre le futur ventricule gauche et la partie sous-aortique du segment d'éjection** (Figure 15).

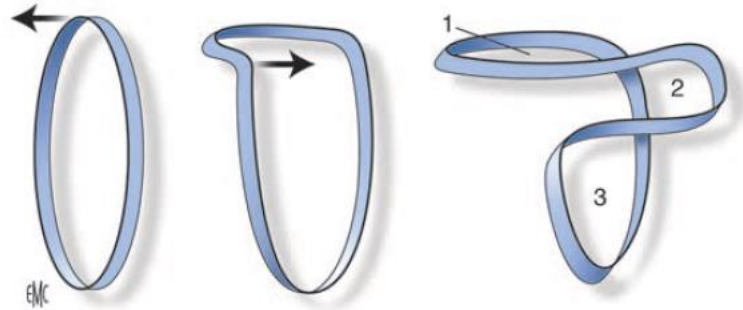


Figure 15 : Représentation schématique du remodelage de la jonction interventriculaire primitive (Houyel, 2014).

Ce remodelage aboutit à la division du foramen interventriculaire primitif en 3 segments
 1. Jonction auriculoventriculaire droite ; 2. Jonction entre ventricule gauche et région sous-aortique ; 3. Communication interventriculaire embryonnaire

A partir du 42^{ème} jour, le ventricule droit primitif s'aligne avec l'oreillette droite primitive et le septum musculaire se courbe à sa partie antérieure, individualisant le **septum d'entrée** en dorsal du **septum trabéculaire ou trabéculée** en ventral. L'orifice interventriculaire persistant au-dessus de la cloison musculaire est comblée par la prolifération du **septum membraneux conal**. Le septum conal est la partie du septum interventriculaire située entre les valves aortique et pulmonaire qui se forme par fusion des bourgeons endocardiques, en même temps que le wedging (45-49 jours). Cette cloison progresse le long de la crête du septum musculaire jusqu'**au septum aortico-pulmonaire**. Après fermeture complète du foramen interventriculaire, cette portion est assez épaisse puis s'amincit pour donner la portion membraneuse du septum interventriculaire. Après J45, les processus de morphogénèse du cloisonnement du cœur sont quasiment achevés.

Parmi toutes les malformations du septum interventriculaire, l'**agénésie du septum membraneux** est la plus fréquente, souvent associée à des anomalies du cloisonnement du tronc et du cône artériels.

- Cloisonnement aortico-pulmonaire

Les cellules musculaires lisses de la paroi de l'aorte et du tronc pulmonaire proviennent de deux sources : la partie distale provient de la crête neurale cardiaque, la partie proximale de l'aire cardiaque antérieure. Avant la formation de la cloison entre l'aorte et l'artère pulmonaire, le conduit est unique appelé **tronc artériel ou truncus arteriosus**. Le septum spiral (dérivé des crêtes neurales) permet la septation du truncus en aorte et artère pulmonaire, et de la région d'éjection du ventricule. En effet, il s'érige **deux bourrelets aortico-pulmonaires** (appelés également crêtes aortico-pulmonaires) diamétralement opposées qui s'organisent en spirale et fusionnent, créant ainsi l'aorte et le tronc pulmonaire entremêlés (**Figure 16**).

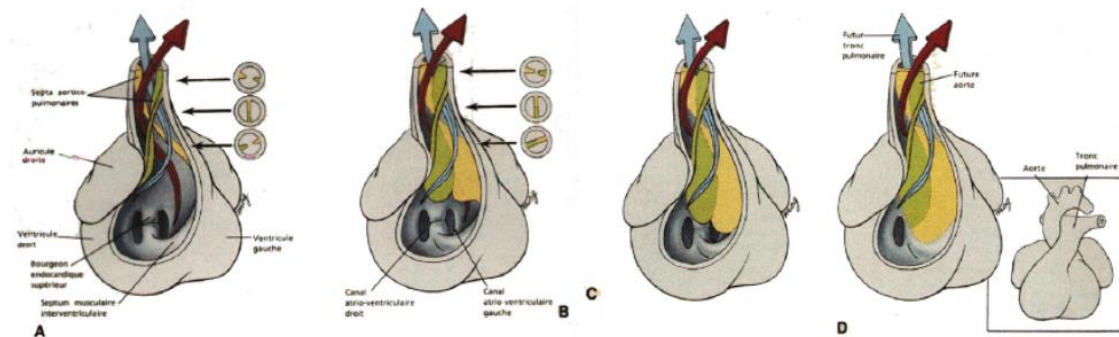


Figure 16 : Cloisonnement aortico-pulmonaire (Mogicato 2008)

Le septum aortico-pulmonaire ainsi formé s'étend jusque dans le ventricule et s'unit au septum interventriculaire, participant ainsi à l'obturation du foramen interventriculaire comme dit précédemment.

La plus fréquente des anomalies du tronc et du cône artériels est **la tétralogie de Fallot** associant une sténose pulmonaire infundibulaire, une large CIV, une dextroposition de l'aorte et une hypertrophie ventriculaire droite. D'autres anomalies telles que **la persistance d'un tronc artériel commun, la transposition des gros vaisseaux, les sténoses valvulaires pulmonaires ou aortiques** et **l'atrésie valvulaire aortique** sont également dues à des anomalies du tronc et du cône artériels (Langman, Sadler 2000).

L'embryogénèse cardiaque est donc un processus complexe et **nécessitant de nombreuses étapes**. Or, à chacune d'entre elles, des anomalies peuvent survenir. Ainsi, **des anomalies de la convergence** provoquent un mauvais alignement des septa interauriculaire et

interventriculaire, conduisant à des cardiopathies complexes associant des anomalies de développement des ventricules et des valves auriculoventriculaires. Ces anomalies sont notamment à l'origine de malformations cardiaques nombreuses pouvant être regroupées sous le nom de « **ventricule unique** ».

B - Ventricule unique et malformations cardiaques associées chez l'humain

C'est en 1699, qu'est décrit pour la première fois un cœur composé de deux oreillettes mais d'un seul ventricule par Chemineau ; depuis lors, le ventricule unique n'a cessé de fasciner la communauté médicale (Khairy et al. 2007). De nos jours, ces cœurs univentriculaires représentent **10% des malformations cardiaques congénitales** (Kaulitz 2005) et se caractérisent notamment par **une mortalité infantile élevée** (58% lors la première semaine de vie selon l'étude Epicarde) (Bensemlali 2018). La détection précoce de de telles anomalies est nécessaire puisque qu'une étude réalisée à l'hôpital Necker a démontré que **le recours à la chirurgie néonatale est indispensable dans près d'un tiers des cas** (Bensemlali 2018).

La caractérisation du ventricule unique est demeurée un processus complexe au fil du temps. Au départ, les termes de « ventricule unique » et « ventricule commun » ont été employés de manière interchangeable notamment par Abbott, Taussig et Edward, car il s'agit de désignations générales, sans signification morphologique spécifique (Van Praagh et al. 1964 ; 1965). Le ventricule unique était à cette époque défini comme « **une chambre ventriculaire [recevant] à la fois les valves tricuspide et mitrale ou une valve auriculo-ventriculaire commune** [...] les grandes artères [pouvant] être transposées ou non, et le septum interauriculaire [pouvant] être normal, déficient ou absent » (Van Praagh et al. 1965). En réalité, de nos jours, le vrai ventricule unique morphologique est excessivement rare et les cardiopathies dites « univentriculaires » comportent presque toujours **un ventricule bien développé et un ventricule hypoplasique** incapable d'assurer la circulation systémique et pulmonaire. Depuis, on retrouve de nouveaux termes pour caractériser ces pathologies notamment « cor trilobaire biatrium (avec septum auriculaire bien formé) », « cor bilobaire (avec septum auriculaire rudimentaire ou absent) » ou encore « ventricule fonctionnellement unique » (Khairy et al. 2007). Au fur et à mesure des années, les définitions de ce concept physiopathologique se sont étoffées ; ainsi, il en est advenu que le terme de « ventricule unique » désignait désormais « des atria [...] connectés de manière prédominante à une chambre ventriculaire soit à cause de **l'absence d'une valve AV** , soit avec **la présence de deux valves ou une valve commune prédominante drainant un ventricule** (ventricule à double entrée) » (Frescura, Thiene 2014).

Il faut attendre 2014 pour que Lucie HOUYEL fasse la distinction de la définition du ventricule unique au sens anatomique du terme, plus vétuste, et sa définition fonctionnelle moderne :

- Définition anatomique: « on parle de ventricule à double entrée, **les deux jonctions auriculoventriculaires étant connectées à un seul ventricule**. Les valves atrioventriculaires peuvent être toutes deux perméables, équilibrées ou non, ou l'une d'elles peut être atrétique, ou réduite à une valve AV commune. **Ceci exclut les atrésies tricuspide et mitrale dans lesquelles l'oreillette au-dessus de la valve atrétique n'est connectée à aucun ventricule** » (Figure 17). Cette définition se rapproche de celle énoncée précédemment par Van Praagh.

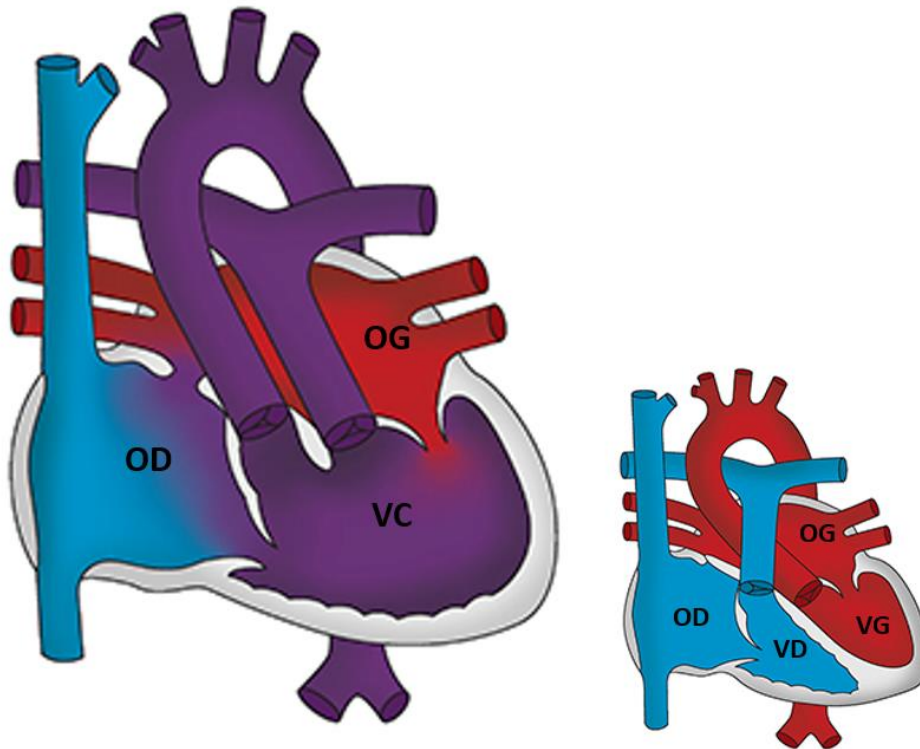


Figure 17 : Ventricule unique anatomique (comparaison avec un cœur normal à droite) (ANON. 2013)

OD : oreillette droite, OG : oreillette gauche, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche, VC : ventricule commun

D'autres anomalies sont souvent associées à ces ventricules uniques anatomiques notamment **une sténose des voies d'éjection sous-pulmonaire ou sous-aortique, des anomalies des valves** ou encore **une coarctation de l'aorte** (rétrécissement congénital de l'aorte).

- Définition physiologique : on parle de « **ventricules fonctionnellement uniques** qui regroupent tous les cœurs qui ne sont pas [accessibles à la réparation biventriculaire] et dont la palliation ultime sera une dérivation cavo-pulmonaire totale (circulation de type Fontan). Ce groupe comprend deux grandes catégories, en fonction du type de connexion AV ». C'est cette définition fonctionnelle qui est actuellement privilégiée et qui désigne comme cardiopathie univentriculaire **toute cardiopathie dans laquelle l'un des deux ventricules est incapable d'assurer la circulation systémique ou pulmonaire.**

Une classification exhaustive de toutes les malformations cardiaques pouvant être désignées par ce terme est visible dans **le tableau 2.**

Tableau 2 : Classification des cœurs fonctionnellement uniques (Bensemlali 2018)

APSI : atrésie pulmonaire à septum intact. CIV : communication interventriculaire. VAV : valve auriculo-ventriculaire. VDDI : ventricule droit à double issue. VG : ventricule gauche

Connexion auriculo-ventriculaire	Malformations
Type univentriculaire	2 valves :
	Ventricules à double entrée (gauche, droit, indéterminé)
Type biventriculaire	1 valve atrétiq ue ou imperforée :
	Atrésie tricuspide, atrésie mitrale
	CIV extrêmement larges
	Hypoplasies du cœur gauche
	Obstacles étagés du cœur gauche avec petit VG
	VDDI avec CIV loin des vaisseaux ou atrésie mitrale
	Hypoplasies très sévères du ventricule droit (APSI, hypoplasie congénitale du ventricule droit)
	Straddling extrême d'une VAV et hypoplasie sévère d'un ventricule
	Canaux atrio-ventriculaires déséquilibrés

Cette large variété de ventricules fonctionnellement uniques est représentée à une fréquence différente chez l'être humain, les plus courants étant **l'atrésie tricuspide, le ventricule à double entrée et l'hypoplasie du cœur gauche.** L'hypoplasie du cœur gauche est la forme la plus commune de cœur univentriculaire avec une incidence médiane brute de **2,3 cas pour 10 000 naissances** tandis que l'atrésie tricuspide, deuxième sous-type le plus courant, se produit **moins d'une fois pour 10 000 naissances** et est présente dans 1,4 % à 2,9% des autopsies et des séries cliniques de cardiopathies congénitales (Khairy et al. 2007).

Toutes ces cardiopathies sont généralement associées d'**autres malformations congénitales** telles que des communications interatriales, interventriculaires ou encore des persistance de canal artériel ou de foramen ovale. Elles peuvent également s'accompagner d'un positionnement normal des vaisseaux, d'une L(evo)-transposition (aorte à gauche de l'artère pulmonaire) ou encore d'une D(extro)-transposition (aorte à droite de l'artère pulmonaire) (Centers for Disease Control and Prevention 2019). D'autres malpositions vaisseaux sont décrites dans la littérature et peuvent aggraver le pronostic (S. Di Filippo 2010). Parmi elles, nous pouvons citer :

- Des anomalies de retour veineux pulmonaire avec une ou plusieurs veines pulmonaires qui se drainent dans la circulation veineuse systémique
- Des anomalies de retour des veines systémiques avec une absence de retour veineux de la veine cave inférieure (remplacée par la veine azygos) ou la présence de deux veines caves supérieures, une gauche et une droite.
- Un syndrome d'hétérotaxie ie une inversion totale (situs inversus) ou incomplète (situs ambigu) des organes abdominaux et/ou thoraciques

Les signes cliniques sont polymorphes et dépendent du type de malformations cardiaques et des modifications hémodynamiques qu'elles engendrent. Ils dépendent également des lésions anatomiques et du débit pulmonaire, pouvant aller de **la cyanose simple à l'insuffisance cardiaque**.

Quelle que soit le type de malformation cardiaque, la conformation en ventricule unique présente deux désavantages majeurs que sont **la désaturation au repos majorée à l'effort et la surcharge volumique chronique du ventricule droit ou gauche**. Cependant, la physiopathologie dépendra du type de ventricule unique et de la répartition du débit cardiaque entre la circulation pulmonaire et systémique :

- Dans les ventricules uniques sans sténose pulmonaire, le débit pulmonaire augmente progressivement avec la chute postnatale des résistances pulmonaires. Cela entraîne **une surcharge pulmonaire avec retour veineux à l'oreillette gauche augmenté** pouvant à terme aboutir à une insuffisance cardiaque congestive gauche.
- Dans les ventricules uniques avec sténose pulmonaire, **le débit pulmonaire sera faible** et le patient peut développer **une cyanose plus ou moins importante** selon la sévérité de la sténose.

Ainsi, même si dans le cas d'un cœur univentriculaire un certain degré de sténose pulmonaire est physiologiquement souhaitable pour éviter un débit pulmonaire trop important, une sténose ou une atrésie pulmonaire grave peuvent entraîner **une hypoxémie** et **une cyanose profondes** (Khairy et al. 2007).

a) Atrésie tricuspide

L'atrésie tricuspide représente **1 à 3% des cardiopathies congénitales chez l'être humain** (Baffa 2018a). Cette anomalie résulte de la séparation dans des proportions inégales des deux orifices atrio-ventriculaires ; le plus souvent, l'orifice atrio-ventriculaire gauche est normal mais **l'orifice atrioventriculaire droit est anormalement petit**. De ce fait, aucune connexion ne s'établit entre l'oreillette droite et le ventricule droit. Le sang veineux cave qui se draine dans l'oreillette droite est dévié directement vers l'oreillette gauche et le ventricule gauche. **Le ventricule unique fonctionnel est donc représenté par le ventricule gauche** (Figure 18).

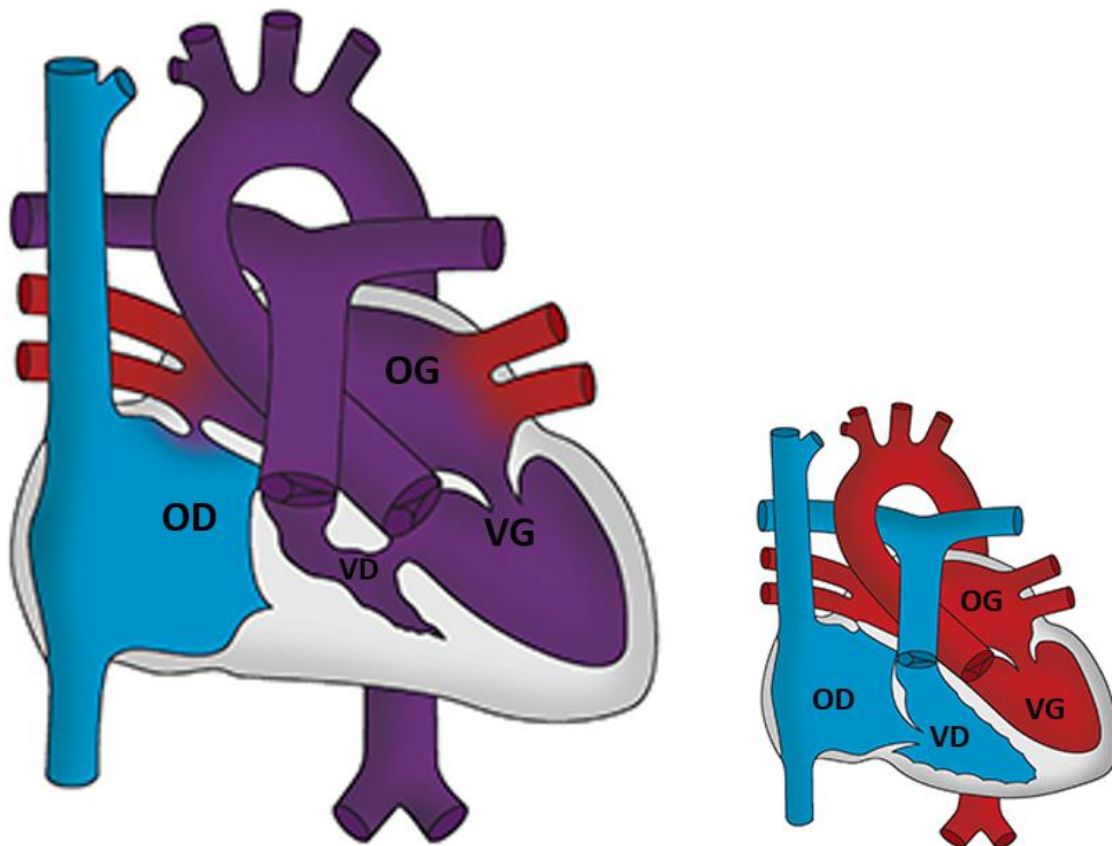


Figure 18 : Atrésie tricuspide (comparaison avec un cœur normal à droite) (ANON. 2013)

OD : oreillette droite, OG : oreillette gauche, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche

L'absence ou la fusion des cuspides de la valve tricuspide est toujours associée à **une CIA** (généralement une communication secondaire ou un foramen ovale persistant), **une CIV et/ou une persistance du canal artériel (PCA)**. Elle est parfois associée à **une sténose pulmonaire** (Rullière 1980). Une atrésie tricuspide est également caractérisée par un remodelage cardiaque asymétrique avec **une atrophie du ventricule droit** (Mogicato, 2008) ainsi qu'**un ventricule gauche dilaté de façon excentrique** et un anneau de la valve mitrale élargi. Cette cardiopathie peut s'accompagner de vaisseaux normoposés (69% des cas), de vaisseaux D-transposés (28% des cas) ou encore de vaisseaux L-transposés (3% des cas) (Bensemlali 2018 ; CDC 2017).

Près de la moitié des patients présentent des symptômes au cours de la première année de vie, et notamment **80 % sont symptomatiques au cours du premier mois de vie** (Patnana 2017). Les signes cliniques dépendent de l'ampleur du débit sanguin pulmonaire et permettent de classer les patients en deux groupes (Sumal et al. 2020) :

- Le premier groupe présente **un débit sanguin pulmonaire élevé** dû à un shunt gauche-droit à travers une CIV, à l'absence d'obstruction pulmonaire et à une transposition des gros vaisseaux. Les nourrissons arborent initialement **une cyanose minime** mais peuvent développer **une insuffisance cardiaque** dans les premières semaines de la vie néonatale. Cette dernière se manifeste par de la fatigue, des difficultés à s'alimenter, un retard de croissance, des infections récurrentes des voies respiratoires, une tachypnée, une tachycardie ou encore une hépatomégalie (Sumal et al. 2020 ; Patnana 2017).

- Le deuxième groupe de patients, qui correspond à la majorité des cas, présentent **un débit sanguin pulmonaire réduit** généralement expliqué par une obstruction pulmonaire et/ou une CIV réduite ou absente. Ces patients présentent **une cyanose centrale, une tachypnée et une hyperpnée** dans les premiers jours de vie aggravés par la fermeture du canal artériel (Sumal et al. 2020).

Un hippocratisme digital est parfois rapporté (Rullière 1980) (**Figure 19**).



Figure 19 : Hippocratisme digital (d'après <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-a%C3%A9riennes/sympt%C3%B4mes-des-maladies-respiratoires/hippocratisme>)

A l'auscultation cardiaque, dans les deux cas, **un souffle** dont la nature dépend des anomalies associées peut être audible - en général, systolique plus ou moins intense, situé plutôt

bas et médian (Rullière 1980). Le premier bruit cardiaque est unique et peut être accentué, tandis que le deuxième bruit cardiaque n'est habituellement pas dédoublé (Baffa 2018a)

Des atrésies de la valve mitrale sont également mentionnées et s'accompagnent d'un obstacle sur la voie d'éjection aortique (S Di Filippo 2010)

b) Ventricule à double entrée

Le ventricule à double entrée représente **1% de toutes les malformations cardiaques congénitales** (Khairy et al. 2007) et est défini comme « une disposition morphologique dans laquelle **plus de 50 % des deux oreillettes sont reliées à une chambre ventriculaire dominante** » (Gatzoulis et al. 2010) ; la connexion se fait soit par deux valves auriculo-ventriculaires distinctes (l'une d'elles pouvant être imperforée), soit par une valve AV commune. Dans tous les cas, il existe une cavité ventriculaire principale unique admettant **à la fois le flux veineux systémique et pulmonaire** ; ce ventricule commun communique par un **foramen bulboventriculaire** avec une cavité accessoire n'admettant pas de segment d'admission (S. Di Filippo 2010).

Selon la morphologie du ventricule commun, quatre types de connexions AV univentriculaires ont été décrites dans la littérature (Van Praagh et al. 1964 ; 1965) :

- type A : **ventricule gauche à double entrée**

- type B : **ventricule droit à double entrée**

- type C : **ventricule à double entrée de morphologie mixte** (septum ventriculaire réduit ou absent ; ventricule à « entrée commune »)

- type D : **ventricule à double entrée de morphologie indéterminée ou indifférenciée** (Figure 20 et Tableau 3)

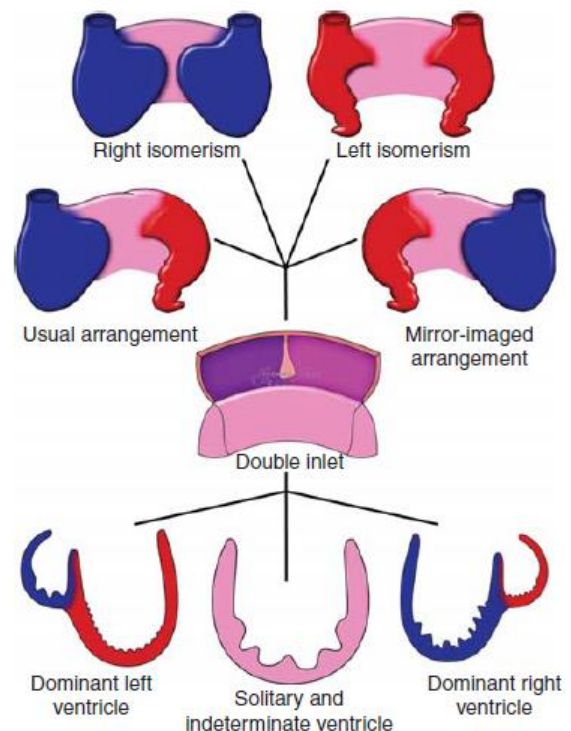


Figure 20 : Combinaison des ventricules à double entrée (Cook, Anderson 2006)

Il existe quatre dispositions possibles des appendices auriculaires (appendice morphologiquement droit en bleu, gauche en rouge), trois morphologies ventriculaires (ventricule morphologiquement droit en bleu, gauche en rouge, solitaire et indéterminé en rose)

En plus de ces diverses connexions AV, il existe également des variantes au niveau du positionnement des gros vaisseaux qui peuvent être soit dans une position normale ou soit transposés.

Tableau 3 : Les variations morphologiques du ventricule à double entrée (Gatzoulis et al. 2010)

BOX 51-1 DOUBLE-INLET VENTRICLE: THE MORPHOLOGIC SPECTRUM	
<p>Atrial Arrangement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Situs solitus • Situs inversus • Atrial isomerism (right or left) <p>Atrioventricular Connection</p> <ul style="list-style-type: none"> • Univentricular AV connection—by definition more than 50% of both valves committed to dominant ventricle • The mode of atrioventricular connection can be: <ul style="list-style-type: none"> • Two patent valves • One patent valve plus one imperforate valve (right or left) • One totally committed valve plus one straddling valve (right or left; >50% rule) • Two straddling valves (>50% rule) • Common valve (which may or may not straddle) 	<p>Ventricles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dominant ventricle may be left (most common), right, or, very occasionally, indeterminate • Ventricular morphology is usually determined by: <ul style="list-style-type: none"> • The AV valves • The relative ventricular position (left ventricle is a posterior chamber, whereas right ventricle is an anterior chamber) • Apical trabeculations (fine in left ventricle, coarse in right ventricle) <p>Ventriculoarterial Connection</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discordant (transposed great arteries, common): <ul style="list-style-type: none"> • The VSD may be restrictive, leading to subaortic stenosis. • Pulmonary stenosis (valvular and subvalvular) is common and may protect the pulmonary vascular bed from pulmonary vascular disease. • Concordant (so-called Holmes heart, uncommon) • Double outlet

Dans une série d'autopsies de 60 cœurs univentriculaires excluant les atrésies mitrale et tricuspide, il a été démontré que **le ventricule gauche à double entrée (VGDE)** était présent dans 78 % des cas contre 5% pour le ventricule droit à double entrée (Khairy et al. 2007) ; il s'agit d'une malformation dans laquelle **les deux valves AV sont alignées sur le VG (Figure 21)**. Dans 88% des cas, les gros vaisseaux sont en position de L-transposition, avec l'artère pulmonaire postérieure issue de la cavité principale et l'aorte antérieure issue de la cavité accessoire (S. Di Filippo 2010 ; Bensemlali 2018).

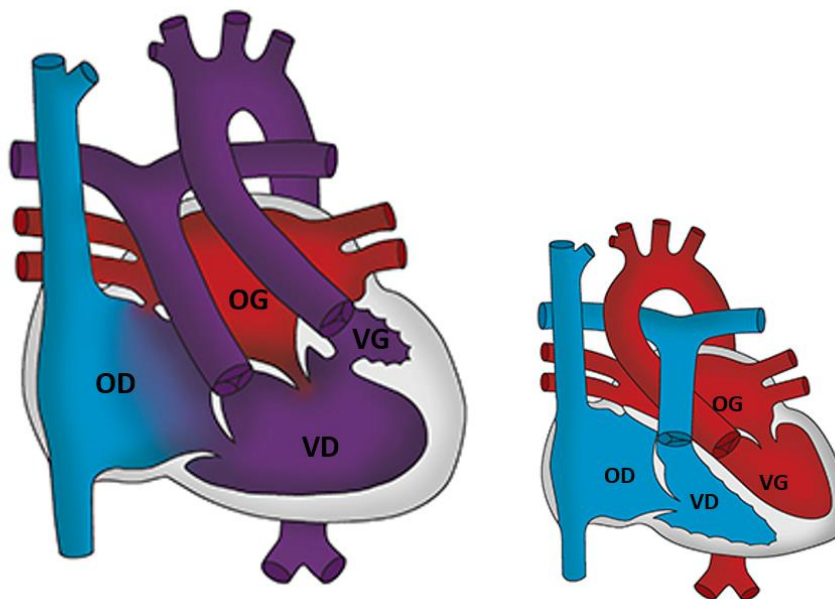


Figure 21 : Ventricule gauche à double entrée avec transposition des gros vaisseaux (comparaison avec un cœur normal à droite) (ANON. 2013)

OD : oreillette droite, OG : oreillette gauche, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche

Cette anomalie est souvent associée à d'autres malformations cardiaques telles qu'**une coarctation de l'aorte** (Metkus, Zieve 2020) ou des anomalies de la valve auriculo-ventriculaire pulmonaire, notamment **l'atrésie, la sténose** (valvulaire et subvalvulaire), **l'hypoplasie** (Sedacca et al. 2010), **le « straddling », la dysplasie des feuillets et les fentes** (Gatzoulis et al. 2010). Il existe également **une ou parfois plusieurs CIV** pouvant être restrictives ou non et entraînant une sténose sous-aortique (Gatzoulis et al. 2010).

Cliniquement, le VGDE se manifeste habituellement au cours de la période néonatale par **une cyanose des muqueuses** (si l'obstruction pulmonaire est sévère), **une pâleur de la peau** mais également **des difficultés respiratoires, une absence de prise de poids, de la transpiration, un gonflement des jambes et de l'abdomen** ou encore **un souffle cardiaque** (Metkus, Zieve 2020 ; Cleveland Clinic 2020). Si le flux sanguin pulmonaire n'est pas obstrué, un shunt gauche-droit peut entraîner **une insuffisance cardiaque congestive gauche avec une diminution relative de la perfusion systémique** (Gatzoulis et al. 2010).

c) Hypoplasie du cœur gauche

Le syndrome d'hypoplasie du cœur gauche représente **2 à 4% des cardiopathies congénitales**. Le terme d'hypoplasie du cœur gauche sert à désigner « **des insuffisances de développement du ventricule gauche, de ses valves d'admission et de sortie, ainsi que de l'aorte ascendante** » (Kachaner 1994). La malformation porte souvent le nom de sa lésion prédominante comme « atrésie aortique » ou « atrésie mitrale » (Baffa 2018b) ; malgré tout, dans 15% des cas d'atrésie aortique, une atrésie mitrale est aussi retrouvée concomitamment (Musselman, LoGuidice 1984). L'hypoplasie du cœur gauche s'accompagne souvent de malformations cardiaques telles qu'**une CIA** et **une PCA** qui permettent d'assurer une continuité entre la circulation systémique et pulmonaire. En effet, puisque la valvule mitrale, le ventricule gauche et la valve aortique sont hypoplasiques, le sang oxygéné en provenance des poumons et arrivant dans l'oreillette gauche est détourné à travers la communication auriculaire vers l'oreillette droite ; il rejoint ensuite le ventricule droit et l'artère pulmonaire où il se mélange avec le retour veineux systémique désaturé. Le débit aortique est assuré par le canal artériel entre l'artère pulmonaire et l'aorte ; sa fermeture postnatale peut entraîner une

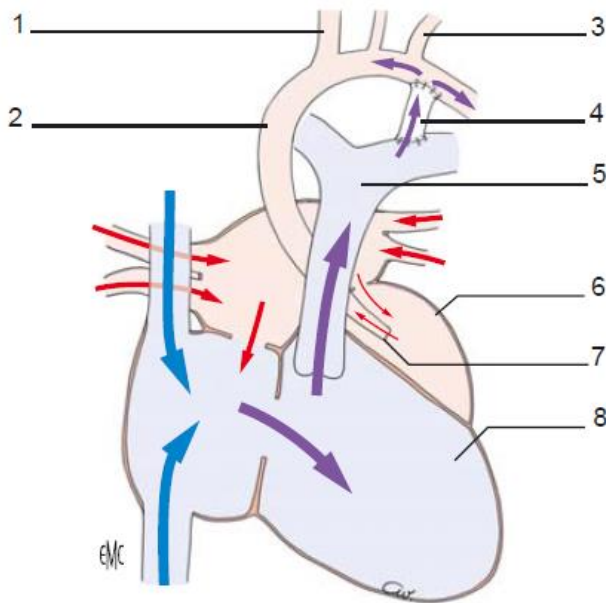


Figure 22 : Hypoplasie du cœur gauche (S. Di Filippo 2010)

1. Tronc brachiocéphalique ; 2. aorte ; 3. artère sous-clavière gauche ; 4. canal artériel ; 5. Artère pulmonaire ; 6. ventricule gauche hypoplasique ; 7. aorte hypoplasique ; 8. ventricule droit

insuffisance circulatoire aiguë majeure et létale. **Le seul ventricule fonctionnel est donc représenté par le ventricule droit** (S. Di Filippo 2010) (**Figure 22**).

Cliniquement, les symptômes apparaissent 24h-48h après la naissance ce qui correspond au moment de la fermeture du canal

artériel. Dans un premier temps, les signes cliniques sont ceux compatibles avec **un choc cardiogénique** mais ces derniers peuvent se généraliser à l'ensemble des organes si la circulation systémique est **compromise (oligurie/anurie, insuffisance hépatique, ischémie cérébrale et myocardique)**. Si le canal artériel n'est pas rouvert, la mort survient rapidement. A l'auscultation, un souffle systolique non spécifique est souvent présent et le 2e bruit cardiaque est fort et unique.

d) Diagnostic des cardiopathies

Le diagnostic précoce de ces lésions permet d'anticiper la prise en charge néonatale : il se fait notamment à l'aide d'**une échocardiographie**. Cet examen clé permet non seulement la visualisation des lésions mais il guide également les indications thérapeutiques, établit le pronostic et permet un suivi de l'évolution de la cardiopathie (S. Di Filippo 2010). Lors de l'échocardiographie, une attention particulière est notamment accordée à la position apicale, la présence d'un situs atrial, la relation AV et l'alignement ventriculaire-artériel. L'évaluation hémodynamique complète doit comprendre également **un examen Doppler** (Khairy et al. 2007) (**Figures 23 et 24**).

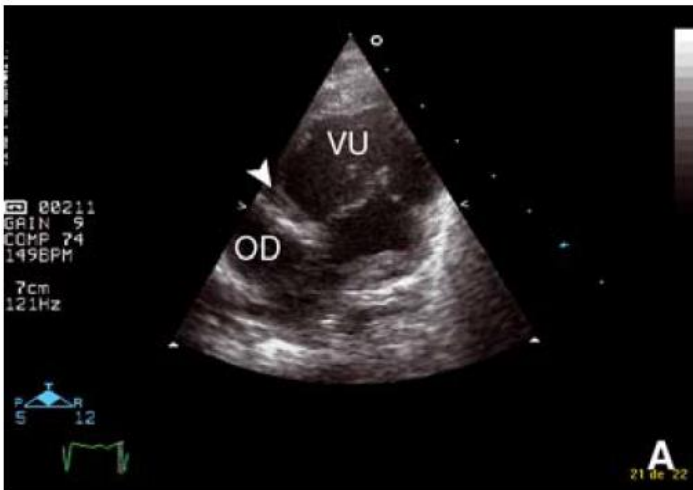


Figure 23 : Aspect échocardiographique d'une atrésie de tricuspide (tête de flèche) (S. Di Filippo 2010)

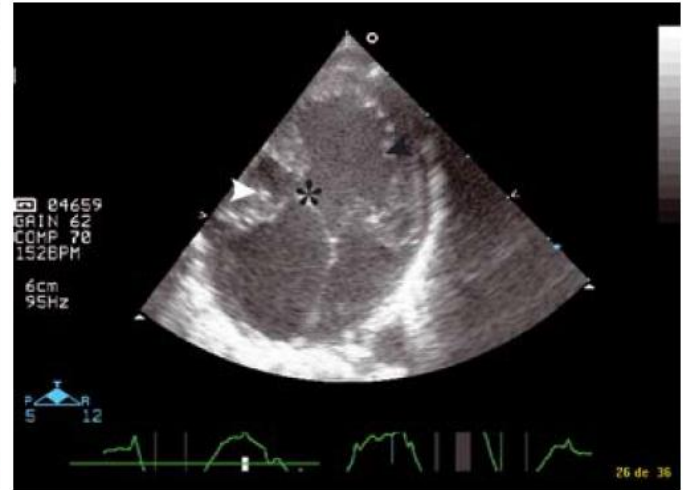


Figure 24 : Aspect échocardiographique d'un ventricule à double entrée (S. Di Filippo 2010)

Flèche blanche : cavité accessoire ; flèche noire : ventricule principal ; astérisque : foramen bulboventriculaire



Figure 25 : IRM cardiaque chez une fille de 16 ans présentant une atrésie tricuspide avec un ventricule droit hypoplasique (de Lange. 2020)

LV : ventricule gauche ; RV : ventricule droit

D'autres techniques d'imagerie peuvent également être sollicitées afin d'obtenir le diagnostic le plus précis possible comme le **scanner thoracique**, l'**IRM thoracique** ou encore le **cathétérisme-angiographie cardiaque** (S. Di Filippo 2010) (**Figure 25**). La **radiographie du thorax** aussi est particulièrement utile pour évaluer la vascularisation des artères pulmonaires et la configuration des grandes artères (Khairy et al. 2007).

Il peut être également souhaitable de réaliser un **ECG** pour étudier d'éventuels troubles du rythme en lien avec les cardiopathies ; compte tenu de l'hétérogénéité des cœurs univentriculaires, son aspect reste hautement variable (Khairy et al. 2007).

Une fois les cardiopathies détectées, afin de pallier les problèmes hémodynamiques majeurs engendrés par ce type d'anomalies, une chirurgie néonatale peut être nécessaire, soit pour **réduire le débit pulmonaire** par un cerclage de l'artère pulmonaire, soit pour **l'augmenter** par anastomose entre la circulation systémique et pulmonaire, soit pour **pallier un obstacle majeur à l'éjection aortique** avec la réalisation d'une procédure dite de « Norwood » (S. Di Filippo 2010).

C- Ventricule unique chez les animaux

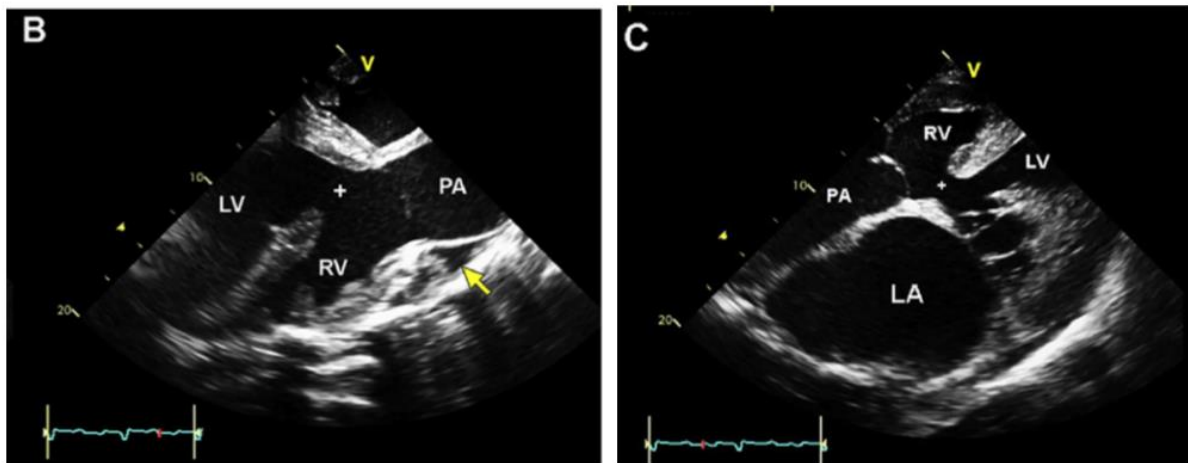
Nous avons vu que les différentes pathologies dues à un ventricule unique chez l'être humain pouvaient engendrer des problèmes majeurs aboutissant parfois au décès. Or certaines de ces affections sont également décrites chez les carnivores domestiques ; ainsi chez le chat, **la prévalence des maladies cardiaques congénitales varie de 0,2 à 1 %**, les mâles étant plus touchés que les femelles (Abdouch et al. 2003 ; Fox et al. 1999), tandis que chez le chien, l'incidence peut aller de **6,8 à 8 cas sur 1000 naissances** soit un cas toutes les 15 portées (Goodwin, Tilley 2001). Ces malformations congénitales sont également observées chez d'autres espèces animales telles que le cheval (notamment chez les races Arabes) ou la vache. Elles sont plus rares que chez l'être humain et leur prise en charge par correction chirurgicale n'est pas monnaie courante surtout pour les animaux de rente dont le bénéfice est économiquement douteux.

a) Atrésie tricuspide

La première occurrence d'atrésie tricuspide dans le règne animal a eu lieu en 1884 où A. BRANDT mentionne cinq cas chez les chevaux. Des années plus tard, d'autres cas ont été décrits dans la littérature notamment chez **le chien, le chat, le mouton, le cheval** et même **l'alpaga** (Kohnken et al. 2018 ; Gumbrell 1970 ; Linde-Sipman, Ingh 1978 ; Meurs et al. 1997 ; Patterson 1968 ; Hadlow, Ward 1980 ; Rooney, Franks 1964 ; Bayly et al. 1982 ; Lord et al. 1968 ; Button et al. 1978 ; van Nie, van der Kamp 1979 ; Reef et al. 1987 ; Slack et al. 2008). Toutefois, il semble que la valve tricuspide soit impliquée dans les malformations cardiaques congénitales **plus fréquemment chez les chevaux que chez les autres mammifères domestiques** ou chez l'homme (Gumbrell 1970) et plus particulièrement chez les races Arabes (Meurs et al. 1997 ; Hadlow, Ward 1980 ; Bayly et al. 1982 ; Button et al. 1978 ; Reef et al. 1987). Les signes cliniques sont les mêmes que ceux retrouvés chez les nourrissons humains, résultant d'une diminution notable du flux sanguin pulmonaire et d'une cyanose associée au shunt droit-gauche (Reef et al. 1987). Ces atrésies tricuspides sont souvent trouvées concomitamment avec d'autres malformations congénitales.

Ainsi, l'atrésie tricuspide a été décrite en association avec **un ventricule droit à double issue (ou VDDI)** chez le cheval (Kohnken et al. 2018) ; c'est une anomalie rare dans laquelle « l'aorte et l'artère pulmonaire prennent leur origine, entièrement ou en grande partie, dans le ventricule droit morphologique » (Obler et al. 2008).

Dans l'étude de Kohnken, cliniquement, les seuls signes d'appel étaient un épisode récent de diarrhée, une intolérance à l'effort physique et la présence d'**un souffle cardiaque systolique** fort rayonnant largement des deux côtés du thorax. L'examen échocardiographique a permis de mettre en évidence **l'atrésie de la valve tricuspide**, ainsi que l'aorte et le tronc pulmonaire émergeant tous deux du ventricule droit. Les autres anomalies cardiaques étaient une CIV, une CIA, une dysplasie de la valve mitrale et une potentielle sténose aortique (**Figures 26a et b**).



Figures 26a et b : Echographie d'une atrésie tricuspide associée à un VDDI chez un cheval (Kohnken et al. 2018)

a- Vue parasternale gauche (panneau B) montrant une communication interventriculaire (VSD, +), une grande artère pulmonaire (PA) et une petite aorte (hypoplasique) (flèche)
 b- Vue parasternale droite dans l'axe long (panneau C) montrant une hypertrophie auriculaire gauche, une communication interauriculaire (+), et l'AP provenant entièrement du ventricule droit (VR)

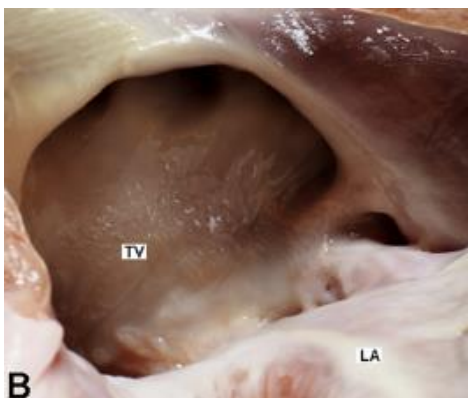


Figure 27 : Atrésie tricuspide vue de l'oreillette gauche morphologique (Kohnken et al. 2018)

TV = tricuspid valve ; LA = left atrium

A l'examen post-mortem, il a été visualisée une atrésie complète de la valve tricuspide présentant comme caractéristiques majeures « **une membrane fibromusculaire unifoliée, sans commissure [...]** séparant l'OG morphologique du VD morphologique » (**Figure 27**).

L'autopsie a révélé un ensemble de malformation cardiaque complexe déjà vu précédemment à l'échocardiographie notamment « un VDDI avec une CIV type Taussig-Bing, une inversion ventriculaire avec une discordance atriale, un ventricule droit en L-loop, une persistance du canal artériel, une CIA, une dysplasie mitrale avec une fente au niveau de la cuspside septale, une hypoplasie segmentaire de l'arche aortique, une sténose aortique sévère, [...] des vaisseaux anormaux provenant de l'arche aortique » et des hématoctyses.

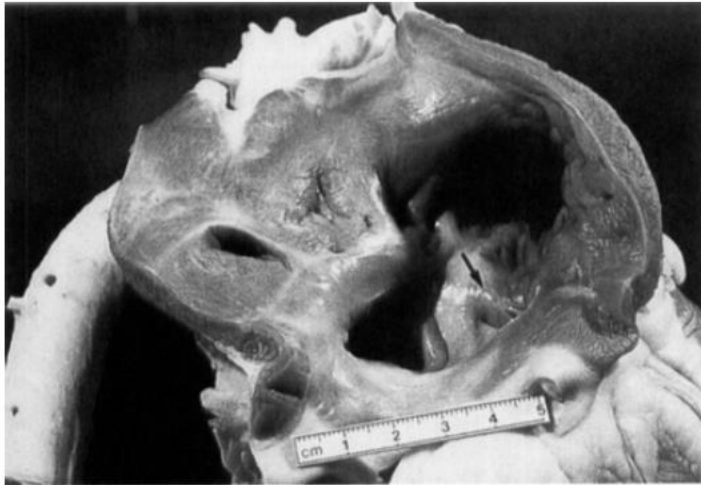


Figure 29 : Oreillette droite vue dans son aspect dorsal (Meurs et al. 1997)

Il est à noter la paroi de l'oreillette droite hypertrophiée et l'épaississement fibreux localisé au niveau du plancher de l'oreillette droite (flèche)

L'atrésie tricuspide a également été retrouvée dans le cas **des ventricules droits hypoplasiques** en association avec **une persistance du foramen ovale et une CIV** (Gumbrell 1970 ; Linde-Sipman, Ingh 1978 ; Rooney, Franks 1964 ; Hadlow, Ward 1980 ; Bayly et al. 1982 ; Button et al. 1978 ; van Nie, van der Kamp 1979 ; Reef et al. 1987) ou encore **une persistance du canal artériel** (Meurs et al. 1997) (**Figures 28 et 29**).

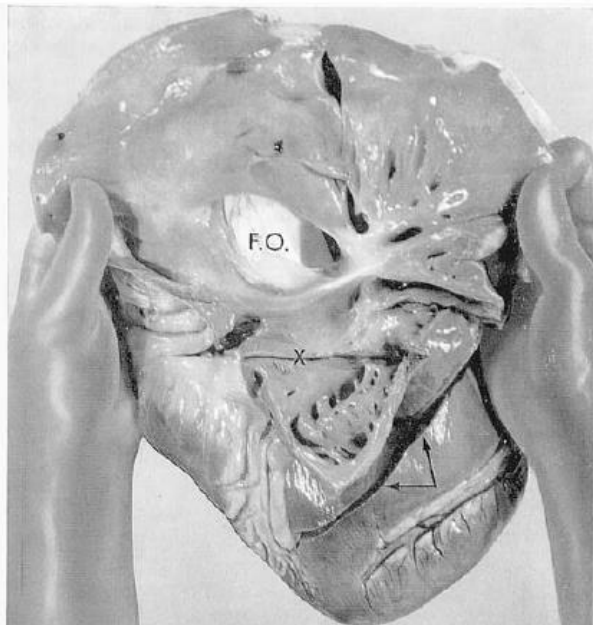
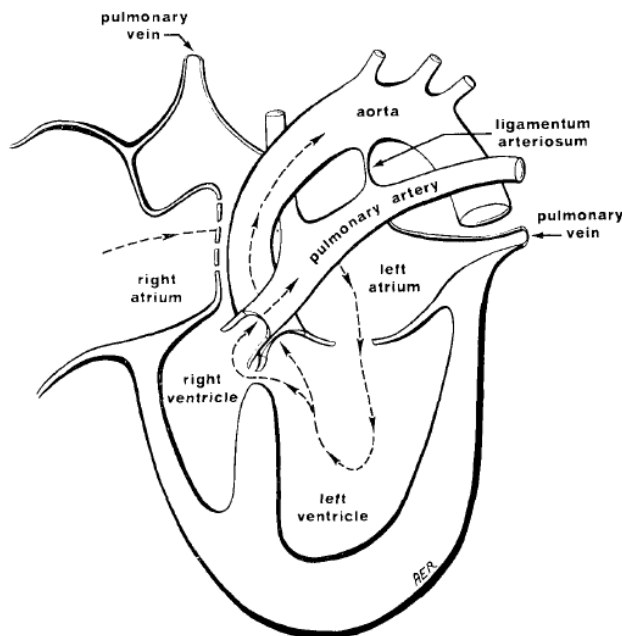


Figure 28 : Large persistance du foramen ovale (F.O.), oreillette droite élargie et atrésie de la valve tricuspide (x) (Rooney, Franks 1964)

Le ventricule droit rudimentaire a été ouvert (flèches)

Dans l'étude de Bayly, en plus de la CIA et de la CIV, il a été également noté **une dextroposition de l'aorte et du tronc pulmonaire**, ainsi qu'**une sténose pulmonaire** précédemment mentionnées dans la littérature (Meurs et al. 1997 ; Bayly et al. 1982 ; Button et al. 1978) ; cette combinaison d'anomalies cardiaques a résulté en **un shunt droit-gauche expliquant la cyanose clinique présenté par l'animal** (Bayly et al. 1982).

Quelles qu'elles soient, les malformations cardiaques qui accompagnent les atrésies tricuspides sont souvent nécessaires afin d'assurer une circulation sanguine efficace et conditionnent la viabilité des animaux (**Figure 30**).



4

Figure 30 : Diagramme du flux sanguin dans les cœurs des poulains atteints d'atrésie tricuspide (Rooney, Franks 1964)

En effet, dans l'étude de Gumbrell, il est mis en exergue que « l'absence d'orifice tricuspide a nécessité l'adaptation du foramen ovale comme seule sortie pour le sang entrant dans [la] chambre [droite]. ». **La taille de cette CIA est donc importante puisqu'elle conditionne les signes cliniques de l'animal.** Par exemple, dans l'étude de Linde-Sipman, deux cas d'atrésie tricuspide ont été rapportés, l'un chez un agneau

et l'autre chez un poulain. Or, les deux animaux ont eu des présentations cliniques différentes corrélés aux variations d'ouvertures de septum interauriculaire. Chez l'agneau, cette ouverture étant relativement petite, la pression dans l'oreillette droite augmente engendrant une congestion veineuse caractérisée par de **l'œdème, de l'ascite et une congestion hépatique**. Au contraire, une grande CIA, comme c'est le cas pour le cheval de l'étude, soulage la pression dans l'oreillette droite expliquant ainsi pourquoi **aucun signe de congestion n'était présent** (Linde-Sipman, Ingh 1978).

Le même constat a été établi en ce qui concerne **la taille des CIV et la viabilité des animaux**. Dans l'étude de Rooney et Franks, deux cas d'atrésie tricuspide ont été décrits chez des poulains pur-sang : **les deux animaux ont vécu jusqu'à l'âge de 3 mois** et n'ont développé que plus tard des lésions hépatiques et pulmonaires d'insuffisance cardiaque congestive contrairement à l'étude de Gumbrell **où le poulain est mort-né** ; or l'examen post-mortem a révélé chez les deux poulains, une grande CIV ayant permis leur survie plusieurs mois par rapport au mort-né qui présentait une taille d'ouverture nettement plus restreinte.

En plus des cas précédemment évoqués chez les chevaux et l'agneau, il existe à ce jour dans la littérature **deux cas d'atrésie tricuspide décrit chez le chien** - dont un dans une famille de chiens Spitz-Loup (Patterson 1968) et un autre chez un Labrador (Robertson et al. 1999) - et **un cas chez un chat** d'un an d'âge associé à une hypoplasie du ventricule droit (Lord et al. 1968). Cependant, chez le chat, des malformations de la valve tricuspide autre que l'atrésie ont déjà été mentionnées plus fréquemment dans la littérature notamment « un épaissement focal ou diffus des feuillets valvulaires, un sous-développement des cordes tendineuses et des muscles papillaires, une séparation incomplète des composants valvulaires de la paroi ventriculaire et une agénésie focale du tissu valvulaire » (Côté et al. 2012). Plus anecdotiquement **un cas d'atrésie tricuspide a été découvert chez un alpaga** (Slack et al. 2008).

b) Ventricule à double entrée

Bien que largement documentés chez l'être humain, l'état actuel des connaissances sur les ventricules à double entrée dans le règne animal est pauvre du fait de son extrême rareté. La littérature ne mentionne que très peu de publications de ventricule gauche à double entrée dont **deux chez les bovidés** (HAGIO et al. 1989 ; Nie 1979) et **deux chez les équidés** (Sedacca et al. 2010 ; Zamora et al. 1985).

En ce qui concerne les équidés, à l'instar des atrésies tricuspides, les races Arabes semblent prédisposées aux malformations cardiaques congénitales (Sedacca et al. 2010) ; dans l'étude de Sedacca, il s'agit d'un cheval de race Arabe de 4 ans d'âge ayant pour antécédents **deux épisodes de difficultés respiratoires** associées à un exercice physique peu intense ainsi qu'**un souffle** initialement entendu vers ses un an. A l'examen clinique, à l'exception de son auscultation cardiaque, **l'animal ne présentait pas d'autres anomalies.**

L'examen échocardiographique a révélé que les septa auriculaires et ventriculaires étaient mal alignés de sorte que **les anneaux des deux valves AV sont rattachés à une chambre de réception commune** s'avérant être le ventricule gauche. Une seconde chambre ventriculaire plus petite, sans communication apparente avec la valve AV, est visible, cette chambre de « sortie » étant identifiée comme **un ventricule droit hypoplasique ou**

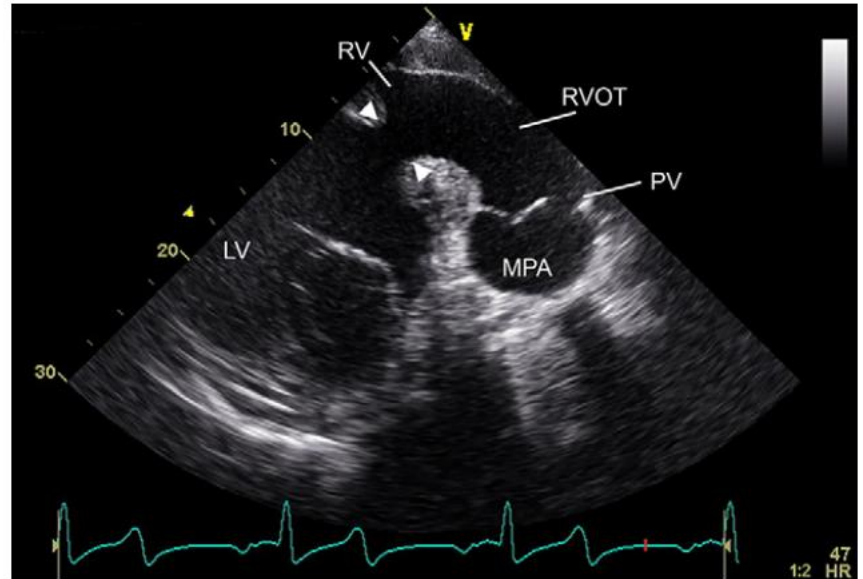


Figure 31 : Echocardiographie d'un ventricule à double entrée chez un cheval (Sedacca et al. 2010)

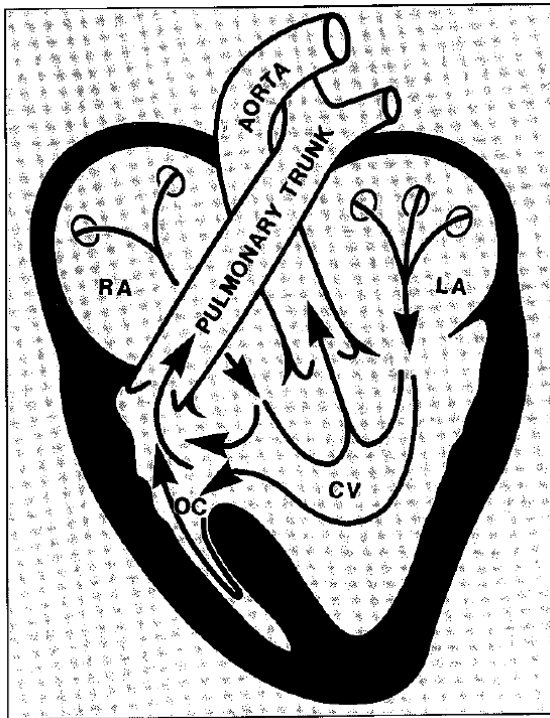
Vue modifiée en petit axe montrant une partie du ventricule droit rudimentaire avec une voie de sortie du ventricule droit anatomiquement normale. On voit également la relation entre le ventricule gauche et le ventricule droit et la plus grande des deux communications interventriculaires (pointes de flèche). VG, ventricule gauche ; VR, ventricule droit ; RVOT, canal de sortie du ventricule droit ; PV, valve pulmonaire ; AMP, artère pulmonaire principale

rudimentaire. En plus du ventricule gauche à double entrée, le cheval présentait également **deux CIV musculaires** ainsi qu'**une sténose de la valve mitrale (Figure 31)**. Ces CIV sont indispensables à la viabilité de l'animal puisqu'elles permettent au sang désoxygéné retournant à l'oreillette droite de se diriger « soit dans **la chambre ventriculaire gauche commune** [pour se mélanger au sang oxygéné de l'oreillette gauche], soit **directement à travers la large CIV dans le ventricule droit hypoplasé** »

Du fait de la gravité peu importante des symptômes, **aucun traitement n'a été mis en place.** Seul un contrôle régulier avec évaluation de l'hématocrite du cheval a été préconisé pour évaluer le développement éventuel d'une polycythémie compensatrice. Il s'agit là d'un des rares cas de ventricule unique mentionné dans la littérature où **aucun examen post-mortem n'a été réalisé** et où **l'animal compense correctement sa cardiopathie.**

En comparaison, dans l'étude de Zamora, les signes cliniques étaient nettement plus marqués avec, en plus du souffle cardiaque entendu, **un retard de croissance, une intolérance à l'exercice et des muqueuses plus sombres que la normale.** L'animal présenté initialement à deux ans d'âge a vécu encore un an après la découverte de sa cardiopathie, jusqu'à ce que son

état se dégrade et qu'une décision d'euthanasie ait été prise. L'autopsie a révélé un cœur avec deux oreillettes normalement formées, un large ventricule commun et une petite chambre séparée d'où émerge le tronc pulmonaire. Cette chambre n'a aucune communication avec les atria et est située crânialement par rapport au septum interventriculaire.



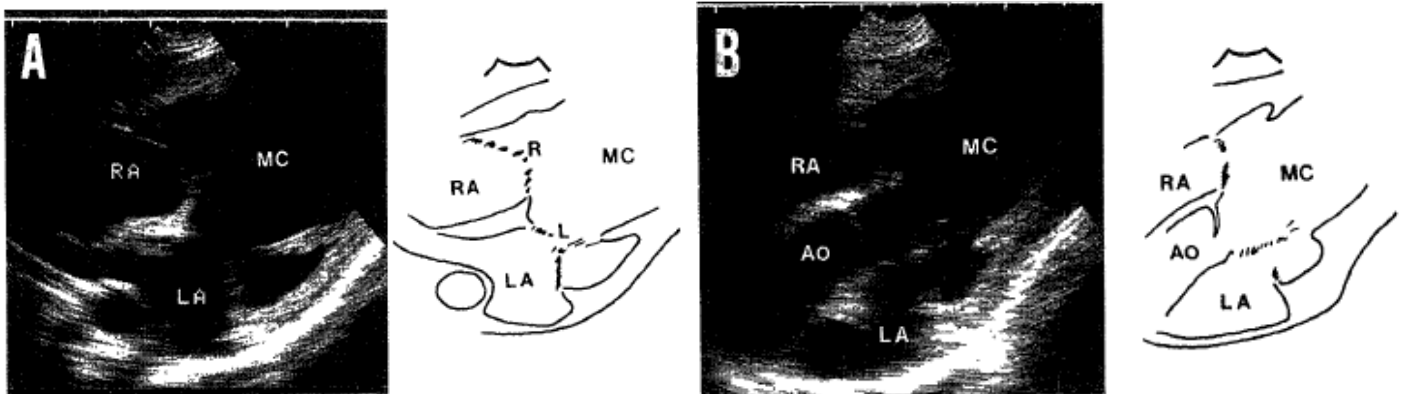
À cause de cette conformation particulière, le sang en provenance de l'OD est dirigé principalement vers le ventricule commun où il se mélange avec le sang oxygéné de l'OG. Pendant la diastole, ce sang veineux ainsi que celui du ventricule commun sont détournés dans la chambre de chasse pulmonaire. En revanche, pendant la systole, le sang de la chambre de chasse pulmonaire est éjecté dans le tronc pulmonaire tandis que la majorité du sang du ventricule commun est dirigé vers l'aorte (même si une petite partie est tout de même détournée vers le tronc pulmonaire) (Figure 32).

A cause de cette conformation particulière, le sang en provenance de l'OD est dirigé principalement vers le ventricule commun où il se mélange avec le sang oxygéné de l'OG. Pendant la diastole, ce sang veineux ainsi que celui du ventricule commun sont détournés dans la chambre de chasse pulmonaire. En revanche, pendant la systole, le sang de la chambre de chasse pulmonaire est éjecté dans le tronc pulmonaire tandis que la majorité du sang du ventricule commun est dirigé vers l'aorte (même si une petite partie est tout de même détournée vers le tronc pulmonaire) (Figure 32).

Figure 32 : Diagramme du cœur malformé incluant la direction du flux sanguin à travers les différentes chambres (Zamora et al. 1985)

CV = ventricule commun, LA = oreillette gauche, OC = chambre de chasse pulmonaire, RA = oreillette droite

Chez l'espèce bovine à l'instar du cas mentionné par Sedacca, les motifs d'appel initiaux reposaient sur la seule mise en évidence d'un souffle cardiaque sans autres anomalies (HAGIO et al. 1989). Il a été visualisé les deux valves AV ouvertes sur un ventricule unique à l'examen d'échocardiographie (Figures 33a et b).



Figures 33a et b : Echocardiographie d'un ventricule à double entrée chez un bovin (HAGIO et al. 1989)

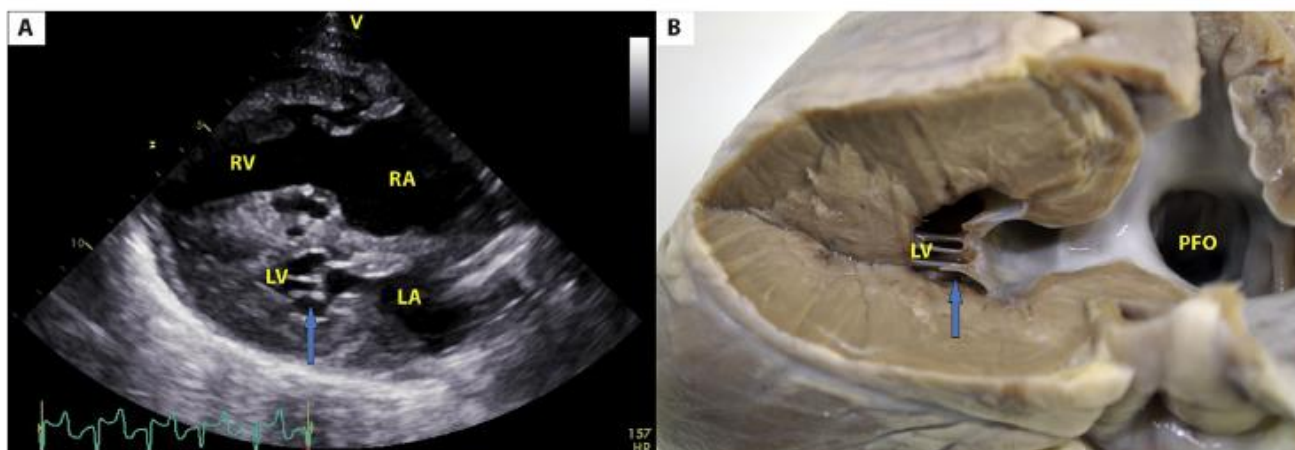
(A) Coupe grand axe quatre cavités du cœur montrant deux valves AV distinctes s'ouvrant sur un seul ventricule (MC : chambre principale)
 (B) Aorte (Ao) provenant de la chambre principale ; L = valve AV gauche, LA = oreillette gauche, R = valve AV droite, RA = oreillette droite

L'examen post-mortem a révélé cette fois ci non pas une CIV comme chez le cheval mais **une persistance du foramen ovale**. Il est à noter qu'à 90 jours d'âge, au moment où la décision d'euthanasie a été prise, le veau présentait « un statut hémodynamique relativement favorable », laissant présager que cette cardiopathie n'est pas délétère dès les premières semaines de vie et que l'animal peut survivre sans prise en charge quelconque.

c) Hypoplasie du cœur gauche

En ce qui concerne **l'hypoplasie du cœur gauche**, elle est plutôt rare chez les petits animaux et n'a été décrite qu'une fois chez un chaton associée à une sténose bicuspidie congénitale (Silva-Krott, Wilkinson 1991). Cependant, cette affection est nettement plus documentée chez les bovins où elle est souvent trouvée associée à **des VDDI** (Newhard et al. 2017 ; Caivano et al. 2021 ; Wilson et al. 1985). Lors de cette affection, des signes cliniques comme de **la tachypnée/dyspnée**, de **la faiblesse/léthargie** (Caivano et al. 2021 ; Newhard et al. 2017 ; Wilson et al. 1985) mais également **une tachycardie** (Caivano et al. 2021) et **une cyanose des muqueuses** (Caivano et al. 2021 ; Wilson et al. 1985) sont rapportées. **Un souffle cardiaque** a également été mis en évidence à l'auscultation dans les différentes études (Caivano et al. 2021 ; McManus et al. 2020 ; Newhard et al. 2017 ; Wilson et al. 1985 ; Prosek et al. 2005).

Que ce soit à l'examen échocardiographique ou nécropsique, en plus du ventricule gauche hypoplasique, sont également mis en évidence **une dilatation sévère du ventricule et de l'oreillette droite** (Caivano et al. 2021 ; Newhard et al. 2017 ; Wilson et al. 1985) (**Figures 34a et b**).



Figures 35a et b : Echocardiographie et autopsie d'un cœur gauche hypoplasé chez un bovin (Newhard et al. 2017)

a- Image échocardiographique parasternale droite en grand axe montrant le ventricule gauche nettement hypoplasique et le reste de l'appareil valvulaire mitral (flèche). L'oreillette droite est sévèrement dilatée, avec une légère hypertrophie concentrique et une dilatation modérée du ventricule droit.

b- Image macroscopique du cœur montrant le ventricule gauche nettement hypoplasique et le reste de l'appareil valvulaire mitral (flèche). La persistance du foramen ovale est également visualisée. LA = oreillette gauche ; LV = ventricule gauche ; PFO = foramen ovale persistant ; RA = oreillette droite ; RV = ventricule droit

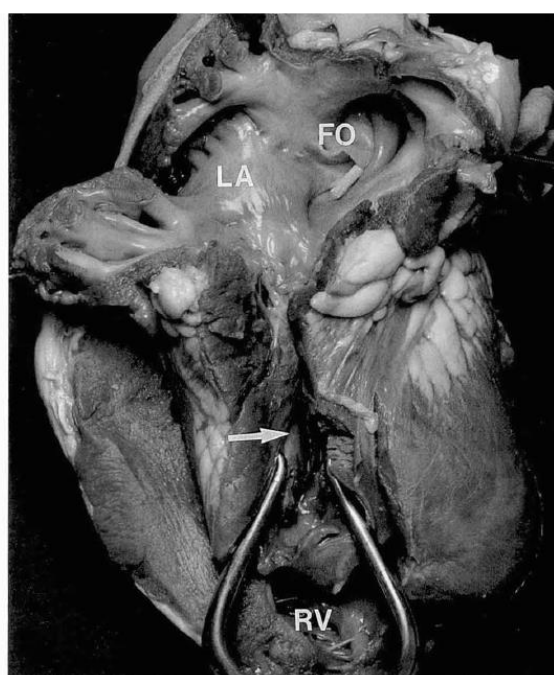


Figure 34 : Hypoplasie du ventricule gauche (flèche) (Silva-Krott, Wilkinson 1991)

Le ventricule droit est dilaté (RV)

Cette dilatation ventriculaire droite évoquée est retrouvée chez un veau de deux jours d'âge présentant **une hypoplasie du ventricule gauche** et **une atrésie aortique** (Silva-Krott, Wilkinson 1991). En effet, l'examen post-mortem a révélé une oreillette et un ventricule droits extrêmement dilatés et un myocarde hypertrophié compatible avec le fait que le ventricule droit est le seul fonctionnel ; il assure à la fois la circulation systémique et pulmonaire (**Figure 35**).

Cependant, il faut distinguer **l'hypoplasie du cœur gauche** comme **cause primitive d'une hypoplasie consécutive à une autre affection cardiaque** ; ainsi, dans l'étude de Newhard,

l'hypoplasie du ventricule gauche est « très probablement due à l'absence de flux sanguin dans le ventricule gauche à cause du VDDI avec le septum interventriculaire intact » (Newhard et al. 2017). Chez les porcins, il a aussi été décrit un ventricule gauche hypoplasique comme conséquence, non pas d'un VDDI, mais d'une transposition complète de l'aorte et du tronc pulmonaire hypoplasique (Linde-Sipman, Wensing 1971).

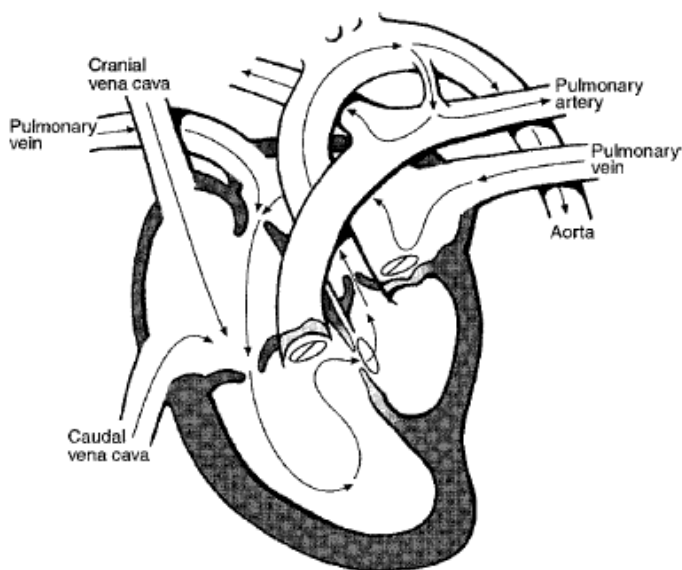


Figure 36 : Illustration des anomalies intracardiaques observées à l'examen nécropsique (Lemberger et al. 2004).

Les flèches indiquent le flux sanguin.

Un cas d'hypoplasie du cœur gauche a été décrit chez un veau se caractérisant par **une hypoplasie du ventricule gauche** et **une atrésie auriculaire gauche avec aplasie de la valve mitrale**. Une combinaison de malformations associées a également été mise en évidence notamment **une CIA haute, une persistance du foramen ovale et du canal artériel** et **une atrésie du tronc pulmonaire** (Lemberger et al. 2004). Il faut savoir qu'il existe trois grands moyens de communication entre le sang artériel et veineux chez un fœtus en

développement : entre les ventricules, entre les oreillettes et entre les grands vaisseaux ; or chez ce veau, ces trois communications fœtales ont toutes persisté. Elles permettent au flux sanguin systémique et pulmonaire de se mélanger et donc **au ventricule droit d'être le seul ventricule fonctionnel**, le gauche étant hypoplasé (**Figure 36**).

Un autre cas chez un veau présentant une hypoplasie du cœur gauche a été mentionné avec cette **fois la seule persistance du canal artériel** comme malformation (Lemberger et al. 2004). Toujours dans cette étude, il a été également décrit avec une hypoplasie ventriculaire gauche marquée associée à **une CIA**, accompagnée « d'une double sortie de l'aorte et de l'artère pulmonaire droite, d'une sténose marquée et d'adhérence des cuspidés aortiques avec communication au niveau de l'artère brachiocéphalique et surtout d'une dilatation ventriculaire droite marquée » (Lemberger et al. 2004).

En plus des études chez les bovins, l'hypoplasie du ventricule gauche a été également documentée chez les chevaux pour la première fois en 1983 (Tadmor et al. 1983). Elle s'accompagne comme décrit précédemment chez les bovins d'**une persistance du canal artériel et d'une CIA**, permettant ainsi le mélange des sangs des circulations pulmonaire et systémique. Ainsi, « le sang qui circule du poumon vers l'atrium gauche peut suivre l'une des deux voies suivantes : (a) de l'oreillette gauche au ventricule gauche puis par l'aorte au reste du corps ou (b) de l'oreillette gauche via la communication interauriculaire à l'oreillette droite, au ventricule droit et à l'artère pulmonaire » (**Figure 37**).

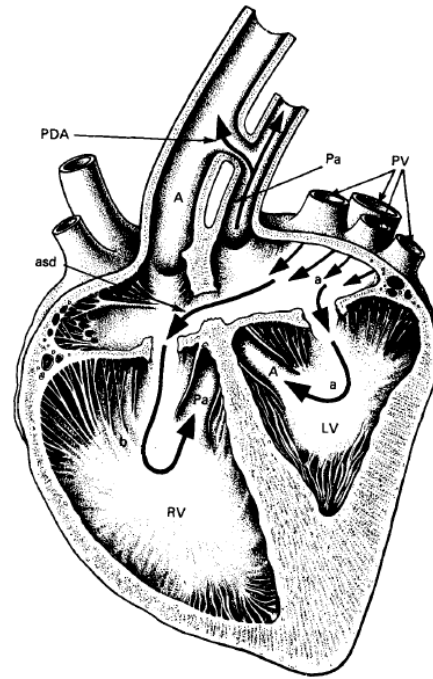


Figure 37 : Diagramme indiquant les principales anomalies du cœur et de la circulation sanguine (Tadmor et al. 1983)

A : aorte ; CIA : communication interauriculaire ; LV : ventricule gauche avec petite cavité et paroi hypertrophique ; Pa : artère pulmonaire ; PDA : canal artériel persistant ; RV : ventricule droit ; a) Circulation du sang par le ventricule gauche vers l'aorte ; ou b) Par la communication interauriculaire vers l'oreillette droite, le ventricule droit, l'artère pulmonaire vers le poumon ou par la persistance du canal artériel vers l'aorte

Cette hypoplasie du ventricule gauche a également été retrouvée un an après l'étude de Tadmor chez un poulain de un jour d'âge accompagnée d'autres anomalies telles qu'**une atrésie des valves mitrale et aortique, une persistance du canal artériel et une CIA** permettant ainsi de la qualifier d'« hypoplasie du cœur gauche ». Le ventricule gauche étant hypoplasique et non fonctionnel, la survie brève du poulain n'est due qu'au shunt gauche-droit par la CIA et au shunt droit-gauche par le canal artériel (Musselman, LoGuidice 1984).

Enfin, des cas d'hypoplasies du cœur gauche ont été mentionnés chez **les cochons** (Linde-Sipman, Wensing 1971 ; van der Linde-Sipman, Wensing 1978 ; VAN DER LINDE-SIPMAN 1977 ; Shaner 1954) et **chez un agneau** de 1 semaine d'âge accompagnée d'une persistance du foramen ovale (van der Linde-Sipman 1978).

d) Autres cas de ventricule unique

Si l'atrésie tricuspide, le ventricule à double entrée et l'hypoplasie du cœur gauche sont les cœurs univentriculaires les plus fréquents, en revanche, le terme de « ventricule unique » renvoie à une multitude d'autres anomalies cardiaques y compris **des CIV très larges** ou **des hypoplasies très sévères du ventricule droit** (Houyel 2020).

Ainsi, un rare cas d'**hypoplasie du ventricule droit** a été décrit récemment chez un chien âgé de 7 semaines (Macdonald 2019). Ce dernier présentait des signes de détresse respiratoire aiguë et d'une insuffisance cardiaque décompensée motivant son euthanasie. Contrairement aux autres études, il n'y avait **pas d'association avec d'autres malformations congénitales chez cet animal à l'exception d'une légère sténose pulmonaire**. Il a également été mentionné la présence d'hypoplasie du ventricule droit chez des chiots autopsiés pour l'étude de Van Der Linde-Sipman (Linde-Sipman, Wensing 1971) ainsi que chez **des cochons** (Linde-Sipman, Wensing 1971).



Figure 38 : Echographie d'une hypoplasie du ventricule droit chez un cheval (Krüger et al. 2016)

Vue modifiée des quatre chambres apicales gauches. ASD, communication interauriculaire ; LA, oreillette gauche ; LV, ventricule gauche ; MV, valve mitrale ; PFO, foramen ovale persistant ; RA, oreillette droite ; RV, ventricule droit ; TV, valve tricuspide

D'autres cas d'hypoplasie du ventricule droit sont décrits chez le cheval mais sont souvent trouvés en association avec **une atrésie tricuspide** (Gumbrell 1970 ; Rooney, Franks 1964). L'hypoplasie du ventricule droit a également été retrouvée chez un poulain Arabe en association avec **une atrésie pulmonaire** ainsi qu'une **valve tricuspide rudimentaire** (Krüger et al. 2016). A l'examen échographique, un seul grand vaisseau provenait du

VG alors que le VD hypoplasique n'était relié à aucune voie d'éjection évidente (**Figure 38**). L'ensemble du retour veineux droit a été maintenu par un shunt droit-gauche à travers la CIA, le VG fonctionnant dans ce cas là comme un ventricule unique.

Dans le cas présent, le manque de continuité entre le VD rudimentaire et la circulation pulmonaire due à la présence d'un septum interventriculaire intact rend obligatoire **la présence d'une CIA** pour la viabilité de l'animal. Dans une autre étude, c'est **la persistance de l'ostium primum**, qui permet au cœur d'assurer les circulations systémiques et pulmonaires chez un jeune poney gallois présentant **une hypoplasie du ventricule droit** et **une dysplasie de la valvule tricuspide** (Physick-Sheard et al. 1985) (**Figure 39**).

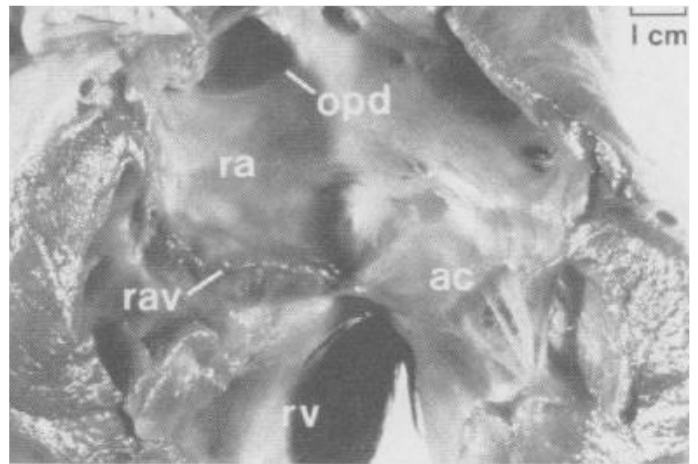


Figure 39 : Vue exposée de l'oreillette et du ventricule droits (Physick-Sheard et al. 1985)

ac : cuspidé antérieure de la valve auriculo-ventriculaire droite ; opd : défaut de l'Ostium primum ; ra : atrium droit ; rav : cuspidé septale dysplasique de la valve atrio-ventriculaire droite ; rv : ventricule droit hypoplasique

Enfin, un cas de ventricule unique avec **absence complète de septum interventriculaire** a été décrit chez un veau Ayrshire (Lee et al. 2002). D'autres anomalies ont été rapportées dont une transposition de l'aorte et du tronc pulmonaire, une CIA, une persistance du canal artériel et des anomalies de l'arche aortique (**Figure 40**).

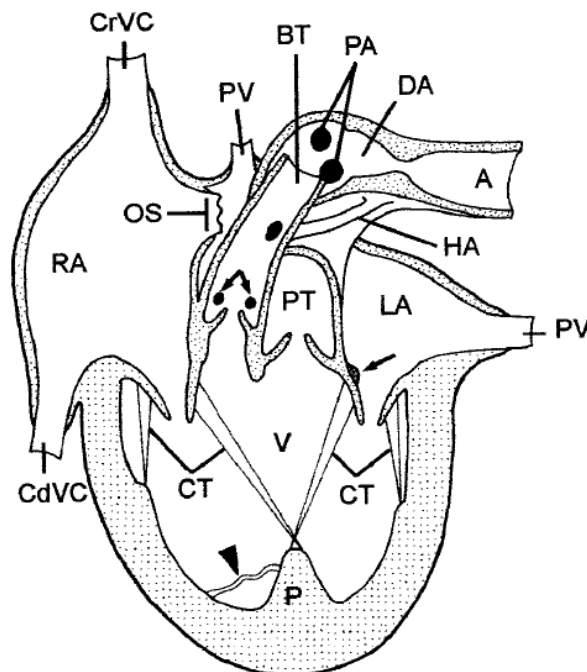


Figure 40 : Cœur de veau - Rendu du plan frontal modifié avec anomalies cardiaques (Lee et al. 2002)

A : aorte descendante ; BT : tronc brachiocéphalique ; CdVC : veine cave caudale ; CrVC : veine cave crâniale ; CT : cordes tendineuses ; DA : canal artériel ; HA : aorte hypoplasique ; LA : oreillette gauche ; OS : ostium secundum ; P : muscle papillaire commun ; PA : artères pulmonaires ; PT : tronc pulmonaire ; PV : veine pulmonaire ; RA : oreillette droite ; V : ventricule commun ; double flèche : artères coronaires ; flèche : kyste hémostatique ; tête de flèche : bande septomarginale

e) Prise en charge chirurgicale des ventricules uniques

Concernant toutes ces malformations cardiaque de ventricule unique, la littérature recense seulement **quelques rares cas pris en charge chirurgicalement** : un cas d'atrésie tricuspide associée à une sténose pulmonaire chez un poulain Arabe de 10 semaines d'âge (Button et al. 1978) et un cas d'atrésie tricuspide avec hypoplasie du ventricule droit chez une chienne Labrador de 6 mois (Robertson et al. 1999).

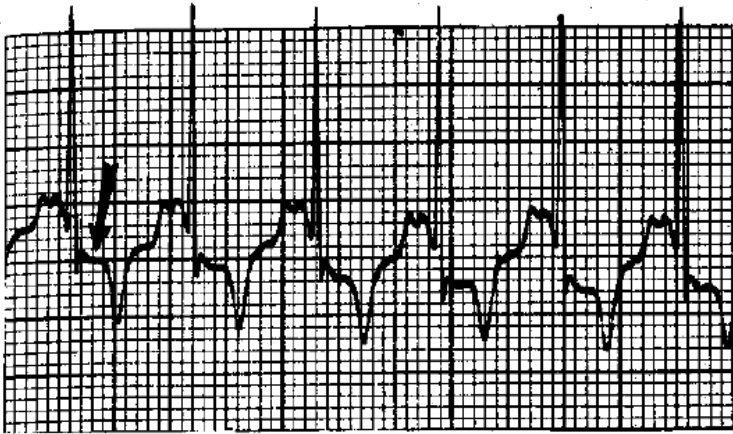


Figure 41 : Tracé en dérivation aVF, enregistré sur le papier à la vitesse de 25 mm/sec durant une phase d'excitation (Button et al. 1978).

Noter la sous-dépression du segment ST compatible avec l'ischémie myocardique.

avec une ischémie du myocarde, ainsi qu'un allongement de l'onde P associé à un raccourcissement du segment PR, résultat d'une dilatation de l'oreillette droite (**Figure 41**).

Une radiographie à l'aide de produit de contraste a révélé une dilatation de l'oreillette droite et de la veine cave. Des analyses de sang à partir d'échantillons prélevés dans le ventricule gauche et dans l'aorte ont montré une hypoxémie et une légère acidose respiratoire. Pour pallier cette malformation cardiaque, une tentative de correction chirurgicale a été réalisée **en anastomosant les veines caves crâniale et caudale avec l'aorte descendante** et en effectuant **une valvulotomie et une artériotomie pulmonaire à l'aide d'une greffe de patch**. Malheureusement, cette tentative a été infructueuse avec une diminution drastique de la PO₂ menant à terme au décès de l'animal près de 4h après la fin de la chirurgie.

Dans l'étude de Robertson, le chien présentait initialement des antécédents de léthargie, d'intolérance à l'effort physique, de dysorexie, de faible croissance et de diarrhée. L'examen réalisé sur ce chien avait mis en évidence des muqueuses pâles, une distension abdominale, un

souffle systolique de grade III/IV auscultable des deux côtés et des anomalies à l'ECG montrant des ondes P élargies compatibles avec une dilatation de l'oreillette droite (**Figure 42**).

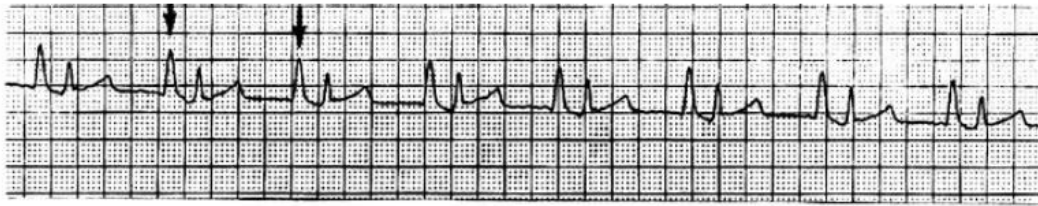


Figure 42 : ECG à l'admission (DII) (Robertson et al. 1999) .

La vitesse du papier est de 50 mm par seconde, le gain est de 10 mm/mV

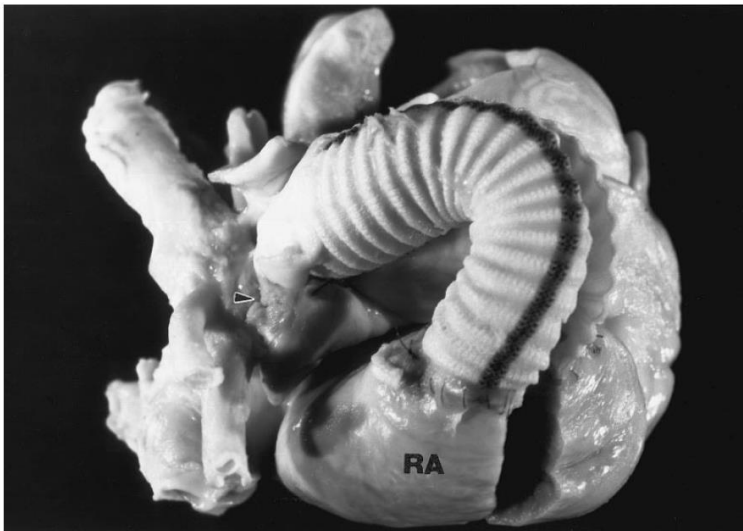


Figure 43 : Photographie de l'examen nécropsique montrant le conduit de Dacron (Robertson et al. 1999)

RA : atrium droit. L'artère pulmonaire est indiquée par la tête de flèche

La pression à l'intérieur de l'oreillette droite a également été mesurée à 33 mmHg [0-5 mmHg] grâce à une cathétérisation cardiaque par la veine jugulaire droite. Devant la pression auriculaire droite élevée, l'absence d'une communication interauriculaire et l'absence de signes de pathologie pulmonaire, il a été décidé de réaliser une procédure chirurgicale de Fontan en anastomosant l'atrium droit et l'artère pulmonaire avec une prothèse en forme de conduit (**Figure 43**).

Quelques jours après l'intervention, l'ECG a montré **une diminution de la taille des ondes P, une réduction significative du volume de l'ascite et une diminution spectaculaire de la pression auriculaire droite** (8 mmHg) indiquant ainsi que le chien n'était plus en insuffisance cardiaque et que l'intervention chirurgicale avait atteint les objectifs (**Figure 44**).



Figure 44 : ECG 7 jours post-opératoire (DII) (Robertson et al. 1999)

Il y a une réduction significative de la taille de l'onde P après la chirurgie. Les ondes P sont indiquées par la flèche. La vitesse du papier est de 50 mm par seconde, le gain est de 10 mm/mV

Au cours des deux mois qui ont suivi, les propriétaires ont signalé une amélioration continue de l'état du chien ; malgré tout, contre toute attente, ce dernier est décédé avant d'être réévalué, sans doute à cause d'arythmies aiguës.

Ces deux études montrent que des chirurgies palliatives peuvent être pratiquées dans le cas d'animaux présentant des cœurs univentriculaires avec toutefois les mêmes problématiques post-opératoires qui se posent en humaine (comme les épisodes de mort subite due à des troubles du rythme). Cependant, avant toute décision d'opérations, des critères importants doivent être vérifiés, notamment « **la capacité de l'oreillette droite à générer une pression suffisante pour pomper le sang à travers le conduit vers l'artère pulmonaire, et l'absence d'hypertension pulmonaire** » (Robertson et al. 1999). Parmi les deux techniques chirurgicales mentionnées dans ces études, l'opération de Fontan est la plus pratiquée lors de correction des ventricules uniques.

2) Intervention de Fontan et modèles animaux

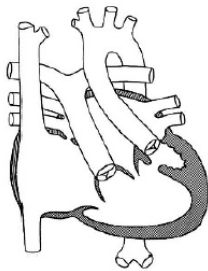
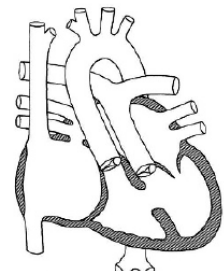
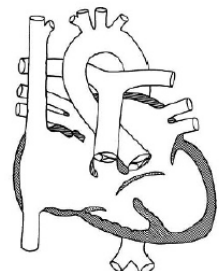
A - L'intervention de Fontan

a) Origine et évolution historique

Fréquemment, le ventricule unique nécessite une prise en charge chirurgicale (**recours à la chirurgie néonatale indispensable dans près d'un tiers des cas d'après Bensemlali et al.**). En effet, les patients présentant un cœur univentriculaire non réparé ont un mauvais pronostic avec notamment 70 % des patients ayant un ventricule gauche unique morts avant l'âge de 16 ans (Khairy et al. 2007). Une des opérations qui peut être effectuée est une opération de type Fontan c'est-à-dire « **toute intervention qui vise à détourner la circulation veineuse systémique vers les poumons sans passer par le ventricule** » (Fredenburg et al. 2011). Elle consiste en une dérivation cavopulmonaire qui permet, avec un fonctionnement univentriculaire, de séparer les circuits pulmonaire et systémique tout en rétablissant un système circulatoire « en série ». Les avantages d'un tel circuit sont **la (quasi)-normalisation de la saturation artérielle et l'abolition de la surcharge volumique chronique** engendré par la circulation sanguine en ventricule unique (Gewillig 2005).

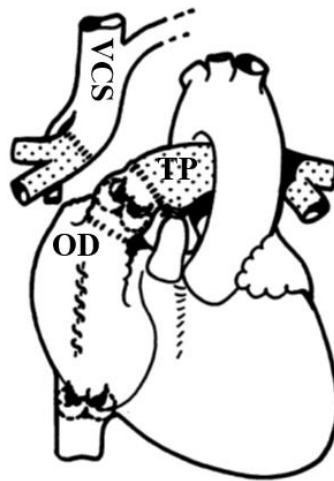
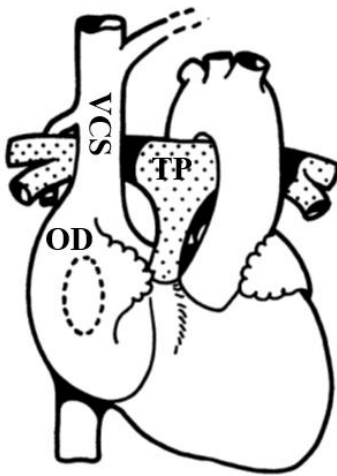
Tableau 4 : Ventricules uniques fonctionnels nécessitant une chirurgie de type Fontan pour la palliation (Kaulitz 2005)

AVSD : communication inter-auriculaire ; DILV : ventricule gauche à double entrée ; DIRV : ventricule droit à double entrée ; DORV : ventricule droit à double issue ; HLHS : hypoplasie du cœur gauche ; MA : atrésie mitrale ; PA/IVS : atrésie avec septum interventriculaire intact ; TA : atrésie tricuspide ; TGA : transposition des gros vaisseaux

Univentricular AV-connection e.g. DILV, DIRV	Congenital heart defects with absent AV-connection and/or ventricular hypoplasia e.g. TA, PA/IVS, MA, HLHS	Functional univentricular heart e.g. unbalanced AVSD, forms of dTGA/VSD, DORV
		
DILV	TA with transposed great arteries	Unbalanced AVSD with hypoplastic right ventricle

Le type le plus courant de malformation cardiaque traité par une opération de Fontan est **le syndrome du cœur gauche hypoplasique** ; cependant, elle est également utilisée dans plusieurs autres malformations avec un seul ventricule fonctionnel (**Tableau 4**).

Historiquement, cette technique a été mise au point par Francis Fontan et Eugène Baudet en 1971, en se basant sur les recherches cliniques et expérimentales des années 40 (Fontan,



Baudet 1971). A l'époque, l'opération avait pour principal objectif de traiter les atrésies tricuspides. Elle consistait en **une mise en connexion directe de l'oreillette droite et de la veine cave supérieure avec le tronc pulmonaire (Figure 45).**

Figure 45 : Première intervention de Fontan (Fontan, Baudet 1971)

OD : oreillette droite, TP : tronc pulmonaire, VCS : veine cave supérieure

Cependant, les montages chirurgicaux de dérivation cavo-pulmonaire ont subi au fil des années des modifications historiques rappelant les problèmes posés et les solutions mises en œuvre pour optimiser ces systèmes circulatoires. En effet, **l'incidence très élevée des réopérations tardives, atteignant parfois 40 %** dans certaines études, reflète la mauvaise conception des premiers circuits de Fontan (Gewillig 2005). L'utilisation de procédures créant des circuits oreillette droite – artère pulmonaire notamment (comme cela avait été fait à l'origine par Baudet et Fontan) sont désormais considérés comme obsolètes car elles engendrent **des dilatations de l'atrium droit et une perte de la fonction contractile (Figure 46)**. Elles ont l'inconvénient de consommer plus d'énergie, en fournissant moins de flux sanguin efficace vers l'artère pulmonaire, et de provoquer des arythmies (Leval et al. 1988).

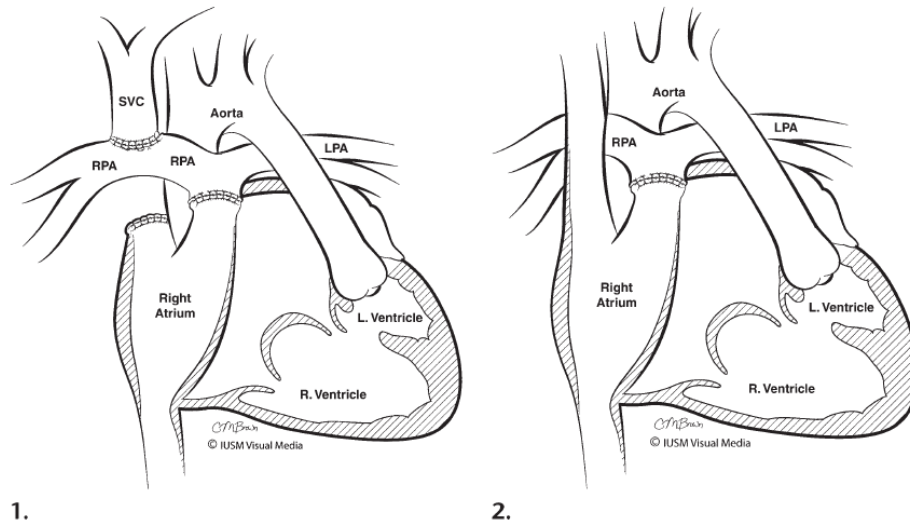


Figure 46 : Comparaison de l'anatomie du Fontan original (1) (VCS connectée à APD et OD au TP) avec celle d'une procédure de Fontan modifiée (connexion OD-APD uniquement) (Fredenburg et al. 2011)

LPA = artère pulmonaire gauche, RPA = artère pulmonaire droite

En conséquence, la méthode a été modifiée au fil du temps en se connectant plutôt sur les veines caves supérieure ou inférieure, créant ainsi **une connexion cavo-pulmonaire totale** permettant la prise en charge de cardiopathies plus complexes. Les connexions cavo-pulmonaires totales présentent des avantages majeurs par rapport à la technique de base. D'une part, elles sont techniquement plus simples. D'autre part, comme elles sont éloignées du nœud auriculo-ventriculaire, et que la plus grande partie de la chambre auriculaire droite reste à basse pression, il y a **une réduction des arythmies précoces ou tardives**. Enfin, la réduction des turbulences empêche les pertes d'énergie ce qui minimise le risque de thrombose auriculaire a fortiori (Leval et al. 1988).

b) Réalisation chirurgicale

La procédure Fontan univentriculaire peut être donc être envisagée pour les patients présentant une malformation cardiaque et une seule chambre fonctionnelle, souvent conséquence d'une valve cardiaque dysfonctionnelle (mitrale ou tricuspide), ou une chambre absente ou inadéquate (hypoplasie du cœur gauche ou hypoplasie du ventricule droit).

Les objectifs lors d'une telle chirurgies sont multiples (Bensemlali 2018) :

- Protéger la circulation pulmonaire : il peut être nécessaire de réaliser un cerclage pulmonaire ou de lever les obstacles au retour veineux.

- Calibrer le débit pulmonaire : une chirurgie de Blalock ou l'utilisation d'un conduit ventricule unique-artère pulmonaire est alors recommandée.
- Préserver la fonction du ventricule et des VAV : cet objectif passe par la réduction de la post-charge (coarctation, sténose sous aortique), la limitation de la surcharge diastolique (en calibrant le débit pulmonaire) et la minimisation de la durée de clampage aortique pendant la chirurgie.
- Préserver les artères pulmonaires et les veines systémiques
- Limiter les cicatrices atriales et ventriculaires

Avant de réaliser toute la procédure chirurgicale, à l'instar de ce qui avait été vu chez le chien dans l'étude de Robertson, il est nécessaire de s'assurer de la présence de certains critères de sélection pour les patients devant subir une connexion atrio-pulmonaire pour une atrésie tricuspide. En effet, dans ce montage, les veines caves sont reliées aux artères pulmonaires dans un système circulatoire non pulsé (circulation cavopulmonaire passive); son bon fonctionnement repose donc sur **l'absence d'obstacle sur la voie pulmonaire** et sur **des pressions et résistances pulmonaires basses** (S. Di Filippo 2010). D'autres critères incluent notamment « **la normalité [...] de la contractilité myocardique, l'absence de fuite auriculoventriculaire et le bon développement anatomique des artères pulmonaires** » (Sekarski et al. 2006). Choussat a décrit ces critères comme étant les « dix commandements » du candidat idéal pour le Fontan (Ghanayem et al. 2007 ; Stern 2010) (**Tableau 5**). Cependant, lors du congrès mondial de cardiologie pédiatrique en Australie de 2010, le Dr J. Wilkinson a démontré que ces commandements originaux pouvaient être revisités - notamment, la condition d'âge supérieur à 4 ans qui n'est plus d'actualité grâce aux progrès de la médecine, la palliation précoce étant devenue la norme dans la plupart des centres.

Tableau 5 : Les dix commandements de Choussa (Stern 2010)

Age older than 4 years
Sinus rhythm
Normal systemic venous return
Normal right atrial volume
Mean pulmonary artery pressure <15 mm Hg
Pulmonary arteriolar resistance <4 Wood units/m ²
Pulmonary artery-aorta ratio more than 0.75
Left ventricular ejection fraction more than 0.60
Competent mitral valve
Absence of pulmonary artery distortion

Les procédures plus modernes d'intervention de Fontan consistent en **une première étape d'anastomose entre la veine cave supérieure et artère pulmonaire** puis une dérivation totale par **mise en place d'un tube entre la veine cave inférieure et l'artère pulmonaire**.

Auparavant, ces connexions étaient faites en même temps mais chez de nombreux patients, il a été remarqué une augmentation marquée du flux pulmonaire sanguin vers les poumons, une congestion lymphatique pulmonaire ainsi que des épanchements pleuraux. Ainsi, de nos jours, **ces étapes sont toujours dissociées**. En effet, la réalisation de la dérivation cavo-pulmonaire en **deux temps** permet au corps du patient de s'adapter aux différents états hémodynamiques et réduit ainsi la morbidité et mortalité chirurgicales globales ; cette dissociation a pour objectif de « réduire la charge volumique du ventricule précocement, de minimiser la mortalité intermédiaire pendant les étapes à risque où la palliation est incomplète et de réduire les effets négatifs associées aux changements rapides de la géométrie ventriculaire et de la fonction diastolique [que l'on peut trouver] lors d'une dérivation cavo-pulmonaire totale en un seul temps » (Kutty et al. 2020).

L'opération de Fontan n'est pas réalisée dès la naissance à cause de **l'absence de contraction ventriculaire** pour éjecter le sang dans les poumons et de **la haute résistance vasculaire pulmonaire (RVP)** présente chez les nouveaux-nés.

Plusieurs techniques différentes incluant l'utilisation de **conduits, homogreffes, patches** ou encore **l'anastomose directe** ont été utilisées au fil des années (Gewillig 2005).

1- Première étape

La première étape consiste à **équilibrer les débits pulmonaire et systémique**. En effet, les pressions et résistances pulmonaires étant élevées en période néonatale, la dérivation cavo-pulmonaire n'est pas réalisable précocement. Il est de ce fait nécessaire de réaliser une intervention chirurgicale permettant **un débit pulmonaire suffisant sans être excessif**, tout en **préservant à la fois le lit vasculaire pulmonaire et la fonction du ventricule unique** (S. Di Filippo 2010).

Pour ce faire, il est possible de créer une sténose supra valvulaire chirurgicalement qui permet de diminuer le débit pulmonaire et ainsi de prévenir le développement d'une maladie

vasculaire pulmonaire obstructive (telle qu'une hypertension pulmonaire). Par ailleurs, elle diminue également les symptômes d'insuffisance cardiaque. Cette limitation du débit pulmonaire peut se faire au premier mois de vie soit par **une bandelette en polytétrafluoroéthylène (PTFE)**, soit par implantation d'**un cerclage adaptable** par téléométrie. L'intervention est réalisée pour toutes les formes anatomiques qui entraînent un **hyperdébit pulmonaire** notamment les ventricules uniques sans obstacle droit (Sekarski et al. 2006 ; S. Di Filippo 2010) (**Figure 47**).

En revanche, en cas de rétrécissement de la voie pulmonaire (sténose ou atrésie pulmonaire) nécessitant la présence du canal artériel pour assurer une circulation suffisante, l'intervention consiste en un shunt aortopulmonaire appelé **shunt de Blalock-Taussig** entre l'artère sous-clavière et l'AP ou **shunt central** entre l'aorte ascendante et le tronc pulmonaire, à l'aide d'un tube en Gore-Tex®. Cette intervention est réalisée dans les formes anatomiques qui entraînent un **hypodébit pulmonaire** tels que les ventricules uniques avec obstacle droit ou les atrésies pulmonaires ; elle permet de placer le cœur droit dans un état de surcharge volumique propice au développement vasculaire (**Figure 47**).

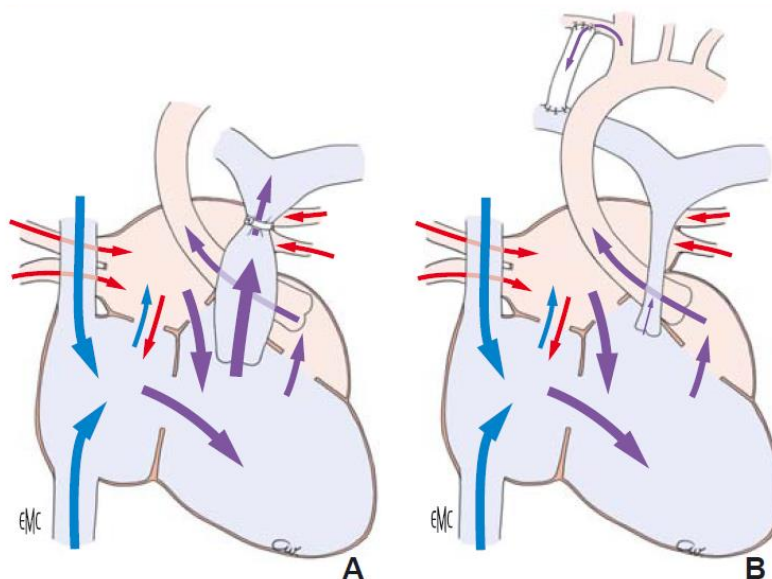


Figure 47 : Les différentes opérations avant l'intervention de Fontan. A. Cerclage de l'artère pulmonaire. B. Anastomose systémicopulmonaire (S. Di Filippo 2010)

On utilise habituellement ce type de shunts pendant quatre ou cinq mois, jusqu'à ce que l'enfant ait trop grandi et qu'une deuxième opération ou une correction finale soit nécessaire (Gewillig 2005 ; S. Di Filippo 2010).

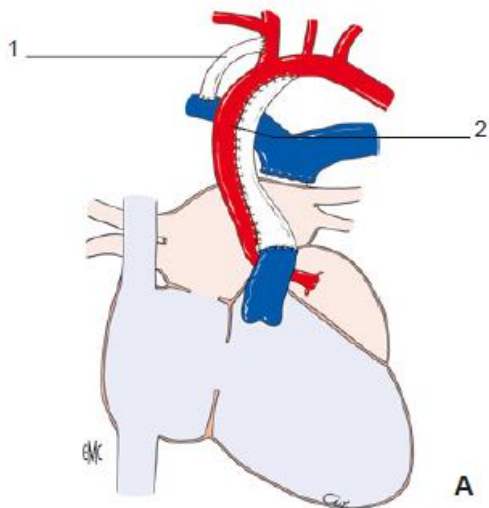


Figure 48 : Procédure de Norwood : reconstruction de l'aorte ascendante avec le tronc pulmonaire et établissement du flux pulmonaire par un shunt aortopulmonaire (Norwood classique) (S. Di Filippo 2010)

1. Anastomose aortopulmonaire ; 2. Néoaorte

2- Deuxième étape

Entre 4 mois et 2 ans d'âge, la procédure est complétée par une manœuvre permettant de **dévier le sang de la moitié supérieure du corps (issu de la veine cave supérieure) directement dans les poumons** (les artères pulmonaires étant confluentes, le sang cave supérieur se répartit entre les deux poumons) et ainsi de **décharger le ventricule unique**. Cette

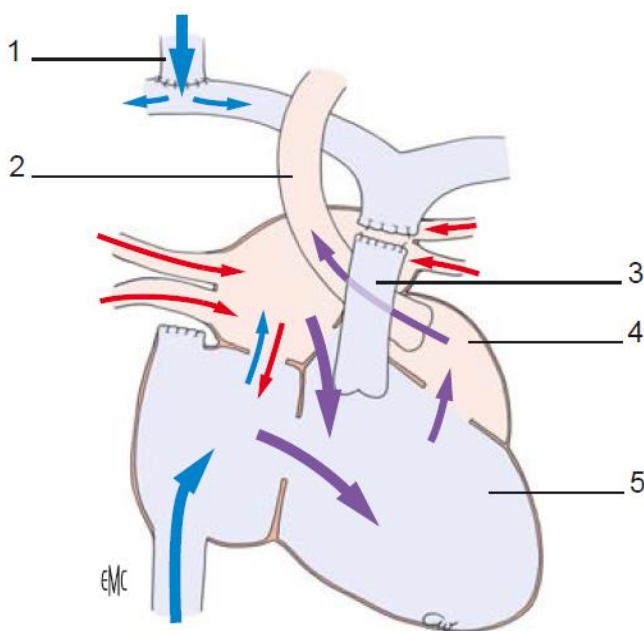


Figure 49 : Anastomose cavo-pulmonaire de Glenn bidirectionnel (premier temps de la dérivation cavo-pulmonaire de type Fontan) (S. Di Filippo 2010)

1. Veine cave supérieure ; 2. aorte ; 3. artère pulmonaire ; 4. cavité accessoire ; 5. ventricule principal

En cas d'hypoplasie du cœur gauche ou d'obstacle majeur à l'éjection aortique, le premier temps de **la chirurgie de Norwood** peut également être réalisé : elle consiste à créer une néoaorte avec le tronc pulmonaire et établir le débit pulmonaire par un shunt systémico-pulmonaire entre l'artère sous-clavière droite et l'artère pulmonaire droite (**Figure 48**).

manœuvre constitue **la dérivation cavo-pulmonaire partielle (ou DCCP)**. Il s'agit de **l'intervention selon Glenn** (appelée également « Haller ») ou **anastomose cavo-pulmonaire supérieure bidirectionnelle**. Cette procédure est généralement simple mais « ne fournit pas de connexion établie pour la veine cave inférieure » (Douglas et al. 1999). L'intervention consiste à

déconnecter la veine cave supérieure de l'oreillette droite et la reconnecter à l'artère pulmonaire droite – un simple traitement antiagrégant plaquettaire par acide acétylsalicylique étant suffisant pour prévenir la thrombose de l'anastomose (**Figure 49**). Même si la saturation cutanée augmente à 85-90 %, il est à noter que les enfants subissant la première étape du Fontan peuvent rester cyanotiques car **le sang en provenance de la veine cave inférieure, lui, n'est pas dirigé vers les poumons.**

Au lieu de l'intervention de Glenn, il est également possible de réaliser une procédure dite **d'Hemi-Fontan**. Lors de cette intervention, **l'extrémité au niveau du cœur de la division de la VCS est rattachée au tronc pulmonaire** ou à la **surface interne de l'artère pulmonaire droite**, tout en conservant la confluence naturelle de la VCS et de l'OD.

Elle se déroule en différentes étapes (**Figure 50**) :

- Anastomose entre la confluence VCS-OD et les artères pulmonaires pour diriger le sang de la VCS vers la circulation pulmonaire.

- Augmentation de la taille des artères pulmonaires par un patch d'homogreffe.

- Interruption du sang en provenance de la VCS vers l'OD par utilisation de l'homogreffe comme barrage.

- Interruption du flux sanguin pulmonaire antérograde par réalisation d'une coupe du tronc pulmonaire et fermeture de son abord cardiaque.

- Ligature de toutes les autres sources de flux sanguin (Spray 2013).

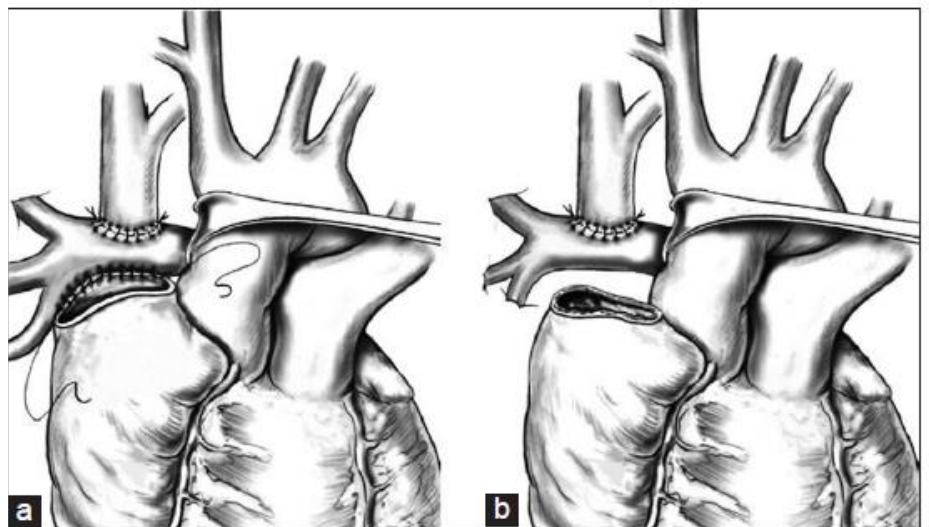


Figure 50 : Intervention d'Hemi-Fontan modifiée ou Fontan partiel (Talwar et al. 2014)

(a) Le toit ouvert de l'oreillette droite, y compris le moignon de la VCS, est anastomosé de bout en bout à la paroi inférieure de l'artère pulmonaire, créant ainsi une connexion aveugle. (b) L'anastomose cavopulmonaire bidirectionnelle est située au centre. L'incision de l'aspect médial de l'extrémité cardiaque de la VCS est rattachée bien au-delà de la jonction de la VCS et de l'oreillette droite. IVC = veine cave inférieure, LPA = artère pulmonaire gauche

Cette technique a elle-même été modifiée en opération de Fontan dite « partielle » (**Figure 50**).

En ce qui concerne la comparaison des deux techniques, l'intervention d'Hémi-Fontan **est techniquement plus complexe que celle de Glenn** et peut entraîner des déficiences

d'alimentation artérielle du nœud sino-auriculaire (effets à long terme peu étudiés à ce jour). La technique de Glenn implique une mobilisation circonférentielle étendue et une transection de la veine cave supérieure pour créer une connexion bord à bord entre la VCS et l'APD. En revanche, **la procédure d'Hémi-Fontan préserve la confluence naturelle veine cave supérieure et atrium droit** et fournit donc un flux sanguin plus physiologique à la circulation pulmonaire (Talwar et al. 2014). Elle implique également une augmentation de la taille des artères pulmonaires, contrairement à l'intervention de Glenn.

Quelle que soit la technique chirurgicale, il est important d'établir **une surveillance clinique du patient** en attendant que la totalisation de la dérivation cavo-pulmonaire soit effectuée. Cette surveillance passe par l'évaluation du degré de cyanose et la saturation cutanée, le comportement alimentaire et la croissance staturopondérale, la présence de dyspnée/œdèmes périphériques ainsi que la palpation des pouls et la prise de pression artérielle aux membres supérieurs et inférieurs.

3- Palliation définitive

Entre deux et quatre ans de vie, afin de séparer définitivement les deux circulations, il est effectué une opération consistant à **dévier le sang de la veine cave inférieure directement dans l'AP** et donc conduire à **une totalisation de la dérivation cavo-pulmonaire (dérivation cavo-pulmonaire totale ou DCPT)**. L'anastomose est réalisée avec un conduit soit directement au niveau de la chambre atriale droite (**conduit interne**), soit positionné pour fonctionner complètement à l'extérieur du cœur sur le côté de l'oreillette droite (**conduit externe**). Dans le cas où le conduit est interne, une partie de la paroi de l'atrium droit est utilisée en plus du matériel prothétique tandis que dans le cas où il est externe, seul un matériel synthétique est utilisé (**Figure 51**).

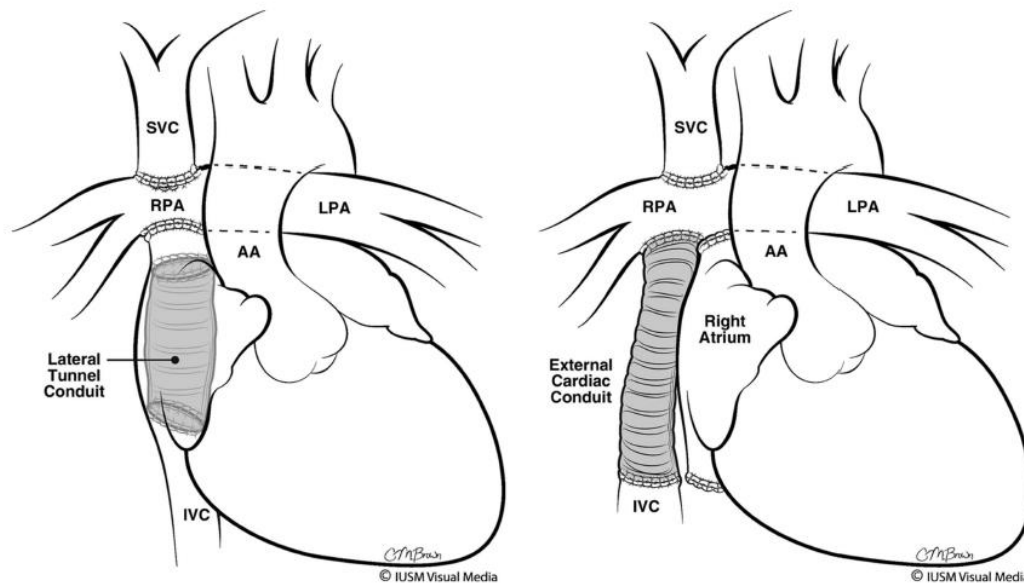


Figure 51 : Les différents types de conduits (Fredenburg et al. 2011)

(Gauche) Le schéma montre la méthode intra-atriale de création d'une circulation de Fontan cavopulmonaire, dans laquelle un conduit intra-atrial relie la veine cave inférieure (IVC) à l'artère pulmonaire droite (RPA). (Droite) Le schéma montre la méthode extra-atriale de création d'une circulation cavopulmonaire de Fontan, dans laquelle un conduit extra-atrial relie la VCI à l'artère pulmonaire droite (RPA). AA = aorte ascendante, LPA = artère pulmonaire gauche

Introduit au milieu des années 80, le conduit interne présente l'avantage de grossir au fur et mesure que les enfants grandissent et peut donc être utilisé **dès l'âge de 1 an**. En revanche, il laisse une partie du tissu auriculaire exposé à une pression élevée, ce qui, à terme, peut provoquer une arythmie atriale (Gewillig 2005).

En ce qui concerne l'utilisation d'un conduit externe, elle est plus récente que la précédente (à partir de 1990) et ne peut être effectuée que sur des patients d'au moins **3 ans d'âge** ; en effet, contrairement au conduit interne, le tube ne peut devenir plus large avec le temps, obligeant ainsi les chirurgiens à placer un dispositif capable de supporter le flux sanguin dans la VCI d'un adulte. Techniquement parlant, une greffe de tube en polytétrafluoroéthylène (PTFE) est placée entre la VCI sectionnée et l'artère pulmonaire, tout en contournant l'oreillette droite. La basse pression engendrée dans l'oreillette droite peut néanmoins conduire à une distension légère entraînant des arythmies et des thromboses (Gewillig 2005).

Quelle que soit la méthode utilisée, **une fenestration** peut être créée entre le conduit et l'oreillette droite afin de prévenir les risques de surcharge volumique rapide dans les poumons, de limiter la pression dans la veine cave, d'augmenter la précharge et d'augmenter le débit cardiaque. Il a notamment été rapporté que ce types de fenestrations permettaient de **diminuer les effusions pleurales post-opératoires** et pouvaient se fermer une fois que les patients

avaient correctement régulé leurs paramètres hémodynamiques (Lemler et al. 2002 ; Khairy et al. 2007). Dans tous les cas, un traitement anticoagulant par antivitamine K est nécessaire à vie pour limiter les risques de thromboses (S. Di Filippo 2010).

c) Survie et complications

Il y aurait aujourd'hui dans le monde jusqu'à **70 000 patients** vivant avec une circulation de Fontan, et cette population devrait doubler d'ici les 20 prochaines années (Kutty et al. 2020).

La survie de ces patients dépend de « la préservation de la fonction du ventricule unique, [...] des complications tardives et, chez les patients dont l'opération de Fontan a échoué, de la reconnaissance et du traitement des processus pathophysiologiques sous-jacent ayant entraîné l'échec de l'opération » (Ghanayem et al. 2007). **L'ère chirurgicale pendant laquelle se déroule l'intervention, le type d'intervention de Fontan et l'anatomie préopératoire** influencent également le pronostic (Pundi et al. 2015).

La survie à dix ans pour toutes les opérations de Fontan est d'environ **60%-79% selon les études** (81 % pour les indications idéales non compliquées et 60 % toutes indications confondues d'après Filipo et al.), avec **un meilleur taux notamment pour les patients présentant un ventricule gauche à double entrée** (Sekarski et al. 2006). Il a été notamment démontré que ceux possédant un ventricule droit dominant étaient plus à risque de présenter des dysfonctions du ventricule unique et des insuffisances cardiaques à long terme (Bensemlali 2018) ; en effet, un ventricule type droit, habitué à un travail à faibles pressions, aura de moins bons résultats du fait d'un épuisement myocardique plus précoce par rapport au ventricule gauche. De plus, parmi toutes les malformations cardiaques de ventricule unique, il a été prouvé dans l'étude de Pundi et al. que **les patients présentant une hétérotaxie avaient la survie globale la plus faible après un Fontan** (Pundi et al. 2015).

Dans la majorité des études, **le tunnel latéral et le conduit extracardiaque ont un meilleur pronostic que le Fontan classique** (survie de 80% à dix ans) avec notamment une incidence moindre des arythmies atriales ou des thromboses (Sekarski et al. 2006 ; Khairy et al. 2007 ; Pundi et al. 2015) (**Figure 52**).

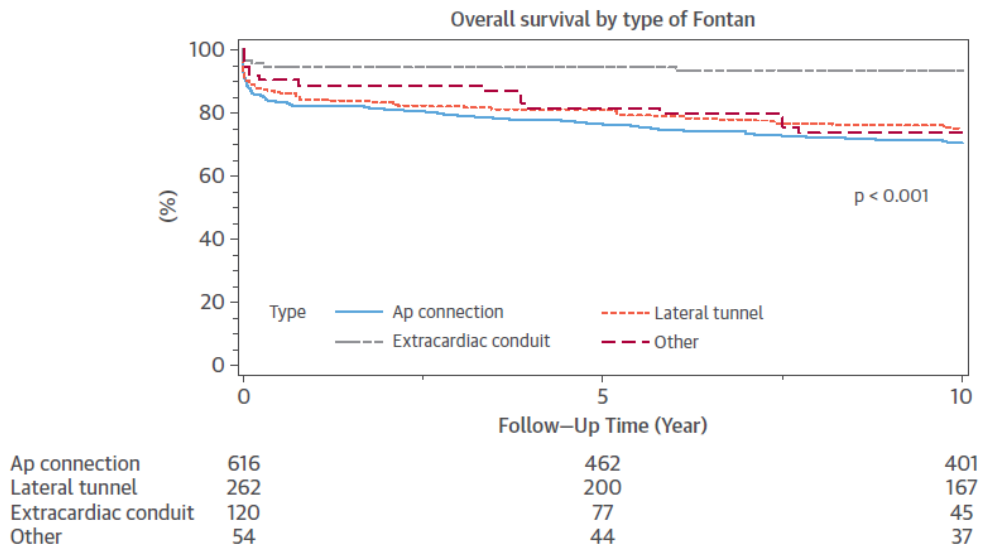


Figure 52 : Survie globale en fonction du type de procédure de Fontan (Pundi et al. 2015)

En 1990, Fontan et Kirklin ont montré que le risque de décès après l'opération possédait une phase précoce à environ **6 mois**, suivie d'une phase tardive à environ **6 ans après l'opération** (Kutty et al. 2020). Depuis cette période, la survie à long terme n'a cessé d'augmenter grâce aux perfectionnements des techniques chirurgicales et à l'amélioration des soins pré, péri et postopératoires : **plus l'ère chirurgicale est récente, meilleur est le taux de survie** (**Figure 53**). Malgré tout, il faut garder en tête que ce taux varie également en fonction des pays.

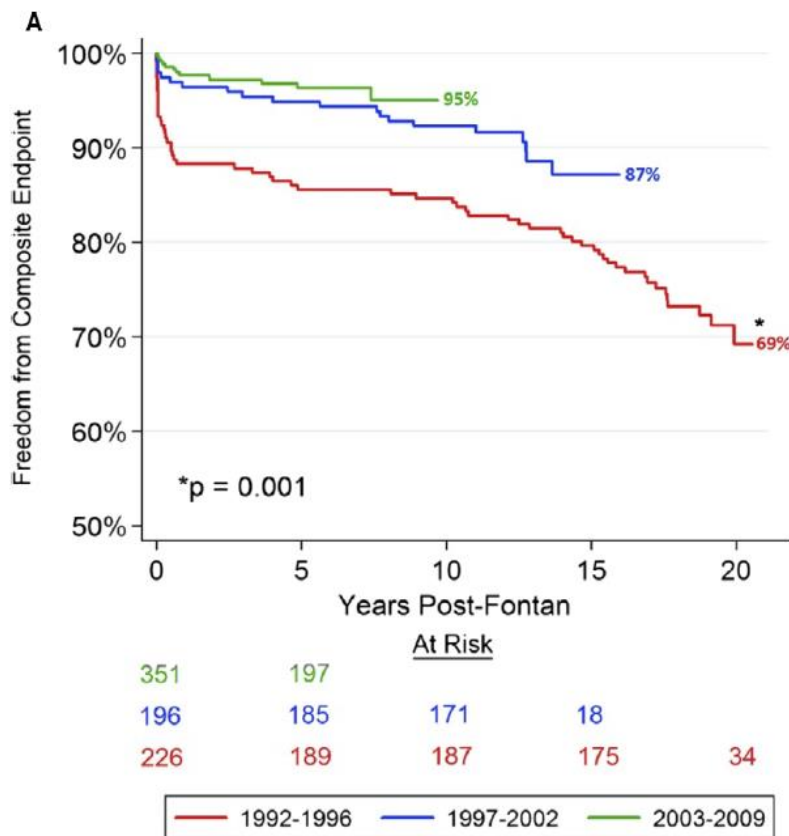


Figure 53 : Impact de l'ère chirurgicale sur la survie sans transplantation (Kutty et al. 2020)

Estimation de survie de Kaplan-Meier stratifiée en fonction de l'ère de Fontan. Réimprimé de Downing et al avec autorisation. Copyright ©2017, Elsevier

La circulation de Fontan entraîne des modifications hémodynamiques notables pouvant à terme conduire à ce qui est communément appelé un « Fontan défaillant » ; ainsi, jusqu'à 40 % des patients subissant une DCPT présentent une insuffisance cardiaque post-opératoire (Riemer et al. 2005). En effet, **une pression élevée dans l'oreillette droite et une dilatation progressive** ont été observée au cours de ces manipulations et sont communément visibles chez les patients avec un Fontan (Izumi et al. 2017). De plus, **des mécanismes de défaillance de l'oreillette sont également présents** chez les patients subissant un Fontan avec dérivation atrio-pulmonaire (Li

et al. 2014).

En l'absence de la force hydraulique du ventricule droit, la circulation de Fontan entraîne **un paradoxe d'hypertension veineuse systémique** (pression moyenne > 10 mm Hg) et **une hypotension dans l'artère pulmonaire** (pression moyenne <15 mm Hg) (Fredenburg et al. 2011). **La RVP** est un déterminant important du débit cardiaque chez les patients avec une circulation de Fontan, et il est important d'identifier les restrictions de flux sanguin qui proviennent ou vont vers les poumons. En effet, les patients souffrant d'une défaillance de Fontan due à une RVP accrue constituent un sous-groupe difficile à prendre en charge, car il n'existe actuellement **aucune option de traitement médical ou chirurgical efficace** (Peer et al. 2018).

De nombreux patients avec une circulation de Fontan ne sont que peu affectés par ces changements hémodynamiques et mènent des vies presque normales ; cependant, certains subissent une intolérance progressive à l'exercice, une dyspnée, une fatigue et des syncopes qui sont autant de marqueurs d'une **dysfonction ventriculaire** (Ghanayem et al. 2007). Or, la dysfonction systolique du ventricule unique est un facteur pronostique particulièrement péjoratif (S. Di Filippo 2010).

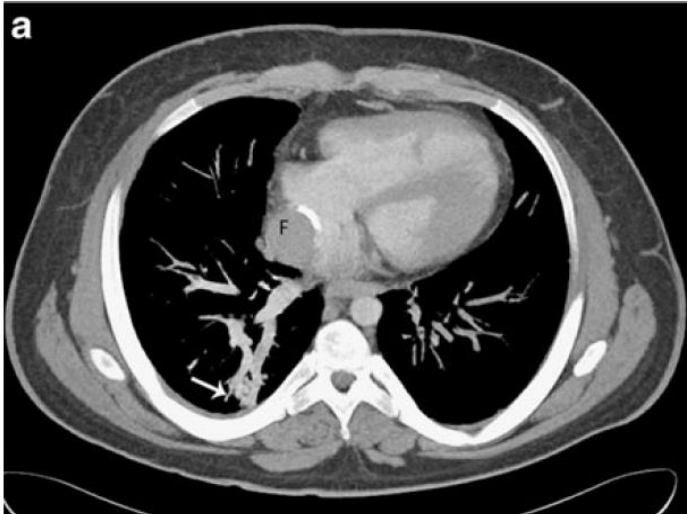


Figure 54: Shunt droit-gauche chez un garçon de 16 ans ayant subi une intervention de Fontan pour cœur gauche hypoplasique (Khanna et al. 2012).

La projection en plaque de 10 mm d'épaisseur d'un scanner thoracique avec prise de contraste montre une malformation artérioveineuse dans le poumon droit (flèche) avec un circuit de Fontan extracardiaque (F)

La désaturation au repos et à l'effort est aussi fréquente chez les patients présentant des shunts anatomiques résiduels (fenestrations résiduelles, collatéralisation veineuse systémique ou encore connexions entre les veines hépatiques et le sinus coronaire ou l'oreillette gauche) (Sekarski et al. 2006) (**Figure 54**). Bien que les malformations artério-veineuses pulmonaires aient été décrites plus fréquemment après l'intervention de Glenn seule, elles sont également présentes chez les patients Fontan, en particulier si le flux sortant hépatique est distribué de manière asymétrique dans les

poumons (Khanna et al. 2012).

Chez les patients avec des conduits, il peut se développer **des sténoses** ou **des dilatations** au niveau de ces derniers. Les autres complications incluent notamment des arythmies, une hypertension portale, des coagulopathies, des shunts de veine à veine et des dysfonctions lymphatiques (ascites, œdème, effusion...) (Fredenburg et al. 2011).

Une vision plus exhaustive de ces principales complications en fonction de la localisation anatomique est résumée dans **le tableau 6**.

Tableau 6 : Principales complications d'une intervention de Fontan (Fredenburg et al. 2011).

Complications of Fontan Circulation	
Anatomic Location	Complication
Left ventricle	Ventricular failure causing exercise intolerance, ischemia, and infarction
Pulmonary circulation	Stenosis, dilatation, or leakage of anastomosis; pulmonary artery stenosis; pulmonary hypertension
Inferior vena cava	Increased pressure causing cirrhosis, liver failure, and portal hypertension; increased risk for liver carcinoma
Right atrium with classic Fontan circulation	Dilatation (can be severe); poor, turbulent flow; blood clot formation
Collateral vessels and shunts	Pulmonary arteriovenous malformation, aortopulmonary collateral vessels
Lymphatic system	Protein-losing enteropathy, plastic bronchitis, pericardial and pleural effusions, chylothorax
Blood vessels	Blood clots and emboli, including pulmonary embolism

La complication la plus fréquente reste **la survenue d'un épanchement pleural et/ou péricardique** nécessitant un drainage ; en effet, malgré les efforts déployés pour minimiser la morbidité associée aux épanchements pleuraux (notamment grâce à l'utilisation de conduit extracardiaque et/ou de fenestration), un chylothorax survient précocement chez 24% des patients (Kutty et al. 2020). Cette complication est favorisée par des pressions pulmonaires à la limite supérieure pour le bon fonctionnement de la dérivation, générant ainsi une gêne au retour lymphatique dans le système veineux cave (S. Di Filippo 2010).

Des **phénomènes thrombotiques** sont également plus susceptibles de se produire chez les patients avec un Fontan – à cause de leur faible débit cardiaque et d'une dilatation veineuse auriculaire et systémique plus importante que la normale (**Figure 55**). En effet, environ 20% des patients ayant subi une opération de Fontan présenteront des thromboembolies dans les cinq ans postopératoires (Sekarski et al. 2006). Ces patients présentent également une incidence accrue d'anomalies des facteurs de coagulation, comme chez tout patient souffrant de congestion hépatique, se matérialisant notamment par des déficiences en protéine C, en protéine S ou encore en antithrombine III (Gewillig 2005 ; Khairy

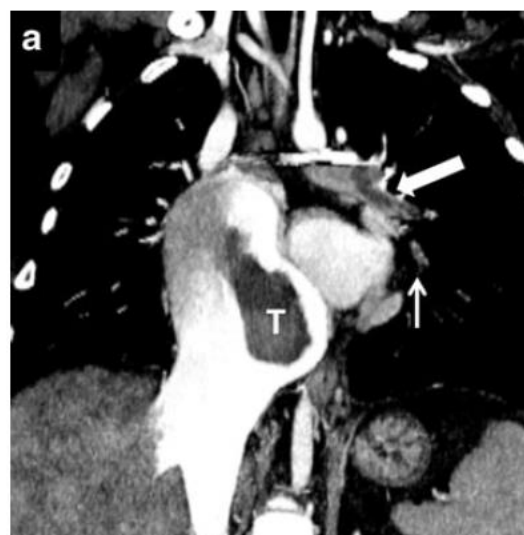


Figure 55 : Embolie pulmonaire chez une femme de 25 ans ayant subi une intervention de Fontan (Khanna et al. 2012).

L'image coronale reconstruite de l'angiographie par tomographie assistée par ordinateur montre un grand thrombus (T) dans l'oreillette droite dilatée, ainsi que l'artère pulmonaire gauche (flèche épaisse) et une thrombose périphérique (flèche fine)

et al. 2007). Le principal risque est celui d'une embolie pulmonaire ou d'une embolie systémique paradoxale si la veine cave inférieure comporte une fenestration au niveau de l'oreillette (S. Di Filippo 2010).

Des troubles du rythmes de type **arythmies supraventriculaires**, compatibles avec la dilatation de l'oreillette, ont été rapportés. En effet, lors du suivi à moyen terme, un dysfonctionnement du nœud sinusal apparaît chez **13 % à 16 % des patients** ayant subi une opération de Fontan (Khairy et al. 2007). Il s'agit le plus souvent de flutter ou de fibrillation avec perte de la systole auriculaire, assez mal tolérés sur le plan fonctionnel et hémodynamique (décompensation cardiaque, syncopes) ; il peut également se produire des phénomènes de tachycardie par réentrée intranodale (S. Di Filippo 2010 ; Rodriguez, Book 2020)(**Figure 56**). Ces arythmies peuvent être expliquées par des traumatismes au niveau du nœud sinusal durant la ou les chirurgies, ou être liées aux lignes de suture dans les Fontan avec tunnel intracardiaque ; en conséquence, la diminution du nombre de sutures dans les tubes extracardiaque réduit l'incidence de ces arythmies.

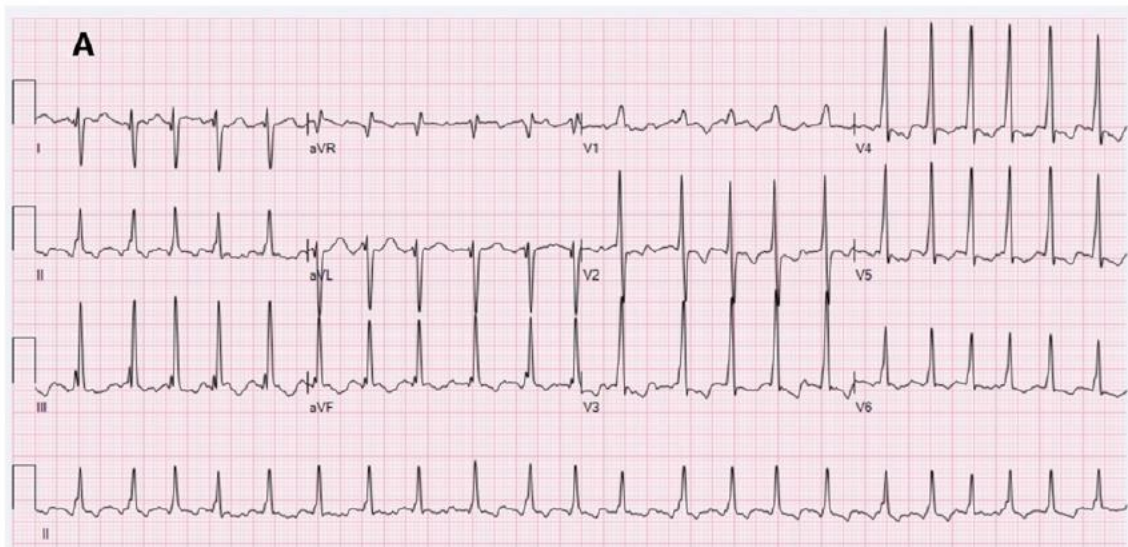


Figure 56 : Tachycardie par réentrée intranodale chez un adulte après l'opération de Fontan (Rodriguez, Book 2020)

Une complication tardive est **l'apparition d'une entéropathie avec perte de protéines**, survenant dans un peu moins de 10 % des cas. Cette complication reste de mauvais pronostic avec une mortalité signalée de 30 % à 2 ans et de 50 % à 5 ans après le diagnostic (Ghanayem et al. 2007). Elle doit être suspectée devant l'apparition de signes digestifs (diarrhée) avec hypoprotidémie et hypoalbuminémie et se traduit par une malabsorption digestive avec déperdition protidique majeure à l'origine de carences (S. Di Filippo 2010).

Une **maladie rénale**, avec protéinurie et/ou diminution du débit de filtration glomérulaire, est de plus en plus fréquente chez les survivants de l'opération Fontan à un stade avancé de la maladie. Elle peut survenir avec ou sans maladie hépatique associée et contribue à la mortalité (Kutty et al. 2020).

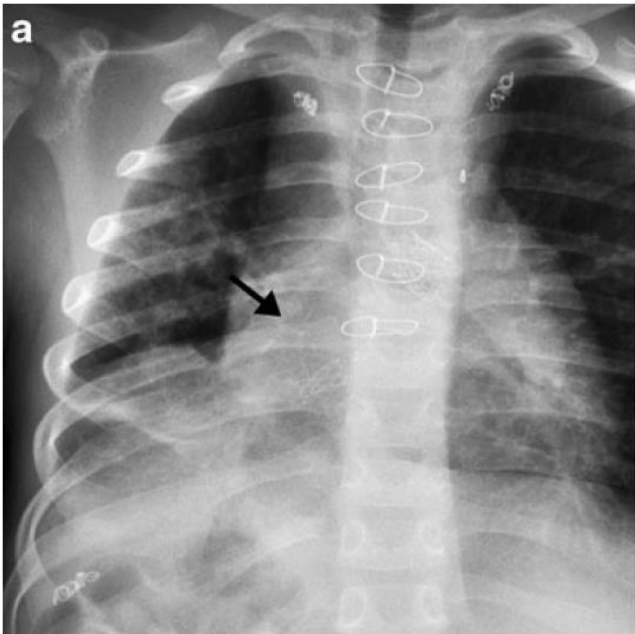


Figure 57 : Enfant de 9 ans avec une cardiopathie congénitale complexe 6 ans après l'intervention de Fontan (Khanna et al. 2012)

La radiographie du thorax montre un effondrement des lobes moyen et inférieur droits avec terminaison abrupte de la bronche intermédiaire (flèche). Un grand moule bronchique a été retiré lors de la bronchoscopie avec radiographie de suivi

La **bronchite plastique** est également une complication rare mais grave de la procédure Fontan, présente chez moins de 1% à 2% des patients (Khanna et al. 2012). Il s'agit d'une « obstruction étendue de l'arbre bronchique par des moules épais, ramifiés et fortement adhérents au mur bronchique » pouvant entraîner des détresses respiratoires sévères (Kouismi et al. 2013) (**Figure 57**). Cette complication pourrait s'expliquer par la conjonction entre une hypersécrétion de mucus des voies respiratoires, des anomalies du drainage lymphatique pulmonaire et un faible débit cardiaque.

Enfin des **endocardites infectieuses** sont également rapportées comme complications à la procédure de Fontan. Le risque dépend des lésions anatomiques intracardiaques (en particulier valvulaires) et de la présence ou non d'un tube prothétique (qui est un élément à risque de greffe bactérienne) (S. Di Filippo 2010).

Plus anecdotiquement, **des déficits neuropsychologiques et comportementaux** sont également rapportés. Les patients de Fontan peuvent également **présenter un retard de croissance et une stature inférieure à celle de la population normale** avec notamment une diminution des taux de vitamine D et une augmentation de l'hormone parathyroïdienne, une faible masse musculaire maigre et une diminution de la densité minérale osseuse corticale (de Lange 2020).

En ce qui concerne les prévalences de ces diverses formes de « Fontan défaillant », dans son mémoire de maîtrise en médecine, Ludivine Roch a établi les pourcentages de ces différentes complications au sein du CHUV (centre hospitalier universitaire vaudois). Sur les 26 patients qui ont subi une opération de Fontan entre 1996 et 2013, les complications à moyen et long terme (> 30 jours post Fontan) ont été les suivantes :

- 7 enfants ont une défaillance hémodynamique (27%)
- 6 enfants ont une arythmie (23%)
- 3 enfants ont des troubles hépatiques (11.5%)
- 3 enfants ont une entéropathie exsudative (11%)
- 2 enfants sont décédés (8%)
- 2 enfants ont un trouble thromboembolique (8%)

Le suivis de ces patients a été effectué en moyenne sur 15 ans ([2.5 – 48 ans]).

d) Traitements médicaux et chirurgicaux

Les options de traitement médical sont limitées chez ces patients et leur utilisation reste anecdotiques à ce jour (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Considérations sur le traitement en fonction du type de Fontan défaillant. Reproduit avec la permission de Book et al (Rodriguez, Book 2020)

ACEI : inhibiteur de l'ECA ; ARB : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 ; PVR : résistance vasculaire pulmonaire ; SVR : résistance vasculaire systémique

Phenotype	Possible treatment
All types	Evaluation and correction of anatomic and arrhythmic complications, sodium restriction for Types I–III, symptom-limited aerobic exercise, compression stockings
Type I—Fontan failure with reduced ejection fraction (FFrEF)	ACEI/ARB, beta blockers, diuretics, aldosterone antagonists in appropriate candidates without contraindications
Type II—Fontan failure with preserved ejection fraction (FFpEF)	Loop diuretics, aldosterone antagonists
Type III—Fontan failure with 'normal heart' (FFnH)	Tailored to haemodynamics Pulmonary vasodilators if elevated PVR Avoid medications that decrease afterload if low SVR
Type IV—Fontan failure with abnormal lymphatics (FFaL)	IVa. Inhaled tissue plasminogen activator, possible lymphatic embolisation, pulmonary vasodilators, vest therapy IVb. Pulmonary vasodilators, systemic steroids, subcutaneous heparin

En cas de dysfonction ventriculaire marquée, un traitement à base d'inhibiteurs de la phosphodiesterase (milrinone, amrinone) peut être mis en place, ces derniers offrant une inotropie, une lusiotropie et des propriétés vasodilatatrices bénéfiques pour le patient avec « Fontan défaillant ». De même, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) sont fréquemment

utilisés, bien que les bénéfices ne soient pas réellement prouvés chez ce groupe de patients.

Une thérapie **diurétique** agressive est souvent nécessaire mais peut poser problème ; il en résulte notamment des déséquilibres électrolytiques et une déshydratation majeure pouvant aggraver le dysfonctionnement des organes existants. En revanche, en ce qui concerne les entéropathies exsudatives avec perte de protéines, leur traitement reste problématique et repose sur l'amélioration du dysfonctionnement ventriculaire, la stabilisation de la membrane et l'amélioration de l'homéostasie protéique grâce au soutien nutritionnel (Ghanayem et al. 2007).

De temps en temps, des réinterventions chirurgicales sont également nécessaires par **procédure chirurgicale classique** ou **cathétérisme cardiaque interventionnel** (Tableau 8).

Tableau 8 : Critères de réinterventions et options thérapeutiques (Sekarski et al. 2006)

Complications	Options thérapeutiques
Obstruction dans le circuit du Fontan	Dilatation percutanée ± placement d'un stent, réopération
Arythmie auriculaire	Médicaments, si insuffisant conversion à un Fontan extracardiaque +Maze
Thrombus auriculaire	Commencer ou intensifier l'anticoagulation, conversion en Fontan extracardiaque
Augmentation de la cyanose due à : a. Shunt droite-gauche par une fenestration b. Collatérales veineuses vers l'oreillette gauche c. Fistules artérioveineuses pulmonaires	Fermeture de la fenestration par cathétérisme interventionnel si la pression artérielle pulmonaire le permet Fermeture par cathétérisme interventionnel Opération pour inclure les veines hépatiques dans le circuit du Fontan
Entéropathie exsudative	Diète : riche en protéines et triglycérides de la chaîne moyenne, pauvre en graisse Médicaments : héparine, stéroïdes, analogues de la somatostatine Interventionnel : pacing atrial, fenestration, transplantation
Compression des veines pulmonaires droites par l'oreillette droite dilatée	Conversion à un Fontan extracardiaque
Régurgitation atrioventriculaire	Plastie ou remplacement valvulaire

La transplantation cardiaque est l'ultime solution en cas d'échec de la circulation de Fontan (Sekarski et al. 2006). Elle peut être nécessaire à plus ou moins long terme en cas de dysfonctionnement et insuffisance cardiaque non contrôlables et reste une alternative possible à tout âge (S. Di Filippo 2010). Toutefois, cela demeure une opération difficile à réaliser avec un taux de mortalité important (environ 25% en per-opératoire, 50% à 5 ans post-opératoire), bien supérieur aux résultats des transplantations cardiaques « classiques ». De plus, le passage d'un nouveau flux pulsé dans la circulation pulmonaire, après des années de flux laminaire, entraîne des complications majeures (comme par exemple des hémorragies intra-alvéolaire néfastes à la réanimation).

e) Suivi post-opératoire

L'importance des complications post-opératoires impose un suivi annuel de ces patients comprenant notamment « **un examen clinique, une saturométrie, un ECG, un Holter, une échocardiographie, un suivi des fonctions cardiopulmonaires et des bilans sanguins** (formule sanguine complète, tests hépatiques, albumines, protéines...) » (Sekarski et al. 2006). En fonction de la tolérance à la chirurgie, les examens cliniques réalisés sur les patients seront différents (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Examen clinique en fonction de la tolérance du patient à l'opération de Fontan. Reproduction d'après Sekarski et al. (2006)

Examen clinique normal après une opération de Fontan	Examen clinique pathologique après une opération de Fontan
<ul style="list-style-type: none"> - Absence de cyanose (saturation > 90%) - Augmentation du pouls veineux jugulaire, onde A proéminente - Impulsion cardiaque visible - B2 unique et accentué - Clics éjectionnels (dilatation de la racine aortique) - Souffle systolique < 3/6 	<ul style="list-style-type: none"> - Cyanose - Souffle systolique ≥ 3/6 <i>Régurgitation des valves AV</i> <i>Obstruction à l'éjection du ventricule</i> <i>Déhiscence d'une valve AV fermée chirurgicalement</i> <i>Flux antégrade à travers un tronc pulmonaire non divisé</i> - Souffle diastolique <i>Régurgitation de la valve aortique</i> <i>Régurgitation de la valve pulmonaire (Damus-Kaye-Stansel)</i> - Hépatomégalie - Ascite, épanchements pleuraux, œdèmes périphériques

L'IRM reste le gold standard pour l'évaluation post-opératoire des patients subissant une intervention de Fontan.

Les complications post-opératoires des interventions de Fontan sont nombreuses et difficiles à contrôler. Ainsi, pour les prévenir, il a été réalisé des modèles animaux de l'intervention de Fontan afin d'en étudier les implications pathologiques et de permettre l'entraînement des chirurgiens.

B- Les modèles animaux dans les expériences de Fontan

Dès les années 1940, les premières manipulations du cœur droit ont été réalisées sur des animaux ; cependant, ce n'est qu'une vingtaine d'années plus tard que le premier pontage complet du ventricule droit - en connectant l'oreillette droite à l'artère pulmonaire en deux étapes - a été accompli sur un modèle animal (Haller et al. 1966). Par la suite, les expériences se sont multipliées et dans la littérature, il est décrit pas moins de **454 revues** qui mentionnent l'utilisation des animaux pour une dérivation de type Fontan (Granegger et al. 2019).

Auparavant, les modèles animaux utilisés étaient plutôt **les modèles canins** (Gandhi et al. 1997 ; Wu et al. 2020 ; Zhou et al. 2018 ; Szabó et al. 2003 ; Tanoue et al. 2001 ; Bromberg et al. 1998 ; Rodefeld et al. 1996 ; Gandhi et al. 1996 ; Matsuda et al. 1981 ; Haneda et al. 1993) mais désormais, les **modèles porcins** (Kanakakis et al. 2011 ; Wei et al. 2015 ; Corno et al. 2010 ; Zhu et al. 2015 ; Peer et al. 2018 ; Honjo et al. 2009 ; Randsbaek et al. 1996 ; Derk et al. 2014) et **ovins** (Myers et al. 2010 ; Kocyildirim et al. 2012 ; Wang et al. 2014 ; 2011 ; Metton et al. 2011 ; Zhou et al. 2019 ; Van Puyvelde et al. 2019 ; Gandolfo et al. 2016 ; Myers et al. 2006 ; Riemer et al. 2005 ; Rodefeld et al. 2003 ; 2004 ; Tsuda et al. 2009 ; Klima et al. 2000) sont également adoptés. La sélection du modèle animal approprié a son importance pour réaliser une circulation de Fontan puisque par exemple chez les porcs et chez les moutons, la veine azygos gauche se jette directement dans le sinus coronaire ; en conséquence, la vascularisation de l'oreillette droite diffère de celle des humains.

Le nombre d'animaux utilisés reste restreint variant de 3 animaux (Kocyildirim et al. 2012) à 27 animaux (Wu et al. 2020). En ce qui concerne les diverses techniques chirurgicales, il existe deux types de modèles expérimentaux, **un modèle purement chirurgical** et **un modèle hybride** avec une part initiale chirurgicale et une deuxième étape médicale, interventionnelle. La technique hybride est en plein développement depuis ces dernières années et semble être une technique prometteuse pour le futur : elle diminuerait les complications péri-opératoire de la totalisation chirurgicale chez les enfants. Dans la plupart des études réalisées, le tronc pulmonaire est clampé et le flux veineux coronaire est redirigé par d'autres techniques ; dans seulement cinq études, les veines caves ont été connectées directement à l'artère pulmonaire droite tandis que dans les dix-huit autres, les deux veines caves ont été connectées au tronc

pulmonaire (Granegger et al. 2019). Dans ces études, un support circulatoire mécanique peut être ou non rajouté lors de l'intervention.

Bien qu'il existe une variété de modèles animaux avec une dérivation cavopulmonaire totale, **aucune de ces études n'a montré une survie à long terme (plus de deux mois) avec ou sans support circulatoire mécanique** chez les modèles animaux excepté l'étude de Van Puyvelde (Van Puyvelde et al. 2019).

a) Modèle canin

Les modèles canins de Fontan sont assez fréquemment utilisés pour **étudier les désordres électrophysiologiques du cœur** après l'opération. En effet, entre 1996 et 1998, de nombreuses études ont montré, à l'aide d'expérimentations sur le chien, que la création d'un modèle de Fontan avec un tunnel intracardiaque augmente le risque d'apparition de fibrillation auriculaire (Bromberg et al. 1998 ; Gandhi et al. 1997 ; Rodefeld et al. 1996 ; Gandhi et al. 1996).

Par exemple, afin d'étudier **l'incidence des flutter atriaux** qui sont une conséquence fréquente chez les individus ayant subi une opération de Fontan modifiée, Gandhi et al. ont réalisé un modèle canin de Fontan. Une suture continue en polypropylène 4-0 a été placée à l'intérieur de l'oreillette droite de manière à simuler **la construction d'un tunnel latéral entre la VCI et la VCS** (préalablement anastomosée à l'AP) ; cette construction a fourni un substrat électrophysiologique favorable aux flutters atriaux spontanés, et ce en l'absence d'étirement, hypertrophie ou hypertension auriculaire (fortement suspectées dans la genèse des troubles du rythmes). Le Holter a montré des épisodes prolongés de flutter atriaux dans la période postopératoire immédiate mais qui ont cessé avant le sacrifice ; six semaines après l'opération, sur les six chiens qui ont survécu, trois présentaient des flutter atriaux intermittents et deux des flutter continus (Gandhi et al. 1997) (**Figure 58**).

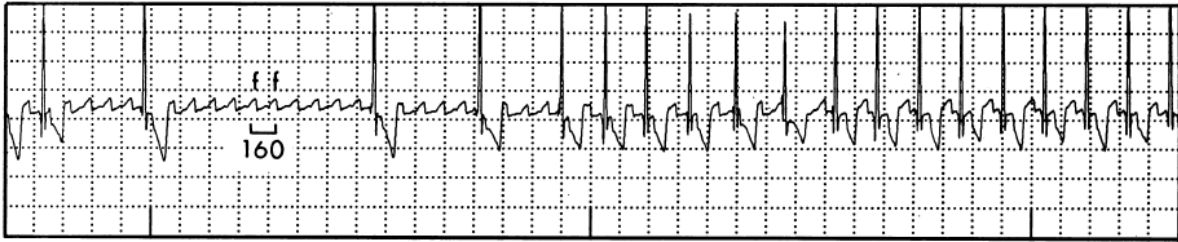


Figure 58 : Flutter atriaux spontanés après la simulation de l'opération de Fontan modifiée (Gandhi et al. 1997)

Flutter atrial soutenu avec un bloc auriculo-ventriculaire de degré variable et élevé. La longueur du cycle, mesurée par l'intervalle entre les flutter (f), est de 160 ms.

Il a également été étudié par Wu et al les **mécanismes ioniques sous-jacents au remodelage électrique auriculaire** après une opération de type Fontan (Wu et al. 2020). En effet, si la tachycardie atriale reste la complication la plus commune en postopératoire, il n'en

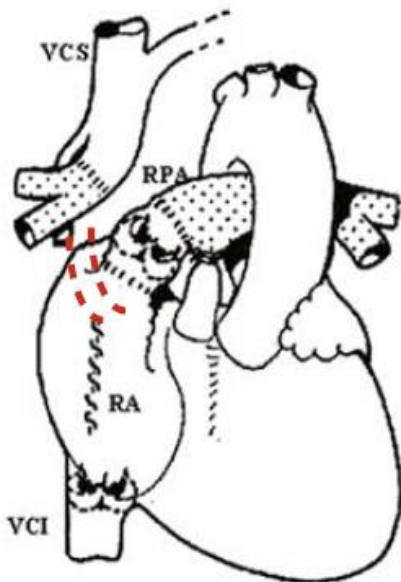


Figure 59 : Schéma d'un modèle canin avec une opération de type Fontan (Wu et al. 2020)

La ligne pointillée indique la connexion entre l'oreillette droite et l'artère pulmonaire (RA-PA).

demeure pas moins que les caractéristiques électrophysiologiques détaillées de l'oreillette droite et le mécanisme moléculaire exact de l'arythmie auriculaire après l'opération de Fontan restent largement inconnus. Dans cette expérience, le groupe de Fontan, incluant 22 chiens, ont subi **une connexion OD/AP ainsi qu'un cerclage valvulaire pulmonaire (Figure 59)**. Sans qu'une procédure de Glenn ne soit précédemment effectuée, une anastomose atrio-pulmonaire directe sans valve a été réalisée à l'aide d'une allogreffe de péricarde ou d'une greffe Gore-Tex® de 10 mm d'épaisseur. L'expression des canaux ioniques a été analysée par PCR et Western-Blot, les paramètres électrophysiologiques à l'aide d'électrodes et d'un monitoring ECG. Des échocardiographies et une analyse histologique ont également été exécutées pour étudier le remodelage anatomique.

Ce modèle peut mimer ce qu'il se passe sur un Fontan en conditions réelles ; sur les 22 chiens du groupe subissant la dérivation, 5 chiens ont survécu jusqu'à 7 jours post-opératoire, les autres ayant péri en moins d'une semaine à cause d'insuffisance cardiaque aiguë ou d'arythmie ventriculaire sévère. L'enregistrement ECG sur 24 heures a montré que la tachycardie atriale non soutenue (d'une durée inférieure à 30 s) a été observée chez 3 des 5 chiens du groupe Fontan, alors qu'aucune observation d'un tel genre n'a été faite dans le groupe témoin. Un remodelage anatomique a également été mis en évidence : l'échocardiographie a révélé une oreillette droite plus large et une fibrose de l'oreillette plus marquée dans le groupe Fontan par rapport au témoin (**Figure 60**). Ces données ont donc montré **des changements anatomiques et un remodelage électrique une semaine seulement après l'opération de Fontan**, suggérant que ce laps de temps est assez long pour induire un remodelage de la connexion OD-AP chez les chiens.

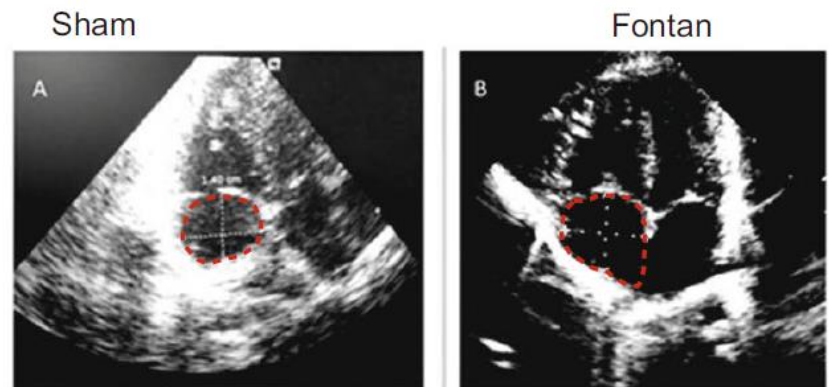


Figure 60 : Images représentatives d'échocardiographie de cœurs de chiens dans le groupe témoin et le groupe Fontan (Wu et al. 2020).

Le cercle en pointillés délimite l'oreillette droite

Pour étudier **les troubles du rythme liés au défaut calcique** (notamment les tachyarythmies atriales), Zhou et al utilisent également un modèle canin. Celui-ci est réalisé par **l'anastomose d'un tube de Gore-Tex® de 10 mm de diamètre entre l'OD et l'AP** (comme décrit précédemment dans l'étude de Wu et al). Au cours de cette expérience, 10 chiens sur 14 ont survécu pendant 2 semaines soit pendant la durée complète de l'étude. Il a été démontré **l'implication des canaux calciques des cardiomyocytes dans les tachyarythmies atriales** visibles en cas de Fontan défaillant mais les autres ions comme le potassium n'ont pas été étudié. Ce modèle ne correspond pas à la clinique du fait de ses modifications hémodynamiques rapides et anatomiques ; de plus il ne s'agit pas d'un modèle chronique car n'excédant pas plusieurs mois de vie (Zhou et al. 2018).

En plus des paramètres électrophysiologiques, **des paramètres hémodynamiques ont également été étudiés en utilisant le modèle canin.**

En effet, dès 1981, Matsuda et al s'intéressent à la fonction atriale et réalisent une dérivation en établissant **un conduit entre l'OD et le TP puis en fermant la valve tricuspide.** L'observation de la PAM et du flux sanguin pulmonaire suggèrent que **la contraction de l'oreillette droite n'est pas essentielle au maintien du débit sanguin pulmonaire** après une telle opération (Matsuda et al. 1981).

Pour étudier **les changements hémodynamiques aigus** survenant après une opération de Fontan, Haneda et al ont soumis sept chiens adultes à une opération de Fontan par **connexion d'un tube de Gore-Tex® de 10 mm entre l'OD et l'AP et par occlusion de la valve tricuspide à l'aide d'un tourniquet** (Haneda et al. 1993) (**Figure 61**). Les paramètres comme la pression artérielle aortique, le débit cardiaque, la fréquence cardiaque, la résistance vasculaire systémique et la RVP ont été mesurés et calculés. Il a été démontré que les principales modifications des paramètres hémodynamiques immédiatement après l'établissement de la circulation de Fontan étaient **une diminution marquée de la pression artérielle systémique et du débit cardiaque** ainsi qu'**une augmentation de la RVP.**

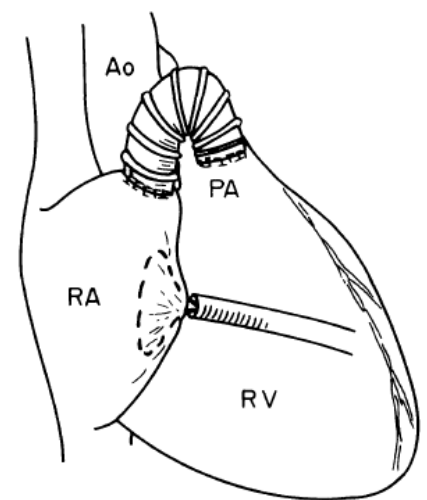


Figure 61 : Le modèle de l'opération de Fontan (Haneda et al. 1993)

Un conduit est placé entre l'oreillette droite et le tronc pulmonaire. La circulation de Fontan est établie en resserrant le tourniquet autour de la valve tricuspide. Ao = aorte, PA = artère pulmonaire, RA = oreillette droite, RV = ventricule droit

Il a également été prouvé que la circulation de Fontan conduisait à une discordance entre la contractilité et la postcharge du cœur à cause d'une impédance accrue. La connexion de la circulation pulmonaire à la systémique entraîne une **détérioration de la contractilité myocardique** et **des altérations limitant le potentiel d'adaptation du ventricule unique pendant l'exercice.** Ce phénomène a notamment été étudié à l'aide de modèles canins dans l'étude de Szabó et al.

Dans cette expérience, les grands vaisseaux de 12 chiens ont été disséqués et isolés ; deux canules en polyéthylène de 16F ont été introduites dans les veines cave supérieure et inférieure,

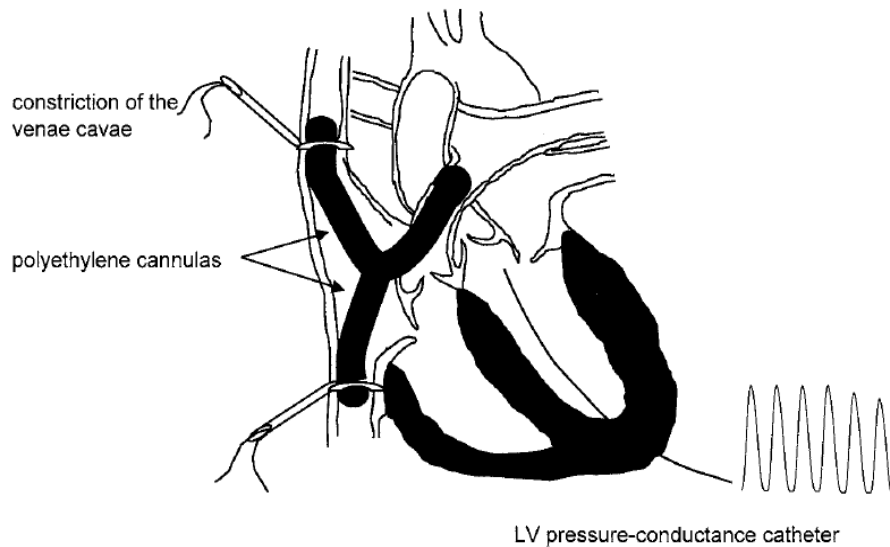


Figure 62 : Représentation schématique du modèle expérimental (Szabó et al. 2003)

Une circulation univentriculaire a été créée avec canules en polyéthylène dirigeant le sang des veines caves directement dans le tronc pulmonaire (pontage cavao-pulmonaire). LV, ventricule gauche.

et une troisième canule de 18F a été introduite dans le tronc pulmonaire. Les trois canules ont ensuite été reliées entre elles grâce à un connecteur en forme de Y. Ensuite, les veines caves ont été fermées avec des garrots au niveau de la canule et le sang a été dirigé du système veineux

systémique vers le tronc pulmonaire, contournant ainsi le côté droit du cœur (Figure 62). Les paramètres hémodynamiques ont été mesurés avant et jusqu'à 60 min après la réalisation de l'opération de Fontan (Szabó et al. 2003).

Les données de l'étude suggèrent que des modifications multiples (et dans certains cas minimales) de la postcharge, de la précharge et de la contractilité s'additionnent pour entraîner **une mécano-énergétique défavorable dans la circulation de Fontan**. Les limites de ce genre de modèles sont que les opérations sont réalisées chez des animaux sains avec paramètres hémodynamiques normaux ; en revanche, dans la situation clinique, le patient préopératoire subissant une opération Fontan présente une surcharge volumique chronique qui entraîne une insuffisance cardiaque congestive sur une période plus longue.

Toujours pour l'étude des paramètres hémodynamiques, afin de valider l'hypothèse **que la réduction de volume visible lors d'un shunt de Glenn améliorerait la contractilité ventriculaire et optimiserait l'efficacité mécanique après une DCPT**, Tanoue et al ont utilisé des modèles canins ; ces derniers ont permis de valider l'approximation des indices de contractilité E_{es} (élastance télésystolique) et de postcharge E_a (élastance artérielle effective) avant de faire les extrapolations sur un échantillon humain (Tanoue et al. 2001). Pour ce faire, une dérivation du cœur droit a été établie chez 24 chiens par **une canule artérielle insérée dans**

le tronc pulmonaire et des canules veineuses insérées dans les veines caves supérieure et inférieure à l'instar de l'étude de Szabó. Il a été ajouté à ce dispositif **une pompe centrifuge et un oxygénateur à membrane** (utilisé pour fournir de l'oxygène au sang et en éliminer le dioxyde de carbone). Le flux sanguin en provenance des veines caves inférieure et supérieure a été dirigé vers le réservoir tandis que le sang a ensuite été pompé vers le tronc pulmonaire. Des cathéters et des sondes pour mesurer les paramètres tels que la conductance ou la manométrie ont été introduits dans les différents vaisseaux. Les approximations de E_{es} et E_a ont été effectuées comme suit : $E_{es}' = \text{pression artérielle moyenne}/\text{volume ventriculaire minimal}$; $E_a' = \text{pression ventriculaire maximale}/(\text{volume ventriculaire maximal}/\text{volume ventriculaire minimal})$. L'analyse du coefficient de corrélation de Pearson a été utilisée pour évaluer ces corrélations ; les expériences sur le modèle animal ont permis de confirmer ces approximations utilisées ensuite pour l'étude sur un échantillon de 47 humains.

b) Modèle porcin

L'utilisation du modèle porcin et notamment de jeunes porcelets a permis de créer un modèle animal se rapprochant de la physiologie du **syndrome d'hypoplasie du cœur gauche** afin de contribuer à en améliorer la thérapie médicale. En effet, dans l'étude de Randsbaek et al., il a développé un modèle sur des porcelets pesant entre 3,5 kg à 6 kg, permettant ainsi la reproduction d'une grande variété de situations cliniques (Randsbaek et al. 1996). Pour cela, un greffon de PTFE renforcé de 6 mm a été placé d'une artère non identifiée à l'artère pulmonaire pour créer un **« canal artériel »**. Un cathéter de septostomie type Rashkind de 4 Fr a ensuite été passé par voie transveineuse via la veine fémorale pour créer **une communication interauriculaire**. Il a ensuite été avancé dans le ventricule droit au niveau de la valve tricuspide puis le ballon a été gonflé pour étirer les tendons de la valve et la rendre inactive. Enfin, en occluant la voie de sortie du ventricule droit à l'aide d'un garrot autour du tronc pulmonaire, le circuit univentriculaire a été complété (**Figure 63**). Une fois la

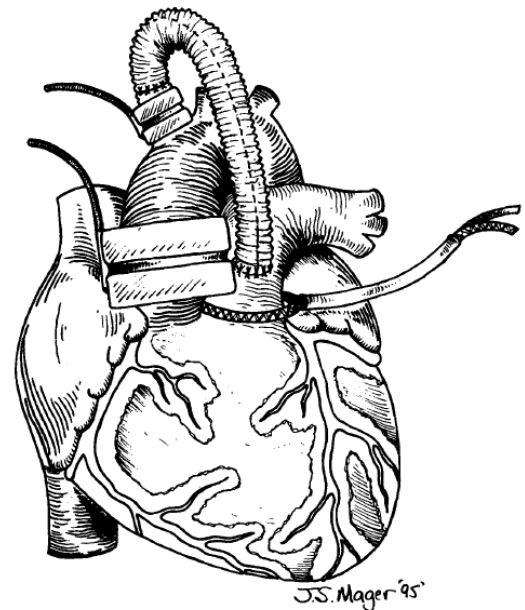


Figure 63 : Préparation opératoire (Randsbaek et al. 1996)

Les sondes de débit sont représentées autour de l'artère non identifiée et de l'aorte. La valvotomie tricuspide et la septostomie auriculaire ne sont pas représentées

préparation opératoire terminée, un certain nombre d'interventions pharmacologiques ou mécaniques (notamment d'assistance respiratoire) ont été effectuées et leurs effets physiologiques ont été enregistrés en continu. De plus, des données hémodynamiques comme la PAM ou encore le DC, ainsi que des gaz du sang ont été mesurées. Ce modèle est intéressant car en plus d'apporter des informations sur le syndrome d'hypoplasie du cœur gauche, il permet également d'appréhender **une nouvelle approche thérapeutique** (auparavant uniquement développée par essais et erreurs, ou par observation empirique). Bien qu'il s'agisse techniquement d'un modèle de « syndrome d'hypoplasie du cœur droit », la physiologie essentielle du syndrome d'hypoplasie du cœur gauche, surtout après la première phase de palliation, est maintenue.

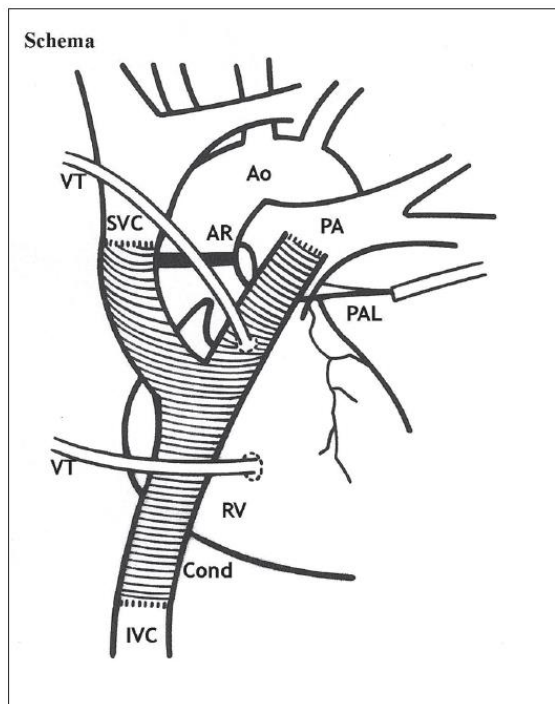


Figure 64 : Représentation schématique de la réalisation de la DCPT (Kanakis et al. 2011)

Ao : Aorte, AR : anneau aortique pour la mesure du débit cardiaque, Cond : Conduit, IVC : Veine cave inférieure, PA : Artère pulmonaire, PAL : ligature AP, RV : Ventricule droit, SVC : Veine cave supérieure, VT : Tube de ventilation

A l'instar de ce qui a déjà été fait chez les chiens, des modèles porcins ont été réalisés afin d'**étudier les conséquences hémodynamiques aiguës** après la mise en place d'une opération de Fontan (Kanakis et al. 2011). Cependant, ces modèles animaux sont également utiles pour évaluer **les répercussions multiorganiques trouvées lors de « Fontan défaillant »**. Par exemple, pour étudier les effets sur le parenchyme pulmonaire après l'instauration d'une circulation de Fontan chez le porc, Kanakis et al anastomosent **un tube en Y entre les veines cave supérieure et inférieure et le TP** (Kanakis et al. 2011 ; 2012). Il s'agit ici d'une expérimentation aiguë, se rapprochant de la clinique. L'intervention de Fontan a été réalisée sans utiliser de pontage cardiopulmonaire, la VCS a été anastomosée à une des branches hautes d'un tube en Y de type Dacron de 16 mm de diamètre. L'autre branche a été anastomosée avec le tronc pulmonaire. Enfin, la VCI a été sectionnée et anastomosée avec la dernière branche du tube (**Figure 64**). Les échantillons de biopsie pulmonaire ont été prélevés juste après la DCPT, lorsque le poumon était gonflé, et

ont été fixés dans du formaldéhyde à 10% pendant 24 heures et analysés au microscope.

L'analyse histopathologique a révélé que, bien qu'au départ tous les échantillons s'apparentaient à du parenchyme pulmonaire normal, deux heures après l'achèvement du DCPT, tous ont montré une infiltration légère à modérée de cellules mononucléaires adjacentes aux alvéoles pulmonaires et aux bronchioles (**Figure 65**) ; de tels résultats sont compatibles avec **une**

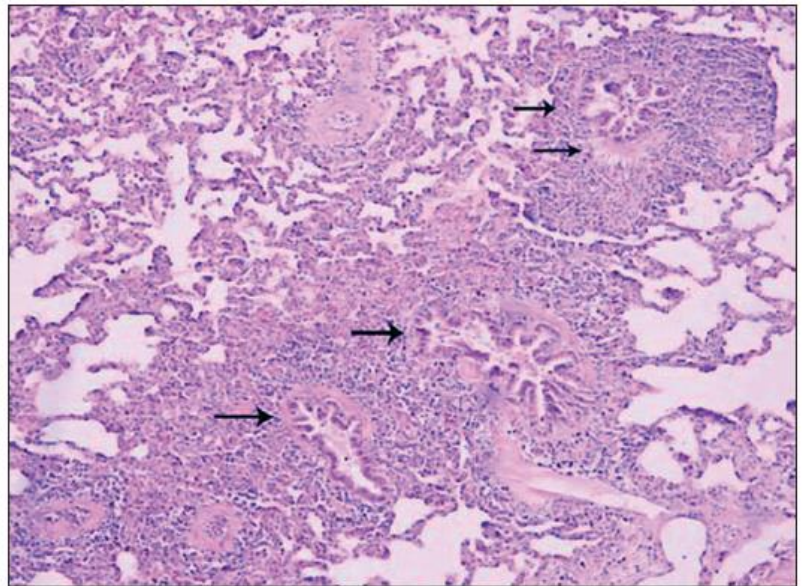


Figure 65 : Spécimen de biopsie pulmonaire après l'établissement d'une connexion cavo-pulmonaire totale (Kanakis et al. 2011).

Il est montré une infiltration de cellules mononucléaires au niveau des alvéoles pulmonaires et des bronchioles (flèches) (H&E, grossissement original $\times 100$)

bronchiolite et suggèrent **l'existence d'une réponse inflammatoire immédiate**. Toutefois, il n'a pas été élucidé si cette infiltration mononucléaire fait partie de la cascade conduisant à la dysfonction endothéliale du système vasculaire pulmonaire après la procédure de Fontan.

La principale limite à l'application du principe de Fontan reste **la RVP élevée** ; à ce titre, pour pallier ce problème, plusieurs expériences cliniques sur modèles porcins ont étudié l'effet de l'augmentation du débit sanguin cavo-pulmonaire à l'aide de **pompes mécaniques** (Kanakis et al. 2011 ; Zhu et al. 2015 ; Wei et al. 2015 ; Peer et al. 2018 ; Honjo et al. 2009) ou **de muscle squelettique stimulé par un générateur d'impulsions** (Corno et al. 2010). En effet, étant donné que la circulation pulmonaire à basse pression nécessite beaucoup moins d'énergie pour faire passer le débit cardiaque par les poumons, il semblerait que l'objectif de fournir une assistance mécanique pour l'insuffisance ventriculaire droite soit moins difficile à atteindre. Ainsi, « un dispositif mécanique capable de produire une diminution de 5 mm Hg de la pression de la veine cave inférieure et une augmentation de 5 mm Hg des artères pulmonaires pourrait potentiellement [pallier cette RVP élevée] » (Leval et al. 1988).

L'utilisation de pompe en guise de support mécanique lors de circulation de Fontan a été mentionnée plusieurs fois dans la littérature (Wei et al. 2015 ; Zhu et al. 2015) ; dans l'étude de Wei et al., un conduit en Dacron à deux branches a été construit pour servir de connexion atrio-pulmonaire complète. L'extrémité distale du conduit a été anastomosée au tronc

pulmonaire tandis que les branches proximales ont été anastomosées de bout en bout à la VCS et la VCI à l'instar de ce qui avait déjà été fait dans l'étude de Kanakis. Une micro-pompe a été insérée dans le conduit à travers une greffe supplémentaire de 8 mm en PTFE. Dans l'étude de Zhu, une pompe de type Impella® 5.0 a été insérée au niveau de l'OD. En revanche, la technique opératoire diffère de celle utilisée par Wei ; l'OD a été ouverte et tous les feuillets de la valve tricuspide ont été réséqués, octroyant une libre communication entre l'OD et le VD, tandis qu'une sonde de 22 mm en PTFE a été anastomosée entre le TP et l'appendice de l'OD (**Figure 66**).

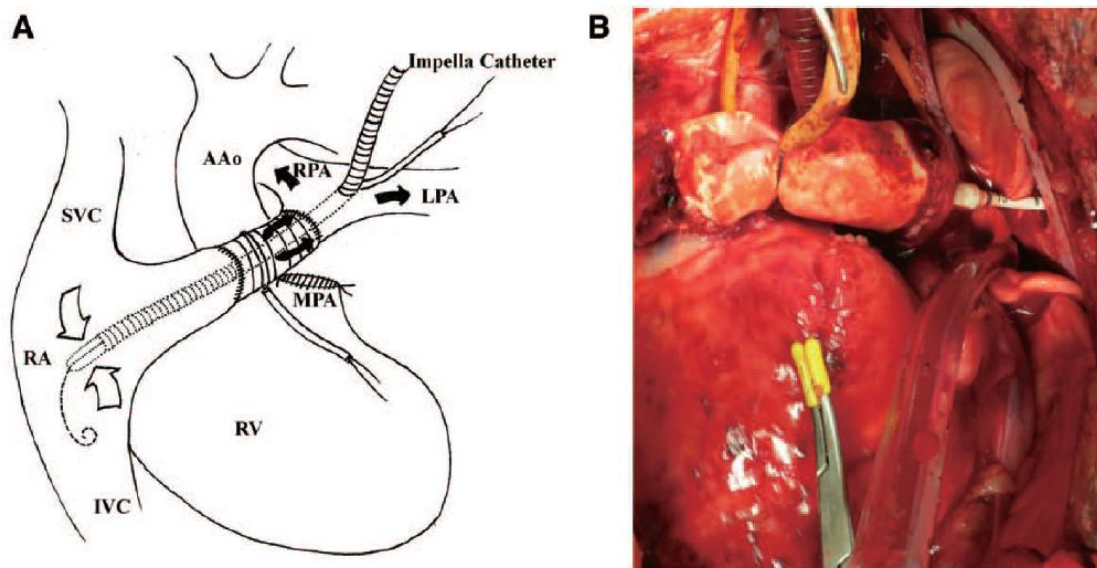


Figure 66 : Schéma (A) et image (B) du modèle de Fontan défaillant chez le porc avec assistance Impella® (Zhu et al. 2015)

AAo : aorte ascendante ; IVC : veine cave inférieure ; LPA : artère pulmonaire gauche ; MPA : tronc pulmonaire ; RA : oreillette droite ; RPA : artère pulmonaire droite ; RV : ventricule droit ; SVC : veine cave supérieure

Dans l'étude de Wei, l'animal témoin, sans assistance mécanique, a présenté une insuffisance cardio-pulmonaire 30 minutes après avoir initié la circulation de Fontan et a été euthanasié. La micro-pompe a été implantée avec succès chez cinq animaux après la mise en place de la circulation de Fontan ; un a été euthanasié 2 heures après le support mécanique à cause de saignement mais **les quatre autres ont été soutenus mécaniquement pendant 6 heures**. Dans l'étude de Zhu, aucun porc n'a été en mesure de maintenir la circulation de Fontan pure pendant la totalité des 10 minutes, les animaux ayant rapidement développé une hypotension, une bradycardie et des valeurs de PVC élevées. **Les paramètres hémodynamiques étaient beaucoup plus stables avec l'assistance mécanique qu'avec la circulation de Fontan pure.**

Ces deux études de preuve de concept ont démontré **la faisabilité de l'assistance mécanique à l'aide de pompe sur un grand animal dans un modèle préclinique de « Fontan défaillant ».**

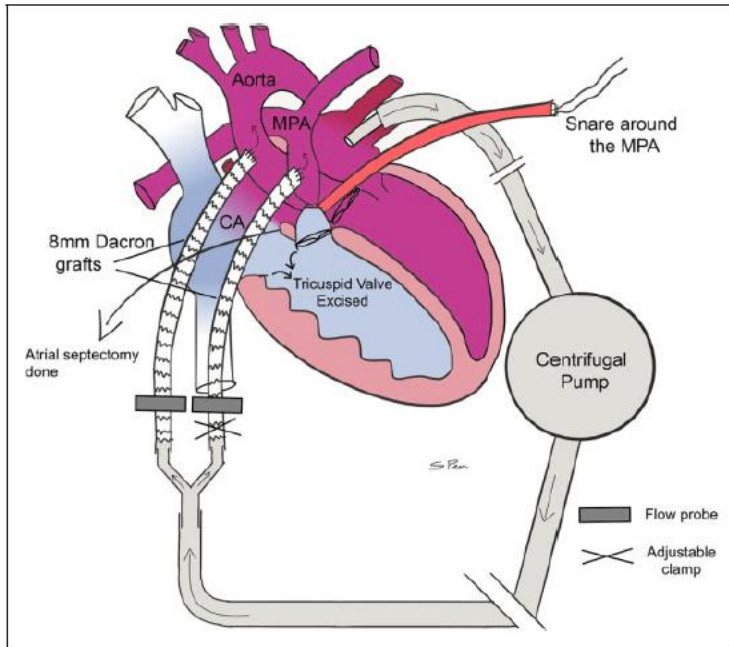


Figure 67 : Modèle de ventricule unique porcine créé par septectomie auriculaire, valvectomie tricuspide et interruption du flux sanguin pulmonaire antérograde (Peer et al. 2018)

CA : oreillette commune ; MPA : tronc pulmonaire

ascendante et au tronc pulmonaire ont fourni un flux sanguin systémique et pulmonaire. Une canule veineuse 28F a été placée via l'appendice auriculaire gauche et connectée à l'entrée d'une pompe centrifuge Sarns Delphin. Le flux sortant de la pompe a été divisé à l'aide d'un connecteur en « Y » en un débit de sortie aortique et un débit de sortie pulmonaire qui ont ensuite été connectés aux greffons en Dacron respectifs (Figure 67).

Il a été montré qu'avec la pompe, non seulement **le DC et les PAM étaient statistiquement comparables à celles de la circulation biventriculaire de base** mais également que ce système avait permis de décompresser efficacement le système veineux et de **maintenir une PVC comparable à celle de base.**

Enfin, outre le maintien de paramètres hémodynamiques généraux, il avait été démontré dans des études précédentes que l'assistance cavo-pulmonaire mécanique permettait également **le maintien des débit sanguin et métabolisme cérébraux avec un gradient de pression transcérébral adéquat** (Honjo et al. 2009)

Pour étudier avec plus de précisions **les bénéfices d'une pompe sur les paramètres hémodynamiques**, un modèle porcine de circulation univentriculaire fonctionnelle a été créé par Peer et al ; ici encore la technique opératoire diffère complètement de celle précédemment observée dans les études de Zhu et Wei. Il a été réalisé **une septectomie auriculaire et une valvectomie tricuspide et le flux sanguin pulmonaire antérograde a été interrompu au niveau du tronc pulmonaire.** Des greffons en Dacron de 8 millimètres anastomosés à l'aorte

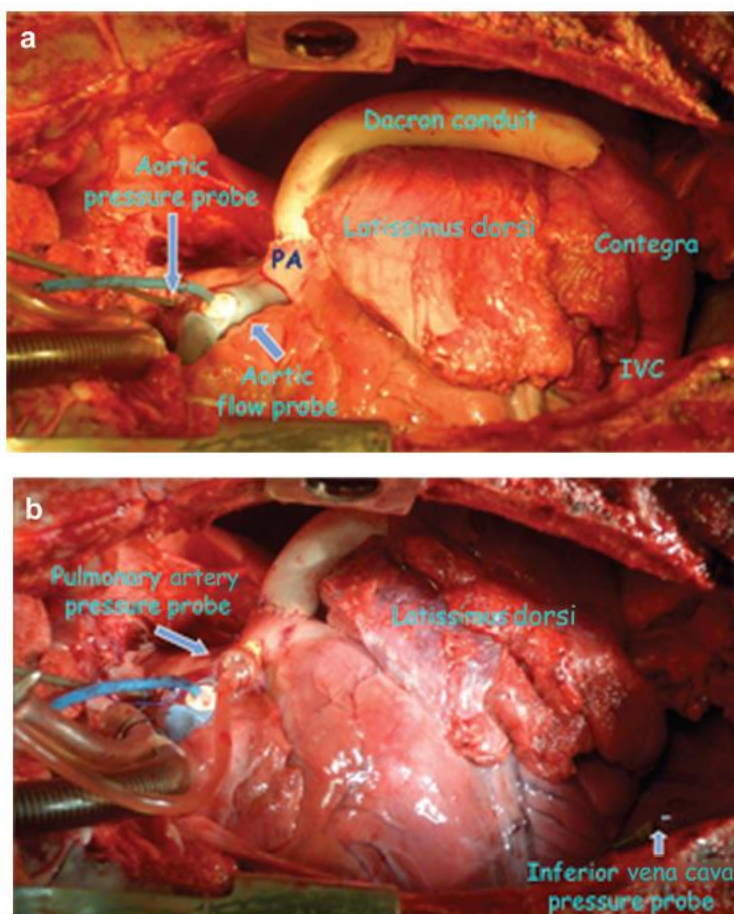


Figure 68 : Configuration finale après la connexion cavo-pulmonaire inférieure (Corno et al. 2010).

Photographie per-opératoire montrant le conduit valvé en Contegra® et Gore-Tex® implanté entre la VCI et le tronc pulmonaire, avant (a) et après (b) l'enveloppement du conduit avec le muscle grand dorsal et le dispositif de surveillance utilisé pour enregistrer les données hémodynamiques. IVC : veine cave inférieure ; PA : artère pulmonaire

L'alternative à l'utilisation d'une pompe mécanique est **l'utilisation de muscle squelettique stimulé par un générateur d'impulsions**. Ainsi, afin d'évaluer la mécanique des fluides chez quatre porcs adultes, dans une étude réalisée par Corno et al, **une électrode a été placée à travers le faisceau neurovasculaire thoracodorsal du muscle grand dorsal gauche** et connectée à un stimulateur neuromusculaire monopolaire programmable (implanté en sous-cutané). La connexion cavo-pulmonaire a été établie avec un tube de Contegra® de 20 mm, prolongé par une prothèse tubulaire en PTFE (Gore-Tex®) de 20 mm, entre la VCI et l'AP (**Figure 68**).

Il a été montré que l'utilisation d'une compression externe à l'aide du muscle grand dorsal permettait de **réduire la pression dans les artères pulmonaires et d'augmenter le flux sanguin de 2%**.

c) Modèle ovin

Les modèles ovins ont été utilisés plus tardivement par rapport aux autres modèles animaux ; à l'instar de ce qui a été fait précédemment, des **études sur l'hémodynamique lors d'une circulation de Fontan** ont été réalisées. Dans une expérience menée par Myers et al, il a été émis l'hypothèse que les mécanismes se mettant en place lors d'une intervention de Fontan sont **similaires à ceux observés lors d'une augmentation de la pression veineuse systémique** (Myers et al. 2010). Ainsi, des agneaux de 3 mois ont subi une thoracotomie droite lors de laquelle **des obturateurs de vaisseaux percutanés ajustables ont été placés autour de la VCI et la VCS** au niveau juxtacardiaque (**Figure 69**). Une surveillance de la pression transthoracique dans l'artère pulmonaire, l'aorte, la veine cave inférieure et supérieure ainsi que dans les oreillettes droite et gauche a été réalisée. Pendant une semaine, les paramètres hémodynamiques normaux ont été maintenus. Chez 6 animaux, les obturateurs ont été progressivement resserrés pendant 15 à 20 minutes pour atteindre des pressions VCI et VCS de 14 à 15 mm Hg. Il a été démontré qu'en l'absence d'un modèle chronique existant de Fontan, ce modèle fournissait **une estimation raisonnable des mécanismes systémiques se produisant lors de l'étape 1 de l'intervention de Fontan** et pouvaient servir à l'étude de la physiopathologie systémique du Fontan.

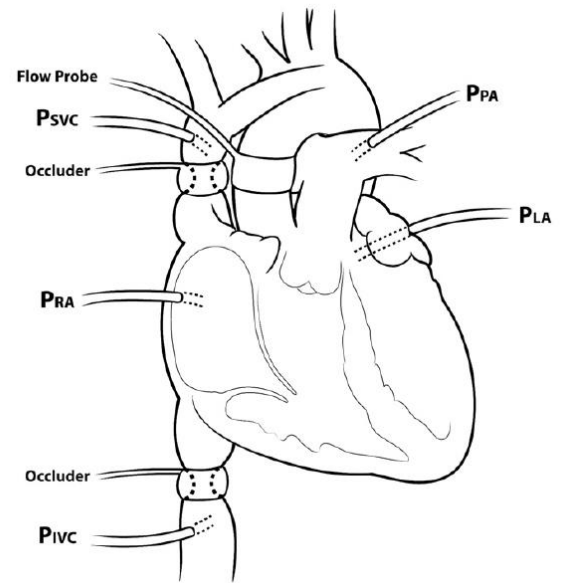
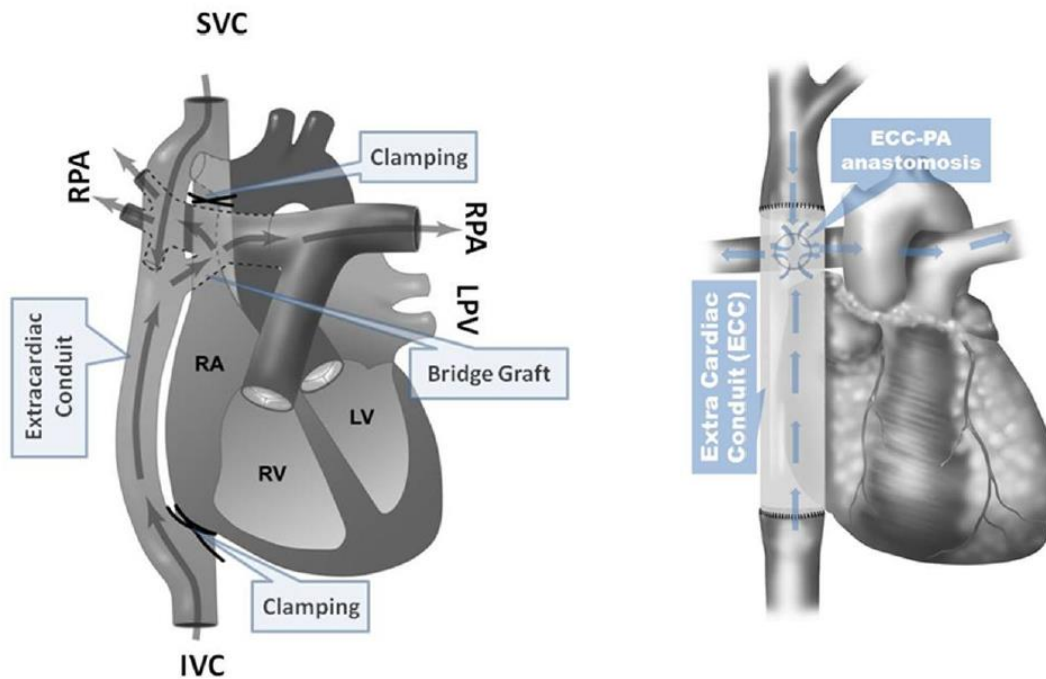


Figure 69 : Modèle expérimental d'évaluation des paramètres hémodynamiques (Myers et al. 2010)

PIVC, pression de la veine cave inférieure ; PLA, pression de l'oreillette gauche ; PPA, pression de l'artère pulmonaire ; PRA, pression de l'oreillette droite ; PSVC, pression de la veine cave supérieure

Les modèles ovins ont également permis d'**affiner les techniques chirurgicales au fil du temps** afin de rendre l'opération de moins en moins traumatisante. A l'instar de ce qui avait été vu chez les porcs dans l'étude de Kanakis (Kanakis et al. 2011) ou chez le chien (Szabó et al. 2003), une opération de Fontan a été réalisée sur trois moutons en utilisant **un montage à base de canules en forme de Y** (Kocuyildirim et al. 2012). Quelques années plus tard, dans une étude réalisée par Wang, un nouveau modèle de Fontan a été réalisé, caractérisé par une thoracotomie latérale droite, moins traumatisante qu'une sternotomie médiane, et sans aucune nécessité de pontage cavo-pulmonaire ou de transfusion sanguine. La DCPT a été effectuée chez 6 ovins avec **un conduit extracardiaque entre les veines caves relié à l'APD par une**

greffe en forme de pont ; un clamage a été réalisé entre l'OD et les veines caves afin de détourner le sang veineux systémique à travers le conduit. Chez les 7 autres ovins restants, **les veines caves ont été retirées de l'OD et connectées directement sur le conduit extracardiaque** (Wang et al. 2014) (**Figures 70a et b**).



Figures 70a et b : Illustration du modèle animal de DCPT pour imiter une circulation de Fontan défaillante (Wang et al. 2014)

a : Dans la série I, un conduit extracardiaque est connecté aux veines caves et un greffon court est utilisé comme pont entre le conduit et l'APD

b : Dans la série II, les veines caves sont coupées de l'OD et connectées au conduit extracardiaque. Il est ensuite relié à l'APD.

En plus des techniques chirurgicales pures, il existe également **des modèles animaux hybrides** de circulation de Fontan ; en effet, pour éviter, entre autres, les risques de réinterventions pour la deuxième étape de la circulation de Fontan, les chirurgiens et les cardiopédiatres se sont inspirés de techniques créatives par cathétérisation. La première mention d'un modèle hybride de Fontan a eu lieu en 2000 dans une étude réalisée par Klima et al sur 10 brebis (Klima et al. 2000). La première étape dite « chirurgicale » a été effectuée **en anastomosant la VCS sur l'APD**. Secondairement, lors de la partie interventionnelle, **un stent a été déployé par la veine fémorale**, ancré grâce à une bande de PTFE serrée au niveau de la VCI.

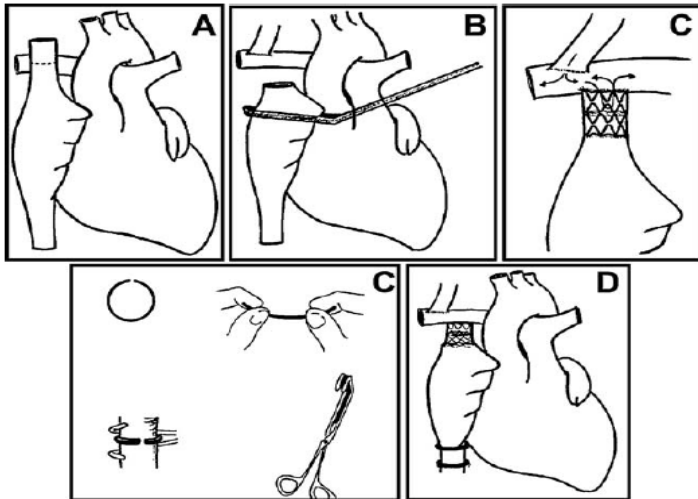


Figure 71 : Vues schématiques montrant chaque étape de la procédure (Metton et al. 2011)

(A et B) Étapes du préconditionnement. La veine cave supérieure est sectionnée en hauteur en évitant le nœud sinusal puis anastomosée à l'artère pulmonaire droite (C) Le stent d'occlusion est inséré et suturé dans la VCS près de l'oreillette. Celle-ci est ensuite anastomosée à la partie inférieure de l'APD. Le clampage croisé est relâché. (D et E) Deux anneaux sont placés autour de la VCI entre la jonction atriocave inférieure et les veines hépatiques

Un dizaine d'années plus tard, un nouveau modèle hybride a été réalisé par Metton en 2011 (Metton et al. 2011). Dans cette étude, seize moutons ont été inclus et préparé par une sternotomie médiane. **La VCS a été reliée au TP à l'aide d'un conduit en Gore-Tex®.** La connexion entre le VCS et l'OD a ensuite été interrompue à l'aide d'un stent vasculaire occlus par une membrane en PTFE. Deux anneaux de nitinol ont été placés autour de la VCI afin de faciliter l'étape de totalisation (**Figure 71**).

Immédiatement après la préparation, la transcathétérisation totale a été effectuée en perforant d'abord la membrane du stent occlus et en plaçant ensuite **des stents couverts partant de la VCI jusqu'au stent de la VCS** (**Figure 72**) (Metton et al. 2011).

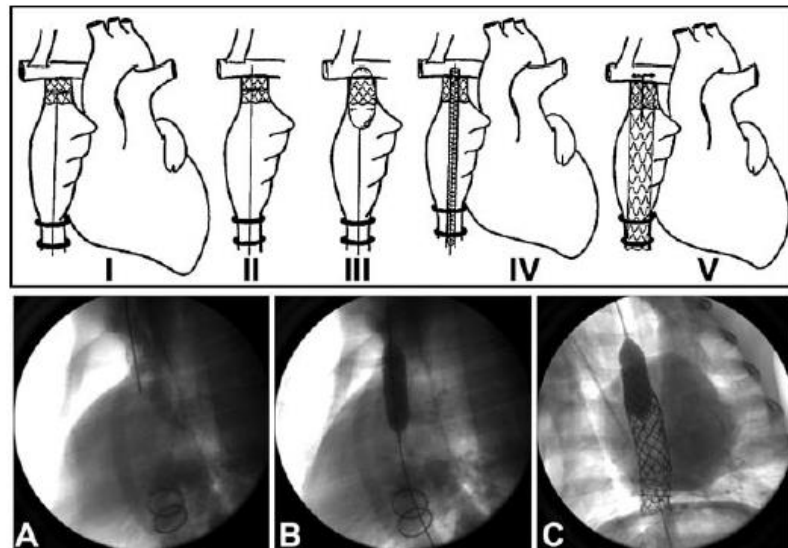
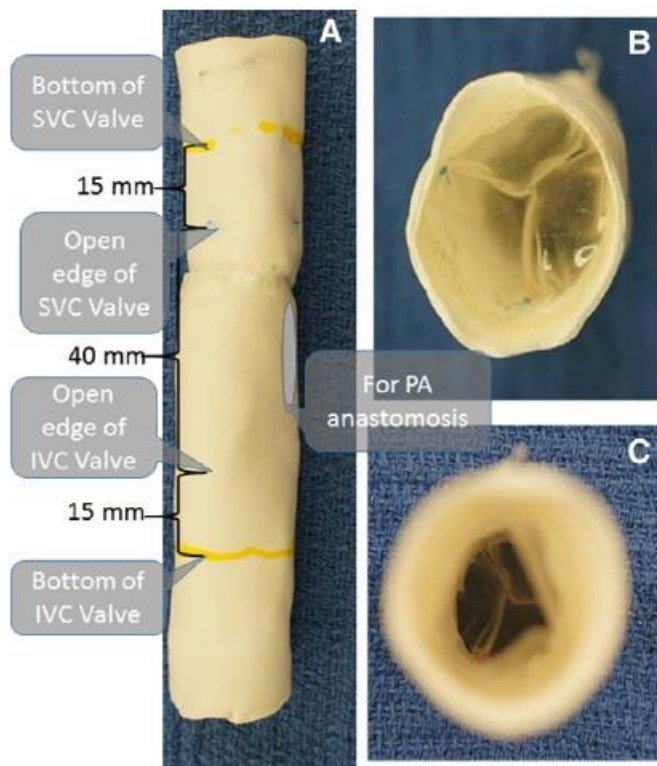


Figure 72 : Les étapes de l'achèvement de la circulation de Fontan par transcathétérisation (Metton et al. 2011)

En haut (I-V) : Vues schématiques. En bas (A-C) : Angiographies (A) La membrane du stent d'occlusion est perforée grâce l'extrémité rigide d'un guide inséré à partir de la veine jugulaire interne droite (I et II). (B) Le stent dans la VCS est dilaté avec un cathéter à ballonnet de 12 mm (III). (C) A travers une longue gaine, des endoprothèses sont placées de manière séquentielle entre les anneaux métalliques autour de la VCI et du stent de la VCS pour dévier le flux sanguin systémique vers la circulation pulmonaire (IV et V)

Des contrôles réalisés par angiographies ont révélé que tous les stents (sauf un) obstruaient complètement la VCS et donc il n'y avait pas de passage du sang de la VCS à l'OD, permettant ainsi de valider ce modèle. Il a permis de **nouvelles améliorations de la préparation chirurgicale à la réalisation par transcathérisation d'une connexion cavo-pulmonaire partielle.**

Toujours dans le but d'améliorer la technique opératoire, il a été rajouté aux modèles traditionnels **une assistance mécanique** (à l'instar de ce qui avait déjà été fait chez le modèle porcine) ; en réalité, l'utilisation de ces mécanismes a été mentionné pour la première fois chez le mouton en 2003 dans une étude de Rodefeld et al puis d'autres ont suivi des années après (Zhou et al. 2019 ; Gandolfo et al. 2016 ; Myers et al. 2006 ; Riemer et al. 2005 ; Rodefeld et al. 2003 ; 2004 ; Tsuda et al. 2009 ; Wang et al. 2011). L'utilisation de tels dispositifs est nécessaire notamment pour **diminuer la PVC** et **augmenter le DC**, inversant ainsi la physiopathologie de la circulation de Fontan défaillante.



Par exemple, dans une étude réalisée par Zhou et al, cette assistance a été réalisée à l'aide d'une canule AvalonElite® à double lumen et d'un conduit extracardiaque valvé en PTFE (**Figure 73**). Au cours de cette expérience effectuée sur six brebis adultes, il a été réalisé **un pontage entre les veines caves et l'APD à l'aide du conduit extracardiaque valvé.**

Figure 73 : Prototype de conduit extracardiaque valvé (Zhou et al. 2019)

A : Valves à double membrane en polyuréthane à chaque extrémité. Il y a un espace de 40 mm entre les valves de la VCS et la VCI ; B : La sortie de la valve. C : L'entrée de la valve. PA, artère pulmonaire

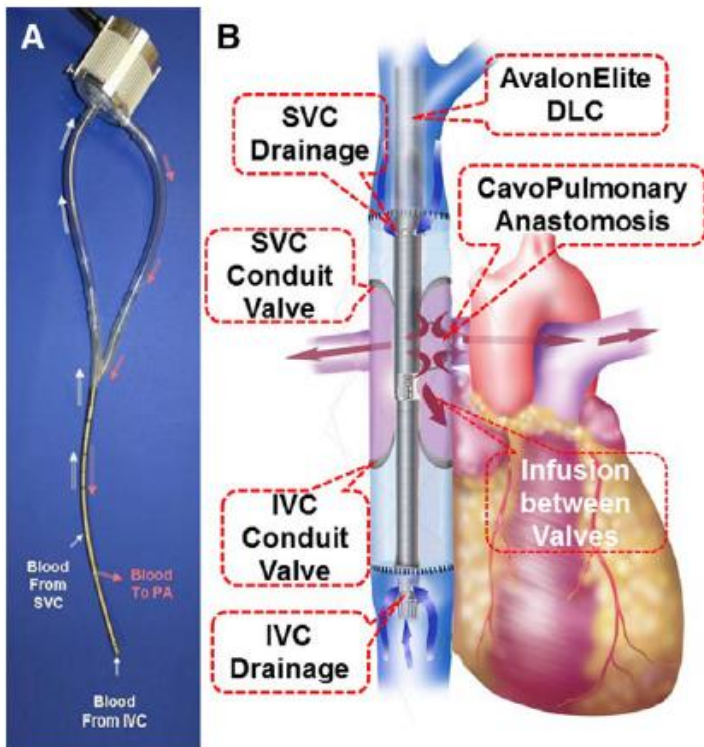


Figure 74 : Le circuit d'assistance cavopulmonaire (ACP) AvalonElite® basé sur une canule double (DLC) (Zhou et al. 2019)

A : Le circuit d'ACP avec la DLC AvalonElite® et la pompe à sang CentriMag. B : Positionnement de l'AvalonElite® DLC dans le modèle de DCPT chez le mouton. L'orifice de perfusion AvalonElite® est positionné entre les valves du conduit extracardiaque, tandis que les orifices de drainage sont situés au-dessus et au-dessous de ces valves. IVC, veine cave inférieure ; PA, artère pulmonaire ; SVC, veine cave supérieure

L'assistance circulatoire constituée d'une part de l'AvalonElite® DLC et d'autre part de la CentriMag® pump a été mise en place. Une fois connecté à la pompe CentriMag®, le sang a été prélevé depuis les VCS/VCI puis éjecté dans le conduit extracardiaque entre les valves vers la circulation pulmonaire. Le système de valves empêche les reflux vers les veines caves (Zhou et al. 2019) (Figure 74).

D'autres études ont été réalisées afin d'étudier les bénéfices de l'utilisation d'une assistance mécanique dans de tels circuits. Il a été démontré que **le débit cardiaque se normalisait**, que les paramètres hémodynamiques comme **la PVC se maintenaient à leur valeur de base** (Gandolfo et al. 2016), tout comme **le flux de la veine cave inférieure et la pression artérielle** (Riemer et al. 2005), **l'index cardiaque** (Rodefeld et al. 2004) et **les valeurs artérielles de pCO₂ et de pO₂** (Rodefeld et al. 2003). Il a également été prouvé qu'il n'y avait pas de bénéfice à utiliser un flux pulsatile par rapport à un flux continu avec ces modèles comprenant une assistance mécanique (Myers et al. 2006).

Enfin, dans une étude réalisée par Van Puyvelde et al., un modèle semi-chronique de circulation de Fontan sur brebis a été créé **en anastomosant la VCS au niveau du TP ainsi que la VCI par un tube en PTFE**. La veine cave inférieure a ensuite été ligaturée (**Figure 75**).

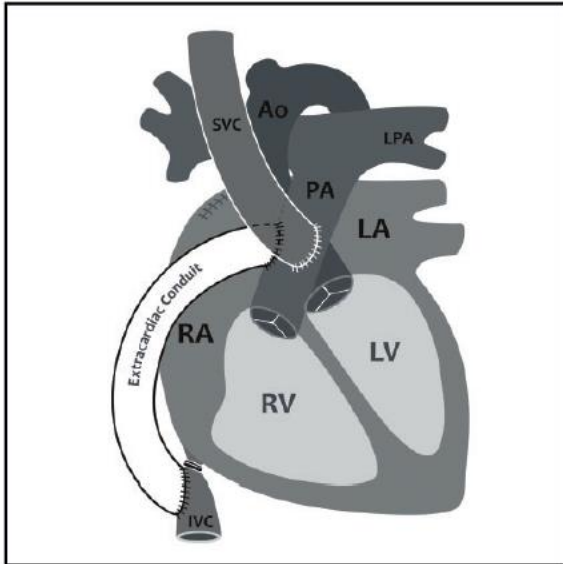


Figure 75 : Prototypé de modèle de Fontan (Van Puyvelde et al. 2019)

Ao : aorte, IVC : veine cave inférieure, LA : atrium gauche, LV : ventricule gauche, LPA : artère pulmonaire droite, PA : artère pulmonaire, RA : atrium droit, RV : ventricule droit, SVC : veine cave supérieure

La DCPT a été réalisée avec succès sur 15 moutons. La mortalité est très importante car seules 5 brebis sur 15 ont survécu après 21 semaines d'élevage. Leur modèle est intéressant bien que la principale limite réside dans la différence avec la clinique et sa réalisation en 1 temps. **C'est le seul modèle semi-chronique animal connu à ce jour**. Ce modèle animal ouvre non seulement des perspectives pour étudier la physiopathologie de la circulation défaillante de Fontan, mais offre également la possibilité d'étudier les options thérapeutiques telles que l'effet de l'assistance circulatoire mécanique dans la physiologie du « Fontan défaillant ». En effet, cette étude a permis d'observer certaines

caractéristiques cliniques du « Fontan défaillant » comme par exemple **la congestion veineuse chronique, les épanchements pulmonaire et péritonéal** ainsi que l'impossibilité de réaliser **un exercice physique pour cause d'essoufflement** (Van Puyvelde et al. 2019).

Nous voyons donc à quel point les modèles animaux sont indispensables à la bonne compréhension des Fontan dits « défaillants » que ce soit pour étudier les effets électrophysiologiques, les paramètres hémodynamiques ou encore les effets secondaires multiorganiques. C'est notamment dans cette optique qu'ont été développés les modèles ovins expérimentés par l'institut LYRIC de Bordeaux.

3) Expériences : du modèle aigu au modèle semi-chronique

Le but du travail était **de développer et de valider un modèle animal semi-chronique de circulation de Fontan** en utilisant une approche hybride, **chirurgicale** pour la première étape et **interventionnelle par cathétérisme** pour la deuxième étape. En effet, comme vu précédemment, la circulation de Fontan est connue pour induire des complications à long terme notamment hépatique, pulmonaire ou encore myocardique engendrant un phénomène appelé le « Fontan défaillant » ; toutefois, la physiopathologie de ces processus reste très peu connue ce qui en limite les options thérapeutiques. Pour le moment, à l'exception du modèle réalisé par Van Puyvelde (Van Puyvelde et al. 2019), **seuls des modèles expérimentaux aigus ont été reportés dans la littérature** excluant l'évaluation et l'éventuel traitement des complications tardives.

Une première étape a donc consisté à **valider le modèle aigu** puis dans un second temps à **créer un modèle semi-chronique** afin d'investiguer les différentes complications systémiques.

A- Modèles aigus

Les manipulations se sont déroulées du 23/01/2019 au 18/02/2021 sur 9 modèles ovins. L'accord du comité d'éthique d'expérimentation animale, sous la saisine 2018112817469251 (APAFIS #17859) a été obtenu. Les expériences ont été réalisées selon les directives du Ministère de l'enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) à l'institut LYRIC (Bordeaux).

a) Rationnel du projet

Le but de ces expériences était d'envisager **la faisabilité technique du modèle de circulation de Fontan chez un modèle ovin aigu** avant de pouvoir créer le modèle semi-chronique ainsi que d'en **évaluer les principaux paramètres hémodynamiques**.

b) Matériel et méthode

1- Modèle animal

Les expérimentations ont été faites sur **des moutons mâles et femelles âgés de 3 mois** afin de créer un modèle de Fontan ressemblant à celui déjà décrit par Metton et al (Metton et al. 2011). Il s'agit d'un modèle hybride dont la première étape est chirurgicale (réalisation d'une dérivation cavo-pulmonaire partielle, DCP) et la deuxième interventionnelle en percutanée (totalisation de la circulation de Fontan ou dérivation cavo-pulmonaire totale, DCPT).

2- Mesures réalisées

Dans un souci de respect de la protection animale, les brebis ont été prémédiquées dans un premier temps avec de la **kétamine** (Kétamidor ND) à 10 mg/kg, de l'**acépromazine** (Calmivet ND) à 0,1 mg/kg ainsi que de la **buprénorphine** (Buprécare ND) à 10 µg/kg, le tout par voie intra-musculaire. L'anesthésie a ensuite été induite avec une injection intraveineuse de **propofol** (Diprivan 1% p/v) puis les animaux ont été intubés et ventilés à l'aide d'un respirateur (MDS Matrix, Model 2000, USA). L'anesthésie est ensuite maintenue par un système à circuit fermé permettant l'inhalation d'un **mélange d'oxygène et de sevoflurane** entre 3 et 5% (Sevorane, Abbott) à une fréquence de 12 à 15 respirations par minute.

Un monitoring des **paramètres vitaux** (fréquence cardiaque, saturation en oxygène, fréquence respiratoire, électrocardiogramme, température) est réalisé en continu tout au long de l'intervention. Une mesure invasive des **pressions artérielles systoliques, diastoliques et moyennes centrales et périphériques** (au niveau de l'oreille) ainsi qu'une de la **pression veineuse centrale** est obtenue grâce à des cathéters de pression de 6 French. Un cathéter veineux central fémoral a également été posé pour répondre aux besoins d'une éventuelle transfusion. Il a été utilisé les moniteurs Passport 2 (Datascopie Corp. USA) et Life-Sense LSI-8R (MedAir, Sweden) pour obtenir et enregistrer toutes les données.

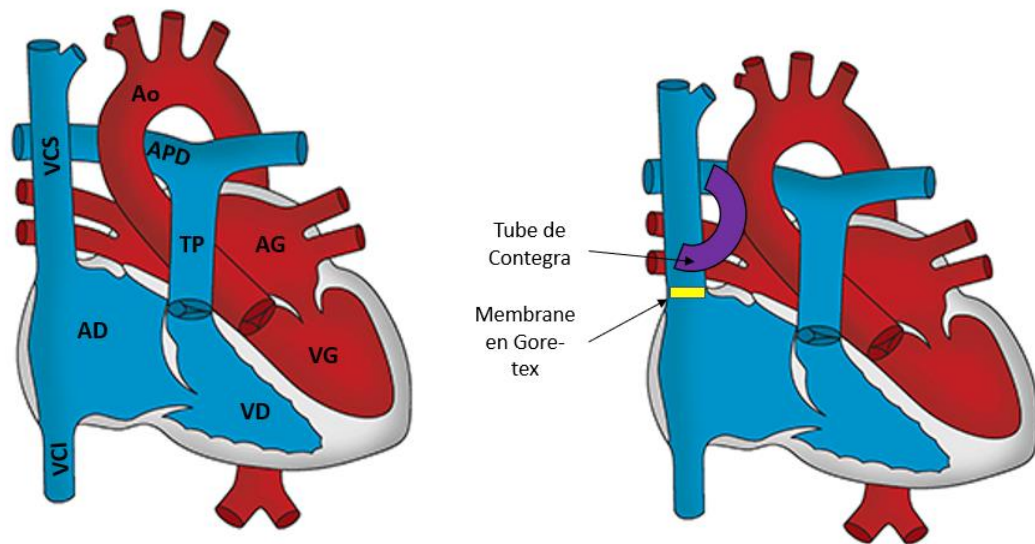
3- Intervention chirurgicale

Après avoir été anesthésié, l'animal est placé en décubitus latéral gauche. Les différents cathéters de pressions, les voies veineuses au niveau des membres thoraciques ainsi que les autres appareils de monitoring (température, saturation en O₂, capnographie) sont installés. Il

est ensuite réalisée une thoracotomie au niveau du 4^{ème} ou 5^{ème} espace intercostal droit à l'aide d'un bistouri électrique monopolaire jusqu'à atteindre le péricarde. Ce dernier est incisé longitudinalement à la lame froide en avant du nerf phrénique. Un contrôle de la veine cave supérieure et de l'aorte ascendante est effectué par des tests de clampage, ainsi qu'un contrôle de l'artère pulmonaire droite.

Premier temps chirurgical : DCP

La première étape consiste à **connecter la VCS et l'APD** (shunt de Glenn). Après clampage de l'APD, il est réalisé une anastomose termino-latérale d'**un tube de Contegra® de 14 ou 16 mm de diamètre** sur sa face supérieure. Après avoir fait la vérification de l'hémostase, la deuxième étape consiste au clampage de la VCS et à l'anastomose termino-latérale du tube sur la VCS (**Figure 76a et b**). Il est mis en place **une membrane de Gore-Tex® Preclude 0,1 mm** au moment de l'anastomose ; elle permet le blocage du passage sanguin venant de la partie supérieure du corps dans l'oreillette droite et l'oblige à prendre le chemin du tube. La membrane est percée à l'aide d'une aiguille. Un contrôle angiographique est réalisé à l'issue de cette première étape chirurgicale afin d'évaluer l'efficacité de la DCP.



Figures 76a et b : Montage chirurgical avant (a) et après (b) l'étape de dérivation cavo-pulmonaire partielle. Réalisé d'après les illustrations de Anon et al.

Ao : aorte, AD : atrium droit, AG : atrium gauche, PAD : artère pulmonaire droite, TP : tronc pulmonaire, VCI : veine cave inférieure, VCS : veine cave supérieure, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche

Deuxième temps chirurgical : DCPT

Une **totalisation de la dérivation cavo-pulmonaire** est ensuite réalisée par la **mise en place**

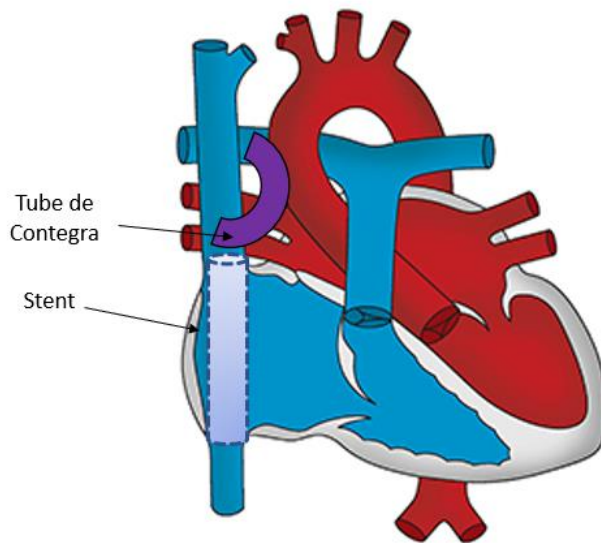


Figure 77 : Totalisation de la dérivation cavo-pulmonaire. Réalisé d'après les illustrations de Anon et al.

d'un stent couvert entre la VCI et l'APD. Un cathéter est passé dans la veine jugulaire afin de visualiser la VCS. Une sonde Agilis est montée à travers la veine fémorale droite et est passée dans la VCI jusqu'au contact de la membrane occluant la VCS. Une aiguille est montée à travers la sonde Agilis pour ponctionner la membrane et la traverser. Après cette étape, un ballon Powerflex (9 x 20 mm) est introduit dans le trou de la membrane et est gonflé pour faciliter

le passage du stent. Le stent Fluency (10 cm) est ensuite monté et déployé (**Figure 77**). La dernière étape est le contrôle du montage par une angiographie.

Dans l'expérience, il a été utilisé de **l'héparine à 0,5 mg/kg** pour limiter les risques des thromboses. Selon les recommandations de l'annexe IV de la directive 2010/63/UE du 22/09/2010, la mise à mort a été réalisée à l'issue de la DCPT, sous anesthésie générale par injection de **pentobarbital sodique** à raison de 80 mg/kg par voie intra-veineuse, puis contrôle de l'arrêt de la fonction cardiaque sur l'ECG.

c) Résultats

1- *Survie des animaux et succès de la méthode chirurgicale*

La **Figure 78** montre le moment du décès de la brebis lorsque cette dernière n'a pas survécu à l'opération complète. Le **Tableau 10** résume les différentes causes de décès au cours des opérations.

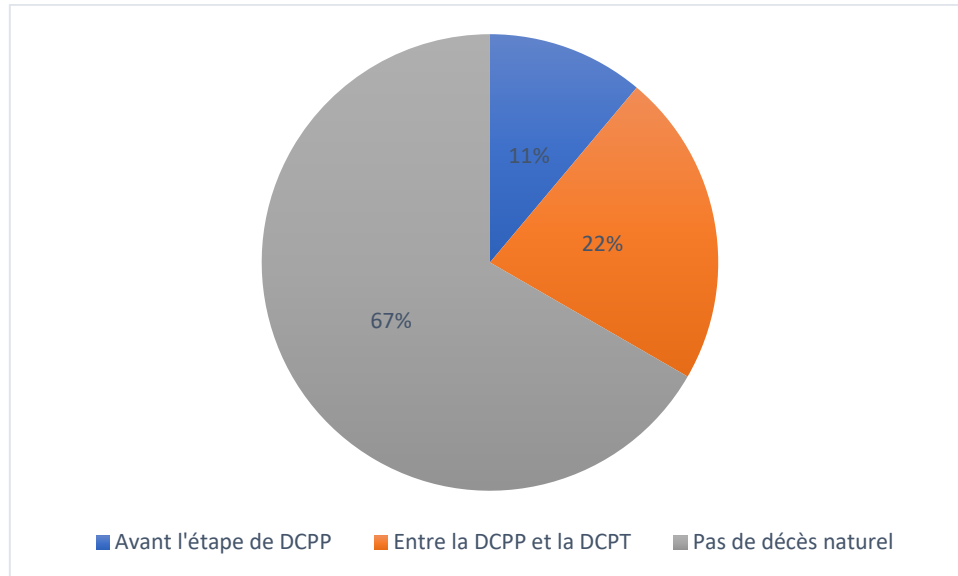


Figure 78 : Pourcentage de brebis décédées en fonction du temps opératoire

Tableau 10 : Moment et cause du décès des brebis lors des différentes expériences

Numéro de brebis	Moment du décès	Cause du décès
1	Entre la DCPP et la DCPT	Hémorragie incontrôlable au déclampage de la VCS lors de l'anastomose avec le stent
2	Entre la DCPP et la DCPT	Insuffisance cardiaque droite aiguë, associé à un syndrome hémorragique après la mise en place du tube sur la VCS
3	Après la DCPT	Sacrifice
4	Après la DCPT	Sacrifice
5	Après la DCPT	Sacrifice
6	Après la DCPT	Sacrifice
7	Après la DCPT	Sacrifice

8	Avant la DCPD	Hémorragie incontrôlable due à une rupture de l'aorte au moment de la réalisation de l'anastomose sur la VCS
9	Après la DCPT	Sacrifice

Sur les 9 animaux opérés, seuls 6 d'entre eux ont pu subir les deux temps opératoires de DCPD et de DCPT soit **67 % de l'effectif** ce qui est représentatif de la difficulté technique d'une telle chirurgie. Un seul des animaux est décédé avant la réalisation de l'étape de DCPD (soit **11 % de l'effectif**).

La technique opératoire a été adaptée en fonction du taux de survie et de la complexité de la chirurgie sur les animaux. La première technique effectuée sur la brebis n°1 est une reproduction du modèle de Metton et al (Metton et al. 2011) et n'a pas été concluante avec notamment le décès de l'animal avant la mise en place du stent. Dans cette méthode, l'anastomose a été **directement réalisée entre la VCS et l'APD sans tube intermédiaire**. Il a ensuite été effectuée une anastomose du moignon inférieur de la VCS sur la partie inférieure d'un stent couvert Fluency, de diamètre 13,5 mm et doté d'une membrane de Gore-Tex® de 0,1mm en son sein. Au déclampage de l'APD, une hémorragie incontrôlable a entraîné la mort de la brebis n°1. Lors de l'opération sur la brebis n°2, **la VCS était trop courte pour atteindre l'APD**, raison pour laquelle il a été réalisé une tubulisation d'un patch de péricarde bovin, afin

d'avoir plus de longueur. Cette modification de la technique opératoire s'est soldée par le décès de la brebis n°2 après l'étape de DCPD.



Ainsi, pour les expériences suivantes, il a été décidé d'utiliser **un tube de Contegra®** entre la VCS et l'APD (**Figures 79 et 80**).

Figure 79 : Tube de Contegra® de 14 mm de diamètre (brebis n°7) (illustration originale)

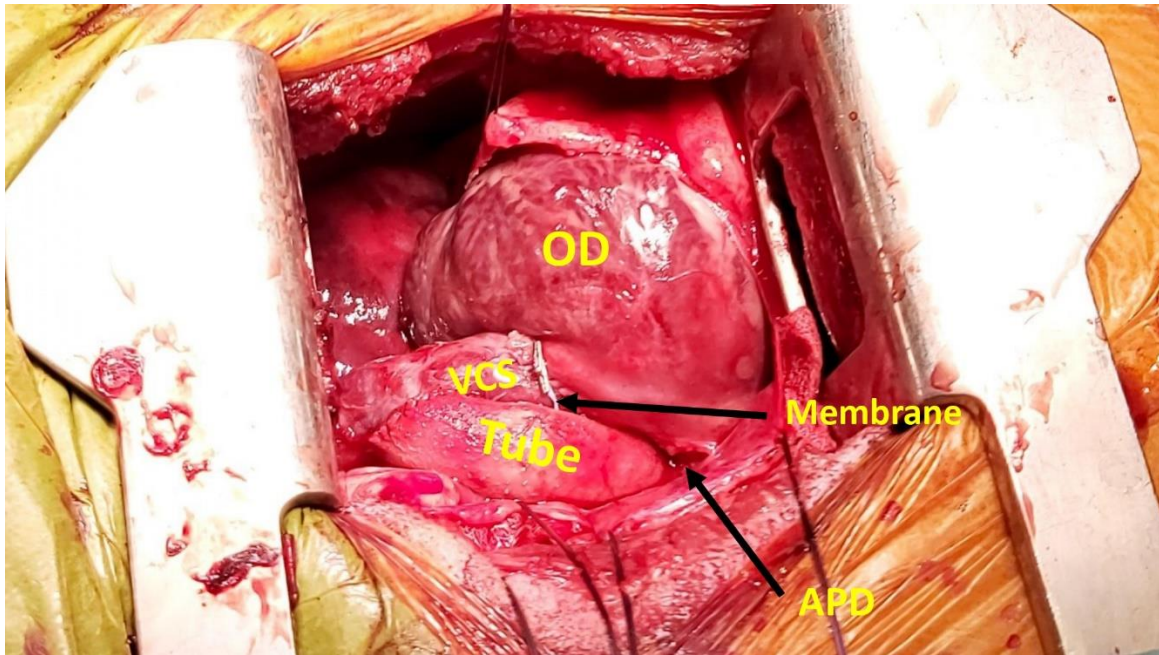


Figure 80 : Montage de DCP (brebis n°9) (illustration originale)

APD = artère pulmonaire droite, Membrane = membrane de Gore-Tex®, OD = oreillette droite, Tube = tube de Contegra®, VCS = veine cave supérieure

Des marqueurs radio-opaques au niveau de la VCI et la VCS ont également été rajoutés au fil des expériences afin de faciliter l'étape de totalisation par transcathétérisme percutané.

Cette technique a été concluante avec **un taux de survie de 86 % après l'étape 2** (sur les 7 brebis ayant subi cette technique opératoire). La bonne faisabilité et la reproductibilité de cette technique ont permis de retenir ce modèle pour le passage au modèle semi-chronique.

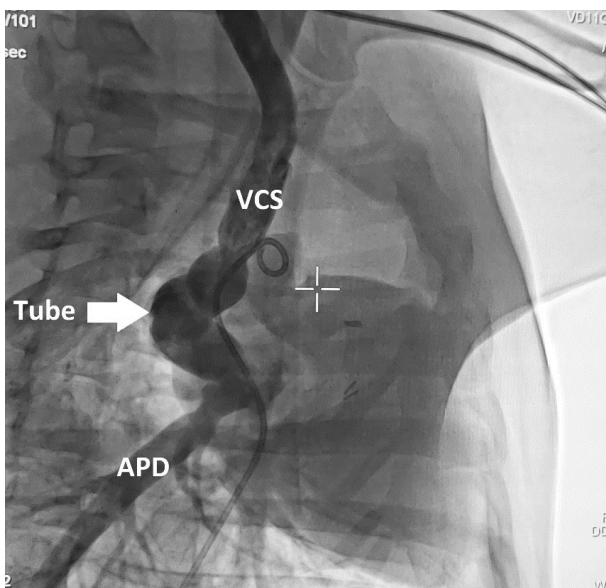


Figure 81 : Contrôle par angiographie de la DCP (brebis n°7)

APD= artère pulmonaire droite, Tube = Tube de Contegra®, VCS = veine cave supérieure

Un contrôle par angiographie a été fait à l'issue de la DCP de chaque expérience. Ce contrôle a permis de visualiser la VCS et l'APD perfusée à travers le tube de Contegra® (**Figure 81**).

L'étape de totalisation, sous contrôle angiographique, s'est déroulée en deux temps avec en premier lieu, **la perforation de la membrane de Gore-Tex® (Figure 82)** puis **la mise en place du stent (Figure 83)**.

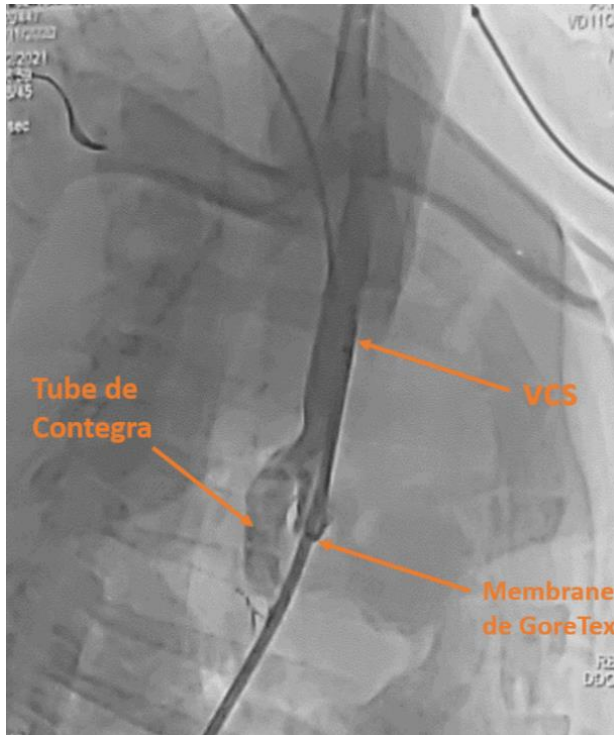


Figure 82 : Perforation de la membrane de Gore-Tex®, contrôle angiographique (brebis n°9) (illustration originale)

VCS = veine cave supérieure. Sont visualisés en haut et en bas sur la photo les deux cathéters mis en place

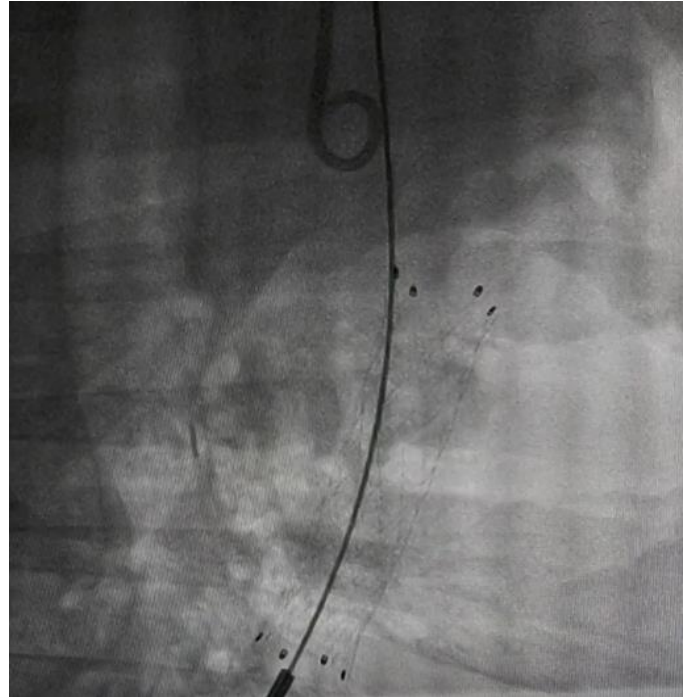


Figure 83 : Mise en place du stent, contrôle angiographique (brebis n°7) (illustration originale)

Sont visualisés en haut et en bas sur la photo les deux cathéters mis en place.

La mise en place du stent a posé un problème : chez les brebis n°3, n°4 et n°5, le stent était bien disposé entre les deux marqueurs radio-opaques mais **une persistance d'un flux entre le bout proximal du stent et l'OD a été visualisée**. Lors de la manipulation chez la brebis n°9, le stent a été placé un peu trop crânialement donc il existait encore une mince communication entre la VCI et l'OD. Chez la brebis n°7, le stent n'a pas été non plus correctement positionné et est tombé dans l'OD au final.

2- Résultats hémodynamiques



Figure 84 : Surveillance des paramètres à l'aide des moniteurs Passport 2 et Life-Sense LSI-8R (illustration originale)

Au cours de l'intervention, les différentes constantes hémodynamiques telles que la PAS, la PVC, la FC et la SaO2 ont été relevées avant l'opération (T0), 1 min après la DCPD (T1) ainsi que 1 min après la totalisation percutanée ou DCPT (T2). Ces mesures ont été effectuées à l'aide de méthodes non invasives et invasives (Figures 84, 85 et 86).



Figure 85 : Mesure de la pression artérielle centrale (sytolique/moyenne/diastolique) et cathéter veineux central fémoral (brebis n°7) (illustration originale)



Figure 86 : Mesure de la PVC grâce au cathéter placé dans la veine jugulaire droite (brebis n°7) (illustration originale)

Les résultats sont présentés dans les graphiques suivants. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R. Un test de **Student** a été mené pour comparer les données : il a été vérifié au préalable que les variables suivaient une loi normale à l'aide d'un test de **Shapiro-Wilk**, que les variables étaient indépendantes et que les variances étaient homogènes à l'aide d'un test de **Fisher**. Dans le cas où les variables ne suivaient pas une loi normale, il a été utilisé un test non paramétrique de **Wilcoxon**. Que ce soit avec le test de Student ou avec le test de Wilcoxon, les groupes ont été comparés deux à deux en utilisant **la correction de Bonferroni** (avec une p-value égale à $0.05/3 = 0.016$).

- Fréquence cardiaque (FC)

La **Figure 87** résume les fréquences cardiaques chez les différentes brebis prises à l'instant T0, T1 et T2.

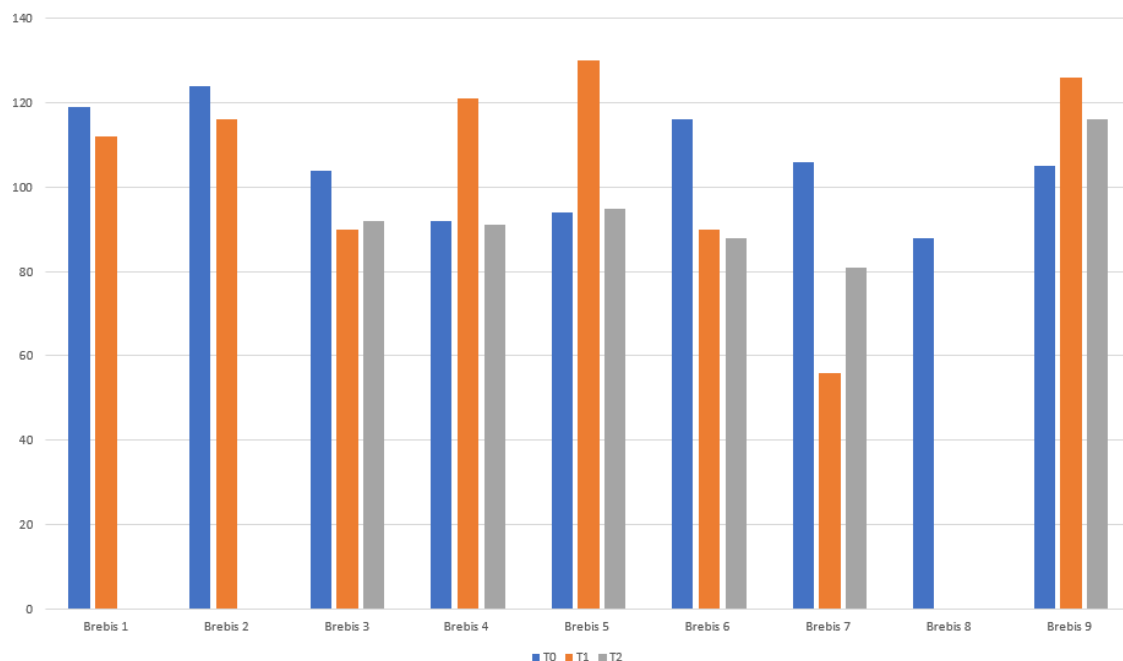


Figure 87 : Evolution de la FC en fonction du temps opératoire (en bpm)

Avant l'opération, la fréquence cardiaque moyenne mesurée est de 105 battements par minutes (bpm) [88 – 124] puis elle est de nouveau de 105 bpm [56 – 130] après la DCPP et de 94 bpm [81 – 116] après la DCPT. **Aucune différence significative** n'a été trouvée entre

l'instant T0 et T1 ($p = 0.9826$), ainsi qu'entre les instants T1 et T2 ($p=0.328$). De T0 à T2, la fréquence cardiaque ne présente **pas de différence significative** non plus ($p=0.09902$).

- Pression artérielle systolique (PAS)

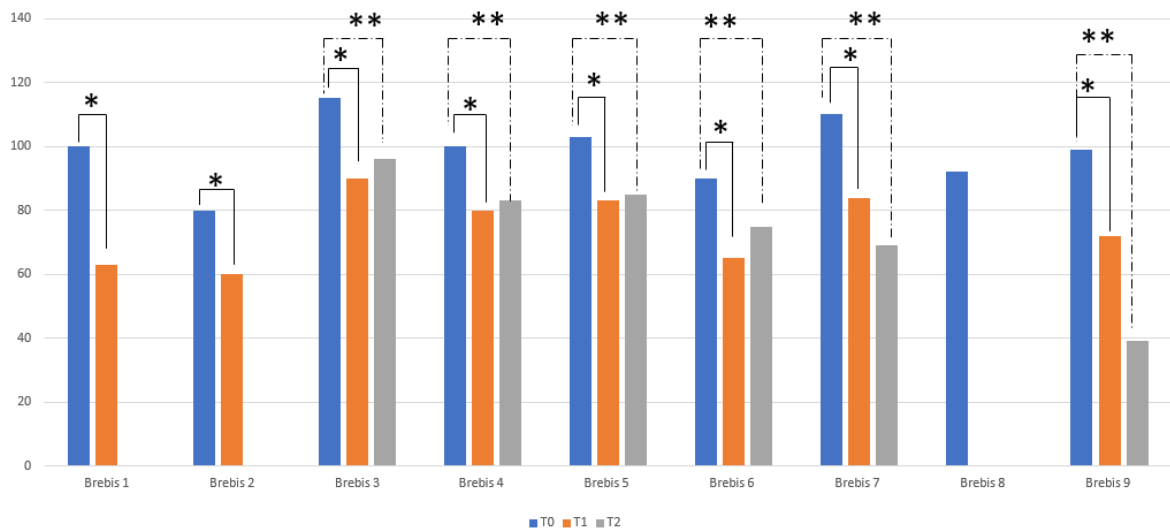


Figure 88 : Evolution de la PAS en fonction du temps opératoire (en mmHg)

Les * et ** représentent les différences significatives

A T0, la PAS est de 100 mmHg [80 – 115] mais après la DCPD, elle descend à 75 mmHg [60–90] puis jusqu'à 74 mmHg [39 - 96] à la fin de l'opération. En effet, chez tous les animaux, il a été constaté **une diminution de la PAS de façon significative** ($p=0.0003524$) entre l'état physiologique et après la DCPD, ainsi qu'entre l'état physiologique et la DCPT ($p=0.008019$). Au total, **la PAS diminue de près de 25% entre le début et la fin de l'opération**. En revanche, entre la DCPD et la DCPT il n'y a pas de variation significative de la pression artérielle systolique ($p=0.9882$) (**Figure 88**).

- Pression veineuse centrale (PVC)

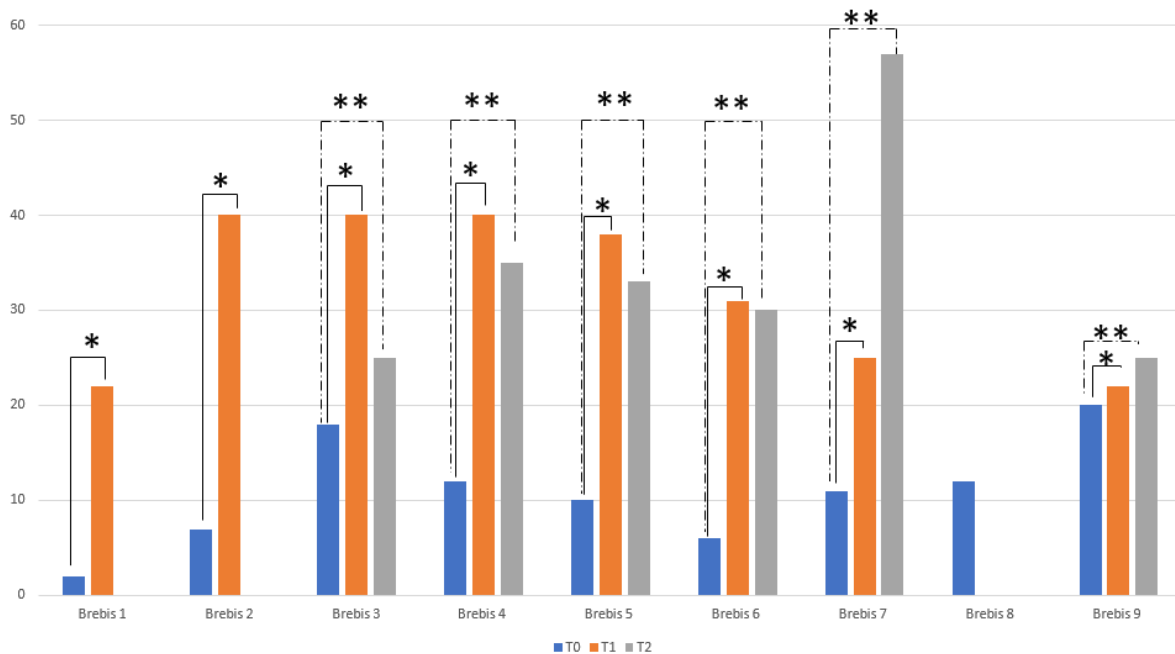


Figure 89 : Evolution de la PVC en fonction du temps opératoire (en mmHg)

Les * et ** représentent les différences significatives

Il existe **une différence significative entre la PVC avant et après la DCPP (p= 0.0006067) ainsi qu'avant l'opération et après la DCPT (p= 0.001756)**. En revanche, il n'y a pas de différence significative entre la valeur de la PVC entre la DCPP et la DCPT (p=1, acceptation de l'hypothèse nulle). En effet, au départ, la PVC est de 11 mmHg [2 - 20], puis elle augmente significativement à 32 mmHg [22 – 40] lors de la DCPP et enfin à 34 mmHg [25 – 57] après totalisation. Il y a donc **une augmentation de 314% entre le début et la fin de l'opération (Figure 89)**.

3- Résultats de l'ECG

Un monitoring ECG à l'aide d'électrodes a été réalisé tout au long de la chirurgie sur chacune des 9 brebis opérées (**Figure 90**). Dans les 6 premières expériences, l'ECG s'inscrivait en **rythme sinusal régulier**. Cependant, au moment de la mobilisation du cœur, il a été noté des troubles du rythme type **fibrillation ventriculaire** nécessitant un choc électrique pour rétablir un rythme sinusal.

Dans les 3 dernières expériences, un rythme sinusal a de nouveau été noté mais il est apparu sur la brebis n°7 une sous-dénivellation du segment S-T compatible avec une ischémie myocardique au moment du clampage de l'APD (**Figure 91**).

Aucune autre anomalie à l'ECG n'a été vue sur les 6 autres brebis.



Figure 90 : Monitoring ECG de la brebis n°7 avant l'intervention (illustration originale)

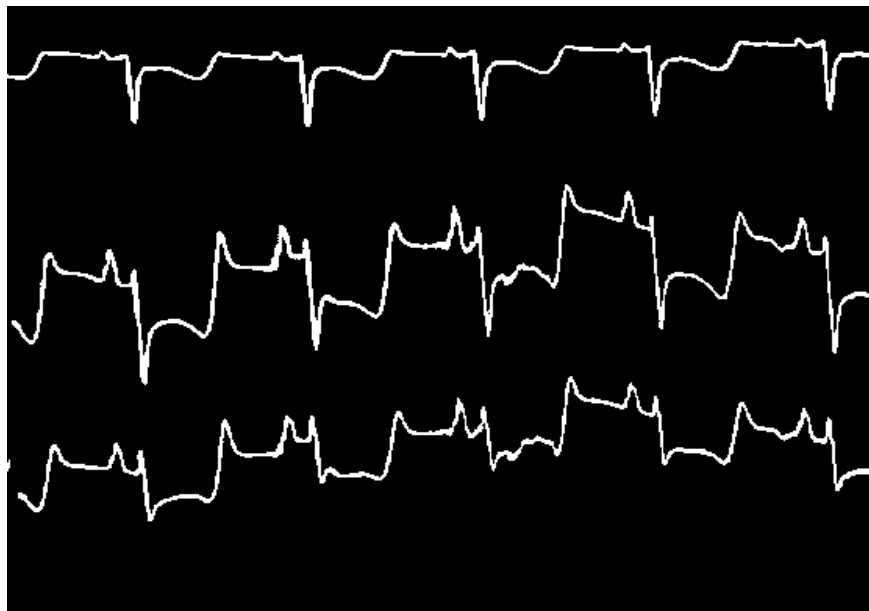


Figure 91 : Monitoring ECG de la brebis n°7 après achèvement de la DCPT (illustration originale)

Une sous-dénivellation du segment ST est observée

4- Résultats de la saturation en oxygène

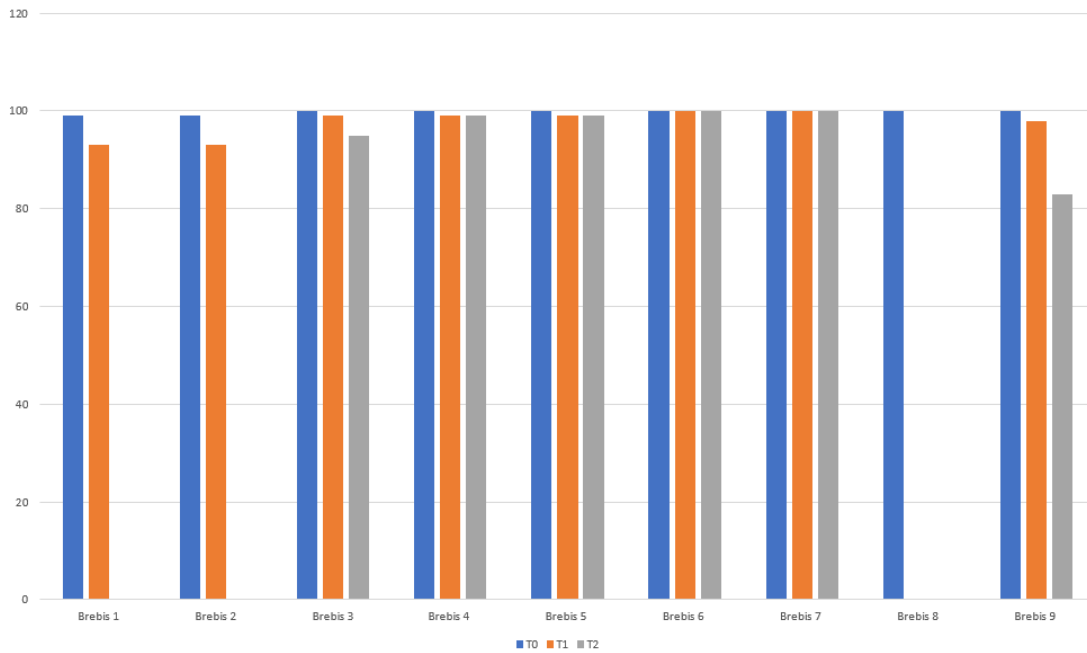


Figure 92 : Evolution de la saturation en oxygène en fonction du temps opératoire (en %)

Aucune différence significative en ce qui concerne la saturation en oxygène n'a été révélée, que ce soit avant-après la DCP (p=0.02293), après la DCP-après la totalisation (p=0.9467) ou avant la DCP-après la totalisation (p=0.06943) (Figure 92).

B- Modèles semi-chroniques : étude de faisabilité du projet

a) Rationnel du projet

Cette étude est importante car **aucun modèle animal chronique (ayant survécu plus de 6 mois) n'existe à l'heure actuelle** pour étudier cette affection. Elle s'inspire d'une étude préalable réalisée par le département de médecine de Belgique (Van Puyvelde et al. 2019). L'objectif est de **créer un modèle animal hybride semi-chronique reproductible** permettant de mieux comprendre les désordres hémodynamiques, tissulaires et moléculaires engendrés par la circulation de Fontan (potentiellement présents chez les patients dits « Fontan défaillant »), ainsi que leur évolutivité. Le développement d'un tel modèle permettra de tester la réversibilité des lésions tissulaires sous l'effet à la fois de thérapies médicamenteuses, mais également d'un support hémodynamique implantable d'origine commerciale et/ou élaboré au sein de l'Université de Bordeaux.

b) Matériel et méthode

L'étude expérimentale s'est effectuée sur **1 ovin âgé de 3 mois**. Elle s'est déroulée du 03/03/21 au 01/04/21. Comme pour les expériences sur les modèles aigus, le modèle animal choisi a été le modèle ovin. Les animaux rentrent dans le protocole à l'âge de 3 mois, dès le sevrage terminé. Il a été réalisé, sous anesthésie générale, une chirurgie par thoracotomie droite sans circulation extra-corporelle visant à reproduire la circulation qui s'établit lors de malformation cardiaque du ventricule unique. Un shunt a été modélisé à l'aide d'**un tube entre la veine cave supérieure et l'artère pulmonaire droite et la communication entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite a été interrompue** par la mise en place d'une membrane de Gore-Tex®.

La chirurgie visant à simuler un ventricule unique chez les ovins a été effectuée en deux étapes, comme fait en médecine humaine :

- Étape chirurgicale 1 : la première étape consiste à **connecter la VCS et l'APD**. Des marqueurs radio opaques sont mis en place au niveau de la VCS proche de la confluence atrio-cave et au niveau de la VCI : ils servent de repères pour l'étape 2 de la chirurgie.

- Étape endovasculaire 2 : un mois après la première chirurgie, **une totalisation de la dérivation cavo-pulmonaire est réalisée par la mise en place d'un stent couvert entre la VCI et l'APD (Figure 93).**

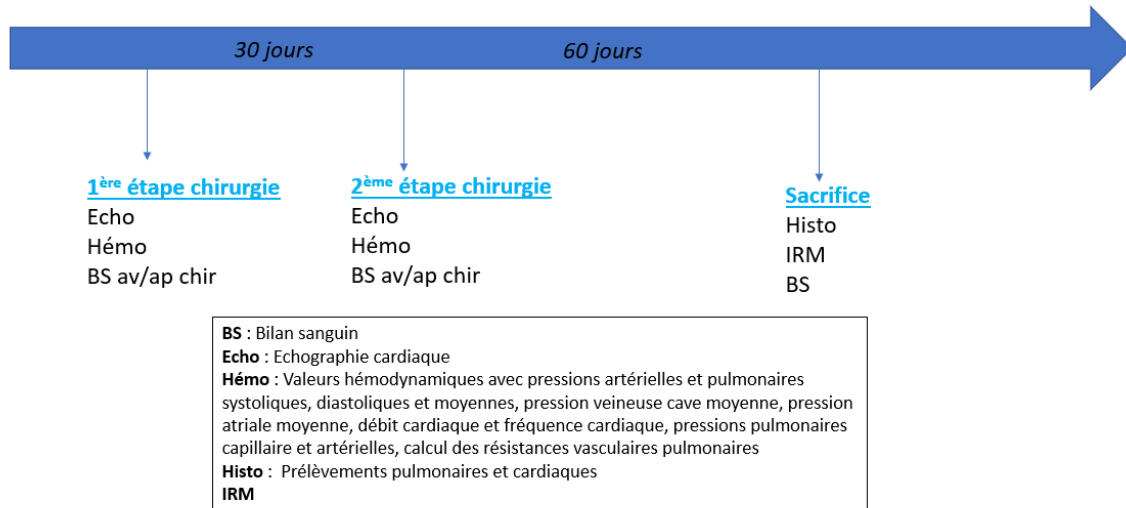


Figure 93 : Schéma expérimental du modèle semi-chronique (illustration originale)

Entre chaque étape de l'expérience, la brebis retourne chez l'éleveur où elle mène des conditions de vie « normales ».

Le protocole expérimental prévoit **un suivi des paramètres biologiques** (prise de sang), **hémodynamiques** (mesure de pressions à l'aide de cathéters) et de **la morphologie cardiaque** (échocardiographie) aux différentes étapes de l'expérience. Les paramètres observés sont **les pressions artérielles et pulmonaires systoliques, diastoliques et moyennes, la pression veineuse cave moyenne, la pression atriale moyenne**, ainsi que **le débit cardiaque et la fréquence cardiaque**. Ces mesures ont été réalisées à l'aide de capteurs de pression et de débit après ponctions transveineuses et transartérielles fémorales et jugulaires durant la chirurgie.

Une autopsie du foie, des poumons et du cœur est prévue à la fin de l'expérience ainsi qu'une analyse histopathologique. **Une IRM** est effectuée à l'issue des trois mois d'expérience

c) Résultats

La première étape de DCPD réalisée le 03/04/21 s'est déroulée avec succès. Un suivi des différents paramètres hémodynamiques a été fait toutes les 10 minutes.

A l'issue de la chirurgie, un drain thoracique a été mis en place afin de collecter les exsudats inflammatoires post-chirurgicaux dans l'espace pleural (**Figure 94**).



Figure 94 : Mise en place du drain thoracique sur le modèle semi-chronique (illustration originale)

Afin de limiter le risque de thrombose, de l'Aspegic® (aspirine) à une dose de 125 mg/animal a été mis en place quotidiennement. Malheureusement, moins d'un mois après la première opération chirurgicale (le 01/04/21), la brebis a été retrouvée morte. Aucune autopsie n'a été pratiquée, ne permettant pas de révéler la cause de son décès.

C- Discussion globale

a) Intérêt des modèles animaux

Le modèle animal présente ici un intérêt par rapport aux modèles *in vitro* comme il a pu être observé dans l'étude de Lacour-Gayet (Lacour-Gayet et al. 2009) : en utilisant de l'eau dans le circuit, il est impossible d'évaluer directement **le risque d'hémolyse et de thrombolyse** contrairement au modèle animal - même si des études ont pallié ce problème en utilisant du sang frais de bovin (Throckmorton et al. 2008). De plus, **l'absence du flux pulsé** ou encore **l'utilisation de systèmes de tubes rigides au lieu de tubes souples** constituent des obstacles majeurs à la réalisation de modèle *in vitro* pour étudier les effets de l'opération de Fontan (Gandolfo et al. 2016 ; Porfiryev et al. 2020). Enfin, **le rôle de l'inflammation** engendrée par le tube de Contegra® est très important et ne peut être appréhendé que par expérience sur modèle vivant ; en effet, il a été spéculé qu'une diminution de la résistance vasculaire systémique pouvait être médiée par une réponse inflammatoire humorale d'où l'importance d'en étudier les effets *in vivo* (Myers et al. 2006).

En l'absence de modèle animal chronique accessible de la circulation de Fontan, **des modélisations informatiques** ont également été étudiées ; elles fournissent des informations sur cette disposition circulatoire unique, en particulier sur les différences notées avec la circulation normale (Chin, Watrous 2015). Cette comparaison avec l'hémodynamique normale est un élément clé de la compréhension du modèle de Fontan qui n'a pas pu être mis en œuvre au sein de nos expériences ; il aurait pu être intéressant notamment de **constituer un groupe témoin de brebis** ne subissant pas de chirurgie mais uniquement les mesures des différents paramètres comme cela a pu être décrits dans les études précédentes (Myers et al. 2006 ; Wu et al. 2020). Par exemple, dans l'étude de Wu et al., 22 chiens subissent une connexion atrio-pulmonaire tandis que 5 autres, uniquement anesthésiés, constituent le groupe témoin. Toutefois, la limite principale de cette amélioration réside non pas dans le coût des brebis pour de telles manipulations mais plutôt sur le temps passé à anesthésier les animaux et la disponibilité des chirurgiens.

Le choix de la brebis comme modèle animal a fait l'objet de nombreuses concertations. Dans la littérature, il a souvent été fait mention de tels modèles (Myers et al. 2010 ; Metton et al. 2011 ; Kocylidirim et al. 2012 ; Zhou et al. 2019 ; Riemer et al. 2005 ; Gandolfo et al. 2016 ;

Myers et al. 2006) ; c'est d'ailleurs **le seul modèle semi-chronique d'intervention de Fontan réalisée à jour** (Van Puyvelde et al. 2019). Les veaux et les moutons ont **une physiologie cardiaque presque identique à celle de l'homme** et sont de plus en plus utilisés comme modèles expérimentaux pour tester les dispositifs cardiovasculaires (Sizarov et al. 2014). De plus, plusieurs études ont montré que le modèle ovin était **un modèle animal acceptable pour tester la compatibilité sanguine des dispositifs mis en place au niveau du cœur** (Saeed, Fukamachi 2009).

Les raisons légitimant le choix d'un animal en croissance sont multiples : d'une part, leur physiologie se rapproche de celle de l'humain, leur rumen étant tout juste fonctionnel et leur anatomie thoracique compatible avec le type de chirurgie prévue. Leur jeune âge est également un facteur favorisant, ces animaux étant plus aptes à faire face aux changements hémodynamiques par rapport aux ovins plus âgés. Il a également été montré que chez les agneaux âgés d'une semaine, la pression artérielle pulmonaire moyenne était de 13 mm Hg, **ce qui équivaut à la pression artérielle pulmonaire adulte normale** (Myers et al. 2006). Cependant, il faut rester prudent avec cette physiologie de jeune car, chez les nouveau-nés en bonne santé, la RVP diminue précipitamment à moins de 10 % des valeurs de base adultes dans les heures qui suivent la naissance et se maintient à ces faibles niveaux malgré la présence du substrat pulmonaire transitoire réactif (Rodefeld et al. 2004). De ce fait, les animaux ont été choisis à 3 mois d'âge pour limiter cette diminution de la résistance vasculaire.

Un autre intérêt d'avoir choisi de travailler sur des animaux jeunes est que la croissance qu'ils subissent mime le processus réel qui se déroule chez l'être humain (l'opération de Fontan étant faite sur des jeunes enfants). Toutefois, **cette croissance est plus rapide que chez l'être humain** ce qui peut poser des problèmes dans certaines situations. En effet, dans l'étude de Schmitt et al qui s'est déroulée chez des jeunes brebis, si l'endoprothèse posée entre la VCS et l'APD était initialement suffisamment dilatée pour bloquer les vaisseaux adjacents et éviter les fuites para-stent, en revanche, lors de la réévaluation 4 semaines plus tard et avec 5 kg en plus, il a été visualisé un flux antérograde contournant l'endoprothèse sur un des animaux ; le matériel utilisé n'était donc plus adapté pour une brebis adulte. Cependant, il a été admis que ce problème ne se poserait pas chez l'homme : cette intervention est destinée à être réalisée dans des conditions telles que l'atrésie pulmonaire (où il n'existe aucune source significative de flux sanguin simultané vers les poumons) donc le risque de fuites para-stent est limité (Schmitt et al. 2012).

Quel que soit le modèle animal utilisé, **le poids est un critère important** notamment pour la faisabilité technique, autant de l'étape chirurgicale que de l'étape interventionnelle par cathétérisme. A ce titre, il n'a pas été choisi un modèle rongeur car l'anatomie et la physiologie cardiaque différent et complexifieraient grandement la mise en œuvre du projet au niveau chirurgical et de l'exploration *in vivo* des animaux. Cependant, le poids corporel médian des animaux dans les expériences reste supérieur à celui des jeunes enfants candidats à ce type d'opération (à titre d'exemple, il est de 10,5 kg chez les porcs contre 3 kg chez les enfants dans l'étude de Sabi et al.). Le modèle a malgré tout été validé car les procédures ont été réalisées à l'aide de gaines de 5F, **ce qui pourrait être tout à fait acceptable chez les petits enfants** (Sabi et al. 2010). De plus, dans nos expériences avec les jeunes ovins, le matériel utilisé est identique à celui utilisé chez les enfants, ce qui permet aux chirurgiens d'affiner leur technique opératoire tout en travaillant avec des outils qu'ils réutiliseront plus tard.

Le modèle animal présente toutefois d'autres limites difficiles à surpasser. D'une part, les manipulations ont eu lieu **chez des animaux en bonne santé**, ce qui constitue une situation fondamentalement différente de la physiologie univentriculaire pédiatrique (Szabó et al. 2003). En effet, les animaux des expériences mentionnées ne présentent ni une anatomie de ventricule unique, ni une RVP accrue comme celle observée dans la « véritable » physiologie de Fontan (Gandolfo et al. 2016 ; Rodefeld et al. 2003). D'autre part, si en médecine humaine, les patients développent une défaillance de Fontan sur plusieurs décennies, en revanche, dans les modèles animaux proposés, **la défaillance de la physiologie de Fontan s'est développée sur quelques semaines à peine** (Van Puyvelde et al. 2019). Dans la plupart des expériences, il s'agit même de quelques heures à quelques jours ce qui est très différent de l'être humain devant vivre plusieurs années avec ses modifications cardiaques (Sabi et al. 2010 ; Metton et al. 2011). Enfin, alors qu'en médecine humaine, la circulation de Fontan est établie en 3 étapes, dans la plupart des expériences, il a été choisi d'**effectuer la procédure en une seule étape** (Van Puyvelde et al. 2019 ; Wang et al. 2014).

La quadrupédie des animaux utilisés est également une limite de ces modèles : le circuit est horizontal et ne reproduit donc pas les gradients gravitationnels observés chez un être humain debout (Lacour-Gayet et al. 2009). Chez les patients avec une circulation de Fontan, le flux de la veine cave inférieure est affecté par la gravité et l'activité physique, qui diffèrent entre celles d'un animal et celles d'un humain (Tsuda et al. 2009). De plus, comme la VCS et l'APD sont directement adjacents chez l'homme, la direction du shunt serait postérieure à antérieure

plutôt que crâniale à caudale comme cela peut être le cas chez le porc ; la croissance longitudinale du corps humain due à leur verticalité entraîne probablement **une traction moindre sur le shunt que dans le modèle de porcelet** (Schmitt et al. 2012).

Il est également important de prendre en compte, sur les modèles animaux, **les différences anatomiques avec l'être humain** entraînant des différences dans les techniques chirurgicales. Ainsi, comme **le thorax humain est plat dans le sens frontal**, la distance la plus courte pour atteindre les vaisseaux est par une sternotomie médiane tandis **que le thorax du mouton est plat dans le sens dorso-ventral** donc la distance la plus courte pour atteindre les vaisseaux est par thoracotomie latérale droite. Comme le mouton est assis sur le sternum, la sternotomie médiane affecte la cicatrisation postopératoire de l'incision et peut entraîner une infection de la plaie c'est pourquoi il n'est pas recommandé de la réaliser (Wang et al. 2014) ; le positionnement dorsal pour les ovins n'est pas une position privilégiée pour la ventilation et la perfusion ce qui est une autre contre-indication à la sternotomie médiane (Kocycildirim et al. 2012). Or, la thoracotomie latérale est moins invasive qu'une sternotomie médiane, plus facile à réaliser et entraîne moins de complications donc il convient de rester prudent sur l'extrapolation des résultats de l'animal à l'homme, la technique chirurgicale étant différente. De plus, dans la DCPT humaine, les veines caves sont reliées à l'APD par deux anastomoses séparées ; dans le modèle de DCPT sur mouton de l'étude de Wang par exemple, **les veines caves sont reliées à l'APD par une seule anastomose latérale ce qui entraîne une restriction du flux** (Wang et al. 2014). Même si le matériel utilisé est le même que celui réservé aux humains, les variations anatomiques peuvent rendre la technique opératoire plus compliquée ; dans l'étude de Levi et al., à cause de **la taille des vaisseaux plus importante chez le porc que chez l'homme**, le stent utilisé a été dilaté à 16 mm, ce qui n'était pas recommandé par le fabricant. Par conséquent, lors de l'examen post-mortem, une déchirure a été constatée dans le matériau en PTFE du côté VCS, fragilisant ainsi le dispositif (Levi et al. 2009).

Dans l'expérience de Sizarov et al, il a été étudié la relation entre la VCS et l'APD, l'angulation VCS-OD-VCI, ainsi que le drainage veineux pulmonaire dans l'espace situé entre la VCS et l'APD. Chez le mouton et le veau, la paroi dorsale de l'oreillette droite et la partie distale de la VCI sont relativement proches de l'APD, mais pas de la VCS : de ce fait, **ces caractéristiques anatomiques rendent impossible l'anastomose directe de la VCS avec l'APD contrairement à l'humain** (Sizarov et al. 2014). La création d'une anastomose cavo-pulmonaire bidirectionnelle (type anastomose de Glenn) chez le mouton est donc

chirurgicalement plus difficile que la connexion de la VCS au tronc pulmonaire, car **la distance jusqu'à l'APD est beaucoup plus longue que chez l'homme** (Granegger et al. 2019). Ce constat est fait chez les modèles animaux autres que bovins ou ovins : alors que chez les enfants, la VCS et l'APD sont en contact direct l'une avec l'autre, ce n'est pas le cas chez les porcs où, au contraire, elles sont nettement plus éloignées et seules les artères du lobe moyen et inférieur se croisent derrière l'OD. Ainsi, une bonne irrigation sanguine du poumon droit par une anastomose de type Glenn est beaucoup plus difficile à établir chez le porc par rapport à l'homme (Schmitt et al. 2012).

Malgré les descriptions existantes d'anatomie cardiovasculaire des grands animaux domestiques, les études se concentrent principalement sur les caractéristiques intracardiaques et les aspects anatomiques topographiques des vaisseaux. En revanche, il n'existe pratiquement aucune illustration des grandes artères et des veines caves qui permettrait d'analyser la faisabilité anatomique de technique d'anastomoses par transcathéterisation. Or, étant donné la nécessité de développer ces nouvelles techniques avec des modèles animaux appropriés avant de les appliquer à des patients humains, il est crucial de **tenir compte de ces différences anatomiques lors des essais et d'optimiser les procédures proposées** (Sizarov et al. 2014). Ainsi, des expériences ont été menées sur des chiens Beagle de transcathéterisation avec connexion entre la VCS et l'APD montrant ainsi la faisabilité du processus (Chigogidze et al. 2006). En revanche, sur le modèle porcin, malgré de multiples tentatives, les cathéters magnétiques n'ont pas pu être alignés dans une orientation adaptée à une tentative de perforation par radiofréquence de la VCS vers l'APD à cause de l'anatomie particulière des vaisseaux ; en effet, l'APD croise la VCS juste à sa jonction avec l'OD sur les trois porcs opérés. De ce fait, même correctement placés, les deux cathéters se déplacent dans une direction presque perpendiculaire, de haut en bas rendant impossible toute tentative de perforation (Levi et al. 2009). Le même problème de conformation des vaisseaux a été mentionné quelques années plus tard dans une étude de Schmitt et al (Schmitt et al. 2012).

En plus des différences anatomiques observées, il existe également **des différences physiologiques entre les animaux et les humains** qui vont influencer non pas la technique opératoire mais les complications tardives et leur prise en charge. Les espèces animales ont des propriétés hémostatiques différentes de celles des patients humains ; ce facteur crée une marge d'erreur lors de la comparaison de la survenue d'une thrombose induite par un dispositif d'assistance ventriculaire chez un animal par rapport à un être humain. A titre d'exemple, le

système fibrinolytique des ruminants n'est activé que faiblement voir pas du tout par la streptokinase ou l'urokinase (Lewis 1996). De ce fait, chez les moutons, la diminution marquée de l'activité fibrinolytique ainsi que l'augmentation du nombre de plaquettes et de leur adhésivité sont autant de facteurs qui pourraient augmenter la tendance à l'hypercoagulabilité et donc fausser les résultats de l'étude par rapport aux complications de thromboses (Saeed, Fukamachi 2009). **Malgré tout, les valeurs moyennes des paramètres de la coagulation chez les moutons et les porcs sont proches de celles des humains** par rapport aux autres animaux ; en ce qui concerne les autres modèles animaux, l'espèce canine présente des valeurs temporelles nettement plus courtes que les autres espèces y compris les humains, ce qui indique que ce n'est pas un modèle idéal pour évaluer les risques de thromboses qui peuvent survenir après une opération de Fontan (Saeed, Fukamachi 2009). Par ailleurs, il a également été montré l'incapacité des plaquettes bovines à se répandre complètement sur une surface, concluant que les bovins ne sont pas un modèle approprié pour évaluer la thrombogénicité causée par les organes artificiels et les dispositifs d'assistance cardiaque (Rao et al. 1992).

En conséquence, lors de phénomènes thrombotiques majeurs qui peuvent survenir en à la suite d'une opération de Fontan, **il n'est pas toujours possible d'utiliser les mêmes molécules pour les humains et pour les animaux**. Dans l'expérience, il a été utilisé de l'héparine à 0,5 mg/kg ainsi que de l'Aspegic® (aspirine) à une dose de 125 mg/animal. Le système de coagulation des porcelets est plus pro-coagulant que celui des humains ; ainsi la dose d'acide acétylsalicylique utilisée est égale à la dose chez l'adulte humain soit environ 30 fois celle des nourrissons (Schmitt et al. 2012). Chez le chien, l'utilisation d'Argatroban est plus avantageuse que l'héparine contrairement à l'être humain (Saeed, Fukamachi 2009). La réponse des moutons à la warfarine est très différente de celle des humains (Tsuda et al. 2009).

De plus, il a été démontré que chez les grands animaux adultes, **le débit veineux de la veine cave supérieure est plus bas que celui des nourrissons et des jeunes enfants humains**, ce qui pourrait éventuellement contribuer à la thrombogénicité plus importante dans les stents des connexions cavo-pulmonaires ; par exemple, chez le porc, non seulement sa tête est plus petite, mais son cerveau reçoit très peu de flux sanguin expliquant ainsi le retour veineux plus faible que chez l'humain (Salim et al. 1995 ; Levi et al. 2009 ; Sabi et al. 2010). Ainsi, en tenant compte de cette thrombogénicité accrue chez le porc par rapport au sang humain, la question demeure de savoir si la procédure de transcathéterisation avec perforation directe des grandes

artères pourrait être réalisée sans saignement majeur chez l'homme même si aucun phénomène de thrombose n'a été rapporté chez le modèle porcin.

Le modèle animal présente également des limites car **il ne peut pas mimer les mêmes efforts physiques que pourrait avoir un être humain** : lorsqu'un patient qui a subi une opération de Fontan fait de l'exercice, il augmente la pression veineuse systémique, la pression du cœur droit et la pression des coronaires ; or dans les expériences, cet état n'est que partiellement imité par l'administration de dobutamine (Kloutz et al. 1997).

Enfin, même si divers modèles animaux ont été utilisés au fil des ans, la pluralité des affections regroupées sous le terme de « ventricule unique » n'a pas pu être étudiée. En effet, la population nécessitant une prise en charge de type Fontan constitue un groupe hétérogène de patients présentant un VD ou un VG anatomique ; en revanche, dans la majorité des expériences menées, **les animaux présentent un VG systémique anatomique** à l'instar de l'étude de Van Puyvelde (Van Puyvelde et al. 2019).

b) Préparation du protocole et adaptation de la technique chirurgicale

Pour la préparation des animaux, au cours de l'expérience 9, la brebis a régurgité au moment de la chirurgie, expliquant ainsi les valeurs de saturation plus faible (bronchopneumonie par fausse déglutition). Pour pallier ce genre de problème, il a été fait **une vidange du rumen** lors de l'expérience sur le modèle semi-chronique

En ce qui concerne les termes techniques, tout au long de ces expériences, les termes de « **veine cave supérieure** » et « **veine cave inférieure** » ont été utilisés par comparaison avec l'anatomie humaine. En réalité, chez les animaux, les termes officiels pour désigner les veines systémiques pénétrant dans le cœur sont « **les veines caves crâniale et caudale** » ; il s'agit ici d'un abus de langage (Sizarov et al. 2014).

Par rapport à la technique chirurgicale en elle-même, cette dernière a été modifiée au fur et à mesure du déroulement des expériences afin d'être la plus adaptée possible. La voie d'abord était initialement située au niveau du 4^{ème} espace intercostal lors des deux premières expériences. Cependant, la mauvaise exposition des vaisseaux a motivé de faire une

incision **un espace intercostal plus bas et plus large**, permettant ainsi un contrôle des deux veines caves.

Initialement, il était prévu de réaliser une chirurgie comme décrite dans l'étude de Metton (Metton et al. 2011) qui consiste à anastomoser de part et d'autre de l'artère pulmonaire droite les deux transections de la VCS. Cependant, lors de la chirurgie sur la brebis n°2, la VCS était trop courte pour atteindre l'APD, c'est pour cela que la technique opératoire a été modifiée par la suite en **ajoutant le tube de Contegra®** à partir de la deuxième expérience.

La mise en place de la membrane de Gore-Tex® a également fait l'objet de révisions au cours des différentes expériences. Par exemple, en ce qui concerne la brebis n°7, la membrane était placée trop à l'horizontale ; de cette façon, il devenait compliqué de perforer cette membrane lors de l'étape de totalisation car le cathéter était alors situé dans le même axe qu'elle et non perpendiculairement. Lors de l'expérience sur la brebis n°9, il a ainsi été laissé plus d'espace entre la membrane et l'OD et plus d'espace entre la membrane et l'abouchement du tube pour faciliter l'étape de totalisation.

Une autre modification de la technique opératoire au cours de l'expérience a été **le rajout de marqueurs radio-opaques autour de la VCS et la VCI à partir de la brebis n°3** afin de faciliter la deuxième étape de totalisation. En effet, la mise en place du stent au bon endroit reste une opération délicate ; par exemple chez la brebis n°9, le stent a été déposé 3 mm trop crânial ce qui a rendu la totalisation incomplète par présence de fuites de la VCI vers l'OD. Si ce rajout de marqueurs radio-opaques a permis une meilleure visualisation de la « landing zone » pour les brebis n°3, 4, 5 et 6, en revanche, il s'est révélé infructueux sur les deux dernières expériences. En effet, lors de la 8^{ème} expérience, la brebis est décédée avant qu'une étape de totalisation ne soit réalisable et lors de la 9^{ème} expérience, le matériel utilisé (lacet au sulfate de baryum trouvé sur les compresses radiodéetectables de gaze hydrophile de coton) s'est révélé ne pas être radio-opaques lors de l'angiogramme. La réalisation de tels marquages pour faciliter l'étape de totalisation avait déjà été mentionnée dans l'expérience de Metton et al avec des anneaux en métal qui venaient entourer la VCI (Metton et al. 2011). Il convient toutefois de se poser la question d'utiliser un tel matériel sur un modèle chronique ; en effet, il faut prendre en compte l'inflammation qu'un matériel étranger peut provoquer.

Malgré ces améliorations techniques, cette opération reste délicate ; de nombreux problèmes ont été rencontrés notamment **l'extériorisation de l'APD** et **l'identification des**

différents vaisseaux. De plus, la manipulation du stent reste également compliquée et notamment son positionnement ; dans l'étude de Metton et al, ce n'est qu'au bout de la troisième expérience que cette manipulation a pu se faire correctement sans que le stent ne soit déformé par son mauvais positionnement (Metton et al. 2011). De plus, lors du mauvais positionnement du stent, la totalisation n'est pas complète engendrant la présence de fuites para-stent (1 sur 16 dans l'étude de Metton).

En ce qui concerne le matériel utilisé, l'une des limites inévitables des greffons vasculaires synthétiques est **leur incapacité à « grandir » avec le patient** (Kutty et al. 2020). Il est donc nécessaire de mettre en place un matériel capable de supporter le débit cardiaque d'un adulte et ce dès le plus jeune âge. Une autre limite est **la thrombogénicité accrue de l'interface du matériau avec le sang circulant** (Kutty et al. 2020). Cependant, comme évoqué précédemment, il est difficile d'évaluer cette thrombogénicité sur les modèles animaux et de transposer à l'être humain du fait des différences notable des systèmes hémostatiques. Pour pallier ce problème, l'utilisation de greffons issus du génie tissulaire ainsi que d'anticoagulant en post-opératoire a le potentiel d'atténuer cet obstacle important. De plus, des études informatiques sur l'écoulement de circuits cavopulmonaires idéaux ont révélé que la taille optimale du conduit pour les patients âgés de 3 à 6 ans est de **16 à 18 mm de diamètre pour limiter les risques de thromboses** (Kutty et al. 2020). Dans l'expérience, il a été utilisé ces tailles de tubes de Contegra® (14 ou 16 mm) permettant ainsi de rester le plus fidèle possible à ce qu'il se passe réellement chez l'homme.

Pour améliorer la technique opératoire, **il peut être utilisée une approche endovasculaire sans opération chirurgicale**, décrite dans la littérature sur modèle animal avec des chiens Beagle (Chigogidze et al. 2006) ainsi que chez des porcelets (Schmitt et al. 2012). Avec la technique décrite dans l'étude, il a pu être créée une connexion entre la VCS et l'APD par une approche endovasculaire, évitant ainsi une procédure chirurgicale ; la pose d'une endoprothèse entre la VCS et la VCI, peut alors être facilement mise en œuvre ensuite. Cette technique consiste à « rapprocher deux structures vasculaires à l'aide d'aimants, à effectuer une ponction de la lumière d'un vaisseau à celle de l'autre, et à insérer une prothèse entre les deux » (Chigogidze et al. 2006). De ce fait, il n'y a **pas de problème de mauvais positionnement pour l'endoprothèse entre la VCS et la VCI** comme il a pu être rencontré au cours de nos expériences ; en effet, lors de l'expérience sur la brebis n°7, le stent n'était pas bien fixé et est « tombé » dans l'oreillette droite, empêchant ainsi la dérivation cavo-pulmonaire totale.

Cependant, cette technique n'est pas encore utilisable aisément car certains dispositifs, tels que les systèmes cathéter/aimant et les aiguilles cinématiques, ne sont pas complètement développés et nécessitent quelques perfectionnements (Chigogidze et al. 2006).

c) Intérêt du modèle présenté

Malgré la difficulté de cette technique chirurgicale, **les résultats sont plutôt bons dans la littérature** : un succès de 100% dans l'étude de Metton et al (n=16) et dans l'étude de Van Puyvelde et al (n=15), 85% dans l'étude de Wang et al (n=13). En revanche, à plus long terme, la survie à 7 jours est de 23% dans l'étude de Wu et al, 33% à 21 jours dans l'étude de Van Puyvelde et al.

Les changements hémodynamiques observés après l'achèvement de la totalisation ont été conformes aux études précédentes qui montraient notamment **une augmentation significative de la pression veineuse centrale** et **une diminution significative de la pression artérielle moyenne** après l'achèvement du Fontan. Par exemple, dans l'étude de Van Puyvelde utilisant également des modèles ovins, il a été démontré que la PVC augmentait significativement de 4 à 16 mmHg entre le début de l'opération et la DCPT. La DCPT a également induit une diminution de la PAM de 68 à 52 mmHg (Van Puyvelde et al. 2019). Aucune différence n'a été observée dans la fréquence cardiaque ou la saturation en oxygène. Tous ces résultats sont cohérents avec ceux que nous avons obtenus ; cependant, les données de certains protocoles expérimentaux ont montré une diminution significative de la fréquence cardiaque ce qui n'a pas été le cas dans notre modèle (Van Puyvelde et al. 2019 ; Macé et al. 2000 ; Kanakis et al. 2011).

De tels résultats avaient également été remarqués dans les études **chez des modèles animaux autres que le moutons comme les porcs** dans l'étude de Wei et Kanakis (Wei et al. 2015 ; Kanakis et al. 2011) ou encore les chiens dans l'étude de Szabo (Szabó et al. 2003). Chez Wei, en ce qui concerne les paramètres hémodynamiques, chez l'animal témoin, la circulation s'est rapidement arrêtée au bout de 30 minutes, avec la mise en évidence d'une PVC élevée (plus de 30 mm Hg) et d'une diminution des pressions sanguines systémiques (inférieures à 30 mm Hg). En revanche, pour les animaux dotés d'un système de pompe mécanique, après 2 heures, l'hémodynamique était similaire à celle notée initialement. Dans l'étude de Szabo, la fréquence

cardiaque était comparable à celle de base après l'opération. Il a également été calculé dans cette étude la RVP qui était significativement plus élevée après l'opération (Szabó et al. 2003).

Dans l'étude de Granegger qui compare toutes les données hémodynamiques issues de 23 études sur modèles animaux porcins, canins et ovins, il a été démontré que chez les animaux présentant une DCPT sans assistance mécanique, **la PVC augmente de 146 % (contre 314% dans notre étude) et la PAM diminue de 23 % (contre 25% dans notre étude avec les données de la PAS)** (Granegger et al. 2019)

Une comparaison avec les données en médecine humaine montre que les résultats sont extrapolables à ce qui se passe chez l'Homme. **Une PVC élevée, un faible débit cardiaque et une légère hypoxie** sont fréquents au début et à la fin de l'opération de Fontan (Ohuchi et al. 2017). De plus, il a également été démontré que les patients adultes avec un « Fontan défaillant » présentant une PVC élevée (à 18 ± 6 mmHg) et un débit cardiaque accru s'en sortaient moins bien que les enfants avec des augmentations moindres de la PVC (14 ± 3 mmHg) et un débit cardiaque normal (d'où l'importance de bien comprendre les variations de ce paramètre sur les modèles animaux). Ces changements hémodynamiques sont caractérisés par Leval et al sous le terme du « **paradoxe de Fontan** ». Ce dernier explique que « dans une circulation biventriculaire normale, les pressions caves moyennes sont inférieures à 10 mm Hg et la pression artérielle moyenne est d'au moins 15 mm Hg pour maintenir la perméabilité du système vasculaire pulmonaire. Le paradoxe de la circulation de Fontan est qu'elle impose **une hypertension dans les veines caves**, en particulier dans la région splanchnique, ainsi qu'**une hypotension artérielle pulmonaire relative** » (Kutty et al. 2020).

Il convient toutefois de rester prudent dans l'analyse des résultats ; **les molécules utilisées pour l'anesthésie** sont connues pour avoir un effet négatif sur l'hémodynamique par diminution de la sensibilité au baroréflexe (Macé et al. 2000), effet dépresseur sur le myocarde (Rodefeld et al. 2004), tout comme l'utilisation de **la ventilation en pression positive** (Riemer et al. 2005). De plus, des molécules - telles que de **l'éphédrine** - ont été utilisées au cours des expériences, notamment lors de l'opération de la brebis n°9 car la PAS chutait trop au cours du clampage de l'APD ; or l'éphédrine possède à la fois des effets vasopresseurs et inotrope positif, ce qui influence les données collectées. Par ailleurs, l'oxygène à 100% est non physiologique et peut induire **une toxicité pulmonaire et myocardique sur une base plus chronique** qui peut fausser les résultats (Rodefeld et al. 2003).

Il est important également d'avoir un regard critique vis-à-vis du traitement des données et tests utilisés pour les analyses statistiques. En effet, **le nombre restreint d'animaux** lors des expériences est une des limites majeures déjà mentionnée dans les précédentes études (Derk et al. 2014). Ainsi, quand le test de Shapiro accepte la normalité c'est parce que nous sommes en présence de très peu de données et donc les tests utilisés manquent de puissance. Par exemple, il est mentionné qu'il n'y a pas de différence significative de la valeur de la PVC entre la DCPD et la DCPT car la p-value est de 1 ie l'hypothèse nulle est acceptée ; cependant, cette hypothèse a été acceptée car le test utilisé manque de puissance au vu du faible nombre de résultats. De plus, les tests non paramétriques tels Wilcoxon sont encore moins puissants que les tests paramétriques comme celui de Student ; quand un test comme Wilcoxon dit qu'il y a une différence entre les deux groupes, il n'est pas possible de savoir si c'est au niveau des variances ou des moyennes.

Une proposition d'amélioration de l'expérience serait de mesurer d'autres paramètres hémodynamiques notamment **le débit cardiaque** à l'instar de ce qui a été fait dans l'étude de Van Puyvelde : il a été démontré que le débit sanguin diminue significativement, diminution estimée à 42% en confrontant les résultats de différentes études (Van Puyvelde et al. 2019 ; Granegger et al. 2019). Il aurait également pu être intéressant de **calculer la RVP** comme cela a pu être fait dans l'étude de Haneda et al. En effet, cette dernière augmente drastiquement après une opération de type Fontan, près 1,9 fois (Haneda et al. 1993). Or les patients présentant une RVP élevée constituent un sous-groupe difficile à prendre en charge ; il peut notamment être nécessaire d'appliquer certains systèmes d'assistance cardiaque mécanique en plus des mesures de fluidothérapie et d'utilisation médicamenteuse habituelle.

Une autre proposition d'amélioration serait **d'évaluer les paramètres hémodynamiques au repos et à l'effort**, notamment tester la tolérance à l'activité physique pour mimer ce qui se passe chez l'être humain. A ce dessein, dans l'étude de Van Puyvelde, un sous-groupe d'animaux a été entraîné pendant 2 semaines à marcher sur un tapis roulant motorisé et a effectué un test d'effort 2 jours avant la procédure et 3 semaines après la récupération de la chirurgie (Van Puyvelde et al. 2019). En effet, il est important de savoir si le patient peut supporter un effort physique ou non avec son opération car l'entraînement physique chez ces personnes a des effets positifs sur la capacité d'exercice, la fonction cardiaque et la qualité de vie et par conséquent, doit être encouragé (Scheffers et al. 2020).

Enfin, il pourrait être intéressant d'effectuer **des gaz du sang** en post-opératoire : il a notamment été prouvé qu'après une opération de Fontan, les animaux souffraient du « syndrome de bas débit » et pouvaient développer une acidose lactique sévère, entraînant une mortalité élevée au cours des premières heures post-opératoire (Van Puyvelde et al. 2019).

Même si le modèle semi-chronique n'a pas été concluant et est décédé moins d'un mois après l'opération, il est à noter que **c'est la première fois qu'un modèle survit plus de 21 jours** en plus du modèle de Van Puyvelde (Van Puyvelde et al. 2019). Un autre modèle semi-chronique va être lancé au cours de l'année 2021, les prochaines expériences permettront de voir la faisabilité d'une telle opération sur le long terme.

d) Intérêt d'un vétérinaire sur l'expérience

L'intérêt d'un vétérinaire sur des expériences de cette envergure est multiple : d'une part, il est **le garant des connaissances de la physiologie et de l'anatomie normales de l'animal**. En effet, au cours de l'opération, les chirurgiens ont parfois été confrontés aux différences anatomiques et physiologiques retrouvées chez les animaux, ce qui a compliqué leurs manipulations. Ainsi, un vétérinaire permet d'appréhender la partie chirurgicale au mieux (par exemple pour l'abord au niveau du 5^{ème} espace intercostal et non du 4^{ème}). Lors des expériences, sur les neuf brebis opérées, sept avaient une crosse aortique que les chirurgiens ont qualifiées de « droite ». En réalité, les variations anatomiques par rapport à l'être humain ont rendu plus difficile la chirurgie par manque de repères. Il a notamment été très difficile d'identifier les différents vaisseaux et notamment l'APD c'est pourquoi, il a été réalisé un test de clampage avant chaque ligature de vaisseaux.

Aucune autopsie n'a été pratiquée sur la brebis décédée du modèle semi-chronique. Un vétérinaire aurait pu réaliser une autopsie et ainsi découvrir si le modèle chirurgical était en cause dans le décès de la brebis. En se basant sur les études similaires dans la littérature comme par exemple celle de Van Puyvelde et al, il est mentionné que trois animaux ont récupéré très lentement après l'opération et sont morts subitement dans les 3 semaines suivant l'opération, quatre autres ont souffert d'une défaillance progressive de la physiologie de Fontan avec **des épanchements pleuraux réfractaires au traitement**. Dans l'étude de Wu et al, menée sur des

chiens, les animaux ont péri en moins d'une semaine à cause **d'insuffisance cardiaque aiguë ou d'arythmie ventriculaire sévère.**

Le vétérinaire est également **le garant du bien-être animal.** A ce titre, des points limites ont été identifiés durant les périodes d'hébergement et mentionnés dans la saisine qui sont les suivants : perte d'appétit, anorexie, altération du comportement, apathie, abattement, position anormale ou prostration, locomotion ou déplacements anormaux, difficulté respiratoire, auscultation et/ou examen cardiaque anormaux, décubitus prolongé ou isolement. Si l'un des points est atteint, un examen vétérinaire approfondi est réalisé pour définir la conduite à tenir (prescription d'un traitement médical, examens complémentaires, ...). Toujours par rapport au bien-être animal, une amélioration du protocole aurait pu être apportée, l'analgésie étant uniquement instaurée au moment de la prémédication à l'aide de buprénorphine et de la kétamine. Il a été démontré que la kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA, a des effets analgésiques puissants à des doses subanesthésiques et est sous-utilisée comme analgésique chez le mouton (Stillman, Whittaker 2019). Cependant, il aurait pu être intéressant d'utiliser également **un morphinique de palier 3** comme le Fentanyl de durée d'action moins longue et pouvoir mieux ajuster l'analgésie per-opératoire. Dans l'étude de Van Puyvelde et al, il a notamment été rajouté en post-opératoire du meloxicam pour la gestion de l'inflammation et de la douleur ce qui n'a pas été le cas dans nos expériences (Van Puyvelde et al. 2019). Utiliser des AINS paraît être une solution avantageuse car, en plus des effets anti-inflammatoires et analgésiques, ils inhibent également l'agrégation plaquettaire et donc limitent les risques de thromboses (Stillman, Whittaker 2019).

Conclusion

Malgré les progrès de la médecine au cours des dernières années, le ventricule unique demeure **une pathologie difficile à prendre en charge** avec des complications post-opératoires importantes telles que des épanchements pleuraux et péricardiques, des entéropathies exsudatives ou encore des troubles du rythme. Le développement des modèles animaux a permis de **mieux appréhender les mécanismes sous-jacents à cette pathologie** et **affiner la technique opératoire** (notamment par l'ajout de pompe mécanique ou par limitation des gestes chirurgicaux grâce à des cathéters). Toutefois, la réalisation de tels modèles sur du long terme demeure complexe, tant du point de vue chirurgical que sur la récupération post-opératoire.

La validation du modèle présenté permet de poser des bases solides pour **la création d'un modèle chronique avec une technique hybride, chirurgicale et interventionnelle**. Il permettra d'étudier les effets secondaires sur le long-terme ce qui n'a été que rarement mentionné dans la littérature. L'analyse de modèles chroniques et de leur viabilité offrira de nouvelles perspectives pour l'étude de l'évolution de la cinétique des défaillances d'organes et la réalisation d'essais thérapeutiques pour les traiter.

Cette étude, à la fois bibliographique et expérimentale, permet de mieux comprendre la physiopathologie du ventricule unique et ses conséquences fonctionnelles. Elle met en exergue **l'importance capitale des modèles animaux pour comprendre les pathologies cardiaques** et contribue à **l'essor de la chirurgie cardiaque pédiatrique**.

Références

ABDUCH, M. C. D., TONINI, P. L. J., OLIVEIRA DOMINGOS BARBUSCI, L., OLIVEIRA, S. M., FREITAS, R. R. et AIELLO, V. D., 2003. Double-outlet right ventricle associated with discordant atrioventricular connection and dextrocardia in a cat. In : *Journal of Small Animal Practice*. août 2003. Vol. 44, n° 8, pp. 374-377. DOI 10.1111/j.1748-5827.2003.tb00172.x.

BAFFA, Jeanne Marie, 2018a. Atrésie tricuspидienne - Pédiatrie. In : *Édition professionnelle du Manuel MSD* [en ligne]. 2018. [Consulté le 10 mars 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/anomalies-cardiovasculaires-cong%C3%A9nitaes/atr%C3%A9sie-tricuspидienne>.

BAFFA, Jeanne Marie, 2018b. Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche - Pédiatrie. In : *Édition professionnelle du Manuel MSD* [en ligne]. 2018. [Consulté le 10 mars 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/anomalies-cardiovasculaires-cong%C3%A9nitaes/syndrome-hypoplasie-du-c%C5%93ur-gauche>.

BAYLY, W. M., REED, S. M., LEATHERS, C. W., BROWN, C. M., TRAUB, J. L., PARADIS, M. R. et PALMER, G. H., 1982. Multiple congenital heart anomalies in five Arabian foals. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 octobre 1982. Vol. 181, n° 7, pp. 684-689.

BENSEMLALI, Myriam, 2018. Ventricules uniques. In : . 4 avril 2018. pp. 72.

BROMBERG, B. I., SCHUESSLER, R. B., GANDHI, S. K., RODEFELD, M. D., BOINEAU, J. P. et HUDDLESTON, C. B., 1998. A canine model of atrial flutter following the intra-atrial lateral tunnel Fontan operation. In : *Journal of Electrocardiology*. 1998. Vol. 30 Suppl, pp. 85-93. DOI 10.1016/s0022-0736(98)80038-1.

BUTTON, C., GROSS, D. R., ALLERT, J. A. et KITZMAN, J. V., 1978. Tricuspid atresia in a foal. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 avril 1978. Vol. 172, n° 7, pp. 825-830.

CAIVANO, Domenico, MARCHESI, Maria Chiara, BONI, Piero, VENANZI, Noemi, ANGELI, Giovanni, PORCIELLO, Francesco et LEPRI, Elvio, 2021. Double-Outlet Right

Ventricle in a Chianina Calf. In : *Animals*. 27 janvier 2021. Vol. 11, n° 2, pp. 318. DOI 10.3390/ani11020318.

CDC, 2017. Congenital Heart Defects - Facts about Tricuspid Atresia | CDC. In : *Centers for Disease Control and Prevention* [en ligne]. 2017. [Consulté le 29 juin 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/tricuspid-atresia.html>.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019. Congenital Heart Defects - dextro-Transposition of the Great Arteries. In : *Centers for Disease Control and Prevention* [en ligne]. 22 novembre 2019. [Consulté le 3 mai 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/d-tga.html>.

CHIGOGIDZE, Nikolay A., BILBAO, José I., AVALIANI, Michael V., CHERKASOV, Valery A., VIVAS, Isabel et KOLESNIK, Dmitry I., 2006. Intervascular Anastomoses Created by an Endovascular Approach: Technical Aspects and Initial Results in an Animal Study. In : *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. mars 2006. Vol. 17, n° 3, pp. 521-531. DOI 10.1097/01.RVI.0000200061.90658.08.

CHIN, Alvin J. et WATROUS, Raymond L., 2015. Model-Based Comparison of the Normal and Fontan Circulatory Systems—Part II: Major Differences in Performance Characteristics. In : *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. juillet 2015. Vol. 6, n° 3, pp. 360-373. DOI 10.1177/2150135115581386.

CLEVELAND CLINIC, 2020. Double Inlet Left Ventricle: Surgery, Treatment & Prognosis. In : *Cleveland Clinic* [en ligne]. 2020. [Consulté le 13 mars 2021]. Disponible à l'adresse : <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/14786-double-inlet-left-ventricle>.

CORNO, Antonio F., VERGARA, Christian, SUBRAMANIAN, Chellappan, JOHNSON, Robert A., PASSERINI, Tiziano, VENEZIANI, Alessandro, FORMAGGIA, Luca, ALPHONSO, Nelson, QUARTERONI, Alfio et JARVIS, Jonathan C., 2010. Assisted Fontan procedure: animal and in vitro models and computational fluid dynamics study☆☆☆. In : *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 1 mai 2010. Vol. 10, n° 5, pp. 679-684. DOI 10.1510/icvts.2009.223024.

CÔTÉ, Etienne, MACDONALD, Kristin, MONTGOMERY MEURS, Kathryn et SLEEPER, Meg M, 2012. *Feline Cardiology*. S.l. : s.n. Wiley-Blackwell.

DE LANGE, Charlotte, 2020. Imaging of complications following Fontan circulation in children — diagnosis and surveillance. In : *Pediatric Radiology*. septembre 2020. Vol. 50, n° 10, pp. 1333-1348. DOI 10.1007/s00247-020-04682-5.

DERK, Gwendolyn, LAKS, Hillel, BINIWALE, Reshma, PATEL, Sanjeet, DE LACRUZ, Kim, MAZOR, Einat, WILLIAMS, Ryan, VALDOVINOS, John, LEVI, Daniel S., REARDON, Leigh et ABOULHOSN, Jamil, 2014. Novel techniques of mechanical circulatory support for the right heart and Fontan circulation. In : *International Journal of Cardiology*. octobre 2014. Vol. 176, n° 3, pp. 828-832. DOI 10.1016/j.ijcard.2014.08.012.

DI FILIPPO, S., 2010. Ventricule unique. In : *EMC - Cardiologie*. janvier 2010. Vol. 5, n° 2, pp. 1-11. DOI 10.1016/S1166-4568(10)39429-0.

DI FILIPPO, S., 2010. Ventricule unique. In : *EM-Consulte* [en ligne]. 2010. [Consulté le 11 mars 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.em-consulte.com/article/238524/ventricule-unique>.

DOUGLAS, William I, GOLDBERG, Caren S, MOSCA, Ralph S, LAW, Ian H et BOVE, Edward L, 1999. Hemi-Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome: outcome and suitability for Fontan. In : *The Annals of Thoracic Surgery*. octobre 1999. Vol. 68, n° 4, pp. 1361-1367. DOI 10.1016/S0003-4975(99)00915-7.

FONTAN, F. et BAUDET, E., 1971. Surgical repair of tricuspid atresia. In : *Thorax*. 1 mai 1971. Vol. 26, n° 3, pp. 240-248. DOI 10.1136/thx.26.3.240.

FOX, Philip, SISSON, David et MOÏSE, N. Sydney, 1999. *Textbook of canine and feline cardiology - Principles and clinical practice*. Second. S.l. : s.n. W.B. SAUNDERS COMPANY.

FREDENBURG, Tyler B., JOHNSON, Tiffanie R. et COHEN, Mervyn D., 2011. The Fontan Procedure: Anatomy, Complications, and Manifestations of Failure. In : *RadioGraphics*. mars 2011. Vol. 31, n° 2, pp. 453-463. DOI 10.1148/rg.312105027.

FRESCURA, Carla et THIENE, Gaetano, 2014. The New Concept of Univentricular Heart. In : *Frontiers in Pediatrics* [en ligne]. 7 juillet 2014. Vol. 2. [Consulté le 11 mars 2021]. DOI 10.3389/fped.2014.00062. Disponible à l'adresse : <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2014.00062/abstract>.

GANDHI, S. K., BROMBERG, B. I., RODEFELD, M. D., SCHUESSLER, R. B., BOINEAU, J. P., COX, J. L. et HUDDLESTON, C. B., 1996. Lateral tunnel suture line variation reduces atrial flutter after the modified Fontan operation. In : *The Annals of Thoracic Surgery*. mai 1996. Vol. 61, n° 5, pp. 1299-1309. DOI 10.1016/0003-4975(96)00123-3.

GANDHI, Sanjiv K, BROMBERG, Burt I, RODEFELD, Mark D, SCHUESSLER, Richard B, BOINEAU, John P, COX, James L et HUDDLESTON, Charles B, 1997. Spontaneous Atrial Flutter in a Chronic Canine Model of the Modified Fontan Operation. In : *Journal of the American College of Cardiology*. octobre 1997. Vol. 30, n° 4, pp. 1095-1103. DOI 10.1016/S0735-1097(97)00263-5.

GANDOLFO, Fabrizio, BRANCACCIO, Gianluca, DONATIELLO, Salvatore, FILIPPELLI, Sergio, PERRI, Gianluigi, IANNACE, Enrico, D'AMARIO, Domenico, TESTA, Giuseppina, D'AVENIO, Giuseppe, GRIGIONI, Mauro et AMODEO, Antonio, 2016. Mechanically Assisted Total Cavopulmonary Connection With an Axial Flow Pump: Computational and In Vivo Study: Mechanically Assisted Total Cavopulmonary Connection. In : *Artificial Organs*. janvier 2016. Vol. 40, n° 1, pp. 43-49. DOI 10.1111/aor.12641.

GATZOULIS, Michael A., WEBB, Gary D. et DAUBENEY, Piers E. F., 2010. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease E-Book*. S.l. : Elsevier Health Sciences. ISBN 978-1-4557-1001-0.

GEWILLIG, Marc, 2005. THE FONTAN CIRCULATION. In : *Heart*. juin 2005. Vol. 91, n° 6, pp. 839-846. DOI 10.1136/hrt.2004.051789.

GHANAYEM, N. S., BERGER, S. et TWEDDELL, J. S., 2007. Medical Management of the Failing Fontan. In : *Pediatric Cardiology*. 16 novembre 2007. Vol. 28, n° 6, pp. 465-471. DOI 10.1007/s00246-007-9007-0.

GOODWIN, John-Karl et TILLEY, Larry Patrick, 2001. *Manual of canine and feline cardiology*. Third. S.l. : s.n. W.B. SAUNDERS COMPANY.

GRANEGGER, Marcus, VALENCIA, Anna, QUANDT, Daniel, DAVE, Hitendu, KRETSCHMAR, Oliver, HÜBLER, Michael et SCHWEIGER, Martin, 2019. Approaches to Establish Extracardiac Total Cavopulmonary Connections in Animal Models—A Review. In : *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. janvier 2019. Vol. 10, n° 1, pp. 81-89. DOI 10.1177/2150135118802788.

GUMBRELL, R.C., 1970. Atresia of the tricuspid valve in a foal. In : *New Zealand Veterinary Journal*. novembre 1970. Vol. 18, n° 11, pp. 253-256. DOI 10.1080/00480169.1970.33916.

HADLOW, W. J. et WARD, J. K., 1980. Atresia of the Right Atrioventricular Orifice in an Arabian Foal. In : *Veterinary Pathology*. septembre 1980. Vol. 17, n° 5, pp. 622-626. DOI 10.1177/030098588001700511.

HAGIO, Mitsuyoshi, MURAKAMI, Takyuki et OTSUKA, Hiromitsu, 1989. Double-inlet univentricular heart of left ventricular type in a calf: detection by two-dimensional and Doppler echocardiography. In : *The Japanese Journal Of Veterinary Science*. juin 1989. Vol. 51, n° 5, pp. 1049-1053.

HALLER, J. A., ADKINS, J. C., WORTHINGTON, M. et RAUENHORST, J., 1966. Experimental studies on permanent bypass of the right heart. In : *Surgery*. juin 1966. Vol. 59, n° 6, pp. 1128-1132.

HANEDA, K., KONNAI, T., SATO, N., NICOLOFF, N. N. et MOHRI, H., 1993. Acute hemodynamic changes after Fontan operation: an experimental study. In : *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. février 1993. Vol. 169, n° 2, pp. 113-119. DOI 10.1620/tjem.169.113.

HONJO, Osami, MERKLINGER, Sandra L., POE, John B., GUERGUERIAN, Anne-Marie, ALGHAMDI, Abdullah A., TAKATANI, Setsuo et VAN ARSDELL, Glen S., 2009. Mechanical cavopulmonary assist maintains pulmonary and cerebral blood flow in a piglet model of a bidirectional cavopulmonary shunt with high pulmonary vascular resistance. In : *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. février 2009. Vol. 137, n° 2, pp. 355-361. DOI 10.1016/j.jtcvs.2008.09.036.

HOUYEL, L., 2009. Embryologie du cœur normal. In : *EMC - Cardiologie*. janvier 2009. Vol. 4, n° 2, pp. 1-26. DOI 10.1016/S1166-4568(09)47030-X.

HOUYEL, Lucile, 2014. Hebee - L'expert du coeur foetal. In : *HeBee* [en ligne]. 2014. [Consulté le 10 mars 2021]. Disponible à l'adresse : <https://hebee.fr/fr/embryologie-avec-le-dr-lucile-houyel.php>.

HOUYEL, Lucile, 2020. Embryologie du cœur normal et des cardiopathies congénitales. In : . avril 2020. pp. 127.

KACHANER, Jean, 1994. Hypoplasie du coeur gauche. In : *EM-Consulte* [en ligne]. 1994. [Consulté le 29 juin 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.em-consulte.com/article/3614/hypoplasie-du-coeur-gauche>.

KANAKIS, Meletios A., KATSIMPOULAS, Michalis, KAVANTZAS, Nikolaos, KOSTOMITSOPOULOS, Nikolaos, DIMITRIOU, Constantinos, LIOULIAS, Achilleas, KOSTAKIS, Alkiviadis et MITROPOULOS, Fotios, 2012. Acute histological changes of the lung after experimental Fontan circulation in a swine model. In : *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. septembre 2012. Vol. 18, n° 9, pp. BR362-365. DOI 10.12659/msm.883346.

KANAKIS, Meletios A., MITROPOULOS, Fotios A., KATSIMPOULAS, Michalis, DIMITRIOU, Constantinos, PEROULIS, Michalis, KOSTOMITSOPOULOS, Nikolaos, LIOULIAS, Achilleas et KOSTAKIS, Alkiviadis, 2011. Experimentally modified Fontan circulation in an adolescent pig model without the use of cardiopulmonary bypass. In : *Medical Science Monitor*. 2011. Vol. 17, n° 1, pp. BR10-BR15. DOI 10.12659/MSM.881319.

KAULITZ, R, 2005. Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts. In : *Archives of Disease in Childhood*. 1 juillet 2005. Vol. 90, n° 7, pp. 757-762. DOI 10.1136/adc.2003.034090.

KHAIRY, Paul, POIRIER, Nancy et MERCIER, Lise-Andrée, 2007. Univentricular Heart. In : *Circulation*. 13 février 2007. Vol. 115, n° 6, pp. 800-812. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592378.

KHANNA, Geetika, BHALLA, Sanjeev, KRISHNAMURTHY, Rajesh et CANTER, Charles, 2012. Extracardiac complications of the Fontan circuit. In : *Pediatric Radiology*. février 2012. Vol. 42, n° 2, pp. 233-241. DOI 10.1007/s00247-011-2225-x.

KLAUTZ, Robert J.M., VAN RIJK-ZWIKKER, Gerda L., STEENDIJK, Paul, WILDE, Jim, TEITEL, David F. et BAAN, Jan, 1997. Acute elevation of coronary venous pressure does not affect left ventricular contractility in the normal and stressed swine heart: Implications for the Fontan operation. In : *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. octobre 1997. Vol. 114, n° 4, pp. 560-567. DOI 10.1016/S0022-5223(97)70045-X.

KLIMA, U., PETERS, T., PEUSTER, M., HAUSDORF, G. et HAVERICH, A., 2000. A novel technique for establishing total cavopulmonary connection: from surgical preconditioning to

interventional completion. In : *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. novembre 2000. Vol. 120, n° 5, pp. 1007-1009. DOI 10.1067/mtc.2000.107824.

KOCYILDIRIM, Ergin, DUR, Onur, SORAN, Ozlem, TUZUN, Egemen, MILLER, Matthew W. et HOUSLER, Gregory J., 2012. Pulsatile venous waveform quality in Fontan circulation-clinical implications, venous assists options and the future. In : *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology* [en ligne]. 1 mai 2012. [Consulté le 22 août 2020]. DOI 10.5152/akd.2012.126. Disponible à l'adresse : https://www.journalagent.com/anatoljcardiol/pdfs/AnatolJCardiol_12_5_420_426.pdf.

KOHNKEN, Rebecca, SCHOBER, Karsten, GODMAN, Jennifer, GARDNER, Alison, JENKINS, Tiffany, SCHROEDER, Eric, BAKER, Peter et DUNBAR, Laura, 2018. Double outlet right ventricle with subpulmonary ventricular septal defect (Taussig-Bing anomaly) and other complex congenital cardiac malformations in an American Quarter Horse foal. In : *Journal of Veterinary Cardiology*. février 2018. Vol. 20, n° 1, pp. 64-72. DOI 10.1016/j.jvc.2017.10.005.

KOUISMI, H, ZAHRAOUI, R, BOURKADI, J. E. et IRAQI, G, 2013. La bronchite plastique : a propos d'une observation. In : *JOURNAL OF FUNCTIONAL VENTILATION AND PULMONOLOGY*. 2013. Vol. 4, n° 11.

KRÜGER, M.U., WÜNSCHMANN, A., WARD, C. et STAUTHAMMER, C.D., 2016. Pulmonary atresia with intact ventricular septum and hypoplastic right ventricle in an Arabian foal. In : *Journal of Veterinary Cardiology*. septembre 2016. Vol. 18, n° 3, pp. 284-289. DOI 10.1016/j.jvc.2016.04.002.

KUTTY, Shelby, JACOBS, Marshall L., THOMPSON, W. Reid et DANFORD, David A., 2020. Fontan Circulation of the Next Generation: Why It's Necessary, What it Might Look Like. In : *Journal of the American Heart Association* [en ligne]. 7 janvier 2020. Vol. 9, n° 1. [Consulté le 5 mai 2021]. DOI 10.1161/JAHA.119.013691. Disponible à l'adresse : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.013691>.

LACOUR-GAYET, François G., LANNING, Craig J., STOICA, Serban, WANG, Rui, RECH, Bryan A., GOLDBERG, Steven et SHANDAS, Robin, 2009. An Artificial Right Ventricle for Failing Fontan: In Vitro and Computational Study. In : *The Annals of Thoracic Surgery*. juillet 2009. Vol. 88, n° 1, pp. 170-176. DOI 10.1016/j.athoracsur.2009.03.091.

LANGMAN, Jan et SADLER, T-W, 2000. *Embryologie médicale - 6ème édition*. Editions Pradel. S.l. : s.n.

LEE, E., HALINA, W., FISHER, K. R. S., PARTLOW, G. D. et PHYSICK-SHEARD, P., 2002. Single Ventricle, Total Transposition, and Hypoplastic Aorta in a Calf. In : *Veterinary Pathology*. septembre 2002. Vol. 39, n° 5, pp. 602-605. DOI 10.1354/vp.39-5-602.

LEMBERGER, Karin Y., MOHR, Kayla R. et ANDREWS, John J., 2004. Atypical Hypoplastic Left Ventricular Syndrome in a Calf. In : *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. septembre 2004. Vol. 16, n° 5, pp. 423-426. DOI 10.1177/104063870401600509.

LEMLER, Matthew S., SCOTT, William A., LEONARD, Steven R., STROMBERG, Daniel et RAMACIOTTI, Claudio, 2002. Fenestration Improves Clinical Outcome of the Fontan Procedure: A Prospective, Randomized Study. In : *Circulation*. 15 janvier 2002. Vol. 105, n° 2, pp. 207-212. DOI 10.1161/hc0202.102237.

LEVAL, M. R., KILNER, P., GEWILLIG, M. et BULL, C., 1988. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. In : *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. novembre 1988. Vol. 96, n° 5, pp. 682-695.

LEVI, Daniel S., DANON, Saar, GORDON, Brent, VIRDONE, Nicky, VINUELA, Fernando, SHAH, Sanjay, CARMAN, Greg et MOORE, John W., 2009. Creation of Transcatheter Aortopulmonary and Cavopulmonary Shunts Using Magnetic Catheters: Feasibility Study in Swine. In : *Pediatric Cardiology*. mai 2009. Vol. 30, n° 4, pp. 397-403. DOI 10.1007/s00246-009-9422-5.

LEWIS, Jessica H, 1996. *Comparative hemostasis in vertebrates*. S.l. : s.n. Plenum Press.

LINDE-SIPMAN, J. S. et WENSING, C. J. G., 1971. Pulmonary and Aortic Hypoplasia (Pseudotruncus arteriosus) and Persistence of the Common Arterial Trunk (Truncus arteriosus) in the Dog and the Pig. In : *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A*. 1971. Vol. 19, n° 1, pp. 15-22. DOI 10.1111/j.1439-0442.1972.tb00288.x.

LINDE-SIPMAN, Jantine S. van der et INGH, T. S. G. A. M. van den, 1978. Tricuspid atresia in a foal and a lamb. In : *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A*. 1978. Vol. 26, n° 3, pp. 239-242. DOI 10.1111/j.1439-0442.1979.tb00670.x.

LORD, Peter F, LIU, Si-Kwang et CARMICHAEL, J Andrew, 1968. Congenital tricuspid stenosis with right ventricular hypoplasia in a cat. In : *J Am Vet Med Assoc*. 1968. Vol. 153, n° 3, pp. 300-306.

MACDONALD, Alaina, 2019. Hypoplastic right ventricle in a dog. In : *The Canadian Veterinary Journal*. janvier 2019. Vol. 60, n° 1, pp. 89-91.

MACÉ, Loïc, DERVANIAN, Patrice, BOURRIEZ, Armand, MAZMANIAN, Guy M., LAMBERT, Virginie, LOSAY, Jean et NEVEUX, Jean-Yves, 2000. Changes in venous return parameters associated with univentricular Fontan circulations. In : *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1 novembre 2000. Vol. 279, n° 5, pp. H2335-H2343. DOI 10.1152/ajpheart.2000.279.5.H2335.

MATSUDA, H., KAWASHIMA, Y., TAKANO, H., MIYAMOTO, K. et MORI, T., 1981. Experimental evaluation of atrial function in right atrium--pulmonary artery conduit operation for tricuspid atresia. In : *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. mai 1981. Vol. 81, n° 5, pp. 762-767.

MCMANUS, Aine, MOLONEY, Tim, KELLY, Pamela, ROWAN, Conor, SKELLY, Cliona et MCALOON, Catherine I., 2020. An unusual presentation of developmental anomalies of the cardiovascular system including tetralogy of fallot, double outlet right ventricle, patent foramen ovale and persistent right aortic arch in a Friesian calf. In : *BMC Veterinary Research*. décembre 2020. Vol. 16, n° 1, pp. 224. DOI 10.1186/s12917-020-02439-8.

METKUS, Thomas et ZIEVE, David, 2020. Double inlet left ventricle : MedlinePlus Medical Encyclopedia. In : [en ligne]. 2020. [Consulté le 13 mars 2021]. Disponible à l'adresse : <https://medlineplus.gov/ency/article/007327.htm>.

METTON, Olivier, CALVARUSO, Davide, STOS, Bertrand, ALI, Walid Ben et BOUDJEMLINE, Younes, 2011. A new surgical technique for transcatheter Fontan completion☆☆☆. In : *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. janvier 2011. Vol. 39, n° 1, pp. 81-85. DOI 10.1016/j.ejcts.2010.04.023.

MEURS, K. M., MILLER, M. W., HANSON, C. et HONNAS, C., 1997. Tricuspid valve atresia with main pulmonary artery atresia in an Arabian foal. In : *Equine Veterinary Journal*. mars 1997. Vol. 29, n° 2, pp. 160-162. DOI 10.1111/j.2042-3306.1997.tb01661.x.

MOGICATO, Giovanni, 2008. LE CŒUR DES MAMMIFERES DOMESTIQUES. In : *Cours d'angiologie A2*. 2008. pp. 66.

MUSSELMAN, E. E. et LOGUIDICE, R. J., 1984. Hypoplastic left ventricular syndrome in a foal. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 septembre 1984. Vol. 185, n° 5, pp. 542-543.

MYERS, Cynthia D., BALLMAN, Kimberly, RIEGLE, Lindsay E., MATTIX, Kelly D., LITWAK, Kenneth et RODEFELD, Mark D., 2010. Mechanisms of systemic adaptation to univentricular Fontan conversion. In : *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. octobre 2010. Vol. 140, n° 4, pp. 850- 856.e6. DOI 10.1016/j.jtcvs.2010.04.015.

MYERS, Cynthia D., BOYD, Jack H., PRESSON, Robert G., VIJAY, Palaniswamy, COATS, Aaron C., BROWN, John W. et RODEFELD, Mark D., 2006. Neonatal Cavopulmonary Assist: Pulsatile Versus Steady-Flow Pulmonary Perfusion. In : *The Annals of Thoracic Surgery*. janvier 2006. Vol. 81, n° 1, pp. 257-263. DOI 10.1016/j.athoracsur.2005.07.003.

NEWHARD, D.K., JUNG, S.W., WINTER, R.L., KUCA, T., BAYNE, J. et PASSLER, T., 2017. Double-outlet right ventricle with an intact interventricular septum and concurrent hypoplastic left ventricle in a calf. In : *Journal of Veterinary Cardiology*. avril 2017. Vol. 19, n° 2, pp. 205-210. DOI 10.1016/j.jvc.2016.11.002.

NIE, C. J. van (Vrije Univ, 1979. A rare cardiac anomaly in a calf, cor triloculare biatriatum with a bulbar (rudimentary) cavity. In : *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift (Belgium)* [en ligne]. 1979. [Consulté le 27 avril 2021]. Disponible à l'adresse : <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=XE7911204>.

NONNOTTE, Anne-Claire, 2018. Chien et chat : malformations cardiovasculaires congénitales. In : *Elsevier Connect* [en ligne]. 28 juin 2018. [Consulté le 28 avril 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/paramedicaux-pro/chien-et-chat-malformations-cardiovasculaires-congenitales>.

OBLER, D, JURASZEK, A L, SMOOT, L B et NATOWICZ, M R, 2008. Double outlet right ventricle: aetiologies and associations. In : *Journal of Medical Genetics*. 2 mai 2008. Vol. 45, n° 8, pp. 481-497. DOI 10.1136/jmg.2008.057984.

OHUCHI, Hideo, MIYAZAKI, Aya, NEGISHI, Jun, HAYAMA, Yosuke, NAKAI, Michikazu, NISHIMURA, Kunihiro, ICHIKAWA, Hajime, SHIRAISHI, Isao et YAMADA, Osamu, 2017. Hemodynamic determinants of mortality after Fontan operation. In : *American Heart Journal*. juillet 2017. Vol. 189, pp. 9-18. DOI 10.1016/j.ahj.2017.03.020.

PATNANA, Syamasundar Rao, 2017. Pediatric Tricuspid Atresia: Background, Pathophysiology, Etiology. In : [en ligne]. 2017. [Consulté le 25 juin 2021]. Disponible à l'adresse : <https://emedicine.medscape.com/article/900832-overview>.

PATTERSON, D. F., 1968. CONGENITAL HEART DISEASE IN THE DOG*. In : *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1968. Vol. 127, n° 1, pp. 541-569. DOI 10.1111/j.1749-6632.1965.tb49423.x.

PEER, Syed M., DEATRICK, Kristopher B., JOHNSON, Thomas J., HAFT, Jonathan W., PAGANI, Francis D., OHYE, Richard G., BOVE, Edward L., ROJAS-PEÑA, Alvaro et SI, Ming-Sing, 2018. Mechanical Circulatory Support for the Failing Fontan: Conversion to Assisted Single Ventricle Circulation—Preliminary Observations. In : *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. janvier 2018. Vol. 9, n° 1, pp. 31-37. DOI 10.1177/2150135117733968.

PHYSICK-SHEARD, P. W., MAXIE, M. G., PALMER, N. C. et GAUL, C., 1985. Atrial septal defect of the persistent ostium primum type with hypoplastic right ventricle in a Welsh pony foal. In : *Canadian Journal of Comparative Medicine: Revue Canadienne De Medecine Comparee*. octobre 1985. Vol. 49, n° 4, pp. 429-433.

PORFIRYEV, Andrey, MARKOV, Aleksandr, GALYASTOV, Andrey, DENISOV, Maxim, BURDUKOVA, Olga, GERASIMENKO, Alexander Yu. et TELYSHEV, Dmitry, 2020. Fontan Hemodynamics Investigation via Modeling and Experimental Characterization of Idealized Pediatric Total Cavopulmonary Connection. In : *Applied Sciences*. 2 octobre 2020. Vol. 10, n° 19, pp. 6910. DOI 10.3390/app10196910.

PROSEK, Robert, OYAMA, Mark A., CHURCH, Whitney M., NAGY, Dusty W. et SISSON, D. David, 2005. Double-outlet right ventricle in an Angus calf. In : *Journal of Veterinary*

Internal Medicine. avril 2005. Vol. 19, n° 2, pp. 262-267. DOI 10.1892/0891-6640(2005)19<262:drviaa>2.0.co;2.

PUNDI, Kavitha N., JOHNSON, Jonathan N., DEARANI, Joseph A., PUNDI, Krishna N., LI, Zhuo, HINCK, Cynthia A., DAHL, Sonja H., CANNON, Bryan C., O'LEARY, Patrick W., DRISCOLL, David J. et CETTA, Frank, 2015. 40-Year Follow-Up After the Fontan Operation. In : *Journal of the American College of Cardiology*. octobre 2015. Vol. 66, n° 15, pp. 1700-1710. DOI 10.1016/j.jacc.2015.07.065.

RANDSBAEK, Flemming, RIORDAN, Christopher J., STOREY, John H., MONTGOMERY, William D., SANTAMORE, William P. et AUSTIN, Ewe H., 1996. Animal Model of the Univentricular Heart and Single Ventricular Physiology. In : *Journal of Investigative Surgery*. janvier 1996. Vol. 9, n° 5, pp. 375-384. DOI 10.3109/08941939609021279.

RAO, G. H., ERICSON, D. G., WEISS, D. J., PARKS, P. G. et WHITE, J. G., 1992. Influence of aspirin and carbacyclin on bovine platelet function. In : *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. décembre 1992. Vol. 38, n° 4, pp. 830-834.

REEF, V. B., MANN, P. C. et ORSINI, P. G., 1987. Echocardiographic detection of tricuspid atresia in two foals. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 juillet 1987. Vol. 191, n° 2, pp. 225-228.

RIEMER, R. Kirk, AMIR, Gabriel, REICHENBACH, Steven H. et REINHARTZ, Olaf, 2005. Mechanical support of total cavopulmonary connection with an axial flow pump. In : *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. août 2005. Vol. 130, n° 2, pp. 351-354. DOI 10.1016/j.jtcvs.2004.12.037.

ROBERTSON, Sheilah A., EYSTER, George, PERRY, Ruby et PATTERSON, V., 1999. Surgical Palliation of Severe Tricuspid Valve Stenosis in a Dog by Use of Fontan's Procedure. In : *Veterinary Surgery*. septembre 1999. Vol. 28, n° 5, pp. 368-374. DOI 10.1111/j.1532-950X.1999.00368.x.

RODEFELD, M. D., BROMBERG, B. I., SCHUESSLER, R. B., BOINEAU, J. P., COX, J. L. et HUDDLESTON, C. B., 1996. Atrial flutter after lateral tunnel construction in the modified Fontan operation: a canine model. In : *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. mars 1996. Vol. 111, n° 3, pp. 514-526. DOI 10.1016/s0022-5223(96)70303-3.

RODEFELD, Mark D, BOYD, Jack H, MYERS, Cynthia D, LALONE, Brian J, BEZRUCZKO, Alex J, POTTER, Andrew W et BROWN, John W, 2003. Cavopulmonary assist: circulatory support for the univentricular fontan circulation. In : *The Annals of Thoracic Surgery*. décembre 2003. Vol. 76, n° 6, pp. 1911-1916. DOI 10.1016/S0003-4975(03)01014-2.

RODEFELD, Mark D, BOYD, Jack H, MYERS, Cynthia D, PRESSON, Robert G, WAGNER, Wiltz W et BROWN, John W, 2004. Cavopulmonary assist in the neonate: an alternative strategy for single-ventricle palliation. In : *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. mars 2004. Vol. 127, n° 3, pp. 705-711. DOI 10.1016/j.jtcvs.2003.11.007.

RODRIGUEZ, Fred H et BOOK, Wendy M, 2020. Management of the adult Fontan patient. In : *Heart*. janvier 2020. Vol. 106, n° 2, pp. 105-110. DOI 10.1136/heartjnl-2019-314937.

ROONEY, James R. et FRANKS, W. Craig, 1964. Congenital Cardiac Anomalies in Horses. In : *Pathologia veterinaria*. septembre 1964. Vol. 1, n° 5, pp. 454-464. DOI 10.1177/030098586400100505.

RULLIÈRE, R, 1980. *ABREGES - Cardiologie*. 3ème. Paris : s.n. Masson.

SABI, Titus Mbah, SCHMITT, Boris, SIGLER, Matthias, ZANJANI, Keyhan Sayadpour, OVROUTSKI, Stanislav, PETERS, Bjoern, MIERA, Oliver, NAGDYMAN, Nicole, KUEHNE, Titus, BERGER, Felix et EWERT, Peter, 2010. Transcatheter creation of an aortopulmonary shunt in an animal model. In : *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010. pp. NA-NA. DOI 10.1002/ccd.22150.

SAEED, Diyar et FUKAMACHI, Kiyotaka, 2009. In Vivo Preclinical Anticoagulation Regimens After Implantation of Ventricular Assist Devices. In : *Artificial Organs*. juillet 2009. Vol. 33, n° 7, pp. 491-503. DOI 10.1111/j.1525-1594.2009.00733.x.

SALIM, M. A., DISESSA, T. G., ARHEART, K. L. et ALPERT, B. S., 1995. Contribution of superior vena caval flow to total cardiac output in children. A Doppler echocardiographic study. In : *Circulation*. 1 octobre 1995. Vol. 92, n° 7, pp. 1860-1865. DOI 10.1161/01.cir.92.7.1860.

SCHEFFERS, Linda E, BERG, Linda EM vd, ISMAILOVA, Gamida, DULFER, Karolijn, TAKKENBERG, Johanna JM et HELBING, Wim A, 2020. Physical exercise training in patients with a Fontan circulation: A systematic review. In : *European Journal of Preventive Cardiology*. 27 juillet 2020. pp. 204748732094286. DOI 10.1177/2047487320942869.

SCHMITT, Boris, SABI, Titus Mbah, SIGLER, Matthias, BERGER, Felix et EWERT, Peter, 2012. Upper cavo-pulmonary anastomosis by transcatheter technique. In : *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 1 juillet 2012. Vol. 80, n° 1, pp. 93-99. DOI 10.1002/ccd.23458.

SEDACCA, Cassidy D., BRIGHT, Janice M. et BOON, June, 2010. Doppler echocardiographic description of double-inlet left ventricle in an Arabian horse. In : *Journal of Veterinary Cardiology*. août 2010. Vol. 12, n° 2, pp. 147-153. DOI 10.1016/j.jvc.2010.01.003.

SEKARSKI, N, DI BERNARDO, S, MIVELAZ, Y, MEIJBOOM, E J et VON SEGESSER, LK, 2006. Les cœurs univentriculaires : suivi à long terme, complications et critères de réintervention. In : *Revue Médicale Suisse* [en ligne]. 2006. [Consulté le 20 mars 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-67/31360>.

SHANER, Ralph F., 1954. Malformations of the truncus arteriosus in pig embryos. In : *The Anatomical Record*. mars 1954. Vol. 118, n° 3, pp. 539-560. DOI 10.1002/ar.1091180305.

SILVA-KROTT, I. U. et WILKINSON, J. E., 1991. Hypoplastic Left Ventricle and Aortic Atresia in a Calf. In : *Veterinary Pathology*. mai 1991. Vol. 28, n° 3, pp. 253-254. DOI 10.1177/030098589102800312.

SIZAROV, Aleksander, DE BAKKER, Bernadette S., KLEIN, Karina et OHLERTH, Stefanie, 2014. Building foundations for transcatheter intervascular anastomoses: 3D anatomy of the great vessels in large experimental animals. In : *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. octobre 2014. Vol. 19, n° 4, pp. 543-551. DOI 10.1093/icvts/ivu210.

SLACK, JoAnn, JOHNS, Imogen, VAN EPS, Andrew et REEF, Virginia B., 2008. Imaging diagnosis--tricuspid atresia in an alpaca. In : *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. juin 2008. Vol. 49, n° 3, pp. 309-312. DOI 10.1111/j.1740-8261.2008.00372.x.

SPRAY, Thomas L., 2013. Hemi-Fontan Procedure. In : *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1 juin 2013. Vol. 18, n° 2, pp. 124-137. DOI 10.1053/j.optechstcvs.2013.09.001.

STERN, Herbert J., 2010. Fontan "Ten Commandments" Revisited and Revised. In : *Pediatric Cardiology*. novembre 2010. Vol. 31, n° 8, pp. 1131-1134. DOI 10.1007/s00246-010-9811-9.

STILLMAN, Mark W et WHITTAKER, Alexandra L, 2019. Use and Efficacy of Analgesic Agents in Sheep (*Ovis aries*) Used in Biomedical Research. In : *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 1 novembre 2019. Vol. 58, n° 6, pp. 755-766. DOI 10.30802/AALAS-JAALAS-19-000036.

SUMAL, Anoop S., KYRIACOU, Harry et MOSTAFA, Ahmed M. H. A. M., 2020. Tricuspid atresia: Where are we now? In : *Journal of Cardiac Surgery*. juillet 2020. Vol. 35, n° 7, pp. 1609-1617. DOI 10.1111/jocs.14673.

SZABÓ, Gábor, BUHMANN, Volker, GRAF, Andy, MELNITSCHUK, Sergei, BÄHRLE, Susanne, VAHL, Christian F. et HAGL, Siegfried, 2003. Ventricular energetics after the Fontan operation: Contractility-afterload mismatch. In : *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. mai 2003. Vol. 125, n° 5, pp. 1061-1069. DOI 10.1067/mtc.2003.405.

TADMOR, A., FISCHER, R. et TOV, A. Shem, 1983. A condition resembling hypoplastic left heart syndrome in a foal. In : *Equine Veterinary Journal*. avril 1983. Vol. 15, n° 2, pp. 175-177. DOI 10.1111/j.2042-3306.1983.tb01751.x.

TALWAR, Sachin, NAIR, Vinitha Viswambharan, CHOUDHARY, Shiv Kumar et AIRAN, Balram, 2014. The Hemi-Fontan operation: A critical overview. In : *Annals of Pediatric Cardiology*. 2014. Vol. 7, n° 2, pp. 7.

TANOUE, Yoshihisa, SESE, Akira, UENO, Yasutaka, JOH, Kunitaka et HIJII, Takayuki, 2001. Bidirectional Glenn Procedure Improves the Mechanical Efficiency of a Total Cavopulmonary Connection in High-Risk Fontan Candidates. In : *Circulation*. mai 2001. Vol. 103, n° 17, pp. 2176-2180. DOI 10.1161/01.CIR.103.17.2176.

TARDY, M.-M., GALVAING, G., SAKKA, L., GARCIER, J.-M., CHAZAL, J. et FILAIRE, M., 2013. Embryologie des cloisons du cœur. In : *Morphologie*. mars 2013. Vol. 97, n° 316, pp. 2-11. DOI 10.1016/j.morpho.2012.11.001.

THROCKMORTON, Amy L., BALLMAN, Kimberly K., MYERS, Cynthia D., FRANKEL, Steven H., BROWN, John W. et RODEFELD, Mark D., 2008. Performance of a 3-Bladed Propeller Pump to Provide Cavopulmonary Assist in the Failing Fontan Circulation. In : *The Annals of Thoracic Surgery*. octobre 2008. Vol. 86, n° 4, pp. 1343-1347. DOI 10.1016/j.athoracsur.2008.06.026.

TSUDA, Shoichi, SASAKI, Takashi, MAEDA, Katsuhide, RIEMER, R Kirk, REICHENBACH, Steven H. et REINHARTZ, Olaf, 2009. Recovery During Mid-Term Mechanical Support of Fontan Circulation in Sheep. In : *ASAIO Journal*. juillet 2009. Vol. 55, n° 4, pp. 406-411. DOI 10.1097/MAT.0b013e3181a0a570.

VAN DER LINDE-SIPMAN, JS, 1977. *Het Links hypoplastisch hart bij de minipig. Een morfologisch en morfogenetisch onderzoek*. Utrecht, the Netherlands : s.n.

VAN DER LINDE-SIPMAN, J. S., 1978. Hypoplasia of the Left Ventricle in Four Ruminants. In : *Veterinary Pathology*. juillet 1978. Vol. 15, n° 4, pp. 474-480. DOI 10.1177/030098587801500404.

VAN DER LINDE-SIPMAN, J. S. et WENSING, C. J., 1978. The left hypoplastic heart syndrome in the minipig. In : *Birth Defects Original Article Series*. 1978. Vol. 14, n° 7, pp. 295-314.

VAN PRAAGH, Richard, ONGLEY, Patrick A. et SWAN, Harold J.C., 1964. Anatomic types of single or common ventricle in man. In : *The American Journal of Cardiology*. mars 1964. Vol. 13, n° 3, pp. 367-386. DOI 10.1016/0002-9149(64)90453-9.

VAN PRAAGH, Richard, VAN PRAAGH, Stella, VLAD, Peter et KEITH, John D., 1965. Diagnosis of the anatomic types of single or common ventricle. In : *The American Journal of Cardiology*. mars 1965. Vol. 15, n° 3, pp. 345-366. DOI 10.1016/0002-9149(65)90329-2.

VAN PUYVELDE, Joeri, REGA, Filip, MINAMI, Tomoyuki, CLAUS, Piet, COOLS, Bjorn, GEWILLIG, Marc et MEYNS, Bart, 2019. Creation of the Fontan circulation in sheep: a survival model. In : *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 1 juillet 2019. Vol. 29, n° 1, pp. 15-21. DOI 10.1093/icvts/ivz022.

VAN NIE, C. J. et VAN DER KAMP, J. S., 1979. [Congenital tricuspid atresia in a premature foal (author's transl)]. In : *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde*. 15 mai 1979. Vol. 104, n° 10, pp. 411-416.

WANG, Dongfang, PLUNKETT, Mark, GAO, Guodong, ZHOU, Xiaoqin, BALLARD-CROFT, Cherry, REDA, Hassan et ZWISCHENBERGER, Joseph B., 2014. A Practical and Less Invasive Total Cavopulmonary Connection Sheep Model. In : *ASAIO Journal*. mars 2014. Vol. 60, n° 2, pp. 178-182. DOI 10.1097/MAT.0000000000000040.

WANG, Dongfang, PLUNKETT, Mark, LYNCH, James, ZHOU, Xiaoqin, BALLARD-CROFT, Cherry et ZWISCHENBERGER, Joseph B., 2011. Wang-Zwische Double-Lumen Cannula Leads to Total Cavopulmonary Support in a Failing Fontan Sheep Model. In : *The Annals of Thoracic Surgery*. juin 2011. Vol. 91, n° 6, pp. 1956-1960. DOI 10.1016/j.athoracsur.2011.02.031.

WEI, Xufeng, SANCHEZ, Pablo G., LIU, Yang, LI, Tieluo, WATKINS, A. Claire, WU, Zhongjun J. et GRIFFITH, Bartley P., 2015. Mechanical Circulatory Support of a Univentricular Fontan Circulation with a Continuous Axial-Flow Pump in a Piglet Model: In : *ASAIO Journal*. 2015. Vol. 61, n° 2, pp. 196-201. DOI 10.1097/MAT.0000000000000172.

WILSON, R. B., CAVE, J. S., HORN, J. B. et KASSELBERG, A. G., 1985. Double outlet right ventricle in a calf. In : *Canadian Journal of Comparative Medicine: Revue Canadienne De Medecine Comparee*. janvier 1985. Vol. 49, n° 1, pp. 115-116.

WU, Jinjin, ZHOU, Wanping, WU, Lanping, QIAN, Yijiao, LU, Yanan et LI, Fen, 2020. Ionic mechanisms underlying atrial electrical remodeling after a fontan-style operation in a canine model. In : *Heart and Vessels*. mai 2020. Vol. 35, n° 5, pp. 731-741. DOI 10.1007/s00380-019-01544-5.

ZAMORA, C. S., VITUMS, A., FOREMAN, J. H., BAYLY, W. M. et WEIDNER, J. P., 1985. Common ventricle with separate pulmonary outflow chamber in a horse. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juin 1985. Vol. 186, n° 11, pp. 1210-1213.

ZHOU, Cheng, WANG, Dongfang, CONDEMI, Francesca, ZHAO, Guangfeng, TOPAZ, Stephen, BALLARD-CROFT, Cherry et ZWISCHENBERGER, Joseph B., 2019. AvalonElite Double Lumen Cannula for Total Cavopulmonary Assist in Failing Fontan Sheep Model with Valved Extracardiac Conduit: In : *ASAIO Journal*. 2019. Vol. 65, n° 4, pp. 361-366. DOI 10.1097/MAT.0000000000000817.

ZHOU, Wan-Ping, LI, Fen, WU, Jin-Jin, LU, Ya-Nan et QIAN, Yi-Jiao, 2018. Calcium-handling abnormalities underlying atrial arrhythmogenesis in a Fontan operation canine model. In : *World journal of pediatrics: WJP*. décembre 2018. Vol. 14, n° 6, pp. 576-584. DOI 10.1007/s12519-018-0177-z.

ZHU, Jiaquan, KATO, Hideyuki, FU, Yaqin Y., ZHAO, Lisa, FOREMAN, Celeste, DAVEY, Lisa, WEISEL, Richard D., VAN ARSDELL, Glen S. et HONJO, Osami, 2015.

Cavopulmonary Support with a Microaxial Pump for the Failing Fontan Physiology. In : *ASAIO Journal*. janvier 2015. Vol. 61, n° 1, pp. 49-54. DOI 10.1097/MAT.0000000000000162.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, Armelle DIQUELOU, Enseignant-chercheur, de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, directrice de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **DIHUNPUTH Marine** intitulée « **Le ventricule unique, bibliographie et création d'un modèle animal expérimental de circulation de Fontan hybride** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 21/07/2021
Enseignant-chercheur de l'École Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Professeure Armelle DIQUELOU



Vu :
Le Président du jury
Professeur Giovanni MOGICATO



Vu :
Le Directeur de l'École Nationale
Vétérinaire de Toulouse
M. Pierre SANS



Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université Paul
Sabatier
Monsieur Jean-Marc BROTO
Par délégation, le Doyen de la faculté de
Médecine de Toulouse-Janguel
Monsieur Elie SERRANO



Mme DIHUNPUTH Marine
a été admis(e) sur concours en : 2016
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le: 06/07/2020
a validé son année d'approfondissement le: 01/09/2021
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.



DHUNPUTH Marine

LE VENTRICULE UNIQUE, BIBLIOGRAPHIE ET CREATION D'UN MODELE ANIMAL DE FONTAN HYBRIDE

Mots clés : ventricule unique, cardiologie, opération de Fontan, modèle animal

Le ventricule unique est un ensemble d'affections dans lequel un seul ventricule est fonctionnel. Il est trouvé aussi bien chez les humains que les animaux et est à l'origine de nombreux signes cliniques pouvant aboutir au décès. La prise en charge de ces malformations passe par une « opération de Fontan » consistant en une dérivation cavo-pulmonaire. Si une telle chirurgie permet d'améliorer l'espérance de vie chez des enfants en bas âge, elle comporte également de nombreuses complications encore difficilement maîtrisables à ce jour. La réalisation de modèles animaux pour en étudier les effets prend tout son sens, et ce d'autant plus qu'il n'existe que peu de modèles chroniques excédant trois semaines. Le modèle présenté est un modèle ovin hybride avec une partie chirurgicale et une partie interventionnelle par cathétérisme, réalisé de manière aiguë ; l'étude des différents paramètres permet de valider un tel modèle qui servira de base à l'élaboration d'un modèle chronique.

THE SINGLE VENTRICLE, BIBLIOGRAPHY AND CREATION OF A HYBRID FONTAN ANIMAL MODEL

Key words: single ventricle, cardiology, Fontan operation, animal model

Single ventricle is a group of conditions in which only one ventricle is functional. It is found in both humans and animals and is the cause of many clinical signs that can lead to death. The management of these malformations requires a "Fontan operation" consisting of a cavo-pulmonary bypass. If such surgery allows to improve life expectancy in young children, it also involves numerous complications that are still difficult to control to this day. The realization of animal models to study the effects of this surgery makes sense, especially since there are few chronic models that last longer than three weeks. The presented model is a hybrid ovine model with a surgical part and an interventional part by catheterization carried out in an acute way; the study of the various parameters makes it possible to validate such a model which will be used as a basis for the development of a chronic model.