



**HAL**  
open science

# Influence de l'anatomie des artères coronaires sur les résultats morphologiques et fonctionnels d'un modèle d'insuffisance cardiaque gauche chez la brebis : étude pilote

Yentel Binisti

## ► To cite this version:

Yentel Binisti. Influence de l'anatomie des artères coronaires sur les résultats morphologiques et fonctionnels d'un modèle d'insuffisance cardiaque gauche chez la brebis : étude pilote. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04660827

**HAL Id: dumas-04660827**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04660827v1>**

Submitted on 24 Jul 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.

Copyright

Année 2024

**INFLUENCE DE L'ANATOMIE DES ARTÈRES CORONAIRES  
SUR LES RÉSULTATS MORPHOLOGIQUES ET  
FONCTIONNELS D'UN MODÈLE D'INSUFFISANCE  
CARDIAQUE GAUCHE CHEZ LA BREBIS : ÉTUDE PILOTE**

**THÈSE**

pour obtenir le diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 25 juin 2024

par

**Yentel BINISTI**

sous la direction de

**Valérie CHETBOUL**

**JURY**

<b>Président du jury :</b>	<b>M. Renaud TISSIER</b>	Professeur à l'EnvA
<b>Directrice de thèse :</b>	<b>Mme Valérie CHETBOUL</b>	Professeur à l'EnvA
<b>Examineur :</b>	<b>M. Patrick VERWAERDE</b>	Professeur à l'EnvA
<b>Membre invité :</b>	<b>M. Olivier CHEVENEMENT</b>	Docteur vétérinaire, PhD



Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



version mai 2024

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
Mme	Benckroun	Ghita	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
Mme	Chastant	Sylvie	Professeur	DPASP
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénéec	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Professeur	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Béguin	Jérémy	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guélin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Radière	Géric	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

# Remerciements

**Au Président du Jury de cette thèse, M. Renaud Tissier, Professeur à l'EnvA,**  
Professeur de Pharmacologie et de Toxicologie à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,  
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse,  
Hommages respectueux.

**À Mme Valérie Chetboul, Professeure à l'EnvA,**  
Professeur de Cardiologie à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,  
Pour vos conseils et remarques avisés, constructifs et encourageants. Mes plus sincères et respectueux remerciements.

**À M. Patrick Verwaerde, Professeur à l'EnvA,**  
Professeur, responsable du pôle anesthésie-réanimation-urgence-soins intensifs à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,  
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter le rôle d'examineur de cette thèse. Mes très sincères remerciements.

**À M. Olivier Chevènement, Docteur vétérinaire à l'IMMR/ Veranex Solutions,**  
Pour son aide précieuse, sa bienveillance et sa disponibilité dans la réalisation de ce travail.  
Merci pour cette magnifique collaboration.  
Mes remerciements également à toute l'équipe de l'IMMR/ Veranex Solutions pour son aide, son accueil et sa gentillesse.

# Table des matières

---

## Table des matières

<b>Table des matières</b> .....	<b>1</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>3</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>7</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>8</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>11</b>
<b>Première partie : bibliographie</b> .....	<b>13</b>
1. L'insuffisance cardiaque chez l'Homme .....	13
A. Définition de l'insuffisance cardiaque.....	13
B. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque .....	14
C. Causes de l'insuffisance cardiaque chez l'Homme.....	17
D. Facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque chez l'Homme .....	18
E. Symptômes de l'insuffisance cardiaque chez l'Homme.....	18
F. Traitements de l'insuffisance cardiaque chez l'Homme.....	19
G. L'insuffisance mitrale.....	20
2. Modèles d'insuffisance mitrale en recherche pré-clinique.....	24
A. La recherche pré-clinique.....	24
B. Modèles animaux .....	27
C. Critères à prendre dans la création d'un modèle pathologique.....	29
D. Choix d'un modèle pathologique pour tester un dispositif d'annuloplastie .....	30
E. Anatomie comparée des artères coronaires.....	31
F. Méthode d'imagerie des artères coronaires .....	40
3. Création du modèle d'insuffisance mitrale chez la brebis .....	47
A. Nécessité de créer un modèle d'insuffisance cardiaque gauche chez la brebis.....	47
B. Principes de l'embolisation chez l'Homme .....	47
C. Autres méthodes possibles de création d'un infarctus du myocarde.....	48
<b>Deuxième partie : étude expérimentale</b> .....	<b>50</b>
1. Contexte et objectif de l'étude .....	50
2. Matériels et méthodes .....	50
A. Protocole général de l'étude.....	50
B. Création du modèle d'insuffisance cardiaque.....	52
C. Étude des artères coronaires des brebis embolisées .....	67
3. Résultats .....	72
A. Direction des artères diagonales.....	72
B. Résultats de l'analyse anatomique des artères coronaires.....	74
4. Discussions des résultats .....	85
A. Non-conformité des résultats à nos attentes .....	85
B. Hypothèses .....	86
C. Changement du critère de jugement.....	86
D. Comparaison anatomique des brebis avec la même efficacité d'embolisation .....	88
5. Limites et critiques de l'étude .....	95
A. Limites et critiques des matériels et méthodes.....	95
B. Limite et critique d'une potentielle analyse statistique .....	97
6. Perspectives et autres études .....	98
<b>Conclusion</b> .....	<b>100</b>
<b>Liste des références bibliographiques</b> .....	<b>101</b>

<b>Annexe 1 – Mesure des diamètres des marginales et diagonales des ovins de l'étude .....</b>	<b>107</b>
<b>Annexe 2 – Évolution des différents paramètres (Aire MV, VTD, VTS, SV, FE) entre Day0m et Day15m des ovins de l'étude.....</b>	<b>125</b>

# Liste des figures

---

Figure 1 - Causes de l'insuffisance cardiaque gauche chez l'Homme (d'après Lilly et Harvard Medical School, 2011) .....	17
Figure 2 - Coupes échographiques grand axe quatre cavités d'une fuite mitrale latéralisée (A) et centrale (B) due respectivement à une insuffisance mitrale fonctionnelle et à une insuffisance mitrale idiopathique (d'après Asgar et al., 2015).....	22
Figure 3 - Annuloplastie mitrale (d'après le site internet de l'unité de cardiologie de l'hôpital Jacques-Cartier Massy « lésion de l'anneau mitral » crédit photo OLYMPUS Europe Edwards Lifesciences). .....	24
Figure 4 - Vue chirurgicale de l'annuloplastie mitrale (d'après le site internet de l'unité de cardiologie de l'hôpital Jacques-Cartier Massy « lésion de l'anneau mitral » crédit photo OLYMPUS Europe Edwards Lifesciences).....	24
Figure 5 - Nomenclature des segmentations du ventricule gauche (d'après American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging et al., 2002 et Approches fondées sur des modèles énergétiques pour l'analyse formelle et la commande des systèmes non linéaires hybrides, Richard, P.-Y.; 2023).....	31
Figure 6 - Schéma de la circulation sanguine (d'après le dictionnaire visuel © QA International. Tous droits réservés. www.ikonet.com) .....	32
Figure 7 - Photographie de l'ostium coronaire chez le mouton (d'après Lakshmi Likitha B et al., s. d.).....	33
Figure 8 - Surface gauche d'un cœur de brebis plastiné avec injection de résine semi-synthétique dans le système coronaire (d'après Gomez et al., 2019).....	35
Figure 9 - Schéma de l'anatomie globale des artères coronaires chez la brebis (d'après Barone, 1996).....	36
Figure 10 - Schématisation de la croix du cœur (crux of the heart) (d'après The Korean Society of Radiology, 2019) .....	36
Figure 11 - Schéma des voies de conduction intra-cardiaque (d'après Wikipédia, article Bundle of His, image libre de droits) .....	37
Figure 12 - Radiographie de l'anneau atrioventriculaire révélant la présence de deux os (d'après Frink et Merrick, 1974) : l'os le plus large (flèche vide) et le petit os (flèche pleine) .....	37
Figure 13 - Surface droite du cœur d'un ovin à dominance coronarienne gauche (d'après Gomez et al., 2019) .....	38
Figure 14 - Exemple de salle hybride de bloc opératoire (d'après Google image, CHV Metz-Thionville article « Une nouvelle salle hybride à Mercy ») .....	40



Figure 15 - Image fluoroscopique du cathéter pour injection de produit de contraste avancé jusqu'à la bifurcation du tronc coronaire gauche en IVA et Cx (crédit photo : Veranex) .....	42
Figure 16 - Coronarographie gauche chez un ovin (crédit photo : Veranex).....	42
Figure 17 - Intérieur d'une artère coronaire saine d'humain visualisée grâce à l'échographie endovasculaire (d'après Alibelli-Chemarin MJ et al., s. d.) .....	43
Figure 18 - Exemple de scanner des artères coronaires (crédit photo : Veranex) .....	44
Figure 19 - Protocole de l'étude et ses différentes phases .....	51
Figure 20 - Cathéter Pigtail mis en place dans le ventricule gauche avant réalisation de la ventriculographie (crédit photo : Veranex).....	56
Figure 21 - Calcul de la fraction d'éjection par détournement des parois du ventricule gauche et formule de Simpson (crédit photo : Veranex).....	57
Figure 22 - Sites d'embolisation des coronaires lors de la création du modèle (crédit photo : Veranex) .....	58
Figure 23 - Ondes de Pardee observées à l'ECG (d'après e-cardiologie, L'infarctus du myocarde « Comment faire le diagnostic ? ») .....	58
Figure 24 - Cœur du sujet ovin 19255 après sacrifice (crédit photo : Veranex). <i>Le dispositif chirurgical de l'entreprise X1 a été masqué</i> .....	62
Figure 25 - Mesures de l'anneau mitral au scanner, exemple d'un animal de l'étude : ovin 19223 (crédit photo : Veranex) .....	63
Figure 26 - Rappel de la mesure A2-P2 de l'anneau mitral au scanner (d'après Ewe et al., 2011). .....	64
Figure 27 - Mesure du diamètre antéro-postérieur A2-P2 sur l'image de la ventriculographie, exemple de l'ovine 19255 de l'étude (crédit photo : Veranex).....	66
Figure 28 - Exemple d'un animal de l'étude (ovine 19223), image de coronarographie en fin de diastole pour mesurer les trois plus grosses ramifications coronaires sur l'artère interventriculaire antérieure (IVA) et l'artère circonflexe (Cx) (crédit photo : Veranex) .....	68
Figure 29 - Mesures des ramifications coronaires diagonales et marginales sur la coronarographie d'un animal de l'étude : ovin 19223 (crédit photo : Veranex) .....	69
Figure 30 - Détail des mesures des artères marginales sur la coronarographie d'un animal de l'étude : ovin 19223 (crédit photo : Veranex) .....	69
Figure 31 - Détermination de la direction pariétale ou septale des diagonales avec les images scanner, exemple d'un animal de l'étude : ovin 19255 (crédit photo : Veranex) .....	73
Figure 32 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 02557 (crédit photo : Veranex).....	74

Figure 33 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 19121 (crédit photo : Veranex).....	75
Figure 34 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 19223 (crédit photo : Veranex).....	76
Figure 35 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 19255 (crédit photo : Veranex).....	77
Figure 36 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 19274 (crédit photo : Veranex).....	78
Figure 37 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 19281 (crédit photo : Veranex).....	79
Figure 38 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 81647 (crédit photo : Veranex).....	80
Figure 39 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 91049 (crédit photo : Veranex).....	81
Figure 40 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 91261 (crédit photo : Veranex).....	82
Figure 41 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 91371 (crédit photo : Veranex).....	83
Figure 42 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 91530 (crédit photo : Veranex).....	84
Figure 43 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 91579 (crédit photo : Veranex).....	85
Figure 44 - Évolution des différents paramètres (aire de la valve mitrale, volume télédiastolique, volume télésystolique, volume d'éjection systolique et fraction d'éjection) entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m), exemple de 4 ovins de l'étude GLP 21-32.	87
Figure 45 - Ovins 19223 et 81647 pour lesquels une augmentation de plus de 40% du volume télédiastolique a été notée entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m) (crédit photo : Veranex).....	89
Figure 46 - Ovins 91579, 91049, 19255 et 19274 pour lesquels une augmentation entre 20 et 40% du volume télédiastolique a été notée entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m) (crédit photo : Veranex).....	90
Figure 47 - Ovins 19121, 02557, 91261 et 91530 de l'étude pour lesquels une augmentation entre 10 et 20% du volume télédiastolique a été notée entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m) (crédit photo : Veranex).....	92
Figure 48 - Ovins 91371 et 19281 de l'étude pour lesquels une augmentation inférieure à 10% du volume télédiastolique a été notée entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m) (crédit photo : Veranex).....	93

Figure 49 - Exemple de superposition des images de l'ovine 19274 de l'étude pour lequel une augmentation du volume télédiastolique supérieure à 20% a été observée entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m) et de l'ovine 19281 pour lequel une augmentation inférieure à 10% du volume télédiastolique a été notée entre Day0m et Day15m (crédit photo : Veranex) .....95

# Liste des tableaux

---

Tableau 1 - Récapitulatif des territoires vascularisés par les artères coronaires chez l'humain et chez la brebis .....	39
Tableau 2 - Récapitulatif non exhaustif des principales méthodes d'imagerie des artères coronaires. ....	45
Tableau 3 - Récapitulatif des animaux inclus dans l'étude pilote .....	51
Tableau 4 - Récapitulatif du matériel utilisé pour la procédure d'embolisation des brebis (d'après Google Image, images à visée indicative ne correspondant pas aux marques exactes utilisées par le laboratoire) .....	53
Tableau 5 - Récapitulatif des étapes de l'intégralité de la phase de création de modèle de l'étude GLP de la compagnie X1 .....	61
Tableau 6 - Exemples de lésions imputables à l'embolisation retrouvées à l'autopsie sur quelques animaux de l'étude pilote .....	62
Tableau 7 - Apposition des variations du diamètre antéro-postérieur A2-P2 et de la fraction d'éjection FE entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m) chez les 12 animaux de l'étude : mesures échographiques .....	65
Tableau 8 - Apposition des variations du diamètre antéro-postérieur A2-P2 et de la fraction d'éjection FE entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m) chez les 12 animaux de l'étude : mesures angiographiques .....	67
Tableau 9 - Tableau récapitulatif des diamètres des ramifications coronaires et du ratio par rapport à l'artère branche souche chez les 12 animaux de l'étude .....	71
Tableau 10 - Récapitulatif de la conformité des résultats à nos attentes .....	86
Tableau 11 - Évolution de la fraction d'éjection, du volume télédiastolique, du volume d'éjection systolique et de l'aire de la valve mitrale entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m) chez les 12 brebis de l'étude .....	87

# Liste des abréviations

---

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ALAT : Alanine transaminase

ASAT : Aspartate aminotransférase

CCMH : Concentration Moyenne en Hémoglobine

CMRA : *Advanced coronary artery magnetic resonance angiography*

CRI : *Constant Rate Infusion*

Cx : Circonflexe

DC : Débit Cardiaque

Deep PAMoCO : *Deep partial angle-based motion compensation*

ECBT : *Electron beam computed tomography*

FC : Fréquence Cardiaque

FE : Fraction d'éjection

GB : Globule blanc

GGT : Gamma-glutamyl transférase

GR : Globule Rouge

HFmrEF : *Heart Failure with mid range Ejection Fraction*

HFpEF : *Heart Failure with preserved Ejection Fraction*

HFrEF : *Heart Failure with reduced Ejection Fraction*

HRMR : *High Spatial Resolution magnetic resonance imaging*

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

IM : Intramusculaire

IMF : Insuffisance Mitrale Fonctionnelle

IV : Intraveineuse

IVA : Interventriculaire antérieure

IVUS : *Intravascular ultrasound*

MSCT : *Multi Slice Computed Tomography*

NFS : Numération Formule Sanguine

OCT : *Optical Coherence Tomography*

PA : Pression Artérielle

Plt : Plaquettes

RPT : Résistance périphérique totale

SGLT2 : Cotransporteur Sodium-Glucose de type 2

SV : *Stroke Volume*

TDM : Tomodensitométrie

VES : Volume d'éjection systolique

VGM : Volume Globulaire Moyen

VM : Valve Mitrale

VTD : Volume télédiastolique du ventricule gauche

VTs : Volume télésystolique du ventricule gauche

# Introduction

---

L'insuffisance cardiaque est un syndrome, complexe et grave touchant plus de 64 millions de personnes dans le monde. Elle entraîne une nette diminution de la qualité de vie et des coûts hospitaliers importants estimés à 69,8 milliards de dollars annuels en 2030 aux États-Unis (Savarese *et al.*, 2023). Dans ce contexte, la recherche médicale et chirurgicale pour traiter l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique est en plein essor (Chedrawy *et al.*, 2008). Plusieurs « *surgical devices* » ou « dispositifs chirurgicaux » ont vu le jour ces dernières années : de la pompe d'assistance ventriculaire à l'anneau mitral artificiel en passant par des valves synthétiques, les équipes de chercheurs travaillent dans un effort d'innovation permanent. Le domaine de la recherche pré-clinique évolue en miroir, répondant à la nécessité d'étudier puis de tester *in vivo* ces dispositifs chez l'animal avant de les commercialiser pour l'Homme. Face à de nombreuses difficultés pratiques telles que la taille des organes animaux par rapport aux organes humains, la force de contractilité cardiaque d'un cœur sain par rapport à un cœur malade, l'anatomie ou encore la physiologie, des équipes de chercheurs travaillent sur la création de modèles animaux pathologiques permettant de mimer chez des animaux la maladie telle qu'elle est retrouvée chez l'Homme. Adoptés aujourd'hui par quelques équipes et laboratoires, ces modèles pathologiques sont controversés par d'autres, qualifiés de trop variables et non reproductibles. Si plusieurs études ont déjà exposé des procédures de créations de tels modèles, peu d'entre elles s'intéressent à leur prévisibilité quant aux résultats obtenus. L'équipe de l'IMMR/ Veranex utilise l'embolisation sélective des artères coronaires pour créer un modèle d'insuffisance cardiaque gauche chez la brebis. Au cours des études utilisant ce modèle, les chercheurs ont noté une grande variabilité des résultats obtenus quant à l'importance de la défaillance cardiaque recherchée (données non publiées, IMMR/Veranex), et se sont demandé si cette variabilité ne pourrait pas être imputée à des différences anatomiques cardiovasculaires entre les individus utilisés. Cette thèse vise ainsi à étudier l'anatomie coronaire des brebis utilisées dans ce modèle afin de déterminer l'influence de la variabilité anatomique sur la gravité de l'insuffisance cardiaque gauche créée.

# Première partie : bibliographie

---

## 1. L'insuffisance cardiaque chez l'Homme

### A. Définition de l'insuffisance cardiaque

Le terme d'« insuffisance cardiaque » désigne un syndrome représentant une complication potentielle de l'évolution des cardiopathies congénitales et acquises. Elle peut être aiguë ou chronique, circulatoire ou congestive. Certains affirment que l'insuffisance cardiaque désigne une insuffisance de débit cardiaque, d'autres ajoutent qu'il s'agit également d'une augmentation des pressions intracardiaques puis veineuses, certains se focalisent plutôt sur les signes cliniques, d'autres sur les changements hémodynamiques, sur la physiopathologie... Dans un souci de standardisation, plusieurs comités se sont réunis afin de proposer une définition universelle de l'insuffisance cardiaque, la plus pertinente possible d'un point de vue clinique tout en restant compréhensible et facile à appréhender et donnant lieu à une classification pouvant guider une prise en charge thérapeutique standardisée. Après réunion de comités de 14 pays en provenance de 6 continents, l'insuffisance cardiaque a finalement été définie comme « un syndrome clinique avec symptômes ou signes causés par une anomalie cardiaque structurale et/ou fonctionnelle, et corroborée par un niveau élevé de peptides natriurétiques (*Brain Natriuretic Peptide* ou BNP et NT-proBNP) et/ou une preuve objective d'une congestion pulmonaire ou systémique » (Bozkurt *et al.*, 2021). Il est cependant nécessaire d'interpréter les élévations de ces biomarqueurs avec attention car certaines autres affections, notamment les maladies rénales chroniques, peuvent aussi entraîner leur augmentation.

L'insuffisance cardiaque a également fait l'objet de classifications afin de distinguer différents stades cliniques ou différentes causes. Une des classifications très utilisée prend en compte la valeur de la fraction d'éjection (FE). La FE quantifie la force de contraction du ventricule gauche. Elle s'exprime en pourcentage du volume de sang présent avant et après la contraction au cours d'un cycle cardiaque. Chez des individus sains, la FE s'étend de 52% à 72% chez les hommes et de 54% à 74% chez les femmes (Bloom *et al.*, 2017). On distingue les insuffisances cardiaques avec FE préservée (*Heart Failure with preserved Ejection Fraction* ou *HFpEF*) désignant une insuffisance cardiaque avec des signes cliniques et une FE du ventricule gauche supérieure à 40% ; et l'insuffisance cardiaque avec FE réduite (*Heart Failure with reduced Left Ejection Fraction* ou *HFrEF*) pour une FE du ventricule gauche inférieure à 40%. On définit également une insuffisance cardiaque avec une FE moyenne, comprise entre 40 et 50% (*Heart Failure with mid-range Ejection Fraction* ou *HFmrEF*) (Abraham *et al.*, 2020).

Les patients atteints de HFpEF n'ont pas d'atteinte de la contractilité du ventricule gauche, l'insuffisance cardiaque s'expliquant dans ce cas par un déficit de la relaxation du ventricule gauche. Les patients atteints de HFrEF, du fait d'une FE diminuée, présentent une baisse du volume d'éjection systolique (VES) et un débit cardiaque (DC) insuffisant pour vasculariser les organes de manière adéquate. La proportion de HFpEF parmi les cas d'insuffisance cardiaque s'élèverait à environ 50% (Yancy *et al.*, 2013).



## B. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque

Avant de décrire le syndrome de l'insuffisance cardiaque, il est nécessaire de rappeler un point clef de la physiologie cardiaque qui repose sur la loi de Frank-Starling. Les cardiomyocytes répondent à leur élongation par leur contraction. L'élongation du muscle optimise les interactions entre les filaments d'actine et de myosine ainsi que la sensibilité des myofilaments calciques, et augmente la force de contraction. Ainsi, plus le ventricule est rempli pendant la diastole, plus les cardiomyocytes sont étirés et plus le ventricule se contracte fort pour éjecter le sang dans la grande circulation. Le débit ventriculaire augmente donc avec la précharge (correspondant à l'élongation des fibres myocardiques avant contraction).

Chez une personne en bonne santé, le DC est égal au produit de la fréquence cardiaque (FC) et du VES. Le VES dépend lui de la précharge, de la postcharge et de la contractilité. Par postcharge, on désigne la résistance que le ventricule doit contrer pour vider son contenu (Lilly et Harvard Medical School, 2011).

La physiopathologie de l'HFrEF est complexe. Le plus souvent, chez l'Homme, elle démarre par une atteinte directe du myocarde ou une maladie touchant le myocarde (maladie des artères coronaires, infarctus du myocarde, myocardiopathie dilatée...), entraînant une diminution de la contraction des ventricules. En début d'évolution, cette diminution de contraction est compensée par de nombreux mécanismes qui augmentent la contraction ventriculaire. En fin d'évolution, ces mécanismes sont dépassés et la maladie s'aggrave, laissant place à des signes cliniques. L'évènement déclencheur à l'origine du déficit ventriculaire peut être d'apparition aiguë (myocardite virale, infarctus du myocarde) ou d'apparition lente et insidieuse (myocardiopathie génétique par exemple). Dans tous les cas, les symptômes de l'insuffisance cardiaque s'expriment des semaines, des mois voire des années après l'atteinte initiale du myocarde. Les évènements déclencheurs peuvent soit altérer la contractilité myocardique, comme c'est le cas pour les maladies valvulaires, les maladies des artères coronaires ou les myocardiopathies dilatées ; soit augmenter la contraction du ventricule lorsqu'il éjecte le sang dans la grande circulation, comme c'est le cas par exemple des sténoses aortiques ou de l'hypertension artérielle non traitée (Bloom *et al.*, 2017). Notons que si une atteinte directe du myocarde est la cause la plus fréquente d'insuffisance cardiaque chez l'Homme, ce n'est pas le cas chez le chien chez qui la cause la plus fréquente est valvulaire (maladie valvulaire dégénérative mitrale le plus souvent) (Ettinger *et al.*, 2017).

Les mécanismes moléculaires de l'insuffisance cardiaque sont complexes et nombreux. Globalement, le cœur n'a plus assez d'énergie pour fonctionner, d'abord à cause d'une diminution de l'oxydation mitochondriale. Cette diminution est en partie compensée par une production plus importante d'ATP lors de la glycolyse. Un changement s'effectue également au niveau de l'origine de la production d'ATP dans la mitochondrie : l'oxydation du glucose et des amino-acides diminue et celle des corps cétoniques augmente. Ces changements métaboliques entraînent un moins bon fonctionnement du muscle myocardique (Lopaschuk *et al.*, 2021). Au niveau cellulaire, un prolongement des potentiels d'action a été relevé dans le cœur déficient du fait d'une augmentation des courants sodiques longs et d'autres modifications dans les courants ioniques des cardiomyocytes. Des modifications de relargage et recapture du calcium entraînent par une cascade de mécanismes des hyperpolarisations retardées favorisant la survenue d'arythmies (MacLeod, 2022). Ce qu'il est important de comprendre, c'est qu'une fois les mécanismes de compensation dépassés, le remodelage cardiaque et l'insuffisance cardiaque s'installent.

Dans le cas de l'HFrEF, le ventricule a du mal à éjecter le sang à cause d'un déficit de contractilité myocardique ou d'une postcharge trop importante. Du fait d'une diminution de contractilité, le

ventricule se relâche pour un VES moins important, entraînant une augmentation du volume télésystolique (VTS). Du fait d'un retour sanguin normal depuis les veines pulmonaires, le volume télédiastolique (VTD) augmente. Une augmentation du volume télédiastolique et donc de la précharge entraîne, du fait de la loi de Frank-Starling, un plus gros VES, mais comme la contractilité du ventricule est altérée, le VTS reste plus important que la normale. Pendant la diastole, la pression élevée persistante dans le ventricule gauche finit par entraîner une augmentation de pression dans l'atrium gauche puis une élévation de la pression hydrostatique veineuse pulmonaire qui, lorsqu'elle dépasse une certaine valeur, provoque une transsudation dans le parenchyme pulmonaires et les signes cliniques d'une congestion pulmonaire (Lilly et Harvard Medical School, 2011).

La physiopathologie de l'HFpEF est beaucoup plus complexe que celle de l'HFReEF et encore en cours de compréhension par la communauté scientifique. L'HFpEF est initialement considérée comme étant due à un dysfonctionnement diastolique. Globalement, dans l'HFpEF, le remplissage ventriculaire deviendrait dépendant de hautes pressions dans l'atrium gauche pour éjecter le sang dans le ventricule gauche lors de sa contraction (onde A), par rapport à un ventricule gauche sain qui normalement « attire » le sang au début de diastole (onde E). La fonction systolique serait relativement préservée dans l'HFpEF. Une fibrillation atriale est souvent observée et mal supportée du fait de l'importance de la contraction de l'atrium gauche dans le remplissage du ventricule gauche. En raison de l'augmentation des pressions atriales gauches, une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est souvent observée, ainsi qu'une possible défaillance du cœur droit en réponse à de telles augmentations de pression. D'après la clinique Mayo dans le Minnesota, le diagnostic de l'HFpEF est parfois délicat, impliquant la présence de signes cliniques évocateurs d'une insuffisance cardiaque, d'une FE d'au moins 50% et des « preuves de dysfonction cardiaque ». Ce dernier critère, peu précis, pourrait inclure des signes de congestions veineuse, une fibrillation atriale, des signes échographiques de dysfonctionnements diastoliques tels qu'une dilatation de l'atrium gauche, une congestion de la veine cave, une HTAP, ou une augmentation du BNP. Le diagnostic de certitude reposerait sur la mesure des pressions intra-cardiaques par voie transcathéter (Andersen et Borlaug, 2014).

Des mécanismes de compensation se mettent en place en début d'évolution de l'insuffisance cardiaque dans l'objectif de maintenir une perfusion suffisante des organes et donc une pression artérielle suffisante. On peut citer trois mécanismes de compensation, dont des mécanismes liés à la loi de Frank-Starling, des mécanismes neuro-hormonaux, et le développement d'une hypertrophie ventriculaire et d'un remodelage cardiaque. Comme mentionné précédemment, du fait d'un VES diminué par déficit de la fonction contractile du ventricule, le VTS devient plus important, et le VTD augmente. Le ventricule étant ainsi plus rempli, les cardiomyocytes sont plus étirés et donc la contraction du ventricule est plus forte pour maintenir un débit cardiaque adéquat. Cependant, cette compensation est limitée dans le temps. En effet, quand la contractilité musculaire du ventricule devient de plus en plus déficiente, le VES diminue et le DC également. Le remplissage excessif de la chambre ventriculaire aboutit à une congestion pulmonaire et potentiellement à une évolution vers un œdème (Lilly et Harvard Medical School, 2011).

Le deuxième type de mécanismes de compensation à se mettre en place est neuro-hormonal incluant le système nerveux orthosympathique, le système rénine-angiotensine-aldostérone et la production d'hormone anti-diurétique. Ces mécanismes servent à augmenter la pression artérielle afin de maintenir une perfusion adéquate des organes. Rappelons que la pression artérielle (PA) correspond au produit du DC et de la résistance périphérique totale (RPT). Les systèmes neuro-hormonaux jouent principalement sur cette résistance périphérique en l'augmentant afin de contrebalancer la baisse de DC et maintenir ainsi une PA normale. Les mécanismes neuro-

hormonaux permettent également une rétention de sel et donc d'eau par appel osmotique, ce qui augmente la volémie, la précharge et donc renforce l'effet Frank-Starling mentionné plus haut.

Commençons par l'activation du système nerveux sympathique. La chute du DC est détectée par les barorécepteur aortiques et carotidiens qui le signalent aux centres nerveux via le nerf vague (X). En réponse, le système orthosympathique augmente la fréquence cardiaque (FC), ce qui contribue à augmenter le DC (car  $DC = FC \times VES$ ), la contractilité ventriculaire, et provoque une vasoconstriction via les récepteurs alpha-adrénergiques sur les veines et les artères de la grande circulation. La vasoconstriction veineuse augmente la précharge tandis que la vasoconstriction artériolaire augmente la résistance périphérique totale et donc le débit cardiaque.

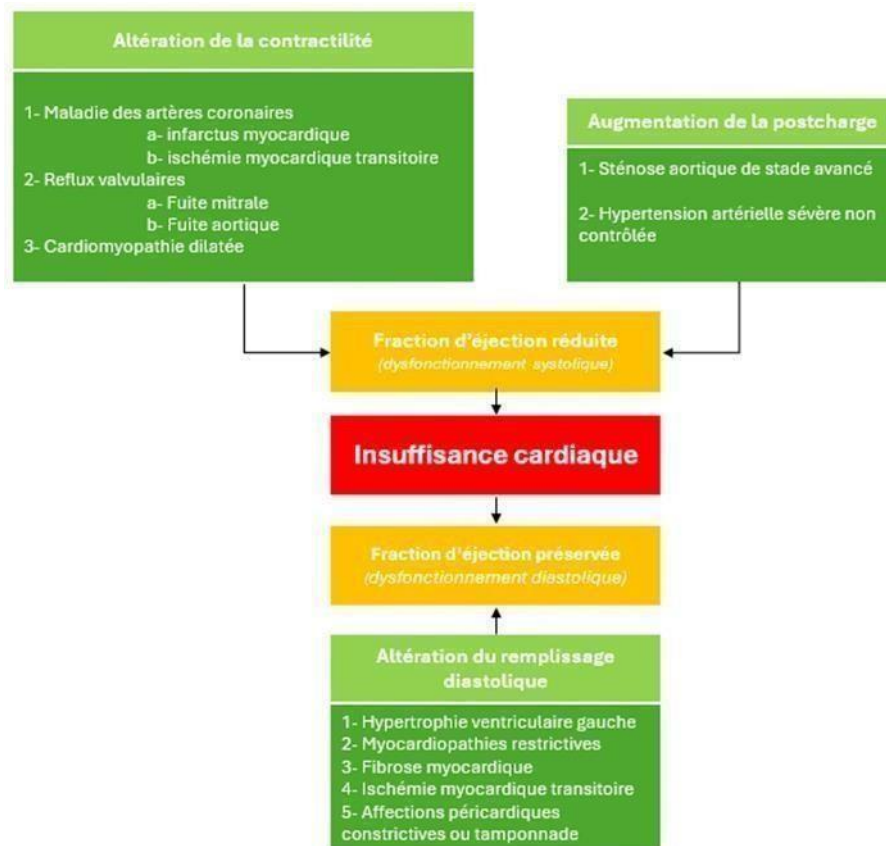
Un autre système jouant un rôle compensatoire majeur dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque est le système rénine-angiotensine-aldostérone. Une diminution du débit cardiaque entraîne une diminution de la pression artérielle dans l'artère glomérulaire afférente. Cette diminution de pression artérielle entraîne une baisse de débit et une baisse du passage du sodium détectée par les cellules juxtaglomérulaires et les cellules de la macula densa. Les cellules juxtaglomérulaires sécrètent la rénine, une enzyme permettant le clivage de l'angiotensinogène en angiotensine I. L'angiotensine I est ensuite clivée en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'angiotensine II permet une vasoconstriction, une augmentation de la sécrétion d'aldostérone et stimule la sensation de soif. L'aldostérone est un minéralocorticoïde permettant une réabsorption du sodium au niveau rénal, et par appel osmotique, la réabsorption d'eau contribuant ainsi à une augmentation du volume circulant, donc de la précharge. Enfin, le 3<sup>ème</sup> mécanisme de compensation de l'insuffisance cardiaque consiste en une sécrétion de l'hormone anti-diurétique (ADH). L'ADH permet d'augmenter la réabsorption d'eau au niveau rénal et donc d'augmenter le volume circulant.

Tous ces mécanismes de compensation sont au départ bénéfiques. Cependant, ils se révèlent néfastes au fur et à mesure que la pathologie progresse. Ainsi, la vasoconstriction périphérique entraîne une augmentation de la postcharge et donc une nécessité pour le ventricule d'encore plus se contracter pour maintenir un débit cardiaque adéquat. L'augmentation de la volémie et donc de la précharge contribue à une augmentation du VTD, d'où une augmentation du risque de congestion pulmonaire. De plus, au fur et à mesure de la compensation, le tissu myocardique devient de moins en moins sensible aux catécholamines circulantes. Des niveaux élevés d'aldostérone et d'angiotensine II circulants provoquent la fibrose et le remodelage du cœur.

En réponse à l'activation des systèmes neuro-hormonaux, des facteurs neuro-humoraux sont sécrétés pour contrer l'effet de l'action prolongée du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA) et du système orthosympathique. On peut citer la famille des peptides natriurétiques, notamment le BNP et le FNA (Facteur Natriurétique Atrial), sécrétés par le cœur. Ces peptides ont un rôle bénéfique dans l'évolution de la maladie, provoquant une excrétion rénale du sodium, une vasodilatation, une inhibition de la sécrétion de rénine et antagonisant certains effets de l'angiotensine II (Kuwahara, 2021). Le FNA est stocké dans les cellules atriales et relargué en cas de distension atriale. Le BNP est produit par étirement des cardiomyocytes. Sa sécrétion augmente lorsque le myocarde ventriculaire est sujet à un stress hémodynamique comme une insuffisance cardiaque ou un infarctus myocardique. Lorsque l'action bénéfique de ces peptides natriurétiques est dépassée par l'effet néfaste de l'angiotensine et de l'aldostérone, l'insuffisance cardiaque clinique se manifeste (Lilly et Harvard Medical School, 2011).

### C. Causes de l'insuffisance cardiaque chez l'Homme

L'insuffisance cardiaque chez l'Homme reconnaît de nombreuses causes. Certaines études de l'OMS en ont recensé près d'une vingtaine (Ziaeiian et Fonarow, 2016). Dans son livre « *pathophysiology of heart diseases* », Leonard S. Lilly classe les causes de l'insuffisance cardiaque en 3 groupes (**Figure 1**). Les premières sont celles qui altèrent la contractilité ventriculaire, comme les maladies des artères coronaires (infarctus myocardique par exemple), des reflux valvulaires (régurgitation aortique ou mitrale) ou des myocardiopathies dilatées. Les deuxièmes sont celles qui causent une augmentation de la postcharge comme les sténoses aortiques ou l'hypertension artérielle grave. Enfin, les troisièmes sont celles qui altèrent le remplissage et la vidange ventriculaire comme l'hypertrophie du ventricule gauche, les myocardiopathies restrictives, les fibroses myocardiques, les ischémies myocardiques transitoires et les constrictions péricardiques ou tamponnades (Lilly et Harvard Medical School, 2011). Les quatre causes les plus fréquentes sont l'infarctus du myocarde, l'hypertension artérielle et les valvulopathies (Ziaeiian et Fonarow, 2016).



**Figure 1 – Principales causes d'insuffisance cardiaque gauche chez l'Homme (d'après Lilly et Harvard Medical School, 2011).**

#### **D. Facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque chez l'Homme**

Chez l'Homme, le facteur de risque majeur de développement de l'HFrEF est l'ischémie myocardique. Il est dit que dans les 7 à 8 ans suivant un infarctus du myocarde, plus d'1/3 des patients développeront une insuffisance cardiaque (Bui *et al.*, 2011). En se basant sur les observations de l'importante étude Framingham, un autre facteur de risque majeur de l'insuffisance cardiaque est l'hypertension artérielle systémique. Bien que l'association entre l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle systémique soit moins « forte » que celle entre l'infarctus myocardique et l'insuffisance cardiaque, l'hypertension joue le rôle de facteur de risque majeur étant donné sa prévalence dans la population (Mosterd et Hoes, 2007). D'autres facteurs de risques avérés de l'insuffisance cardiaque sont l'obésité (Kenchaiah *et al.*, 2002), l'âge et le fait d'être un homme (Kenchaiah *et al.*, 2004), les anomalies valvulaires, les facteurs indicateurs d'une maladie cardiaque (comme une hypertrophie ou une dilatation du ventricule gauche), le tabagisme, le diabète, et diverses affections extracardiaques comme, entre autres, les dysfonctions rénales ou encore les maladies pulmonaires obstructives (Mosterd et Hoes, 2007).

#### **E. Symptômes de l'insuffisance cardiaque chez l'Homme**

Les symptômes de l'insuffisance cardiaque résultent d'une baisse du débit cardiaque et/ou d'une augmentation des pressions veineuses. L'un des signes cardiaques les plus révélateurs d'insuffisance cardiaque est la dyspnée à l'effort. L'origine de la dyspnée est soit une congestion veineuse pulmonaire entraînant une transsudation des fluides dans l'interstitium pulmonaire et réduisant la compliance pulmonaire, soit une diminution du débit cardiaque entraînant une moins bonne perfusion des poumons et la production d'acide lactique lors de stimulation des muscles intercostaux de la respiration. Dans les cas les plus graves, la dyspnée peut également être observée au repos. D'autres symptômes sont directement liés à la réduction du débit cardiaque. Par diminution de la perfusion cérébrale et rénale, on peut observer chez les patients des états mentaux confus et une diminution du débit urinaire. Ce débit urinaire est souvent augmenté la nuit, quand une redistribution du sang se fait aux reins entraînant une augmentation de la diurèse. Une diminution de la perfusion du squelette et des muscles peut entraîner une fatigue et de la faiblesse. D'autres manifestations possibles de l'insuffisance cardiaque sont l'orthopnée, de la toux nocturne et une dyspnée nocturne paroxystique. La toux résulte d'une congestion pulmonaire. La dyspnée nocturne paroxystique résulte d'une résorption graduelle des œdèmes des parties déclives quand le patient s'allonge. Ceci entraîne une augmentation brutale du volume sanguin et augmente le retour veineux systémique dans les poumons. En cas d'insuffisance cardiaque droite, ou d'insuffisance cardiaque généralisée, un inconfort abdominal peut être noté du fait d'une congestion hépatique suite à une diminution du retour veineux systémique. Une dilatation des veines jugulaires peut également être observée. Dans les cas avancés, une ascite apparaît. De l'œdème périphérique dans les parties les plus déclives (chevilles et pieds) peut également apparaître, d'autant plus importants que la personne se tient debout. Les signes physiques de l'insuffisance cardiaque dépendent de la gravité et de la chronicité de l'affection. En cas d'insuffisance cardiaque chronique grave, un patient peut être cachectique (du fait d'un effort augmenté pour respirer et d'une baisse de l'appétit) et diaphorétique (par augmentation de l'activité du système orthosympathique donc de la sudation). Les extrémités sont froides du fait de la vasoconstriction périphérique dans la volonté de maintenir une perfusion adéquate des organes vitaux. Il est parfois possible d'observer une respiration de Cheyne-Stokes (hyperventilations séparées par des épisodes d'apnée), dues à une mauvaise perfusion du centre cérébral de la respiration, interférant avec les mécanismes normaux

de régulation. Il est également fréquent d'observer une tachycardie sinusale du fait de la stimulation du système nerveux orthosympathique. En cas d'insuffisance cardiaque gauche, il est fréquent d'entendre à l'auscultation des champs pulmonaires des râles correspondant à une levée de l'obstruction des bronchioles par du fluide (congestion pulmonaire) (Lilly et Harvard Medical School, 2011).

## **F. Traitements de l'insuffisance cardiaque chez l'Homme**

Il existe trois types de traitement de l'insuffisance cardiaque : des traitements non pharmacologiques, des traitements pharmacologiques à base de médicaments et des traitements avec mise en place de dispositifs chirurgicaux.

Parmi les traitements non pharmacologiques, on peut citer l'activité physique pour les patients avec une insuffisance cardiaque stabilisée. Il est également possible de recommander une restriction en sel. Pour les personnes obèses, il est recommandé de recevoir des conseils nutritionnels d'un diététicien. D'autres conseils mentionnent une restriction d'alcool, arrêter de fumer, et du repos pour les individus en décompensation (Krum et Abraham, 2009).

Pour les patients atteints d'HF<sub>r</sub>EF symptomatique, les recommandations internationales préconisent classiquement un traitement médical à base d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), de bêta-bloquants et d'antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (Muiesan *et al.*, 2017). Si les IECA ne sont pas tolérés, il est recommandé d'administrer des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine (Granger *et al.*, 2003). Il est également nécessaire de fournir des diurétiques aux patients présentant des signes de congestion pulmonaire.

Il est envisageable d'utiliser des dispositifs médicaux dont trois ont montré leur efficacité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : la resynchronisation cardiaque, l'implantation de défibrillateurs automatiques et chez certains patients, l'implantation de dispositifs de soutien du ventricule gauche (Krum et Abraham, 2009). La resynchronisation cardiaque consiste soit en la stimulation biventriculaire, soit en la stimulation du faisceau de His. La stimulation biventriculaire (*biventricular pacing* en anglais) consiste en l'apposition d'un courant sur les deux ventricules afin de corriger toute désynchronisation entre le ventricule gauche et le ventricule droit, apparaissant le plus souvent sur le tracé électrocardiographique (ECG) comme un QRS de durée supérieure à 120 ms. Cependant, 30 à 40% des patients ne répondent pas à ce traitement (Upadhyay *et al.*, 2019). Une autre option consiste en une stimulation du faisceau de His. L'implantation d'un défibrillateur automatique a montré son efficacité dans la prise en charge prophylactique des insuffisances cardiaques de causes non ischémiques en réduisant le nombre de morts soudaines dues à des arythmies (Kadish *et al.*, 2004). Il est enfin possible d'utiliser des dispositifs de soutien au ventricule gauche. Il s'agit de petites pompes implantées dans le ventricule qui aident à éjecter le sang du cœur lors de la systole. Ces dispositifs sont utilisés dans des situations particulières : patients en attente d'une greffe cardiaque mais sans donneur disponibles, patients non-candidats à une greffe ou patients atteints d'insuffisance cardiaque secondaire à une cause réversible comme une myocardite ou une myocardiopathie post-partum (Krum et Abraham, 2009).

Enfin, il existe des options de traitement chirurgical de l'insuffisance cardiaque. On peut citer bien entendu la greffe de cœur, le remplacement d'une valve déficiente (mitrale ou tricuspide) par un implant, la réparation d'une valve par action sur les muscles pectinés ou les cordages, la pose d'un pacemaker, la revascularisation par stent en cas d'infarctus aigu du myocarde, la pose d'un anneau

pour assurer la coaptation des valves dans le cas d'un élargissement de l'anneau mitral ou tricuspide, etc.

La prise en charge est plus compliquée en ce qui concerne l'HFpEF. En effet, le diagnostic de la maladie elle-même est déjà plus difficile que l'HFcrEF du fait d'une hétérogénéité de manifestations et une physiopathologie encore mal élucidée. Plusieurs essais cliniques ont échoués à prouver l'efficacité de certaines molécules dans la réduction de la morbidité et mortalité des patients atteints d'HFpEF. C'est le cas par exemple pour certains IECA tels que le perindopril ou de certains inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II tels que le candesartan ou l'irbesartan, de la spironolactone, la digoxine ou encore la combinaison d'un inhibiteur de la néprilysine et d'un inhibiteur des récepteurs à l'angiotensine II (sacubitril-valsartan). D'autres essais cliniques prometteurs en cours tentent de prouver l'effet des inhibiteurs du cotransporteur Sodium-Glucose de type 2 (SGLT2) et montreraient que les patients atteints d'HFpEF prenant de l'empaglifozine avaient un risque plus faible de mourir de causes cardiovasculaires ou d'être hospitalisés pour insuffisance cardiaque comparé aux patients atteints d'HFpEF prenant un médicament placebo. Cet effet serait constant chez les patients atteints de diabète et les non-diabétiques (Mascolo *et al.*, 2022). Dans d'autres études, le traitement de l'HFpEF passerait par des stimulateurs de la guanilatecyclase et des inhibiteurs des canaux Na<sup>+</sup> lents (Ranolazine) pour diminuer la tension musculaire du ventricule gauche et ses besoins en oxygène (Ilieşiu et Hodoroaga, 2018).

Malgré les nombreuses options thérapeutiques disponibles, le traitement peut se révéler inefficace chez de nombreux patients. La prévalence de l'insuffisance cardiaque dans le monde ainsi que le niveau de débilité qu'elle entraîne chez les sujets atteints justifie donc que les scientifiques continuent à chercher de nouvelles options thérapeutiques pouvant couvrir les différents cas de figure rencontrés en clinique.

## **G. L'insuffisance mitrale**

Ainsi, l'insuffisance cardiaque chez l'Homme est une cause de mortalité majeure partout dans le monde dont la prévalence ne cesse d'augmenter.

Nous étudions dans cette thèse un modèle d'insuffisance cardiaque créé pour une entreprise X1 souhaitant développer un dispositif d'annuloplastie mitrale dans le cadre de la présence d'une insuffisance cardiaque due à une insuffisance mitrale. Après avoir abordé l'insuffisance cardiaque dans sa généralité, intéressons-nous donc plus précisément à l'IM.

Il existe deux types d'insuffisance mitrale : l'insuffisance mitrale dite « organique » ou « primaire », et l'insuffisance mitrale dite « fonctionnelle » ou « secondaire ».

### **a. L'insuffisance mitrale organique**

L'insuffisance mitrale organique est due à une anomalie structurelle ou dégénérative de la valve mitrale. Cette anomalie peut concerner n'importe quel composant de la valve mitrale soit les feuillets, les cordages, les muscles papillaires, ou l'anneau mitral (Asgar *et al.*, 2015).

### **b. L'insuffisance mitrale fonctionnelle**

L'insuffisance mitrale est dite fonctionnelle (IMR ou *functionnal mitral regurgitation* -FMR- en anglais) ou secondaire lorsque la morphologie des feuillets de la valve n'est pas modifiée mais qu'un manque de coaptation s'installe due à une dilatation ventriculaire. Cette dilatation ventriculaire s'installe par exemple suite à une myocardiopathie ischémique, la cause la plus fréquente étant l'ischémie aiguë.

La prévalence de l'IMF pourrait s'élever à 4 millions d'individus atteints d'ici 2030 aux États-Unis (Vajapey et Kwon, 2021).

Lors d'IMF, l'élargissement de l'anneau mitral concerne deux feuillets : le feuillet antérieur et le feuillet postérieur. Le feuillet postérieur ou pariétal émerge de l'endocarde de l'atrium gauche. L'élargissement du ventricule gauche dû à une myocardiopathie ou la mise en place d'un tissu cicatriciel focal ou étendu dans le myocarde entraîne un déplacement des muscles papillaires antéro-médial et/ou postéro-latéral, résultant en une fuite mitrale centrale ou postérieure (**Figure 2**).

Il est possible de subdiviser la catégorie des IMF en IMF d'origine ischémique ou non ischémique.

- *Insuffisance mitrale fonctionnelle d'origine ischémique*

Les IMF d'origine ischémique sont les plus fréquentes. L'infarctus myocardique entraîne un remodelage du ventricule gauche à l'origine d'un déplacement du muscles papillaires et d'une traction sur la valve mitrale. La fuite engendrée peut être centrale ou latéralisée selon que la traction sur les feuillets soit symétrique ou asymétrique, en fonction du remodelage du ventricule gauche.

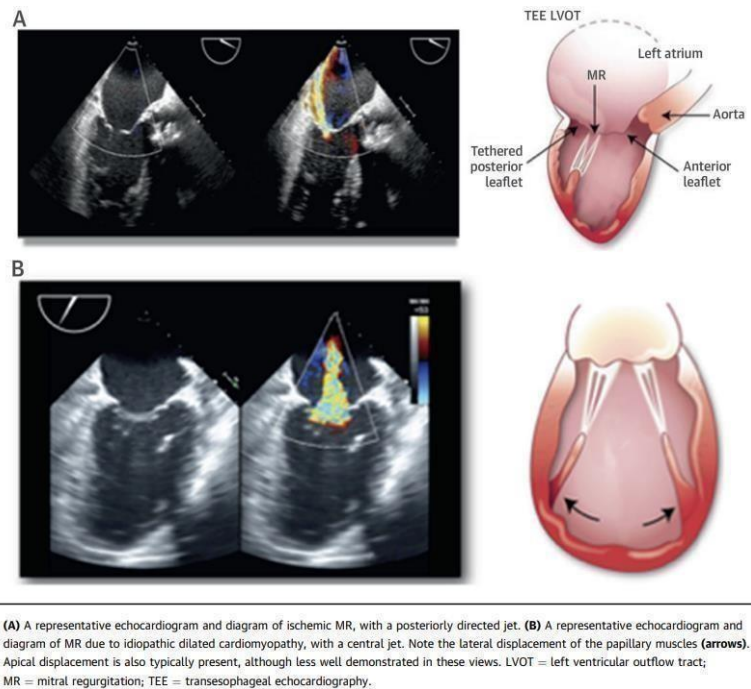
- *Insuffisance mitrale fonctionnelle d'origine non ischémique*

L'IMF non ischémique résulte d'une myocardiopathie dilatée idiopathique ou d'une hypertension artérielle systémique chronique engendrant une hypertrophie concentrique du ventricule gauche. La fuite mitrale engendrée est le plus souvent centrale (Asgar *et al.*, 2015).

- *Diagnostic de l'insuffisance mitrale fonctionnelle*

Le diagnostic de l'IMF passe principalement par l'échographie. L'échographie transoesophagienne permet de déterminer la cause sous-jacente de l'insuffisance mitrale et selon qu'elle soit primaire ou secondaire, elle s'ajoute à l'échographie transthoracique pour mesurer les feuillets, le volume du ventricule gauche, la taille de l'anneau, la pression dans l'artère pulmonaire, etc.





**Figure 2 - Coupes échographiques grand axe quatre cavités d'une fuite mitrale latéralisée (A) et centrale (B) due respectivement à une insuffisance mitrale fonctionnelle et à une insuffisance mitrale idiopathique (d'après Asgar et al., 2015).**

- *Traitement chirurgical de l'insuffisance mitrale fonctionnelle, exemple de l'annuloplastie*

Le traitement chirurgical de l'insuffisance mitrale organique comporte un large panel de procédures concernant la valve, l'appareil sous valvulaire ou l'anneau afin de rétablir au mieux la coaptation des feuillets. Le traitement chirurgical de l'IMF chez les patients atteints de myocardiopathie dilatée consiste en une annuloplastie restrictive avec un anneau plus petit que l'anneau natif (« *undersized annuloplasty* » en anglais) (Alfieri and De Bonis, 2010). L'anneau, souvent placé par voie transcathéter, permet de diminuer la circonférence de l'anneau natif, de diminuer la distance antéro-postérieure et restaurer la géométrie initiale de l'anneau (Bonow et al., 2006).

□ d.1 – Indications de la procédure d'annuloplastie

La procédure d'annuloplastie est rarement réalisée seule. Elle est souvent couplée à une chirurgie de réparation de la valve mitrale. Une méta-analyse de 2018 montre que coupler l'annuloplastie à une chirurgie de réparation de la valve mitrale donne moins de récurrence de régurgitation mitrale sur le long terme que la procédure d'annuloplastie seule (Harmel *et al.*, 2018). La réparation de la valve mitrale couplée à une annuloplastie présenterait de nombreux avantages par rapport à un remplacement prothétique total de la valve mitrale. Il n'est par exemple pas nécessaire d'administrer à vie des anticoagulants. De plus, la procédure d'annuloplastie avec réparation de la valve mitrale, par définition, ne présente pas les complications inhérentes à la dégradation d'un matériel bioprothétique (Ferrao De Oliveira, 2006).

L'annuloplastie associée à la réparation de la valve mitrale est indiquée en cas d'IMF. Cependant, dans l'IMF, un mauvais alignement des muscles papillaires dû à une dilatation ventriculaire progressive n'est pas corrigé par la chirurgie et peut être à l'origine d'une réapparition d'une fuite mitrale dans le temps. De nouveaux dispositifs d'annuloplastie sont en cours de développement

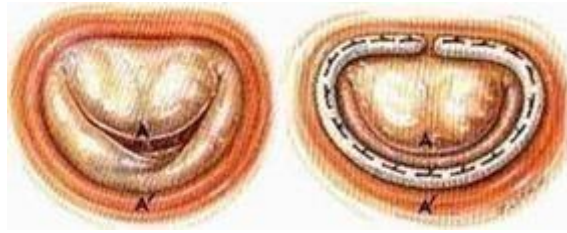
pour résoudre ce problème comme des anneaux associés à des cordages artificiels, ou des anneaux avec des formes particulières pour mieux soutenir l'anneau natif infarci. (Ferraó De Oliveira, 2006).

□ d.2- Description de la procédure d'annuloplastie

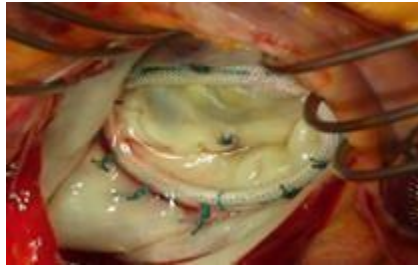
La procédure d'annuloplastie mitrale consiste à resserrer et redonner une forme à l'anneau autour de la valve mitrale. Cette procédure peut être réalisée lors d'autres gestes de réparation de valves. Une annuloplastie peut être réalisée lors d'une chirurgie à cœur ouvert ou par voie transcathéter. La grande majorité des chirurgiens préfère utiliser un anneau complet et rigide car des récives d'insuffisance mitrale ont été notés avec des anneaux souples et incomplets (Alfieri and De Bonis, 2010). Par voie chirurgicale, le chirurgien coud l'anneau synthétique sur l'anneau préexistant après avoir mesuré par échographie transthoracique et/ou transoesophagienne la taille de l'anneau mitral élargi. Cet anneau synthétique peut être rigide ou flexible. Il est ensuite resserré pour rapprocher les feuillets de la valve et permettre à nouveau une coaptation optimale. Par voie transcathéter, la procédure se réalise en remontant le long de la veine iliaque dans la veine cave puis dans l'atrium droit. Le septum interatrial est perforé pour passer dans l'atrium gauche et avoir une vue « du dessus » (donc dorsale) de la valve mitrale. Le passage trans-septal se fait sous contrôle échographique intracardiaque (ICE). Un « *delivery system* » permet alors de relarguer l'anneau et de le fixer sur l'anneau pré-existant par un système d'ancres (ressorts). Après avoir fixé l'anneau synthétique le retrait du dispositif de largage permet de resserrer l'anneau pour assurer à nouveau la coaptation des feuillets (**Figures 3 et 4**). La nouvelle coaptation doit être, chez l'Homme, à *minima* de 8 mm afin d'assurer la durabilité de la réparation (Alfieri and De Bonis, 2010). Différents types d'anneaux sont depuis peu disponibles selon que la cause d'insuffisance mitrale soit une myocardiopathie ischémique ou pas. Cependant, les essais cliniques montrant leur supériorité par rapport aux anneaux traditionnels ne sont pas encore parues. D'autres études cherchent à tester des anneaux ajustables secondairement dans l'objectif de pouvoir les resserrer en post-opératoire et d'assurer la coaptation des feuillets visualisée par échographie transoesophagienne. L'expérience clinique avec de tels anneau n'a pas été démontrée et aucune donnée n'est disponible pour le moment (Alfieri and De Bonis, 2010).

□ d.3- Risques et complications de la procédure d'annuloplastie

La procédure d'annuloplastie est relativement sûre. Une étude rétrospective allemande analysant les déhiscences post-opératoires de 3478 patients ayant subi une annuloplastie mitrale entre 1996 et 2016 a montré que 1,6% d'entre eux seulement ont présenté des complications post-opératoires nécessitant une reprise chirurgicale. Ces complications consistent en une déhiscence des sutures liant l'anneau synthétique au tissu cardiaque. Les sutures les plus enclines à rompre semblent être celles ancrées sur les feuillets postérieurs (P1, P2 et P3). La déhiscence des sutures expose à de nombreux risques non négligeables tels qu'une importante régurgitation mitrale, une embolisation ou une migration de l'anneau ainsi qu'une hémolyse majeure (Noack et al., 2019).



**Figure 3 - Annuloplastie mitrale (d'après le site internet de l'unité de cardiologie de l'hôpital Jacques-Cartier Massy « lésion de l'anneau mitral » <http://www.chirurgiecardiaquejacquescartier.com/chirurgie-de-linsuffisance-mitrale/> ; crédit photo OLYMPUS Europe Edwards Lifesciences).**



**Figure 4 - Vue chirurgicale de l'annuloplastie mitrale (d'après le site internet de l'unité de cardiologie de l'hôpital Jacques-Cartier Massy « lésion de l'anneau mitral » <http://www.chirurgiecardiaquejacquescartier.com/chirurgie-de-linsuffisance-mitrale/> ; crédit photo OLYMPUS Europe Edwards Lifesciences).**

## **2. Modèles d'insuffisance mitrale en recherche pré-clinique**

### **A. La recherche pré-clinique**

La filière nationale de santé des maladies rares définit la recherche préclinique comme « *la recherche [...] permet[ant] d'acquérir les premières connaissances chez l'animal, indispensables avant les essais chez l'Homme. L'expérimentation animale est réalisée selon des bonnes pratiques qui garantissent un traitement éthique de l'animal de laboratoire.* » La recherche préclinique est la phase précédant la recherche clinique et faisant suite à la phase de recherche et développement. Elle consiste principalement à tester l'innocuité des médicaments ou des dispositifs chirurgicaux chez l'animal. La FDA (*Food and Drug Administration*) requiert que les études précliniques soient réalisées selon les bonnes pratiques de laboratoires ou GLP (*Good Laboratory Practices*), ensemble de règles décrites dans le CFR (*Code of Federal Regulation*). Ces GLP fixent des impératifs concernant le personnel, le matériel utilisé, le protocole expérimental, les équipements et la procédure elle-même. À la fin de la recherche préclinique, la FDA décide ou non de donner l'autorisation de tester le dispositif ou le médicament sur des humains, dans des essais cliniques (*US Food and Drug Administration*, s. d.).

La recherche préclinique s'appuie sur de nombreux modèles animaux adaptés aux différents domaines étudiés. Ils servent, par exemple, de modèles dans la recherche sur les maladies auto-immunes, l'arthrite rhumatoïde, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, les maladies cardiovasculaires, l'athérosclérose, le diabète, mais également dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments, de nouveaux dispositifs chirurgicaux, dans des procédures de traitement de plaies,

de régénérations osseuses et cartilagineuses, de chirurgies vasculaires ou nerveuses, et bien d'autres encore (Mukherjee *et al.*, 2022).

L'utilisation de l'animal dans la recherche aurait débuté il y a de nombreuses années, dans la Grèce Antique vers 600 ans avant Jésus Christ (Ericsson *et al.*, 2013). La recherche préclinique sur animal a permis d'incroyables avancées dans le domaine médical. Certains exemples très connus le prouvent, comme l'invention de la trachéotomie par Ibn Zuhr l'ayant réalisé d'abord chez des boucs au 12<sup>ème</sup> siècle, la mise au point de la laparoscopie initialement chez des chiens par Kelling au 20<sup>ème</sup> siècle, ou encore le développement d'un modèle de tétralogie de Fallot chez le chien par Thomas et Blalock dans les années 40 (Robinson *et al.*, 2019).

Au cours de ces dernières années, la recherche préclinique sur animaux s'est vue de nombreuses fois remise en question pour certaines de ses pratiques. C'est le cas par exemple des chirurgies dites « sham » (« sham procedures ») en chirurgie expérimentale. Cette procédure consiste en l'utilisation d'un groupe placebo en chirurgie pour voir si l'abord chirurgical lui-même a un impact sur la santé de l'animal. Si par exemple un dispositif chirurgical est testé, la procédure sham consisterait à mettre en place chirurgicalement un dispositif non fonctionnel sur un groupe d'animaux, pratique qualifiée de « non éthique » par bon nombre de chirurgiens (Miller, 2004). Des critiques concernent également la gestion de la douleur en recherche préclinique. Si l'*Animal Welfare Act* de 1970 aux États-Unis oblige toutes procédures chirurgicales impliquant des animaux à avoir recours à une analgésie et une anesthésie adéquate, les lois Européennes et asiatiques autorisent parfois certaines procédures douloureuses sans analgésie ou anesthésie du moment qu'une preuve que l'non-utilisation de ces molécules est nécessaire (Robinson *et al.*, 2019). Enfin, rien n'empêche l'utilisation de molécules analgésiques non adaptée à la situation chirurgicale en question et certains laboratoires américains utilisent de la buprénorphine pour des procédures douloureuses comme des thoracotomies.

De manière générale, l'éthique en recherche préclinique et clinique sur modèles animaux s'appuie sur la règle des 3R, décrite pour la première fois par Russels et Burch dans leur ouvrage « Les principes d'une technique expérimentale conforme à l'éthique » (« *The Principles of Humane Experimental Technique* »), en 1959 (Kirk, 2018). En anglais, les 3 R signifient « *Replace, Reduce and Refine* » soit Remplacer, Réduire et Raffiner. Longtemps considérée comme le B-A-BA de l'éthique dans la recherche animale, Schuppli et Fraser montrent dans un article les limites de cette règle aujourd'hui du fait des avancées de la recherche préclinique (Schuppli *et al.*, 2004).

L'évolution des considérations éthiques impliquent donc une revue des 3R. Ainsi, en Occident, le chat, le chien et le cheval sont considérés comme des animaux de compagnie et les utiliser comme modèle est donc éthiquement mal vu. Par ailleurs, la notion de bien-être animal a évolué depuis 1959. La vision qu'en avaient Russel et Burch est donc obsolète sur certains points. Récemment par exemple, l'éthologie a vu se développer l'idée d'« enrichissement de l'environnement » des animaux afin qu'ils puissent exprimer leurs comportements naturels et ne pas présenter de stéréotypies (par exemple quand les porcs se mordent entre eux). Il est donc nécessaire dans les laboratoires actuels d'offrir aux animaux des espaces suffisants ainsi que du matériel d'enrichissement (jeux, cordes, pneus, matériel de fouissage pour porcins par exemple) voire des congénères pour pouvoir améliorer leur bien-être. Certaines études montrent que des blocs de paille comprimés réduisent plus les stéréotypies chez les cochons que des jouets en plastique par exemple (Haigh *et al.*, 2019). Dans la même idée, une étude a mis en place un hamac spécial et une procédure détaillée pour pouvoir suspendre des moutons en post-opératoire (beaucoup de procédures nécessitent une suspension de l'animal dans un hamac, notamment en orthopédie) tout

en leur permettant de se déplacer, d'uriner, et de déféquer afin d'améliorer leurs conditions de détention et le bien-être animal (Christou et Walsh, 2017).

Dans le but de réduire le nombre d'animaux utilisés dans la recherche, plusieurs publications décrivent des étapes à suivre comme faire une approche bibliographique exhaustive du sujet étudié pour être certain de ne faire aucune expérience inutile qui aurait déjà eu lieu sur des animaux. Il est ensuite recommandé de faire des études *in vitro* puis *ex vitro* sur le sujet, parfois suffisantes pour montrer l'innocuité d'un produit. Enfin, après toutes ces étapes, une étude *in vivo* peut être envisagée si les données obtenues ne sont pas suffisantes pour montrer par exemple l'absence de toxicité du composé testé (Gorzalczany et Rodriguez Basso, 2021).

Par ailleurs, la recherche préclinique présente parfois des limites quant à son niveau de preuves. Beaucoup d'études faites chez des souris montrent qu'on ne peut pas toujours appliquer à l'homme ce qui a été prouvé chez l'animal. Par exemple, la réponse biologique à la douleur a été analysée au niveau moléculaire en étudiant la régulation d'environ 5000 gènes humains impliqués dans l'inflammation et en comparant cette régulation avec celle des souris. La corrélation entre les deux régulations est absente pour les brûlures, les traumatismes et les endotoxémies et est pauvre pour le sepsis et l'infection. Les réponses inflammatoires des souris dans ces domaines ne peuvent donc pas prévoir les réponses inflammatoires de l'Homme (Leist et Hartung, 2013).

Ainsi, tant pour des raisons éthiques que purement scientifiques (extrapolation à l'homme pas toujours possibles, modèles imparfaits, etc.) et financières, de nombreuses alternatives sont aujourd'hui recherchées afin de diminuer voire abolir l'utilisation d'animaux en recherche préclinique. C'est le cas par exemple des organes en 3D. Ces organes sont obtenus à partir d'implantation cellulaires sur des organes d'animaux morts ou d'organes d'humains non éligibles aux greffes, voire par imprimante 3D (Weinhart *et al.*, 2019). Dans certains domaines comme la dermatologie, l'utilisation de modèle de peau 3D plutôt que d'animaux vivants est de plus en plus fréquent. Par exemple, dans l'étude de la dermatite atopique, des modèles canins, équin et murin sont utilisés mais leur dermatite atopique présente de nombreuses différences avec celle de l'humain. Pour pallier ce manque, des chercheurs ont développé des modèles de peau plus ou moins complexes, allant de la simple couche de cellules impliquées dans la pathogénie de la dermatite atopique (kératinocytes) à des modèles plus complets impliquant des cultures communes de cellules cutanées et de cellules immunitaires (Löwa *et al.*, 2018).

La recherche préclinique fait principalement appel à des animaux sains. Dans certains cas, il est possible d'utiliser des lignées d'animaux malades, génétiquement modifiés ou pas, comme c'est le cas en dermatologie avec les lignées de chiens atteints de lupus, ou dans les études impliquant le modèle murin où des modifications de génomes sont couramment réalisées. Dès que nous travaillons avec de grands animaux cependant, ils sont très souvent sains lors de leur introduction dans l'étude. Comme mentionné précédemment, l'objectif principal de la recherche préclinique d'un dispositif chirurgical est de montrer son innocuité. Ce critère est exigé par la FDA pour autoriser le test du dispositif chez l'Homme lors d'études cliniques. Cependant, dans certains cas, l'innocuité de l'implant ne peut pas être montré chez des animaux sains. Par exemple, dans le cas d'une valve artificielle, un cœur sain peut avoir une contractilité trop importante incompatible avec la pose de l'implant qui peut se faire écraser. Un cœur sain peut également avoir des dimensions non compatibles avec un implant qui, à l'inverse, serait adapté à un cœur malade. Dans ce genre de situation, la création d'un modèle pathologique est nécessaire afin de mimer la maladie et de tester dans les conditions les plus proches possibles du réel, l'innocuité de l'implant.

La création de la maladie doit respecter certains critères éthiques. L'animal doit être « malade mais pas trop » et ne doit pas mourir de la maladie créée (*cf infra*).

## **B. Modèles animaux**

Le choix du modèle animal le plus adapté pour étudier le système cardiovasculaire et élargir ces connaissances à l'Homme doit reposer sur trois critères. Il est d'abord nécessaire de considérer les hypothèses scientifiques et le dispositif chirurgical à tester s'il y en a un. Il faut ensuite prendre en compte les capacités d'accueil du laboratoire à savoir l'équipement, le personnel et sa formation. Enfin, il est nécessaire de considérer le degré de similarité anatomique de l'espèce choisie et de l'Homme (Bianco *et al.*, 2009).

En recherche préclinique, les modèles animaux très fréquemment utilisés sont ceux des rongeurs. Cependant, le cœur d'un petit animal comme la souris bat à des fréquences se rapprochant de 800 bpm. De nombreuses études ont effectivement montré la relation inversement proportionnelle entre la taille de l'animal et la fréquence cardiaque, tandis que les valeurs de pression artérielle restent relativement constantes quelles que soient les espèces. Des animaux dont le poids corporel se rapproche de celui de l'Homme (comme le cochon ou la brebis) sont caractérisés par des fréquences cardiaques voisines de celles de l'Homme (Dobrev et Wehrens, 2018).

### **a. Modèles murins**

Les petits animaux de type rongeurs sont faciles à élever, possèdent une forte prolificité et coûtent peu cher en entretien et en espace. Les souris se sont révélées plusieurs fois utiles dans la création de modèles pour les arythmies cardiaques par exemple (Dobrev et Wehrens, 2018), modèles d'autant plus aisés du fait de nombreuses similitudes génétiques entre l'homme et la souris et la facilité de générer des lignées *knock out* pour lesdits gènes avec de nombreux produits disponibles. De plus, du fait de leur petite taille, le nombre de virus à utiliser pour les manipulations génétiques des rongeurs est limité ce qui diminue le coup de telles manipulations et en font des modèles de choix (Milani-Nejad et Janssen, 2014). Cependant, de nombreuses différences existent également entre l'homme et le modèle murin, notamment au niveau de l'expression de certaines protéines, dans la régulation du cycle cellulaire, le contrôle l'apoptose, etc. (Ginis *et al.*, 2004). Ces différences touchent aussi le système cardiovasculaire. L'une des plus notables concerne l'expression de du gène PLN codant pour le phospholambane (protéine inhibitrice endogène de la pompe SERCA). Une souris *knock out* pour le gène du phospholambane voit sa contractilité cardiaque augmentée ce qui n'impacte pas sa durée de vie sur le long terme. Un humain homozygote muté pour le gène PLN voit également sa contractilité cardiaque augmentée ce qui chroniquement, à l'inverse de la souris, participe au développement de graves formes de myocardiopathie dilatée (Haghighi *et al.*, 2003).

Une autre limite dans l'utilisation des modèles murins est logiquement la taille des organes ne permettant pas le test de dispositifs chirurgicaux de taille humaine comme les valves cardiaques par exemple. Enfin, dans les modèles d'ischémie myocardique, le rat présente une circulation coronaire collatérale rare tandis que le lapin présente des variations inter-individuelles (Bianco *et al.*, 2009).

Le modèle murin peut également être utilisé dans l'étude de l'insuffisance cardiaque grâce à plusieurs techniques bon marché de création de modèles pathologiques par rapport aux modèles grands animaux (Milani-Nejad et Janssen, 2014). C'est le cas par exemple de la création d'un modèle d'insuffisance cardiaque droite par hypertrophie ventriculaire droite chez le rat par injection seule de monocrotaline, un alcaloïde engendrant une HTAP sans conséquence sur la pression

artérielle systémique. Cependant, dans ce modèle, les modifications sur l'épaisseur du ventricule sont variables selon les animaux (Seyfarth *et al.*, 2000). Le modèle murin présente donc certes beaucoup d'avantages mais est contrebalancé par de nombreux inconvénients qui limitent son utilisation dans la recherche préclinique dans le domaine cardiovasculaire, notamment chirurgical.

### **b. Modèles grands animaux**

Macroscopiquement, les grands animaux (ovins et porcins) possèdent une anatomie des artères coronaires plutôt constante (contrairement au modèle canin révélant souvent une vascularisation coronaire collatérale) ainsi qu'une absence de vaisseaux collatéraux préformés et la possibilité de créer des infarctus de taille prédictible et de localisation précise (Dixon et Spinale, 2009). Cette particularité les place haut dans le choix des modèles cardiaques, en particulier les modèles sur l'ischémie myocardique.

Le modèle porcine est très utilisé dans la recherche cardiaque car il présente de nombreux avantages. En 2007, Li *et al.* décrivent le porc comme étant l'animal présentant le plus de similarités anatomiques avec le cœur de l'Homme. Il présente une taille de cœur similaire, un débit cardiaque voisin et une pression artérielle quasiment identique (Li *et al.*, 2007). Cependant, le porc est souvent atteint d'arythmies ventriculaires et est caractérisé par un fort gain de masse corporelle en très peu de temps, ce qui limite son utilisation dans des tests de dispositifs chirurgicaux en chronique (Geens *et al.*, 2009). De plus, le porc se révèle très sensible à l'anesthésie et les manipulations chirurgicales donnent lieu à de nombreuses complications comme l'inflammation ou la fibrose, et très souvent des complications de type hémorragique (Bianco *et al.*, 2009).

Le modèle canin est également très utilisé en recherche cardiovasculaire. D'après Loen *et al.*, le chien serait utilisé comme modèle en recherche cardiaque depuis le 19<sup>ème</sup> siècle. Il aurait servi dans la recherche sur les arythmies sinusales, sur le système de conduction cardiaque et le schéma d'excitation du ventricule. L'anatomie du système de conduction du chien est proche de celle de l'humain en ce qui concerne la longueur du faisceau de His, la distribution des fibres du réseau de Purkinje au sein de la paroi ventriculaire et la localisation du nœud atrio-ventriculaire juste au-dessus de la valve tricuspide. Cependant, des différences subsistent dans la nature des courants ioniques ce qui rend les paramètres ECG canins plus courts que ceux de l'homme et impliquent l'application d'une formule correctrice dans certaines études pour transposer les résultats obtenus chez le chien à l'Homme (Loen *et al.*, 2022). L'élevage canin et la consanguinité plus ou moins marquée fréquemment associée favorisent le développement de certaines maladies héréditaires spontanées pouvant servir de modèles d'étude pour des pathologies humaines similaires. C'est le cas, par exemple, du Boxer pouvant être utilisé comme modèle de la dysplasie ventriculaire arythmogène droite chez l'Homme (Moïse, 1999), ou encore le Cavalier King Charles Spaniel caractérisé par une forte prévalence de la maladie valvulaire dégénérative mitrale. Anatomiquement, les chiens possèdent un auricule développé, comme l'Homme. Ils sont donc fréquemment utilisés pour les recherches portant sur ce segment anatomique, comme c'est le cas dans l'étude d'Hondo *et al.* par exemple, dédiée aux dimensions de l'auricule au cours du cycle cardiaque (Hondo *et al.*, 1995). Le modèle canin est aussi largement utilisé dans la recherche sur l'insuffisance cardiaque. En effet, les chiens présentent naturellement une circulation coronarienne collatérale bien développée, comme c'est le cas chez l'Homme avec une ischémie myocardique chronique. Cependant, les variations inter-individuelles dans cette circulation collatérale peuvent rendre difficile la prédiction de la taille de l'infarctus provoqué par occlusion coronaire (Bianco *et al.*, 2009). De plus, la circulation coronaire du chien est à dominante gauche, ce qui n'est pas le cas chez l'Homme. L'utilisation du chien en recherche animale pose enfin de nombreux problèmes éthiques (Spannbauer *et al.*, 2019).

Le modèle ovin (*Ovis aries*) présente de nombreux avantages en recherche préclinique cardiaque. Les ovins possèdent une pression artérielle systémique (80-120 mmHg) et pulmonaire (environ 15 mmHg), une fréquence cardiaque (60-120 bpm) et une pression veineuse centrale (3-4 cm H<sub>2</sub>O) proches de celles de l'Homme (DiVincenti *et al.*, 2014). Les similitudes de poids et de débit cardiaques entre l'homme et l'ovine en font, de plus, un bon modèle pour tester les dispositifs chirurgicaux (valves cardiaques par exemple). Au niveau cellulaire et moléculaire, l'isoforme prédominante de la myosine est la même que celle de l'Homme (Kim *et al.*, 2018). Le ventricule gauche de l'ovine et de l'Homme expriment tous deux les isoformes majeures de la titine dans des ratios très voisins et la pompe SERCA participe à environ 80% de la recapture du calcium chez l'ovine *versus* environ 76% chez l'Homme. Cependant, les cinétiques de contraction et relaxation sont légèrement plus rapides que chez l'Homme (Milani-Nejad et Janssen, 2014). La brebis est également un animal robuste. Après une intervention cardiaque sans complication majeure, elle peut se réalimenter seule dans les 2 à 4 heures post-anesthésie et retrouve un comportement normal dans les 24 à 48 heures qui suivent (Chevènement, 2021). Une des limites du modèle ovin repose sur leur anatomie générale. Étant des ruminants, leur conformation gastrique limite parfois certaines approches d'imagerie, comme l'échographie transthoracique et nécessite des méthodes d'imagerie plus invasives (Dixon et Spinale, 2009). Le système coronaire des ovins est à prédominance gauche, comme le chien alors qu'elle est à prédominance droite chez l'Homme, comme indiqué ci-dessus.

### **C. Critères à prendre dans la création d'un modèle pathologique**

Depuis 1959, l'expérimentation animale est régie par la règle des 3 R introduite par Russel et Burch : « Remplacer, Réduire, Raffiner ».

« Remplacer », car il est nécessaire de limiter au maximum l'utilisation d'animaux dans la recherche. Lorsqu'une alternative est présente, elle doit être utilisée. Aujourd'hui, quelques solutions ont été envisagées sans l'utilisation d'animaux dans le test de dispositifs chirurgicaux visant à traiter l'insuffisance cardiaque. Dans certaines situations, des tests sur des cardiomyocytes isolés ou des fragments de myocarde peuvent être envisagés en particulier dans l'étude des processus métaboliques car il est possible d'en modifier la perfusion et de récupérer les fragments pour des analyses (Bianco *et al.*, 2009). Cependant, aucun de ces moyens n'égale en précision et en réalisme les modèles *in vivo*. Il a été également envisagé de travailler sur des cœurs entiers isolés, perfusés avec un soluté spécial procurant de l'énergie au myocarde. Différents modèles ont été développés, comme celui de Landerghoff puis de Neely (Neely *et al.*, 1967). Cependant, l'isolement du cœur nécessite une période d'ischémie pouvant altérer les données recherchées par la suite. La composition du soluté de perfusion pourrait aussi avoir un impact important sur les données d'expérience (Bianco *et al.*, 2009).

« Réduire », car ladite procédure est faite à la demande. Il n'est pas envisageable de créer un groupe d'animaux avec une régurgitation mitrale pour ensuite attendre que les équipes de recherche en aient besoin. Les équipes de recherche demandent un certain nombre d'animaux après une réflexion approfondie sur le plan expérimental pour obtenir une puissance statistique adaptée tout en utilisant le moins d'animaux possible.

« Raffiner » car tout doit être mis en œuvre afin que les contraintes subies par les animaux soient minimales et que leur bien-être soit préservé au mieux. Le stress de l'animal doit être à tout prix limité, qu'il s'agisse du stress avant la procédure (dans l'animalerie où on prendra soin d'enrichir l'environnement et/ou de mettre l'animal avec des congénères, de limiter les manipulations, de réaliser les gestes de manière adéquate et rapide par un personnel qualifié), pendant la procédure et après la procédure (soins post opératoires rapides et adéquats, médicaments adaptés administrés pour calmer l'animal, examens cliniques réalisés dans le calme, environnement confortable et adapté au suivi post-opératoire). La douleur de l'animal doit également être au maximum évitée et/ou réduite en adaptant la procédure (voie percutanée mini-invasive par exemple) et l'analgésie



pré-, per- et post-opératoire. Enfin, l'état clinique de l'animal doit être aussi bon que possible après que la maladie induite par la procédure ait été induite. Pour cela, il est possible d'utiliser des médicaments comme les diurétiques par exemple pour améliorer le confort de l'animal. Le modèle doit bien entendu être viable et il faut considérer le fait que l'animal doit pouvoir être anesthésié malgré sa maladie dans l'objectif d'utiliser ce modèle à des fins thérapeutiques.

L'insuffisance mitrale chez l'Homme est une maladie d'évolution progressive, se développant sur plusieurs années. Développer un modèle animal mimant exactement cette évolution n'est pas possible d'un point de vue coût et praticité, c'est pourquoi le modèle doit être développé le plus rapidement possible dans un laps de temps compatible avec la survie de l'animal dans de bonnes conditions (Chevènement, 2021).

Il faut également prendre d'autres facteurs en compte lors de la création d'un modèle animal d'une pathologie. Un critère important est le taux de survie. Nous l'avons déjà mentionné précédemment, pour des raisons évidentes, le modèle doit être viable. Le modèle doit donc pouvoir subir d'autres procédures (anesthésie, chirurgie, imagerie). La procédure induisant la maladie doit donc certes être efficace mais permettre la survie du maximum d'animaux possible, sans quoi elle ne respecte pas la règle « Réduire » (utilisation du minimum d'animaux possible) et le coût de la recherche augmente (Chevènement, 2021). En plus de sa viabilité pour des raisons assez évidentes d'éthique, le modèle doit également pouvoir survivre avec ou sans dispositif chirurgical implanté pour pouvoir prouver l'innocuité de celui-ci. C'est pourquoi il est nécessaire de privilégier des procédures mini-invasives pour induire la maladie, afin de limiter au maximum des complications annexes pouvant causer ou favoriser le décès de l'animal après procédure. Par exemple, si la sonde d'échographie posée sur le péricarde engendre une péricardite post-opératoire dans certaines procédures, il est possible d'envisager une péricardectomie préventive pour éviter ce genre de complications. On privilégiera l'abord percutané à un abord transthoracique par sternotomie pouvant engendrer des réactions inflammatoires néfastes.

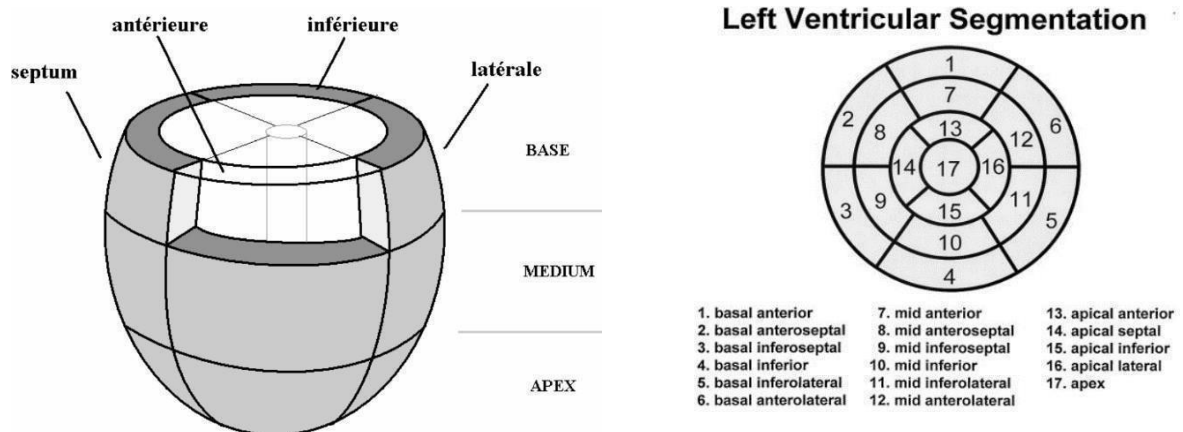
#### **D. Choix d'un modèle pathologique pour tester un dispositif d'annuloplastie**

Focalisons-nous maintenant sur le choix d'un modèle animal dans le cadre du test d'un dispositif d'annuloplastie (objectif final de l'entreprise dont nous parlerons dans la partie expérimentale). Comme la recherche pré-clinique souhaite initialement travailler sur des animaux sains, il s'agirait de trouver des animaux dont la taille de l'anneau mitral serait similaire à celle d'un humain malade d'insuffisance mitrale. Quatre modèles dans ce contexte sont possibles : le modèle canin, le modèle porcin, le modèle ovin et le modèle bovin. Pour le modèle canin, un problème de taille s'impose même avec les chiens de grands formats. Une étude incluant 233 chiens dont le poids variait de 2 à 96 kg a montré une taille moyenne de l'anneau mitral A2-P2 mesuré au scanner de  $26,3 \pm 6,0$  mm (Gordon-Evans *et al.*, 2022), contre 35 mm ou plus chez l'homme malade d'insuffisance cardiaque (Caldarera *et al.*, 1995). De même, chez les porcs, l'anneau mitral est de taille trop restreinte. Ajoutons à cette difficulté que, comme le bovin, le porc a une croissance très rapide et peu adaptée pour une étude chronique. Chez les patients humains atteints d'insuffisance cardiaque, le cœur se dilate et le myocarde s'amincit. Chez le porc, le myocarde se contractant de manière beaucoup plus importante que chez l'Homme gêne également son utilisation comme modèle. Chez le modèle ovin, même l'utilisation de béliers ne permettrait pas d'avoir un anneau mitral assez grand. Devant cette absence d'options chez des animaux sains, des chercheurs ont décidé de se tourner vers un modèle pathologique d'insuffisance cardiaque. Pour toutes les raisons évoquées précédemment, le modèle ovin a été choisi dans cette étude. La création d'un tel modèle implique certaines précautions : il doit être viable, donc non créé de manière trop brutale pour que la brebis ne meure pas d'un infarctus

généralisé, mais doit être disponible rapidement pour que l'équipe mettant au point le dispositif chirurgical ne perde pas ni de temps ni d'argent.

## E. Anatomie comparée des artères coronaires

Avant de parler anatomie, commençons par une étape importante de nomenclature cardiaque, indispensable dès qu'on parle d'imagerie. Le ventricule gauche a une forme conique et peut être divisé grossièrement en six parois : antérieure, antéro-septale, postéro-septale, septale, postéro-latérale et antéro-latérale. La paroi postéro-septale peut également être appelée inféro-septale, et la paroi postéro-latérale peut se nommer inféro-latérale (**Figure 5**).



**Figure 5 - Nomenclature des segmentations du ventricule gauche (d'après *American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging* et al., 2002 et *Approches fondées sur des modèles énergétiques pour l'analyse formelle et la commande des systèmes non linéaires hybrides*, Richard, P.-Y.; 2023). 1, antérieure ; 2, antéro-septale ; 3, postéro-septale ; 4, postérieure, 5, postéro-latérale et 6, antéro-latérale.**

Lors de la création d'un modèle animal, afin de pouvoir extrapoler les résultats obtenus à l'Homme, il est indispensable de connaître les similitudes et différences anatomiques interspécifiques. Un exemple de non prise en charge de l'anatomie du modèle animal est présenté dans l'article de Hearse (Hearse, 2000) dans lequel il explique que de nombreuses études crurent démontrer l'efficacité de médicaments pour soigner les infarctus myocardiques alors que les drogues étaient testées sur des chiens qui présentent une circulation coronaire collatérale très importante. Ainsi, la perfusion du territoire embolisé était assurée parfois à 30% par des collatérales, d'où un effet moindre de l'occlusion totale de l'artère coronaire interventriculaire antérieure (IVA) et de fausses conclusions quant à l'efficacité de certains médicaments (Hearse, 2000). Comparer l'anatomie de l'espèce modélisée et de l'espèce utilisée dans le modèle est donc une étape fondamentale.

### a. Anatomie cardiaque générale comparée

Le cœur du mouton est situé dans le médiastin ventral. Comme cet animal est quadrupède, le cœur est orienté plutôt ventralement qu'à gauche par rapport à l'Homme. Le cœur du mouton est assez allongé avec un apex émoussé essentiellement formé par le ventricule gauche. L'attache du péricarde au diaphragme chez le mouton se fait par le ligament sterno-péricardique attaché à la portion caudale du péricarde. Chez l'Homme, l'attache du péricarde à l'aponévrose centrale



### **b. Terminologie et caractéristiques des artères coronaires**

Tous les mammifères possèdent deux artères coronaires, l'artère coronaire droite et l'artère coronaire gauche. Chez la brebis, les artères coronaires proviennent des sinus localisés entre le bulbe de l'aorte et l'aorte ascendante. Les sinus coronaires sont au nombre de trois, incluant le sinus coronaire antérieur droit, le sinus coronaire postérieur gauche et le sinus non coronaire postérieur droit. L'artère coronaire gauche a pour origine le sinus coronaire postérieur gauche et l'artère coronaire droite provient du sinus coronaire antérieur droit (**Figure 7**).



**Figure 7 - Photographie de l'ostium coronaire chez le mouton (d'après Lakshmi Likitha B et al., s. d.).** Aorte (Ao), Ostium coronaire gauche (LCO), Sinus coronaire postérieur gauche (LPCS), Feuillet semilunaire gauche (LSL), Ostium coronaire droit (RCO), Sinus antérieur coronaire droit (RACS), Feuillet semilunaire droit (RSL), sinus non coronaire (NCS), feuillet semilunaire non coronaire (NCSL).

Chez l'Homme, l'origine des artères coronaires se trouve dans les sinus de Valsalva. La branche principale de l'artère coronaire gauche prend naissance dans le sinus de Valsalva gauche et chemine entre l'auricule gauche et le tronc pulmonaire. Cette branche est très brève et se divise après environ 1-2cm en deux branches, l'IVA (ou *left anterior descending artery* en anglais) et l'artère circonflexe (Cx). Chez l'Homme, ces deux branches de l'artère coronaire gauche vascularisent la majorité du ventricule gauche, le septum interventriculaire et l'atrium gauche.

Chez la brebis, la perfusion coronaire est à dominance gauche, c'est-à-dire que la majorité du myocarde (ventricule gauche, septum et apex du ventricule droit) est perfusée par des collatérales de l'artère coronaire gauche, contrairement à l'Homme, chez lequel la perfusion du myocarde provient surtout de collatérales de l'artère coronaire droite (Hill et laizzo, 2015). Cette différence anatomique a un impact fondamental sur la procédure d'embolisation prochainement décrite. De plus, l'Homme présente un réseau de collatérales des artères coronaires assez clairsemé tandis qu'il est, par exemple, très important chez le chien, ce qui implique des différences physiopathologiques majeures lors d'infarctus myocardique.

L'IVA chemine le long du septum interventriculaire et continue très distalement vers l'apex du cœur qu'elle contourne, et termine dans la partie inférieure du sillon interventriculaire. L'IVA se divise en artères diagonales et en branches septales ou perforantes (Hao, 2011). Ces branches perforantes émergent de l'IVA proximale et vascularisent le faisceau de His (Frink et Merrick, 1974), le septum interventriculaire et une partie du ventricule droit. Elles ne sont pas directement visibles depuis l'extérieur du cœur (Kim, 2019). La première branche septale de l'IVA vascularise la partie haute et moyenne du septum interventriculaire. Il existe parfois des anastomoses entre les branches septales de l'IVA et les artères du nœud atrio-ventriculaire au niveau de l'os cordis (Frink et Merrick, 1974). Chez l'Homme, les artères diagonales, l'artère circonflexe voire le tronc coronaire gauche commun

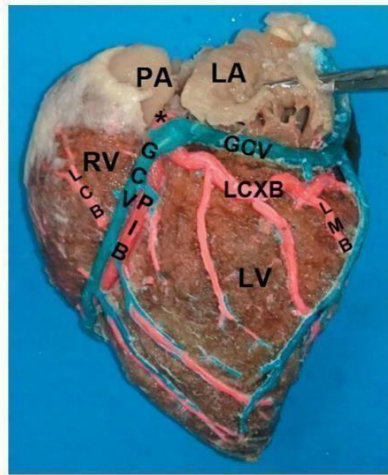
à la Cx et à l'IVA peuvent donner des branches septales (Kim, 2019). Les artères diagonales sont destinées à la paroi antérieure du ventricule gauche.

L'artère circonflexe ou Cx chemine dans le sillon atrio-ventriculaire gauche jusqu'à la face inférieure du ventricule gauche. Elle donne des branches appelées obliques marginales, destinées à la paroi postéro-latérale du ventricule gauche (**Figure 8**). L'artère circonflexe donne également des branches vascularisant l'atrium gauche.

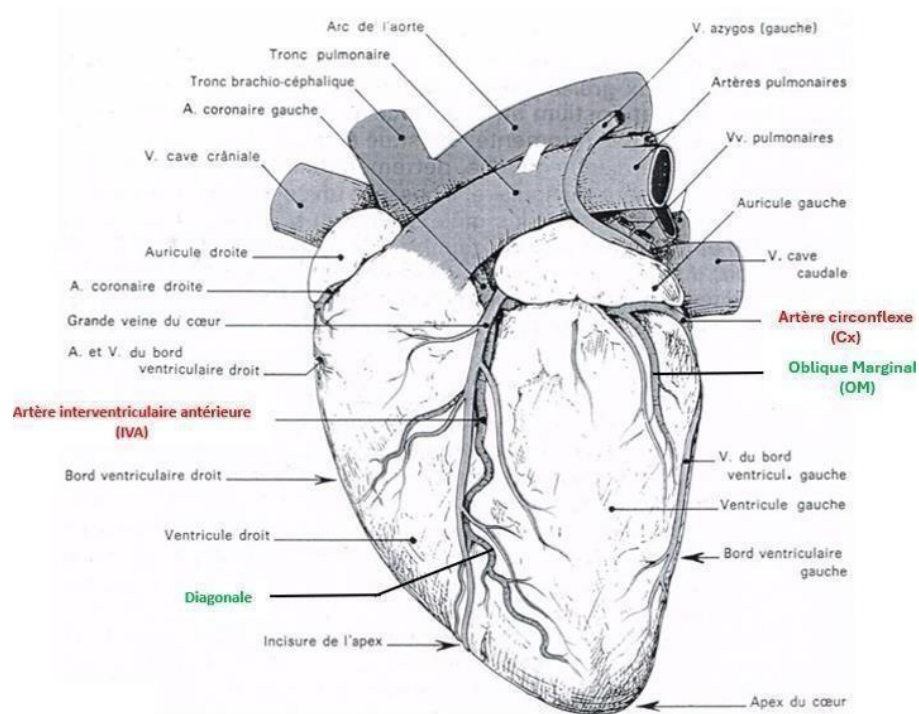
Un schéma global des artères coronaires inspiré du Barone est illustré à la **Figure 9**.

Chez la brebis, l'artère Cx donne des branches pour irriguer le septum interatrial, également vascularisé par l'artère coronaire droite. Par ailleurs, certaines brebis possèdent une artère cheminant à la base du septum interatrial et provenant de l'artère coronaire droite, appelée artère de Kugel. Cette artère peut parfois s'anastomoser avec l'artère atrioventriculaire nodale et avec des branches de l'artère circonflexe (Frink et Merrick, 1974). Chez l'Homme, possédant une vascularisation coronaire à dominante droite, l'artère de Kugel pourrait jouer un rôle pathophysiologique en cas de maladie coronarienne, et une telle anastomose de l'artère de Kugel avec l'artère atrioventriculaire nodale pourrait se révéler favorable en cas d'occlusion de vaisseaux épicaudiques, permettant ainsi un maintien de la perfusion du myocarde (Narh *et al.*, 2021).

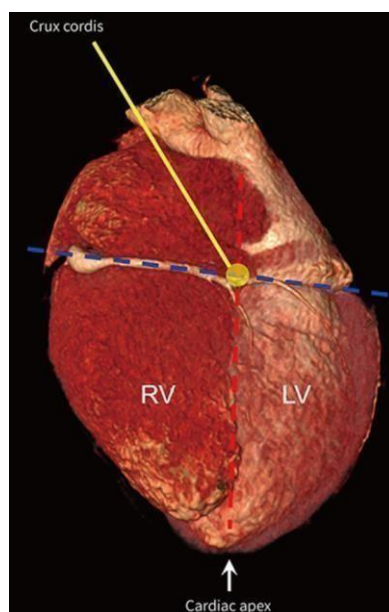
L'artère Cx fait donc le tour de l'anneau mitral en cheminant dans le sillon atrioventriculaire gauche et se termine près de la croix du cœur (*crux of the heart*, **Figure 10**). On appelle croix du cœur l'endroit où le sulcus coronaire (séparation entre les atria et les ventricules) et le sulcus interventriculaire postérieur (séparation entre les deux ventricules) se rencontrent. Il s'agit de l'anastomose entre l'artère coronaire droite et gauche. C'est un lieu anatomiquement important en chirurgie car l'artère atrioventriculaire nodale chemine à proximité de la croix du cœur et passe approximativement au milieu de l'os du cœur avant de se terminer en de multiples petites ramifications. L'artère atrioventriculaire nodale irrigue le nœud atrioventriculaire et la portion proximale du faisceau de His. Elle émerge au niveau où la Cx se courbe pour donner l'artère interventriculaire postérieure (IVP) et émet des branches en direction des septa intratrial et interventriculaire (Frink et Merrick, 1974). Le tiers distal du septum interventriculaire est irrigué par des branches septales provenant de l'IVP (Bertho et Gagnon, 1964). Chez la brebis, le feuillet mitral antérieur est vascularisé par des vaisseaux provenant de la portion moyenne et distale de la Cx (Swanson *et al.*, 2009). Toujours chez l'ovine, les marginales les plus proximales de la Cx irriguent aussi en partie le muscle papillaire antérieure. En effet, des études montrent que la ligature des deux premières diagonales entraîne un infarctus d'environ 85% du muscle papillaire antérieure, alors qu'une ligature des deux premières diagonales et de la première marginale entraîne un infarctus de tout le muscle papillaire antérieure (Gorman *et al.*, 1998). Chez l'Homme, la Cx participe avec l'artère coronaire droite à l'irrigation du muscle papillaire antérieure en cas de vascularisation à dominance coronarienne droite (soit pour 90% de la population). Chez les 10% de la population où la vascularisation coronaire gauche est majoritaire, la Cx irrigue totalement le muscle papillaire postérieure (Roberts et Cohen, 1972).



**Figure 8 - Surface gauche d'un cœur de brebis plastiné avec injection de résine semi-synthétique dans le système coronaire (d'après Gomez et al., 2019). Artère pulmonaire (PA), Atrium Gauche (LA), Ventricule droit (RV), Ventricule Gauche (LV), Artère circonflexe (LCXB), obliques marginales (LMB), Grande veine du cœur (GCV), Artère interventriculaire antérieure (PIB).**



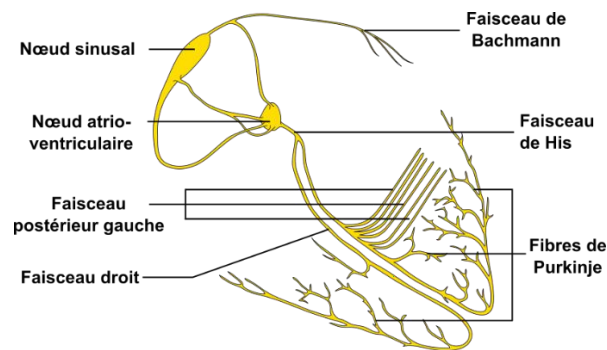
**Figure 9 - Schéma de l'anatomie globale des artères coronaires chez la brebis (d'après Barone, 1996).**



**Figure 10 - Schématisation de la croix du cœur (crux of the heart) (d'après The Korean Society of Radiology, 2019).**

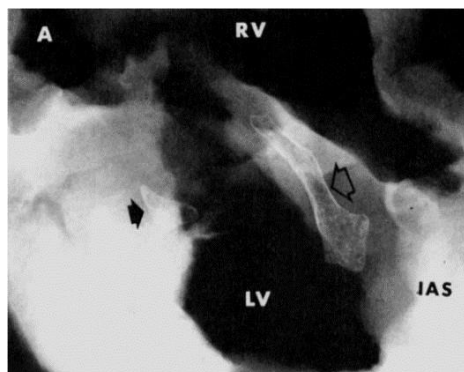
Un rappel des voies de conductions cardiaques est présenté à la **Figure 11**. Dans le cœur humain et canin on note de nombreuses anastomoses inter-atriales en particulier dans la région du nœud sinusal où les artères sino-atriales nodales droite et gauche irriguent le faisceau de Bachmann (Saremi *et al.*, 2008). Un tel phénomène n'est pas retrouvé chez les ovins où les anastomoses inter-atriales sont rares en région du nœud sinusal, alors que le septum interatrial est fréquemment irrigué

par l'artère circonflexe et l'artère coronaire droite (Frink et Merrick, 1974). L'artère atrioventriculaire nodale et les branches septales antérieures provenant de l'IVA sont toutes deux responsables de l'irrigation du faisceau de His.



**Figure 11 - Schéma des voies de conduction intra-cardiaque**  
(d'après Wikipédia, article Bundle of His, [https://en.wikipedia.org/wiki/Bundle\\_of\\_His](https://en.wikipedia.org/wiki/Bundle_of_His) ; image libre de droits).

Le cœur de la brebis, à la différence de celui de l'Homme, possède un « os du cœur » appelé « os cordis » (**Figure 12**). Un de grande taille, constant, localisé à la base du septum interatrial et un autre plus petit, inconstant, retrouvé chez certains individus (Frink et Merrick, 1974), localisé dans la portion antérieure de l'anneau mitral. La présence de cet os cordis influe sur la localisation du faisceau de His (Hill et Iazzo, 2015).



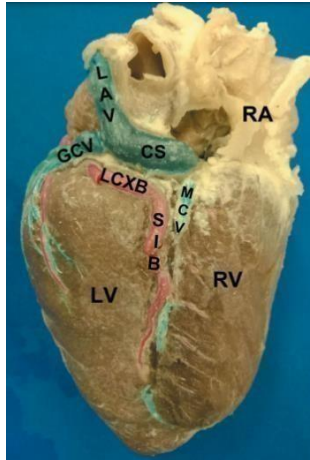
**Figure 12 - Radiographie de l'anneau atrioventriculaire révélant la présence de deux os**  
(d'après Frink et Merrick, 1974) : l'os le plus large (flèche vide) et le petit os (flèche pleine).  
LV, Ventricule gauche ; RV, Ventricule droit.

Chez l'Homme, l'artère coronaire droite irrigue l'atrium droit et le nœud sino-atrial. Elle donne des branches marginales qui vascularisent la paroi libre du ventricule droit. Distalement, elle donne l'artère postérieure descendante, vascularisant le septum postérieur, la branche vascularisant le nœud atrio-ventriculaire et la branche postérolatérale droite irriguant le ventricule gauche (Chevènement, 2021). Pour les humains à dominance coronaire droite (soit 90% de la population), l'artère coronaire droite irrigue aussi le muscle papillaire antérieur, dont la vascularisation est également assurée partie par la Cx (Roberts et Cohen, 1972).

L'artère coronaire droite est peu développée chez la brebis (**Figure 13**). Elle donne des branches atriales irriguant l'atrium droit et des branches ventriculaires irriguant une partie de la paroi libre du ventricule droit. L'artère coronaire droite donne naissance à l'artère du nœud sinusal dans la majorité



des cas. Des études montrent certaines brebis dont l'artère du nœud sinusal vient de l'artère coronaire gauche, soit du tronc commun, soit de la Cx (Yalçın, 2004).



**Figure 13 - Surface droite du cœur d'un ovin à dominance coronarienne gauche (d'après Gomez et al., 2019).** Ventricule Gauche (LV), Ventricule droit (RV), Atrium droit (RA), Artère circonflexe (LCXB), artère interventriculaire postérieure (SIB), Grande veine du cœur (GCV), Veine azygos gauche (LAV), Sinus coronaire (CS), Veine moyenne du cœur (MCV).

Chez la brebis, il n'y pas d'anastomose intercoronarienne au niveau du faisceau de His contrairement à chez l'Homme où elles sont retrouvées dans 40% des cas (Frink et Merrick, 1974). La vascularisation de l'artère coronaire gauche se fait essentiellement lors de la diastole ventriculaire. Celle de l'artère coronaire droite se fait majoritairement lors de la diastole ventriculaire et moins souvent en systole ventriculaire (Pereira et al., 2022).

**Tableau 1 - Récapitulatif des territoires vascularisés par les artères coronaires chez l'humain et chez la brebis. Artère interventriculaire antérieure (IVA), artère ventriculaire postérieure (IVP), artère circonflexe (Cx), ventricule gauche (VG).**

Structure	Vascularisation chez l'Homme	Vascularisation chez la brebis
Septum interatrial	Artère atriale droite antérieure (provenant de l'artère coronaire droite)	Branches septales de l'IVA, branche de la Cx, artère coronaire droite, (artère de Kugel)
Septum interventriculaire partie haute	Branches de l'IVA et IVP (provenant de l'artère coronaire droite chez l'Homme)	première branche septale de l'IVA
Septum interventriculaire moyen		première branche septale de l'IVA
Septum interventriculaire partie basse		Branches septales provenant de l'IVP (provenant de la Cx chez la brebis)
Atrium droit	Artère coronaire droite	Artère coronaire droite
Atrium gauche	Branches de la Cx	Branches de la Cx
Paroi postérieure du ventricule gauche	Marginale de la Cx appelée artère latérale du ventricule gauche	Cx
Paroi postéro-latérale du ventricule gauche	Cx	Marginales de la Cx
Paroi antérieure du ventricule gauche	Diagonales de l'IVA	Diagonales de l'IVA
Nœud sinusal	Artère du nœud sinusal provenant de l'artère coronaire droite proximale	Artère du nœud sinusal provenant de l'artère coronaire droite proximale
Nœud atrio-ventriculaire	Artère atrioventriculaire	Artère atrioventriculaire (provenant de la Cx) et premières diagonales de l'IVA
Faisceau de His	Branches septales de l'IVA pour la partie antérieure Artère coronaire droite pour le tronc du faisceau	Branches septales antérieures de l'IVA, artère atrioventriculaire nodale (portion proximale du faisceau de His uniquement)
Ventricule droit paroi libre	Branches de l'artère coronaire droite	Branches septales de l'IVA, branches ventriculaires de l'artère coronaire droite
Muscle papillaire antérieur (VG)	Diagonales de l'IVA et marginales de la Cx.	première marginale de la Cx et les 2 premières diagonales de l'IVA
Muscle papillaire postérieur (VG)	Artère coronaire droite si vascularisation majoritairement coronaire droite (90% de la population) et Cx, majoritairement Cx si vascularisation coronaire gauche dominante (10% de la population)	Non trouvé dans la littérature. Artère circonflexe distale voire IVP ?

## F. Méthode d'imagerie des artères coronaires

L'imagerie des artères coronaires est un véritable défi car il s'agit de vaisseaux de très petit diamètre (de l'ordre de quelques millimètres) qui sont en permanence en mouvement (mis à part un très bref moment en fin de diastole). Passons en revue de manière non exhaustive quelques méthodes d'imagerie pour visualiser les artères coronaires.

### a. Coronarographie

La méthode de référence d'imagerie des artères coronaires est la coronarographie. Elle permet d'identifier les sténoses éventuelles et d'apporter des informations sur la localisation de la sténose, la longueur de la lésion et l'importance de cette dernière. La coronarographie est un examen invasif bidimensionnel consistant en l'injection de produit de contraste directement dans les artères coronaires pour visualiser leur lumière. Elle est réalisée dans une salle hybride (**Figure 14**), c'est-à-dire équipée d'un arceau à rayon X pour réaliser la fluoroscopie en même temps que le chirurgien ou le cardiologue interventionnel remonte le cathéter dans les artères coronaires. L'abord est le plus souvent un abord percutané, c'est pourquoi on parle de procédure mini-invasive. Il nécessite néanmoins une préparation stérile du site de ponction. En pratique, pour les patients humains, une anesthésie locale au niveau du site de ponction (lidocaïne ou procaïne) et éventuellement une sédation en cas de stress prononcé sont réalisés. En laboratoire ou de manière générale chez l'animal, la procédure est réalisée sous anesthésie générale. Il est nécessaire d'arrêter toute administration d'anticoagulant avant de débiter la procédure, 24 à 72 heures avant selon leur catégorie (respectivement pour les anticoagulants directs et les antivitamine K) et prendre éventuellement le relais avec de l'héparine de bas poids moléculaire. Il n'est en revanche pas nécessaire d'arrêter les anti-agrégants plaquettaires (Gach *et al.*, 2019).

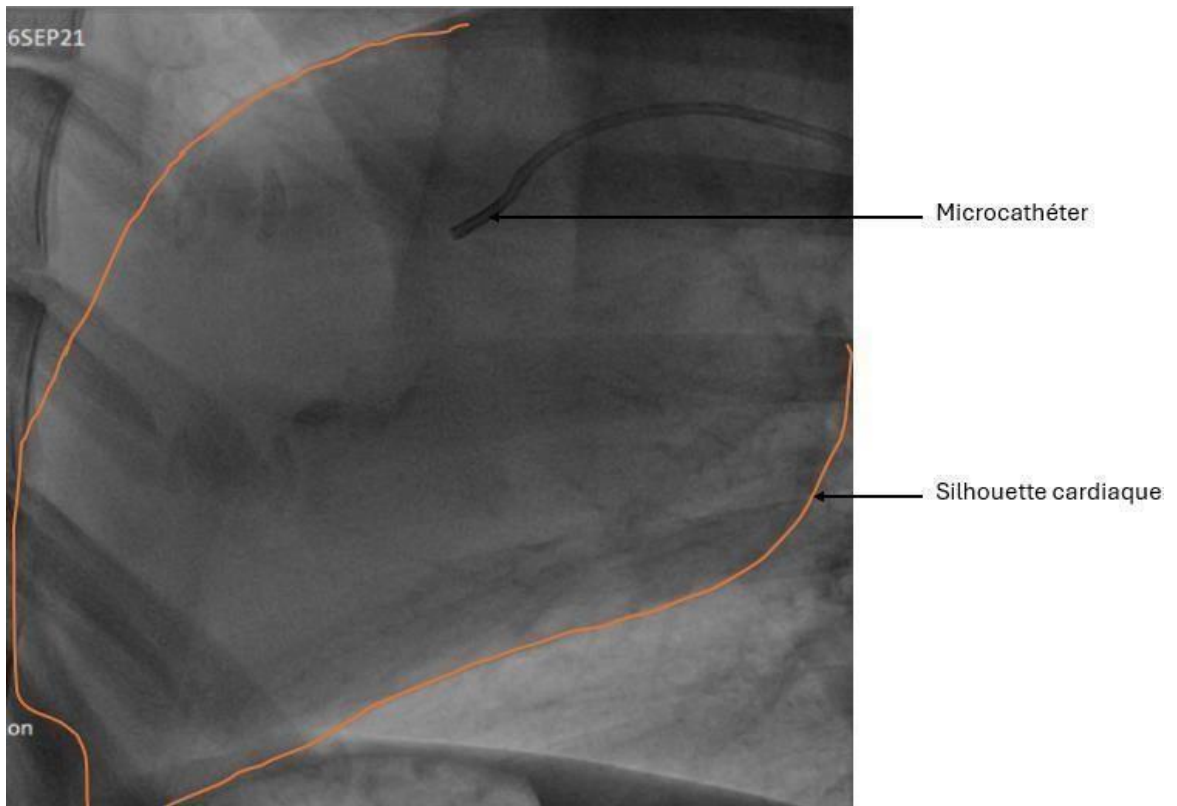


**Figure 14 - Exemple de salle hybride de bloc opératoire (d'après Google image, CHV Metz-Thionville article « Une nouvelle salle hybride à Mercy » <https://www.chr-metz-thionville.fr/les-actualites-du-chr/linnovation-au-chr-metz-thionville-une-nouvelle-salle-hybride-mercy>).**

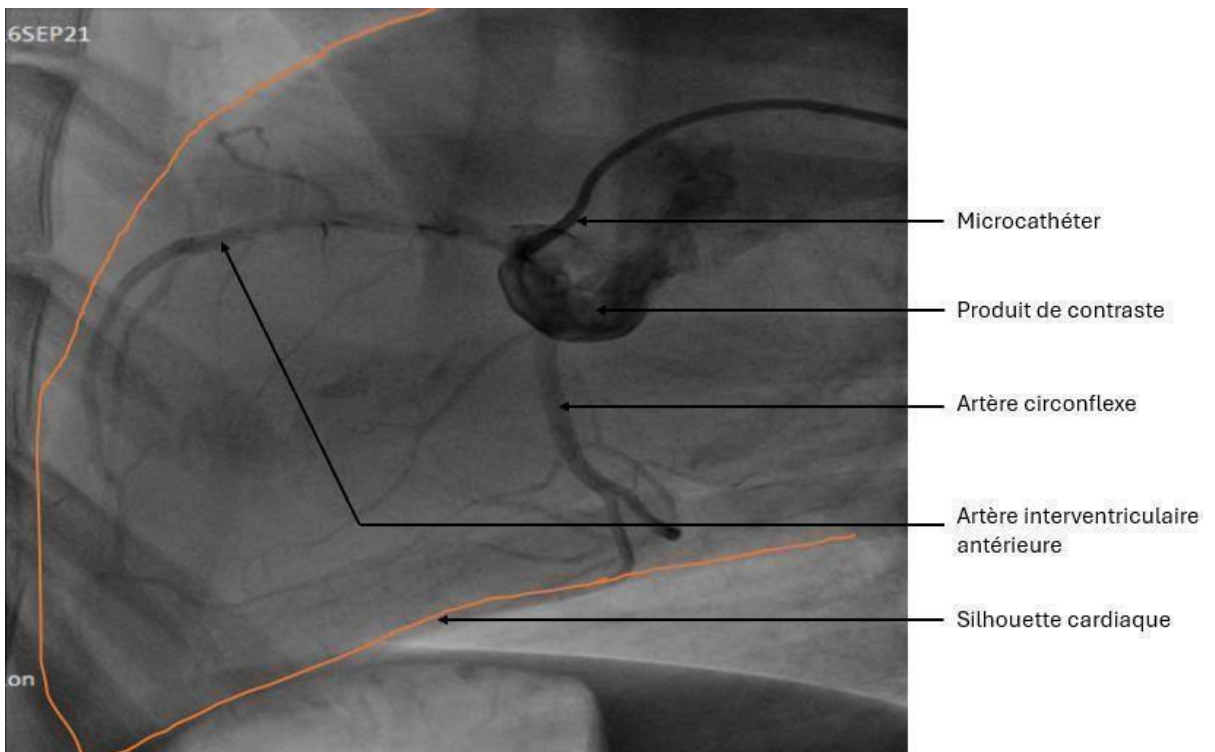
Il existe deux abords possibles pour la coronarographie. Le plus utilisé en laboratoire est l'abord par l'artère fémorale commune, vaisseau de gros diamètre trouvé dans le pli de l'aîne. En pratique, chez la brebis, le pouls de l'artère est senti avec la pulpe des doigts, puis l'aiguille est introduite avec une angulation d'environ 30 à 45°C, très progressivement. Dès que le retour sanguin est perçu, signifiant donc que l'artère a été ponctionnée (attention à ne pas confondre avec la veine, le sang artériel est souvent rouge vif et si l'animal a une bonne pression, il sort en « geyser »), la main tenant l'aiguille est immédiatement immobilisée et l'autre main avance le guide dans l'aiguille. Une fois le guide introduit, le saignement est arrêté, et il est alors possible d'introduire délicatement l'introducteur sur le guide. À la moindre résistance, il est indispensable d'arrêter l'introduction du

guide ou de l'introducteur pour ne pas léser le vaisseau. De la même façon, l'introducteur doit être glissé très doucement pour éviter de déchirer l'artère. Il faut prendre soin au départ de ne pas ponctionner trop distalement pour éviter la bifurcation entre l'artère fémorale profonde et l'artère fémorale superficielle. Si l'artère ne peut être repérée par palpation du pouls, il est alors envisageable de réaliser la ponction initiale de l'artère sous contrôle échographique. Elle apparaît sur la zone d'intérêt en coupe transversale comme une structure circulaire (tubulaire en coupe longitudinale), anéchogène (noire), non dépressible après pression sur la sonde (contrairement à la veine qui se collable lorsque le manipulateur appuie sur la sonde d'échographie). L'aiguille de ponction apparaît, à l'inverse, hyperéchogène.

Un autre abord possible est l'abord radial. La voie radiale constitue une avancée importante car elle permettrait de diminuer les risques d'hémorragie plus souvent rencontrés en cas d'abord fémoral, ainsi que de pseudoanévrismes (Jolly *et al.*, 2011), voire d'embolisation de plaques d'athéromes. Cependant, chez l'homme, la radiale peut se révéler difficile à ponctionner, en particulier chez les patients en surpoids (Kiemeneij, 2009). De plus, la voie radiale aurait été associée à des complications de d'occlusion de l'artère radiale au site de ponction et de possible ischémie de la main. Bien qu'une étude ait montré l'absence apparente de lien direct entre le site de ponction et la survenue de l'ischémie de la main, il est important d'être attentif à cette voie d'abord (Hage *et al.*, 2020). Après avoir introduit le cathéter dans l'artère fémorale ou radiale, le guide est avancé jusqu'à l'aorte, puis dans l'ostium coronaire (droite ou gauche en fonction de ce qui est désiré) et du produit de contraste est injecté pour visualiser les artères. En même temps, les rayons X sont activés. En laboratoire à la fin de la procédure, l'introducteur est retiré et une compression est réalisée par un personnel qualifié pendant une dizaine de minutes pour éviter les saignements. On prendra soin de faire la compression la plus brève possible tout en assurant la persistance d'un flux artériel pour éviter toute ischémie secondaire à une occlusion au point de ponction (Hage *et al.*, 2020). En médecine humaine, si l'abord est fémoral, un système à base de colle de collagène ou des dispositifs d'auto-suture sont utilisés pour l'hémostase. Compte tenu du diamètre de l'artère, aucun système d'anticoagulant n'est administré en complément. Si l'abord est radial, de l'héparine non fractionnée est administrée à titre d'anticoagulant après avoir positionné le cathéter dans l'aorte thoracique ascendante afin d'éviter la survenue d'une thrombose de l'artère radiale. À la fin de la procédure, un bracelet compressif muni d'un ballonnet gonflable est placé sur la zone de ponction et retiré dans les 4 heures suivant la procédure après dégonflement progressif du ballonnet (Gach *et al.*, 2019). Les **Figures 15** et **16** montrent les images obtenues lors de coronarographies de brebis.



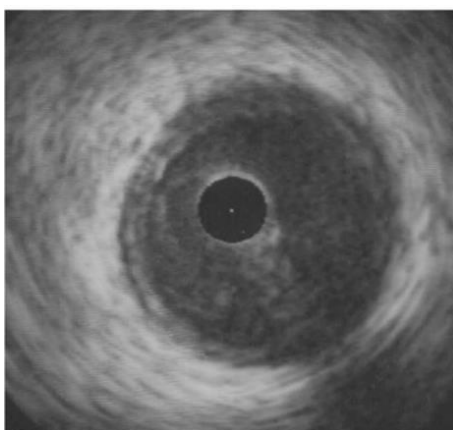
**Figure 15 - Image fluoroscopique du cathéter pour injection de produit de contraste avancé jusqu'à la bifurcation du tronc coronaire gauche en artère interventriculaire antérieure et artère circonflexe (crédit photo : Veranex).**



**Figure 16 - Coronarographie gauche chez un ovin (crédit photo : Veranex).**

### **b. Échographie endovasculaire**

Il est également possible d'utiliser l'échographie endovasculaire (IVUS, *Intra Vascular Ultrasound*) ainsi que l'OCT (*Optical coherence tomography*) afin de visualiser l'intérieur du vaisseau, en particulier en cas de dépôts calciques. Les ultrasons utilisés, en exploration intravasculaire, sont des ondes mécaniques de haute fréquence (20 à 40 MHz). L'IVUS permet une directe visualisation ainsi qu'une analyse des dissections coronariennes, des plaques et des anévrismes. Cependant, l'IVUS possède une faible résolution et peut ainsi ne pas détecter certaines calcifications au sein des artères coronaires. L'IVUS se révèle également incapable de pénétrer les dépôts calciques. L'OCT possède une meilleure résolution mais ne permet pas de distinguer des dépôts calciques avec des dépôts lipidiques (Sharma *et al.*, 2017). Certaines études montrent que l'IVUS est plus précise que la coronarographie de base pour estimer la longueur des lésions, souvent sous-estimée avec cette dernière méthode. Ainsi, pour éviter de manquer une lésion, l'IVUS peut être plus intéressante dans certaines situations (Hanson *et al.*, 2015). Un exemple d'image IVUS est présenté à la **Figure 17**.



**Figure 17 - Intérieur d'une artère coronaire saine d'humain visualisée grâce à l'échographie endovasculaire (d'après Alibelli-Chemarin MJ et al., s. d.).**

### **c. Scanner**

Comme mentionné précédemment, les artères coronaires constituent un territoire compliqué d'accès à l'imagerie habituelle, en particulier du fait du petit diamètre des vaisseaux et de leur mouvement suivant le myocarde lors de la révolution cardiaque. Récemment, les progrès technologiques ont permis de rendre ces artères visibles au scanner. La technique utilisée est celle du scanner hélicoïdal, c'est-à-dire que le patient est déplacé en même temps que les rayons X sont émis. Du produit de contraste iodée est injecté et les images sont reconstituées en même temps que l'ECG pendant la diastole car il s'agit de la phase de révolution cardiaque où les coronaires sont le mieux perfusées. Pour augmenter un maximum la précision, les coupes réalisées par le scanner sont très fines et le temps par image est le plus court possible. Logiquement, plus la fréquence cardiaque est basse et meilleure est la résolution de l'image. On notera que les animaux passant au scanner sont anesthésiés, il est donc possible d'utiliser des molécules pharmacologiques pour réduire la fréquence cardiaque si cette dernière est trop élevée. Le scanner est une méthode non invasive d'observation des artères coronaires qui permet de détecter des éventuelles anomalies non luminales, potentiellement présentes mais non détectables lors de coronarographie. L'interprétation optimale du scanner nécessite l'absence quasi-totale d'artéfact (respiratoire notamment). Ceci ne

pose pas de problème chez des animaux anesthésiés et intubés sous respirateur, où la respiration peut être stoppée au bon vouloir du vétérinaire. Cependant, en application humaine, il faut que le patient vigile puisse rester en apnée, capacité individu dépendante (Salah D Qanadli et Pierre Schnyder, 2005). Afin de limiter au maximum les artéfacts, certaines études proposent l'utilisation d'une compensation du mouvement basée sur l'angulation partielle profonde (*Deep partial angle-based motion compensation*, ou Deep PAMoCo). Cette méthode consiste en la division des data du scan en plusieurs segments d'angulations différentes et de leur reconstitution séparément. Chaque segment angulaire est alors déformé selon son vecteur mouvement et remis tous ensemble, l'image compense le mouvement qu'elle a subi et donc limite les artéfacts (Maier *et al.*, 2021).

Le scanner coronaire, ou coroscaner, est également appelé coronarographie TDM. Elle permet l'analyse des parois et la détection de sténoses coronariennes (**Figure 18**). La coronarographie TDM permet aussi d'évaluer la perméabilité des pontages aorto-coronaires et le trajet aberrant des artères coronaires. Cependant, bien que représentant un bijou technologique, la coronarographie-TDM a de nombreuses limites. La qualité de l'image peut aussi être dégradée par un rythme cardiaque irrégulier, notamment lors de fibrillation atriale qui reste une contre-indication pour le modèle 16 barrettes (bien que la résolution temporelle des CT scanners à 64 barrettes permettrait une évaluation des artères coronaires lors d'un rythme cardiaque supérieur à 80/min, voire irrégulier). La coronarographie TDM ne permettrait également pas de voir certaines collatérales (L. Davin *et al.*, 2007). Enfin, un dernier inconvénient du scanner est qu'il fait beaucoup chauffer l'anode émettrice d'électrons (Goldman, 2008).



**Figure 18 - Exemple de scanner des artères coronaires (crédit photo : Veranex).**

#### ***d. Nouvelles méthodes d'imagerie non invasive des artères coronaires***

- *La coronarographie par résonance (CMRA)*

La Coronarographie par résonance (*advanced coronary artery magnetic resonance angiography* ou CMRA) est une nouvelle technique qui combine les avantages de l'IRM (haute résolution, non invasive, multidirectionnelle) et permet de visualiser l'intérieur des artères coronaires et la paroi de ces dernières en utilisant un champ magnétique et des ondes radios. Cependant, pour les mêmes raisons que le scanner à savoir la petitesse des artères coronaires, il est nécessaire de réaliser une imagerie par haute résonance magnétique (*High Spatial Resolution magnetic resonance imaging* HRMR), ce qui implique une collection importante de données et un temps d'acquisition important, non seulement désagréable pour le patient mais augmentant également les artéfacts mentionnés plus haut (Ge *et al.*, 2020).

- *L'electron beam computed tomography (EBCT) ou tomodensitométrie à faisceaux d'électrons*

L'EBCT permettrait d'identifier et de quantifier des calcifications même très discrètes dans les artères coronaires. L'ECBT est une méthode d'imagerie non invasive, prenant quelques minutes et ne nécessitant pas de coopération du patient. Elle consiste en une source-détecteur stationnaire couplée à un émetteur d'électrons rotationnel qui balaye une série de 1 à 4 cibles en tungsten situées sous le patient (Rumberger *et al.*, 1996). À la différence du scanner, l'émetteur d'électrons ne fait pas le tour du patient. Le balayage électronique et non mécanique de l'émetteur d'électrons permet d'émettre des rayons X sous différents angles, selon la localisation de cibles de tungsten. Cette technique permet de réduire le temps d'acquisition par rapport au scanner normal, et donc la majorité des artéfacts (Schneider et Feussner, 2017). L'EBCT était, il y a une vingtaine d'années, la technique offrant la vitesse d'acquisition la plus élevée (de Feyter, 2002).

- *La Multi-Slice computed tomography (MSCT)*

Comme mentionné précédemment, un gros inconvénient du scanner classique hélicoïdal est que l'anode émettrice d'électrons chauffe beaucoup. Les fines coupes nécessaires pour obtenir une image de qualité satisfaisante concernent donc obligatoirement une petite région scannée. Il est fréquent de limiter un scanner hélicoïdal avec fines coupes à des courants faibles pour éviter ce problème de chauffe, ce qui donne des images de qualité médiocre. L'idée de développer de nouveaux tubes plus résistants à la chaleur a été et est encore développée aujourd'hui. Une autre solution est l'idée de base du MSCT : elle consiste à utiliser différemment le faisceau de rayon X, en l'élargissant selon l'axe de l'épaisseur de la coupe, et en ajoutant plusieurs rangées de détecteurs pour collecter des données depuis plusieurs coupes en même temps. Cette approche permet de réduire le nombre total de rotation du scanner (Goldman, 2008). Le MSCT permet la visualisation de longs segments des artères coronaires, le diamètre de ces artères (avec des résultats proches de ceux obtenus en coronarographie) et la visualisation de la lumière coronaire lors d'injection de contraste (Achenbach *et al.*, 2000).

**Tableau 2 - Récapitulatif non exhaustif des principales méthodes d'imagerie des artères coronaires.**

MÉTHODE	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
<b>Coronarographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peu de complications</li> <li>- Visualisation de sténoses coronaires et gradation des sténoses coronaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Méthode invasive</li> <li>- Méthode bidimensionnelle Tendance à sous-estimer la longueur des lésions</li> <li>- Ne permet pas la visualisation de la paroi interne de l'artère</li> </ul>
<b>Intravascular Ultrasound (IVUS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Visualisation de l'intérieur du vaisseau et des dépôts calciques</li> <li>- Analyse des dissections coronariennes, des plaques et des anévrismes</li> <li>- Plus précise que la coronarographie pour estimer la longueur des lésions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Invasive</li> <li>- Faible résolution (certaines calcifications ne sont pas détectées)</li> <li>- Incapable de pénétrer les dépôts calciques</li> </ul>



<b><i>Optical coherence tomography</i></b>	- Meilleure résolution que l'IVUS	- Ne distingue pas les dépôts calciques des dépôts lipidiques
<b>Scanner</b>	- Non invasif - Détections d'anomalies non luminales	- Interprétation nécessitant une quasi totale absence d'artéfacts
<b>Coroscanner</b>	- Visualisation de la lumière vasculaire - Analyse des parois - Détection des sténoses coronariennes - Évaluation de la perméabilité des pontages aorto-coronaires - Détection des trajets aberrants des artères coronaires	- Qualité de l'image dégradée par un rythme cardiaque irrégulier - Non- visualisation de certaines collatérales - Fait beaucoup chauffer l'anode émettrice d'électrons
<b>Coronarographie par résonnance</b>	- Haute résolution - Non invasive - Multidirectionnelle - Visualisation de l'intérieur des artères coronaires - Visualisation de la paroi des artères coronaires	- Temps d'acquisition important et désagréable pour le patient et augmentant les artéfacts
<b>Tomodensitométrie à faisceaux d'électrons</b>	- Identification et quantification des calcifications même très discrètes des artères coronaires - Non invasive - Durée de quelques minutes - Peu d'artéfacts (car temps d'acquisition court)	
<b><i>Multi Slice Computed Tomography</i></b>	- Visualisation de longs segments des artères coronaires - Mesure du diamètre des artères coronaires - Visualisation de la lumière des artères coronaires - Ne fait pas trop chauffer l'anode émettrice d'électrons	

### **3. Création du modèle d'insuffisance mitrale chez la brebis**

#### **A. Nécessité de créer un modèle d'insuffisance cardiaque gauche chez la brebis**

Comme mentionné précédemment, la prévalence de l'insuffisance cardiaque dans le monde s'élèverait à près de 64 millions d'individus. La demande pour de nouvelles pistes de traitements est croissante et évolue de pair avec les nouvelles technologies. Dans certaines situations, l'utilisation d'animaux sains pour tester des dispositifs chirurgicaux n'est pas envisageable. C'est le cas, par exemple, lorsqu'un dispositif est trop volumineux pour un cœur de brebis sain, et que même l'utilisation de béliers ne permet pas surmonter cet obstacle. Il est également possible qu'un dispositif soit trop fragile pour supporter la force de contraction d'un cœur sain. Ceci ne veut pourtant pas dire qu'il ne serait pas adapté à un cœur malade. L'utilisation d'animaux sains ne permet donc pas toujours de tester l'innocuité d'un nouveau dispositif chirurgical. Dans ces cas, il est nécessaire d'avoir recours aux modèles pathologiques pour se rapprocher au maximum des conditions d'utilisation du *device*, et donc dans notre cas précis, à un modèle d'insuffisance cardiaque gauche.

#### **B. Principes de l'embolisation chez l'Homme**

Le principe de l'embolisation et des microbilles n'a pas été initialement inventé dans l'objectif de créer un modèle d'insuffisance cardiaque gauche par infarctus du myocarde.

L'un des premiers domaines applications de l'embolothérapie en médecine humaine est l'oncologie. Les microbilles ont été initialement mises sur le marché pour dévasculariser des tumeurs hypervascularisées et des malformations artério-veineuses (fistules artério-veineuses par exemple) (Leyon *et al.*, 2014). Des études montrent que les malformations artérioveineuses osseuses sont plus efficacement traitées par l'embolothérapie que les malformations artérioveineuses des tissus mous (Kim *et al.*, 2021). Une utilisation prédominante des microbilles de nos jours réside dans l'embolisation de l'artère utérine chez les femmes souffrant de fibroïdes utérins. Les microbilles se révèlent très efficaces avec une diminution des ménorrhagies et de la douleur pelvienne dans environ 80% des cas et une diminution de taille du fibrome utérin (Chua *et al.*, 2005). De plus, des études montrent que l'efficacité des microbilles dans les fibromes utérins est bien plus élevée que celles d'autres dispositifs d'embolisation comme les PVA (Polyvinyl Alcohol) du fait de leur meilleure pénétration intravasculaire due à leur forme sphérique (Chua *et al.*, 2005). Un autre exemple d'utilisation de l'embolisation par microbilles en oncologie est celui du traitement des carcinomes hépatocellulaires, où des microbilles peuvent emboliser l'artère vascularisant la tumeur, provoquant une nécrose ischémique de celle-ci. Cette procédure porte le nom d'embolisation trans-artérielle (TAE en anglais). Les microbilles peuvent être couplées à une injection d'agent chimique de chimiothérapie. Les microbilles bloquant le flux sanguin de la tumeur, le produit de chimiothérapie atteint des concentrations loco-régionales plus élevées, ce qui accroît l'efficacité du traitement. On parle alors de trans-embolisation artérielle chimique (Pesapane *et al.*, 2017). Enfin, les microbilles peuvent être chargées d'agent de radiothérapie (Yttrium 90). Le foie est vascularisé à la fois par l'artère hépatique et la veine porte. Le tissu hépatique sain est majoritairement vascularisé par la veine porte et le tissu tumoral par l'artère hépatique. Ainsi, un relargage des microbilles chargées d'Yttrium 90 dans l'artère hépatique atteignent principalement le tissu tumoral et la radiothérapie est ainsi plus spécifiquement localisée. Cette procédure porte le nom de radiothérapie trans-artérielle ou TARE en anglais (Sivananthan et Tabori, 2021).

Une autre application thérapeutique de l'embolisation est la rupture vasculaire en cas d'intervention sur les artères coronaires. En effet, une des complications possibles des coronarographies ou autres procédures sur les artères coronaires est une rupture du vaisseau coronaire. Bien que cette complication se révèle rare (moins de 1% des cas), elle est associée à des taux élevés de décès (plus de 20%) (Guttmann *et al.*, 2017), c'est pourquoi il est indispensable de savoir les réparer. Si un petit vaisseau est touché, ou si la rupture est distale, elle est souvent traitée par embolisation avec un coil ou des microbilles, de la graisse sous-cutanée, voire des sutures résorbables (Al-Omary *et al.*, 2022). En cas de rupture distale, un ballon est gonflé proximale pour occlure le vaisseau, puis un microcathéter passe à travers le ballon pour libérer des microbilles (ou des coils) distalement et occlure ainsi la partie hémorragique du vaisseau sans trop altérer les circulations collatérales (To *et al.*, 2008).

Les microbilles peuvent être également utilisées dans d'autres domaines que l'oncologie. Ainsi, des études montrent que l'embolisation avec des microbilles de l'artère bariatrique supprime la prise de poids chez les porcs (Beh *et al.*, 2020) et diminue l'expression de ghréline (Fu *et al.*, 2018).

## **C. Autres méthodes possibles de création d'un infarctus du myocarde**

### **a. Principes de l'ischémie myocardique**

L'insuffisance cardiaque avec diminution de FE est définie comme une diminution de la FE en deçà de 40%. Plusieurs maladies peuvent conduire à une telle diminution de la FE comme les ischémies aiguës ou chroniques du myocarde. Le modèle utilisé dans cette étude provoque des infarctus multiples du myocarde par ischémie. L'ischémie myocardique a lieu lorsque les besoins en oxygène des cardiomyocytes sont supérieurs aux apports d'oxygène par les vaisseaux coronaires. Dans les régions mal vascularisées par les coronaires, les cardiomyocytes meurent par nécrose, autophagie ou apoptose. Une fois l'ischémie installée, les cellules de l'inflammation se concentrent sur le lieu d'ischémie et mettent en place une réponse cytotoxique, altérant les cardiomyocytes sains adjacents et aggravant ainsi les lésions. La réponse inflammatoire peut être divisée en deux phases plus ou moins superposées. Une phase pro-inflammatoire précoce et une phase anti-inflammatoire plus tardive. Le *switch* entre la phase pro-inflammatoire et la phase de réparation diffère selon les espèces du fait d'une capacité de régénération différente. Que le myocarde se régénère ou pas est de nos jours un sujet de discorde. Certains affirment qu'il ne se régénère pas du tout, d'autres au contraire disent qu'il se régénère mais beaucoup plus lentement que d'autres organes comme le foie ou la peau. Pour qu'une régénération myocardique ait lieu, il est nécessaire d'avoir une angiogenèse et une régénération des cardiomyocytes. Si l'angiogenèse a été démontrée scientifiquement, ce n'est pas encore le cas de la régénération des cardiomyocytes. Durant la phase suivante de remodelage myocardique, l'angiogenèse est essentielle dans la zone entourant l'infarctus pour empêcher l'expansion de ce dernier. L'étape de remodelage myocardique se déroule dans le but de maintenir une fonction cardiaque adéquate et combler la perte de contractilité. Lorsque le remodelage est trop important, il conduit à l'apparition d'une insuffisance cardiaque. Durant le remodelage, le tissu infarcté est remplacé par du tissu collagénique cicatriciel. Ce processus démarre dans les minutes suivant l'infarctus par mise en place d'un réseau de fibrine temporaire, et se poursuit pendant les phases inflammatoires et anti-inflammatoires (Solanes *et al.*, 2020).

### **b. Méthodes pour obtenir une ischémie myocardique**

Il existe différentes méthodes permettant d'obtenir une ischémie myocardique. En résumé, la première consiste en la création d'un infarctus aigu du myocarde par obstruction totale d'une artère

coronaire. Cette occlusion peut être obtenue par utilisation de microbilles, de gélatine, de coils ou d'agrégats plaquettaires autologues (Spannbauer *et al.*, 2019). Ces modèles sont faciles à réaliser, cependant la taille de l'infarctus est peu contrôlée. L'embolisation avec des coils a été envisagée, mais elle entraîne une obstruction totale du flux coronaire et des infarctus étendus, responsables d'une insuffisance cardiaque d'instauration trop brutale et d'une morbidité précoce incompatible avec une étude nécessitant une viabilité des modèles pathologiques pour tester un dispositif chirurgical par exemple. D'autres méthodes se basent sur l'ischémie/ reperfusion. L'ischémie est obtenue par utilisation de ballons endovasculaires ou de ligature des artères coronaires, puis le moyen d'occlusion est retiré après un certain temps et le myocarde est reperfusé. Pour simuler la mise en place d'une ischémie progressive du myocarde, dans le cas d'une maladie des artères coronaires par exemple, des embolisations partielles répétées des coronaires par des microbilles peuvent être réalisées (option choisie dans cette étude). L'embolisation des artères coronaires avec des microbilles est d'installation progressive et évite la survenue brutale de l'insuffisance cardiaque. Les microbilles ont l'avantage de bien viser le lieu d'embolisation. Elles ne s'agrègent pas si elles ont bien été homogénéisées et s'adaptent à la taille du microcathéter. Elles bloquent le flux sanguin au sein du vaisseau et engendrent une inflammation dans la paroi de ce dernier, une angionécrose et finalement une fibrose. Ce processus inflammatoire est moins marqué avec les microbilles qu'avec d'autres outils d'embolisations comme les PVA (Polyvinyl Alcohol). Les microbilles sont disponibles en plusieurs tailles différentes. Le niveau d'embolisation est également plus prédictible avec les microbilles qu'avec les PVA (Leyon *et al.*, 2014). Une autre possibilité consiste en l'utilisation de dispositifs permettant une obstruction progressive d'une artère coronaire, comme des constricteurs améroïdes souvent utilisés dans le traitement chirurgical des shunts porto-systémiques pour lesquels une obstruction progressive du shunt est nécessaire afin d'éviter une hypertension portale. Cette procédure est souvent accompagnée d'une ligature de la partie distale de l'artère coronaire visée. D'autres méthodes consistent en l'implantation de dispositifs dans l'artère coronaire créant un espace mort entre ces dispositifs et la paroi du vaisseau, et engendrant un thrombus. Cependant, ces méthodes sont associées à un fort taux de mortalité, surtout chez les cochons (Spannbauer *et al.*, 2019).

# Deuxième partie : étude expérimentale

---

## 1. Contexte et objectif de l'étude

Comme mentionné dans la première partie de ce travail, l'insuffisance cardiaque est un syndrome complexe et grave touchant une part non négligeable de la population mondiale. Parmi les affections à l'origine de ce syndrome figure, entre autres, l'insuffisance mitrale. Un des traitements possibles de l'insuffisance mitrale est l'implantation d'un dispositif d'annuloplastie. Afin de tester de tels dispositifs, des modèles expérimentaux animaux insuffisants cardiaques sont créés. Cette étude pilote rétrospective s'inscrit dans ce contexte car son objectif a été d'analyser précisément l'anatomie des artères coronaires de brebis ayant subi une embolisation de microbilles dans la Cx et l'IVA dans le but de créer un modèle expérimental d'insuffisance cardiaque, avec dilatation ventriculaire gauche destiné à tester un dispositif d'annuloplastie. Un tel modèle est déjà utilisé par l'équipe de Veranex et il a été constaté une importante variabilité inter-individuelle dans l'obtention de la dilatation ventriculaire gauche, de la fuite mitrale et dans la baisse de la contractilité cardiaque. Une des hypothèses évoquées pour expliquer cette hétérogénéité de résultats serait des différences inter-individuelles anatomiques des artères coronaires concernant leur nombre, leur diamètre voire leur disposition.

## 2. Matériels et méthodes

### A. Protocole général de l'étude

Les coronographies de 12 brebis ayant fait l'objet d'une embolisation coronarienne de microbilles ont été analysées rétrospectivement. Ces 12 brebis constituaient le groupe d'animaux malades (*Diseased Group*) (**Tableau 3**) d'une étude de plus grande ampleur de la compagnie X1 testant un dispositif chirurgical d'annuloplastie mitrale par voie percutanée. Ces animaux ont subi en général deux à trois embolisations, même si le travail de cette thèse n'a consisté qu'à étudier la première et le contrôle correspondant 15 à 17 jours plus tard (*Day15m* ou *Day17m*) afin de limiter au maximum les biais. Après la première embolisation, la durée de maturation du modèle afin d'obtenir une dilatation du ventricule gauche et de l'anneau mitral est approximativement de 8 à 12 semaines. Après cette phase, les animaux ont été inclus dans la phase de test et ont été implantés avec l'anneau prothétique (*Day0*). Ils ont ensuite été suivis durant 5 mois, puis sacrifiés. Des prélèvements pour analyses macroscopiques et histologiques ont alors été réalisés afin de déterminer l'innocuité du dispositif chirurgical.

Les moutons de l'étude pilote sont tirés de l'étude GLP (*Good Laboratory Practice*) de l'entreprise X1. Les différentes étapes de l'étude GLP dans son intégralité présentées à la **Figure 19**.

Tableau 3 - Récapitulatif des animaux inclus dans l'étude pilote.

<b>Espèce</b>	Ovins
<b>Nombre d'animaux</b>	12
<b>Race</b>	Ile de France
<b>Sexe</b>	Femelles entières
<b>Age</b>	L'âge des animaux est choisi en fonction du poids des brebis au moment de l'implantation (environ 2 ans)
<b>Poids corporel</b>	Environ 65-80 kg
<b>Provenance</b>	Toutes les brebis sont fournies par les fournisseurs approuvés par l'IMMR.

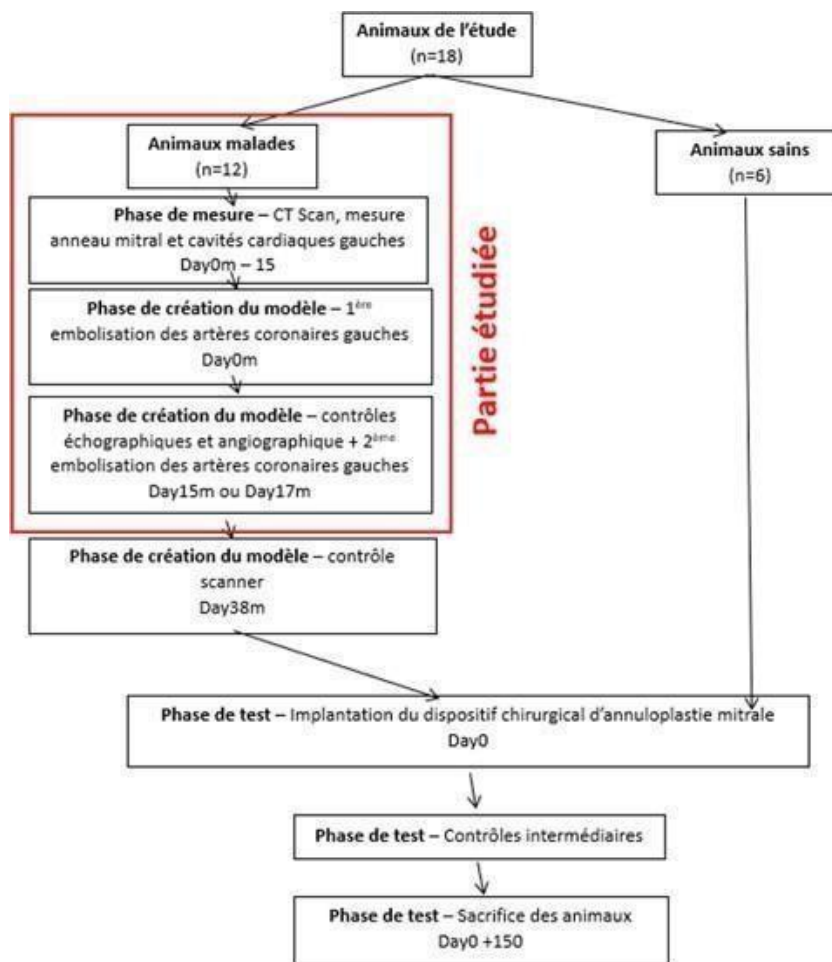


Figure 19 - Protocole de l'étude et ses différentes phases.

## **B. Création du modèle d'insuffisance cardiaque**

### ***a. Acclimatation des animaux***

Avant la première procédure d'embolisation, les animaux sont restés sur place dans les locaux pendant au moins 7 jours pour s'acclimater à l'environnement. Pendant cette semaine, ils ont été quotidiennement examinés par les techniciens animaliers et les vétérinaires cliniciens pour vérifier d'éventuels signes de maladie. Toute anomalie a été notée dans le *Case Record Form* (CRF) de l'animal, dossier qui le suivra jusqu'à son sacrifice (fin d'étude).

### ***b. Conditions environnementales***

Les animaux ont été gardés dans les locaux adaptés de l'IMMR. Ils ont eu la possibilité de se déplacer et se reposer. La lumière a été contrôlée et activée 12 heures par jour, la température et l'humidité sont sous monitoring permanent.

### ***c. Régime alimentaire***

Durant la période d'acclimatation et la période post-opératoire, les animaux ont été nourris avec un aliment commercial adapté. Le numéro de lot, la date d'ouverture ainsi que le nom de l'aliment ont été répertoriés dans un document spécifique détenu à l'IMMR. De l'eau était disponible à volonté pour les animaux.








### ***d. Conformité au bien-être animal***

L'intégralité de l'étude menée par la compagnie X1 a été conduite conformément à la norme ISO 10993-2 ainsi qu'aux règles internes à l'IMMR concernant l'éthique animale. L'IMMR a été inspectée par la DDPP et possède la certification AAALAC.

### ***e. Matériels et méthode pour la phase de création du modèle d'insuffisance cardiaque gauche (embolisation)***

Le matériel principal utilisé pour la procédure d'embolisation est présenté au **Tableau 4**.

**Tableau 4 - Récapitulatif du matériel utilisé pour la procédure d'embolisation des brebis (d'après Google Image, images à visée indicative ne correspondant pas aux marques exactes utilisées par le laboratoire).**

<p>Microbilles d'embolisation de marque Polybead® Polystyrene Microsphere 90 µm</p>	 <p>(d'après le catalogue Polybead Microspheres®, Polysciences, Inc.).</p>
<p>Introducteurs de 5 French</p>	 <p>(d'après le site de vente Heltis Diffusion, centrale de distribution médicale « Introducteur access 5F »).</p>
<p>Cathéter Pigtail calibré</p>	 <p>(d'après le site de vente MeritMedical, Performa® Vessel-Sizing Catheters).</p>
<p>Microcathéter de 2 French</p>	 <p>(d'après le site de vente TERUMO médicale Canada inc. « Microcathéters PROGREAT® »).</p>
<p>Seringues de Luer-Lock de 1 à 10 mL</p>	 <p>(d'après le site de vente fisherscientific Terumo™ « Seringue en trois parties à pointe concentrique Luer-Lock, 10 ml »).</p>
<p>Robinet trois voies</p>	 <p>(d'après le site de vente PraxisDienst, « Vanne à trois voies de Teqler »).</p>
<p>Cathéter AL2</p>	 <p>(d'après le site de vente TERUMO médicale Canada inc., « Cathéter de diagnostic OPTITORQUE® »)</p>

- *Préparation des animaux avant l'embolisation*

Toute nourriture solide a été retirée au moins 12 heures avant la chirurgie, l'eau ayant été laissée à volonté. Un examen quotidien des animaux par les animaliers a été réalisé les 7 jours précédant la procédure. Toute anomalie a été notée dans le CRF de l'animal. Les animaux ont été pesés et une



température rectale a été prise au moins une fois avant la chirurgie. Un jour avant la chirurgie ou le jour J juste avant la prémédication, un vétérinaire a réalisé l'examen clinique des animaux.

- *Prémédication et anesthésie de la procédure d'embolisation*

La prémédication a consisté en une injection intramusculaire (IM) de morphine à 0,2 mg/kg et de midazolam à 0,5 mg/kg pour la myorelaxation et la sédation. Un bilan sanguin a été réalisé à l'induction comprenant une Numération Formule Sanguine (NFS), une hémoglobine libre et une biochimie. L'induction a été réalisée avec du propofol (3-5 mg/kg) selon le principe de titration et du midazolam (0,5 mg/kg) par voie intraveineuse (IV). Dès que la brebis a présenté un tonus de mâchoire diminué et une myorelaxation adéquate, elle a été placée en décubitus dorsal sur le brancard où elle a immédiatement été intubée et ballonnée, puis amenée au bloc opératoire. De l'oxygène avec une fraction inspirée en oxygène (FiO<sub>2</sub>) de 100% a été administré via la sonde endotrachéale à un débit de 10 mL/kg modulé en fonction de l'EtCO<sub>2</sub> avec un rythme de ventilation de 10 à 20 cycles par minutes. Tout changement d'administration de molécules ou de doses au cours de la chirurgie a été décidé par le directeur de l'étude et noté dans le CRF. Le maintien de l'anesthésie a été réalisé par *Constant Rate Infusion* (CRI) de propofol (10 à 20 mg/kg/h) et de midazolam (0,2 à 1 mg/kg/h). Durant toute la procédure, la brebis a été sous perfusion de Ringer Lactate dont le débit a été adapté à la pression artérielle de l'animal. Le monitoring anesthésique a été effectué grâce à deux voies veineuses posées sur les antérieures et un cathéter artériel dans l'artère auriculaire ou dans l'artère radiale sur l'antérieur afin de mesurer la pression artérielle de manière invasive en continu. Tous les quarts d'heure, l'anesthésiste a relevé les constantes de l'animal (Fréquence Respiratoire FR, FC, Saturation en Oxygène SpO<sub>2</sub>, Pression partielle en dioxyde de carbone PCO<sub>2</sub>, PA, Température). Toute la difficulté de l'anesthésie, lorsqu'un infarctus du myocarde était induit, était de pouvoir soutenir les fonctions de l'animal afin de le maintenir en vie, tout en permettant au déficit de se mettre en place. Le risque principal consistait en la survenue d'arythmies environ 30 minutes après le début de l'embolisation, ceci définissant la « phase d'orage

». Plusieurs molécules ont été utilisées en CRI tout au long de la chirurgie et l'anesthésiste les administrait en fonction du monitoring de l'animal. Parmi ces drogues, citons la lidocaïne (20 mg/mL), du magnésium (100 mg/mL) et de l'amiodarone (anti-arythmique de classe 3 ; 3 mg/mL), de l'esmolol (béta-bloquant (antiarythmique de classe 2) cardiosélectif ; 10 mg/mL) et de la phényléphrine (50 µg/mL) avec ou non de l'éphédrine (molécules vasoconstrictrices).

Un TCA (Temps de Céphaline Activé = ACT en anglais) a été mesuré toutes les 15 à 30 minutes durant la procédure (réalisée sous héparine pour limiter le risque de thrombus lié à l'introduction de guides et cathéters dans les vaisseaux). L'objectif a été de maintenir un TCA entre 250 et 350 secondes pendant toute la chirurgie.

Il était indispensable de bien surveiller l'animal dans les 30 minutes suivant la fin de l'injection des microbilles. Rien n'a été modifié dans l'anesthésie, l'animal a été monitoré et ses constantes ont été surveillées. Les débits des pousses-seringues ont été adaptés si besoin. Après 30 minutes, le sevrage de l'anesthésie a été débuté, les médicaments ayant été injectés ont été diminués de moitié et si l'animal ne réagissait pas, les molécules de soutien ont été diminuées petit à petit au quart pour évaluer les capacités cardio-fonctionnelles de la brebis sans le soutien médicamenteux. Il était fondamental de contrôler la pression artérielle durant cette phase. En effet, on rappelle que la perfusion des coronaires est passive et est très liée à l'aorte car c'est la pression dans l'aorte qui « pousse » le sang dans les coronaires, il fallait donc assurer une pression artérielle systémique suffisante afin que le cœur soit bien vascularisé.

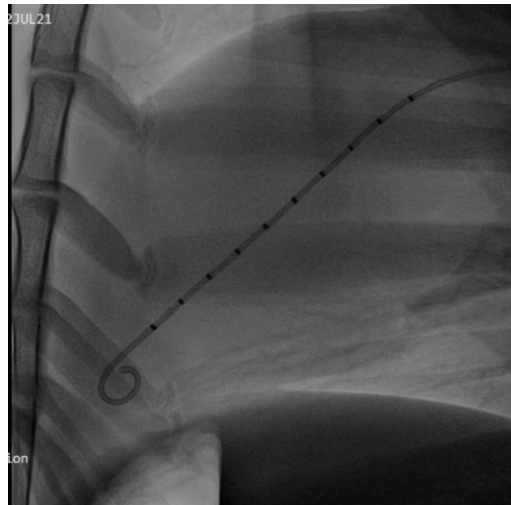
Avant la première incision, l'anesthésiste a injecté 20 mg/kg de céphazoline (antibiothérapie) par voie IV, puis a réitéré ce geste 2 heures et 4 heures après l'incision. Il était nécessaire qu'un défibrillateur soit disponible tout au long de la procédure. Avant que le chirurgien n'ait injecté les microbilles, l'anesthésiste a administré de l'héparine en IV à 0,5 mg/kg, puis a mesuré le TCA deux minutes après l'injection d'héparine, et toutes les 15 à 30 minutes (*cf. supra*). Après l'injection de microbilles dans la Cx et l'IVA, l'anesthésiste a maintenu au minimum 30 minutes les CRI de magnésium (40 mg/kg/h), d'amiodarone (1 mg/kg/h), d'esmolol (3 mg/kg/h) et de lidocaïne (6 mg/kg/h). Au bout de 30 minutes, les doses d'antiarythmiques ont été diminuées de moitié, puis au quart après 45 minutes et les drogues ont été complètement arrêtées au bout d'une heure.

Après la chirurgie, du meloxicam (Anti Inflammatoire Non Stéroïdien, AINS) à 0,5 mg/kg en IV ou en IM a été injecté à l'animal. Après l'extubation, l'animal a reçu 0,2 mg/kg de morphine en IV, puis a été replacé dans sa cage sous oxygène.

- *Protocole opératoire*

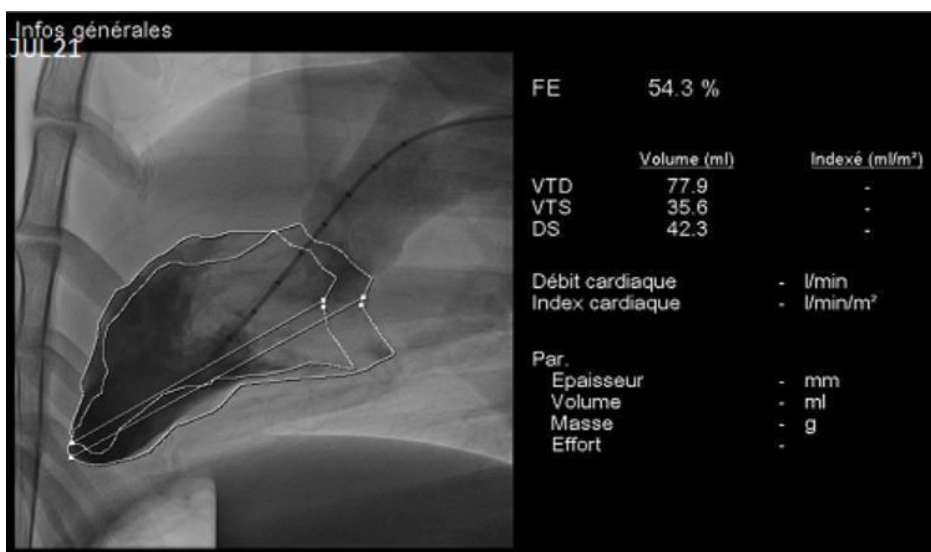
La brebis a été placée en décubitus dorsal. La région de l'aîne (introducteur dans l'artère fémorale) a été préparée stérilement. Avant de commencer la procédure, une échographie cardiaque par voie transthoracique (classique) et transoesophagienne ont été réalisées afin de déterminer l'aspect du ventricule gauche de l'animal initialement considéré comme sain. De nombreuses mesures ont été réalisées telles que la taille du ventricule gauche, le débit cardiaque, la longueur commissure-commissure de la valve mitrale, le diamètre antéro-postérieur, etc.

Un introducteur a été utilisé par voie percutané. Il s'agit d'un dispositif ressemblant à un cathéter mais avec au bout une petite valve pour permettre de rentrer et sortir de l'artère sans qu'il y ait des pertes sanguines. Pendant toute la chirurgie, un bac de sérum physiologique avec de l'héparine était à disposition du chirurgien. La première étape a consisté en la pose d'un introducteur de 5 French dans l'artère fémorale droite ou gauche. Le manipulateur a palpé manuellement l'artère fémorale et trouve l'axe dans lequel elle se dirigeait. L'artère « pulse » sous les doigts. Il a piqué dans l'artère avec l'aiguille, puis a mis en place le guide et a retiré l'aiguille. Il a ensuite introduit le mandrin. Après le placement de l'introducteur, le cathéter Pigtail a été avancé dans l'introducteur pour réaliser une ventriculographie (consistant en l'injection de produit de contraste dans le ventricule gauche ; **Figure 20**). Ce cathéter possédait des marqueurs radio-opaques servant d'échelle lors de l'acquisition des images. Comme l'injection de produit de contraste se faisait au débit élevé de 25 mL/s, l'embout recourbé du cathéter Pigtail permettait d'éviter un effet karcher. Le cathéter a été remonté dans l'artère iliaque interne, dans l'aorte abdominale, l'aorte thoracique, a buté sur la crosse aortique avant d'arriver dans le ventricule gauche pour l'injection de produit de contraste. Il était indispensable de vérifier qu'il n'y ait pas d'air dans le cathéter, sinon de l'air était injecté dans le vaisseau et une embolie gazeuse risquait de survenir.



**Figure 20 - Cathéter Pigtail mis en place dans le ventricule gauche avant réalisation de la ventriculographie (crédit photo : Veranex).**

Le ventricule gauche a une forme de cylindre sur lequel le ventricule droit se moule, donc selon l'image, le ventricule droit aura une forme plus ou moins différente. Afin de calculer le volume du ventricule gauche, le manipulateur a utilisé le logiciel Allura Xper FD20. La première étape a été de calibrer l'image. L'échelle a été réalisée grâce aux marqueurs radio-opaques du cathéter Pigtail. Le manipulateur a ensuite sélectionné deux images ; celle où le ventricule gauche était le plus gros (télédiastole, dilatation maximale) et celle où il était le plus petit (téléstole, contraction maximale). Il a détourné le cœur en passant sous la crosse aortique pour les deux images précédemment sélectionnées (**Figure 21**). L'ordinateur a calculé à partir du tracé le volume du cœur en télédiastole et en téléstole. Le rapport entre les deux a permis d'évaluer la FE. L'évaluation de la FE permet de déterminer à quel point l'embolisation chirurgicale a permis de la réduire (le but étant que sa valeur après plusieurs procédures soit inférieure à 40%). Après la ventriculographie, les antiarythmiques ont pu être débutés. Il était alors nécessaire d'attendre 30 minutes avant de continuer la procédure.

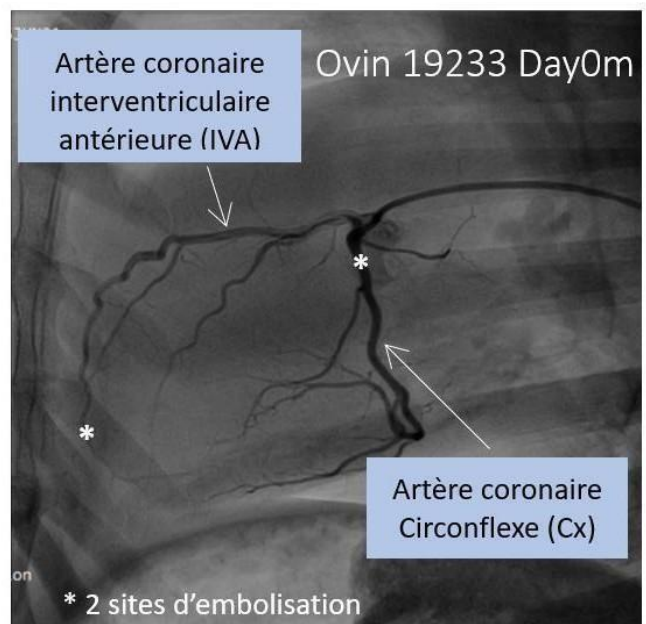
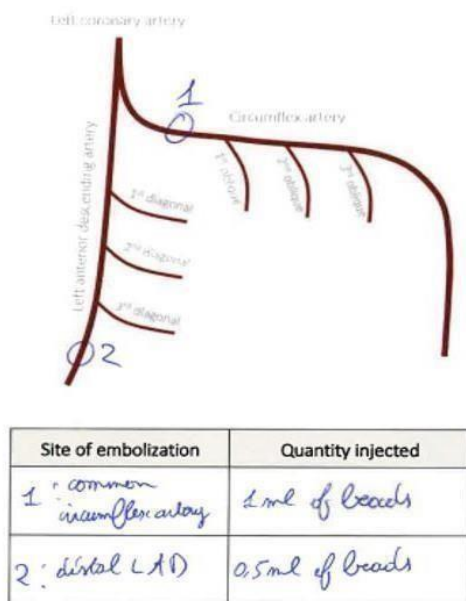


**Figure 21 - Calcul de la fraction d'éjection par détournement des parois du ventricule gauche et formule de Simpson (crédit photo : Veranex).**

Après 30 minutes d'attente et le retrait du cathéter Pigtail, un cathéter AL2 a été utilisé pour réaliser une coronarographie basale gauche avec une injection manuelle de 5 mL de produit de contraste. Pour arriver dans la bifurcation, le manipulateur a introduit un microcathéter de 2 French au sein du cathéter de départ. Le cathéter de gros diamètre est arrivé jusqu'au tronc commun de l'artère coronaire gauche, le cathéter de petit diamètre a alors été conduit jusqu'à l'artère circonflexe et l'IVA.

L'étape suivante a consisté en le placement des microbilles. Un volume de 1,5 mL de microbilles a été placé dans une seringue de Luer Lock de 2 mL. Une dose de 1 mL de microbilles a été placée dans la Cx avant émergence des marginales et 0,5 mL a été mis dans l'IVA après émergence des diagonales et ce quelle que soit l'anatomie de la brebis (**Figure 22**). Une exception a été faite lorsque la première marginale était trop proximale à la bifurcation de la Cx et de l'IVA. Dans ce cas précis, la brebis a été embolisée avec 1 mL de microbilles après naissance de la première marginale.

Le microcathéter de 2 French a été connecté à son extrémité avec un robinet 3 voies où ont été raccrochées la seringue de microbilles (1 mL pour la Cx, 0,5 mL pour l'IVA) et une seringue de Luer Lock de 10 mL contenant 6 mL de sérum physiologique et 3 mL de produit de contraste. L'injection des microbilles était faite nécessairement lentement afin d'éviter qu'elles ne repartent en amont. Elles auraient alors pu emboliser l'aorte et avoir des effets néfastes sur d'autres organes comme les reins et le cerveau. Il était indispensable de bien homogénéiser les microbilles avec le sérum physiologique et le produit de contraste avant l'injection. Le fait d'injecter des microbilles pouvait également conduire à une chute de la pression artérielle systémique et des troubles du rythme. En cas d'arythmie ou de chute de pression lors d'embolisation de la Cx, l'IVA n'était pas embolisée. L'embolisation de la Cx pouvait se faire distalement à la première oblique marginale si cette dernière naissait trop proximale. L'embolisation de l'IVA ne devait pas se faire plus de 20 minutes après l'embolisation de la Cx. L'embolisation de l'IVA se faisait distalement, après naissance des premières diagonales (souvent les 3 premières si elles étaient présentes).

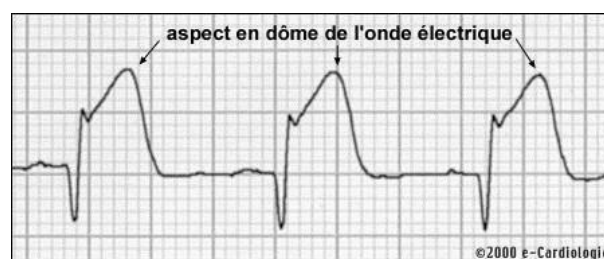


**Figure 22 - Sites d'embolisation des coronaires lors de la création du modèle (crédit photo : Veranex).**

Quand l'infarctus était créé, une phase d'orage débutait. Cette phase critique correspondait au cœur débutant un travail en anaérobie et perturbant les cellules du cœur (arythmies, etc). La surveillance de l'anesthésie était donc fondamentale à cette étape de la procédure.

- *Monitoring per opératoire*

En plus des constantes de l'animal à surveiller minutieusement lors de la création d'un infarctus du myocarde, l'ECG apporte des informations intéressantes lors de l'embolisation. En effet, dans certains cas, des ondes de Pardee peuvent être observées (**Figure 23**). Décrites la première fois par Pardee en 1924 (Kraft *et al.*, 1991), il s'agit d'un aspect particulier du tracé ECG caractérisé par le fait que l'onde T englobe l'ascension du segment ST, précède ou accompagne la distorsion terminale du QRS et le rabotage des ondes R, puis régresse en quelques heures. Elle annonce une forme clinique grave d'infarctus. L'onde T adopte alors une forme particulière en pierre tombale.



**Figure 23 - Ondes de Pardee observées à l'ECG (d'après e-cardiologie, L'infarctus du myocarde « Comment faire le diagnostic ? » <https://www.e-cardiologie.com/maladies/mal-infarctmyo4.shtml> ).**

Au cours de la chirurgie, une pression artérielle systémique invasive (par pose d'un cathéter artériel), d'un tracé capnographique et d'une température corporelle étaient également présents en continue.

- *Analyses sanguines*

Les analyses sanguines réalisées chez les animaux furent les suivantes :

- NFS : globules rouges (GR), hémoglobine, volume globulaire moyen (VGM), concentration moyenne en hémoglobine (CCMH), globules blancs (GB), comptes des différents globules blancs (neutrophiles, lymphocytes, monocytes, basophiles et éosinophiles), plaquettes (Plt) et réticulocytes.
- Paramètres biochimiques : glucose, créatinine, urée, calcium, sodium, potassium, bicarbonate, phosphore, protéines plasmatiques, magnésium, bilirubine totale, GGT, ASAT, ALAT et alkaline transférase.
- Hémolyse : hémoglobine libre dans le plasma.

- *Soins post-embolisation immédiats*

L'analgésie a consisté en l'administration de morphine à la dose de 0,2 mg/kg par voie IM deux fois par jour les deux 1<sup>ers</sup> jours de l'étude, associée à du méloxicam à la dose de 0,5 mg/kg par voie IM une fois par jour les deux 1<sup>ers</sup> jours. Le traitement antibiotique a été poursuivi avec de la céphazoline à la dose de 20 mg/kg par voie IM deux fois par jours pendant les 8 premiers jours post-opératoires. Le poids corporel et la température ont été mesurés *a minima* une fois par jour pendant toute la phase de création du modèle jusqu'à la phase de test.

Des contrôles intermédiaires échographiques ont été réalisés à J15 post-embolisation et à J30 post-embolisation, puis jusqu'à ce que l'animal développe une insuffisance mitrale. Un scanner a été réalisé 15 jours avant la première embolisation et environ 38 jours après. Quarante-huit heures avant le 1<sup>er</sup> scanner, de l'aténolol (100 à 125 mg en fonction du poids corporel) a été administré *per os* afin de contrôler le rythme cardiaque.

Toutes les étapes de la procédure sont résumées dans le **Tableau 5**.

**Tableau 5 - Récapitulatif des étapes de l'intégralité de la phase de création de modèle de l'étude GLP de la compagnie X1. Day0m désigne le jour de la première embolisation et Day15m le contrôle à 15 jours de la première embolisation.**

	Day0m	Day0m + 15 +/- 2	Day 0m +30 +/- 2
Prise de sang	✓	✓	✓
Examen clinique par un vétérinaire	✓	✓	✓
Échographie (transthoracique et transoesophagienne)	✓	✓	✓
Embolisation	✓	✓	-
Scanner	✓ (14 à 21 j avant la première embolisation)	-	✓ (7 à 15 jours avant la phase de test)
Observations cliniques par un animalier	Quotidien		
Poids corporel	Hebdomadaire jusqu'à la phase de test		
Température corporelle	Hebdomadaire jusqu'à la phase de test		

- *Complications lors de la phase de création du modèle*

Des complications de type saignements, thrombo-embolies, infections ou autres ont pu être observées chez certains animaux de l'étude pilote pendant la phase post-embolisation (première ou 2<sup>ème</sup> embolisation). Certaines de ces complications peuvent conduire au sacrifice de l'animal et à une documentation précise concernant son autopsie.

Les morts précoces des animaux sont définies comme toute mort survenant avant l'entrée de l'animal en phase de test. En cas de mort, la cause est déterminée à l'autopsie et reportée dans le rapport final. Tout animal montrant un handicap sévère, en particulier si une mort paraît imminente, est euthanasié pour des raisons éthiques et pour éviter la perte de tissus par l'autolyse.

Différents médicaments ont pu être administrés aux animaux du modèle pour leur permettre de vivre jusqu'à la date de sacrifice malgré leur insuffisance cardiaque :

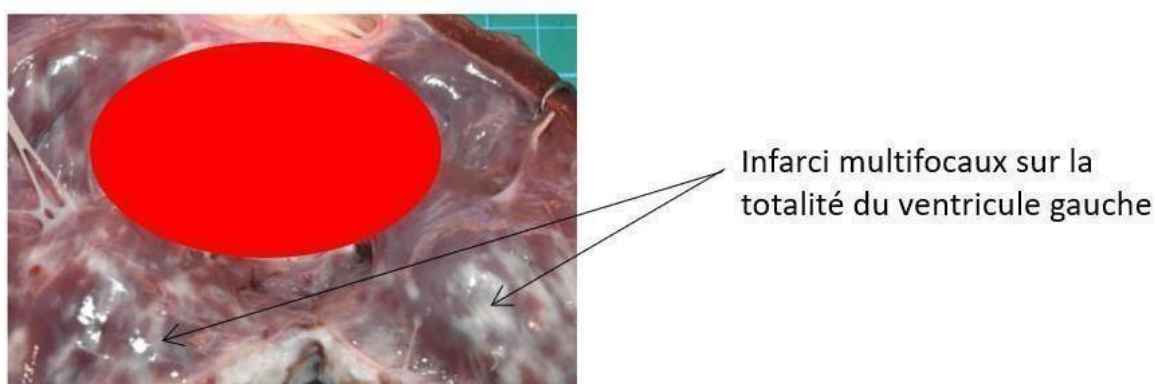
- Furosémide (diurétique) jusqu'à la dose de 1 mg/kg en cas de fuite mitrale induite et de dyspnée
- Dexaméthasone (corticostéroïde) en cas d'épanchement péricardique.
- Ruminotyl pour favoriser la prise alimentaire en cas d'une diminution d'apport
- Sulfapyridine en cas de brûlures cutanées par la plaque électrique pendant la chirurgie.

Le **Tableau 6** présente quelques exemples de lésions trouvées à l'autopsie en rapport avec l'embolisation (attention, tous les animaux ont subi deux embolisations. Ce tableau a juste valeur d'exemple de lésions provoquées lors de la création du modèle, il est difficile d'attribuer les lésions à une embolisation spécifique, il s'agit plus probablement du cumul des procédures réalisées).

**Tableau 6 - Exemples de lésions imputables à l'embolisation retrouvées à l'autopsie sur quelques animaux de l'étude pilote.**

N° animal	Lésions cardiaques à l'autopsie
19281	- Fibrose sur l'épicarde, le péricarde, le myocarde, l'endocarde et le muscle papillaire - Infarctus myocardiques
91371	- Fibrose sur l'épicarde, le péricarde, le myocarde, l'endocarde et le muscle papillaire - Infarctus myocardiques multifocaux - Dilatation légère du ventricule gauche et épaissement pariétal
19255	- Dilatation modérée - Infarctus multifocaux - Fibrose sur l'endocarde
19121	- Infarctus multifocaux de grande ampleur sur la totalité du ventricule gauche - Fibrose myocardique sur quelques régions infarctées - Fibrose légère des muscles papillaires
91530	- Lésions blanchâtres marquées et multifocales sur le myocarde du ventricule gauche - Infarctus myocardiques multifocaux et marqués sur l'apex des ventricules gauches et droits
91261	- Infarctus myocardique sévère sur la paroi libre du ventricule gauche
91049	Toutes imputables à la procédure d'annuloplastie
02557	- Infarctus myocardiques

La **Figure 24** illustre un exemple macroscopique de conséquences des embolisations à l'autopsie.



**Figure 24 - Cœur du sujet ovine 19255 après sacrifice (crédit photo : Veranex). Le dispositif chirurgical de l'entreprise X1 a été masqué.**



## f. Choix du critère de jugement

Parmi les paramètres choisis afin d'objectiver la réussite de la première embolisation, plusieurs possibilités ont été envisagées.

- *Fraction d'éjection (FE)*

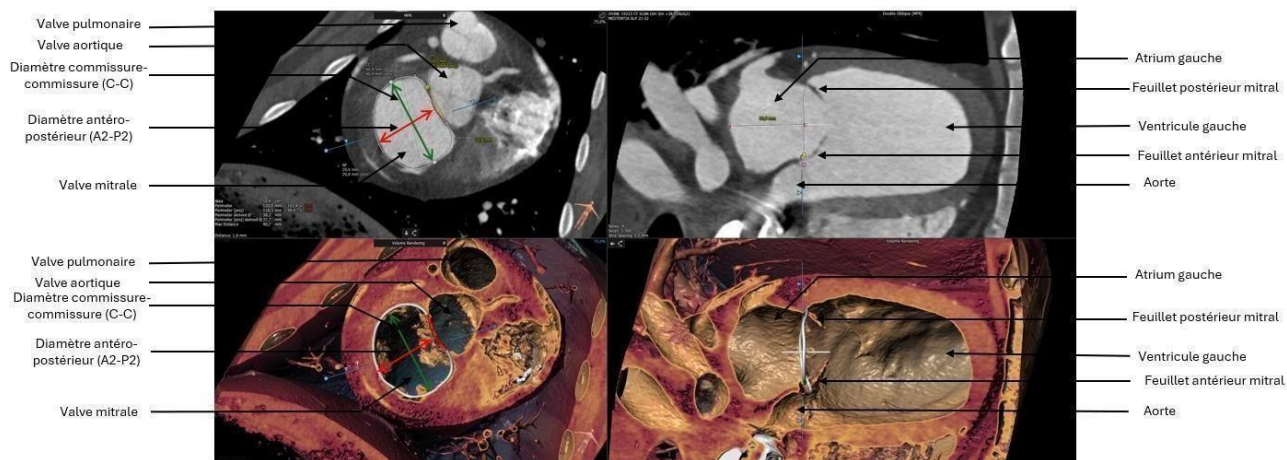
Le paramètre initialement retenu est celui de la FE. La FE à *Day0m* est mesurée par échographie et par ventriculographie, celle à *Day15m* est mesurée par échographie seulement. Si ce critère est choisi, le problème se pose de savoir à partir de quand une diminution de la FE est considérée comme significative pour une première embolisation (le seuil d'une diminution de 40% n'étant quasi jamais atteint lors d'une première embolisation car l'animal doit rester en vie. Une diminution légère est recherchée en 1<sup>er</sup> lieu, puis une deuxième embolisation est réalisée pour faire chuter la FE en-deçà de 40%).

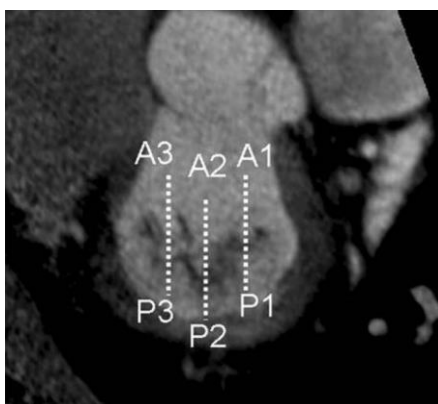
- *Diamètre antéro-postérieur A2-P2*

Le but ultime de l'étude étant de provoquer un élargissement de l'anneau mitral, il a ensuite été envisagé, afin d'objectiver la réussite de la première embolisation, de se baser sur les mesures des diamètres antéro-postérieur (A2-P2) et commissure-commissure de l'anneau mitral, tous mesurés à *Day0m* et à *Day15m* par mesures échographiques.

- Tentative d'utilisation de la mesure du diamètre antéro-postérieur échographique pour objectiver l'efficacité de la première embolisation

Lors de l'élargissement de l'anneau mitral secondaire à une dilatation ventriculaire, l'axe de dilatation de l'anneau mitral est l'axe antéro-postérieur (A2-P2), il a donc secondairement été décidé d'ajouter ce critère pour évaluer l'efficacité de la première embolisation. Le gold standard de mesure de A2-P2 se réalise au scanner (**Figures 25 et 26**). L'hypothèse initiale était que les mesures de A2-P2 par échographie étaient suffisamment précises pour que A2-P2 soit le critère de jugement de notre étude.





**Figure 26 - Rappel de la mesure A2-P2 de l'anneau mitral au scanner (d'après Ewe et al., 2011).**

Le protocole d'étude a envisagé un scanner seulement à *Day0m* puis aux alentours de *Day40m*. Ainsi, les seules mesures de A2-P2 disponibles à *Day15m* furent des mesures échographiques. Cependant, ces mesures échographiques de A2-P2 à *Day0m* et *Day15m* posent un souci de précision : selon l'exactitude des coupes (par exemple une coupe ne passant pas exactement dans le plan sagittal du cœur), les mesures peuvent être variables et pour un travail se basant sur des variations minimales de longueur, il est préférable d'avoir des mesures les plus précises possibles.

- Comparaison des évolutions échographiques du diamètre antéro-postérieur et de la fraction d'éjection le jour de la création du modèle et 15 jours plus tard

Dans le **Tableau 7** résumant les évolutions de A2-P2 entre *Day0m* et *Day15m* comparées aux évolutions de la FE entre ces deux dates, on voit rapidement que certains résultats ne concordent pas entre l'évolution de la FE et la taille de l'anneau mitral dans son diamètre antéro-postérieur. Les ovins pour lesquels les évolutions de A2-P2 et de la FE sont contradictoires sont marqués en rouge. Ainsi, pour l'ovine 91371 par exemple, les mesures échographiques montrent une diminution de la taille de l'anneau passant de 2,35 cm le jour de la création du modèle à 2,18 cm 15 jours plus tard (alors qu'on s'attend à une absence de changement de diamètre si l'embolisation n'a aucun effet ou à une augmentation en cas de dilatation de l'anneau mitral), pour une FE qui chute de 51% le jour de la création du modèle à 41% quinze jours plus tard.

**Tableau 7 - Apposition des variations du diamètre antéro-postérieur A2-P2 et de la fraction d'éjection FE entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m) chez les 12 animaux de l'étude : mesures échographiques.**

N° animal	Diamètre antéro-postérieur (A2-P2) Day0m	Diamètre antéro-postérieur (A2-P2) Day15m	Pourcentage d'augmentation du diamètre antéro-postérieur (A2-P2) entre Day0m et Day15m	Fraction d'éjection (FE) Day0m	Fraction d'éjection (FE) Day15m	Pourcentage de diminution FE entre Day0m et Day15m
OVINE 02557	2,18	2,26	3,669724771	49	35	28,57142857
OVINE 19121	2,12	2,02	-4,716981132	64,3	56,3	12,44167963
OVINE 19223	2,2	2,32	5,454545455	74	49,7	32,83783784
OVINE 19255	2,04	2,39	17,15686275	54,1	48,5	10,35120148
OVINE 19274	2,24	2,17	-3,125	48,76	49,2	-0,902378999
OVINE 19281	2,21	2,41	9,049773756	53,1	53,5	-0,753295669
OVINE 81647	2,18	2,84	30,27522936	48,2	37,6	21,99170124
OVINE 91049	2,48	2,29	-7,661290323	46,5	44,2	4,946236559
OVINE 91261	2,19	2,58	17,80821918	42,05	41,3	1,783590963
OVINE 91371	2,35	2,18	-7,234042553	50,89	41,2	19,04106897
OVINE 91530	1,97	2,48	25,88832487	53,8	26	51,67286245
OVINE 91579	2,33	2,24	-3,862660944	54,3	49,4	9,023941068

□ Première observation

Les mesures de A2-P2 à l'échographie sont donc trop imprécises pour nous permettre de les utiliser afin d'attester de l'efficacité de l'embolisation.

□ Tentative d'utilisation de la mesure du diamètre antéro-postérieur angiographique pour objectiver l'efficacité de la première embolisation

Pour essayer d'avoir des mesures plus précises, il a ensuite été envisagé de mesurer A2-P2 sur les images angiographiques obtenues lors de la ventriculographie à *Day0m*. Les mesures ont été réalisées sur le logiciel Radiant. Le calibrage a été effectué grâce aux marqueurs du cathéter Pigtail, pris à un endroit où la sonde apparaît la plus rectiligne possible sur l'image. L'image a été choisie en fin de phase de systole isovolumique, juste avant l'ouverture des valves aortiques. À ce moment, le ventricule gauche est rempli de produit de contraste et les valves sigmoïdes et atrio-ventriculaires sont fermées. La mesure a alors été réalisée de la commissure latérale de l'anneau mitral à la rencontre de sa commissure médiale et de l'aorte (**Figure 27**).



**Figure 27 - Mesure du diamètre antéro-postérieur A2-P2 sur l'image de la ventriculographie, exemple de l'ovine 19255 de l'étude (crédit photo : Veranex).**

- Comparaison des évolutions angiographiques du diamètre antéro-postérieur et de la fraction d'éjection le jour de la création du modèle et 15 jours plus tard

La mesure angiographique s'est révélée compliquée : il a été difficile de trouver l'image exacte en fin de systole isovolumique (les images disponibles sont prises au rythme de 7,5 images/ seconde), le calibrage est trop aléatoire en fonction de la courbure de la Pigtail et le produit de contraste se répartit plus ou moins bien dans le ventricule gauche entraînant une délimitation de l'anneau mitral plus ou moins visible. Devant cette multitude de biais, il a donc été initialement décidé d'étudier les tendances avec la FE comme critère majeur.

Le **Tableau 9** appose les valeurs de A2-P2 mesurées à l'angiographie et de la FE pour chacun des ovins. Une fois de plus, on note des résultats aberrants avec par exemple pour l'ovine 91371 une diminution de la mesure de A2-P2 entre *Day0m* et *Day15m* alors que sa FE chute d'environ 20% entre *Day0m* et *Day15m*. Les ovins pour lesquels les évolutions de A2-P2 et de la FE sont contradictoires sont marqués en rouge.

**Tableau 8 - Apposition des variations du diamètre antéro-postérieur A2-P2 et de la fraction d'éjection FE entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m) chez les 12 animaux de l'étude : mesures angiographiques.**

N° animal	Diamètre antéro-postérieur (A2-P2) Day0m	Diamètre antéro-postérieur (A2-P2) Day15m	Pourcentage d'augmentation du diamètre antéro-postérieur (A2-P2) entre Day0m et Day15m	Fraction d'éjection (FE) Day0m	Fraction d'éjection (FE) Day15m	Pourcentage de diminution de la fraction d'éjection (FE) entre Day0m et Day15m
OVINE02557	1,76	2,11	19,88636364	49	35	28,57142857
OVINE19121	1,31	2,02	54,19847328	64,3	56,3	12,44167963
OVINE19223	2,29	2,43	6,113537118	74	49,7	32,83783784
OVINE19255	2,27	2,28	0,440528634	54,1	48,5	10,35120148
OVINE19274	1,71	1,68	-1,754385965	48,76	49,2	-0,902378999
OVINE19281	1,97	1,86	-5,583756345	53,1	53,5	-0,753295669
OVINE81647	1,82	2,09	14,83516484	48,2	37,6	21,99170124
OVINE91049	2,39	1,83	-23,43096234	46,5	44,2	4,946236559
OVINE91261	2,1	2,15	2,380952381	42,05	41,3	1,783590963
OVINE91371	1,81	1,58	-12,70718232	50,89	41,2	19,04106897
OVINE91530	1,47	2,49	69,3877551	53,8	26	51,67286245
OVINE91579	1,92	1,95	1,5625	54,3	49,4	9,023941068

□ Deuxième observation

Les mesures de A2-P2 à l'angiographie se sont donc révélées trop imprécises pour nous permettre de les utiliser pour attester de l'efficacité de l'embolisation.

Le choix du critère de jugement a donc été porté sur celui de la FE.

□ Impossibilité d'utilisation du diamètre antéro-postérieur comme critère de jugement

La visualisation des artères coronaires Cx et IVA dans le cadre de cette thèse se réalise essentiellement sur les images de coronarographie. Comme décrite dans la partie 1-E-a de cet essai, la coronarographie est une méthode d'imagerie bidimensionnelle consistant à injecter du produit de contraste directement dans les artères coronaires à l'aide d'un micro-cathéter. L'IVA donne des diagonales irriguant la paroi libre du ventricule gauche et des diagonales irriguant le septum interventriculaire. Il n'est donc pas possible de savoir à l'angiographie seule si les artères diagonales sont septales ou irriguent la paroi libre car il s'agit d'une image en deux dimensions.

## C. Étude des artères coronaires des brebis embolisées

### a. Hypothèse

Comme mentionné précédemment, il a d'abord été suggéré que le nombre de marginales et de diagonales, leur diamètre ainsi que leur tortuosité pouvait influencer sur le résultat de l'embolisation soit la réduction de la FE entre *Day0m* et *Day15m*.

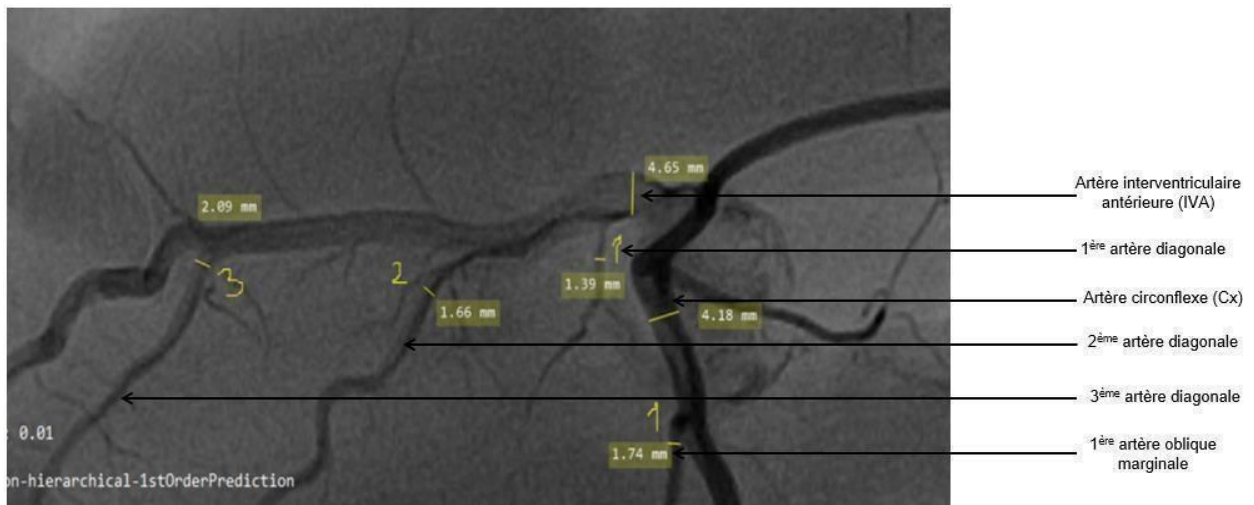
## b. Méthodes

Il a d'abord été décidé d'étudier les coronarographies des brebis, et de les classer en fonction de leur anatomie et du résultat de l'évolution de leur FE. Ainsi, chaque coronarographie a été prise individuellement et les diamètres de l'IVA et des trois plus grosses diagonales ainsi que de la Cx et des trois plus grosses marginales ont été mesurés sur MicroDicom puis répertoriés dans un tableau Excel. Un exemple de mesure est illustré par les **Figures 28, 29 et 30**.

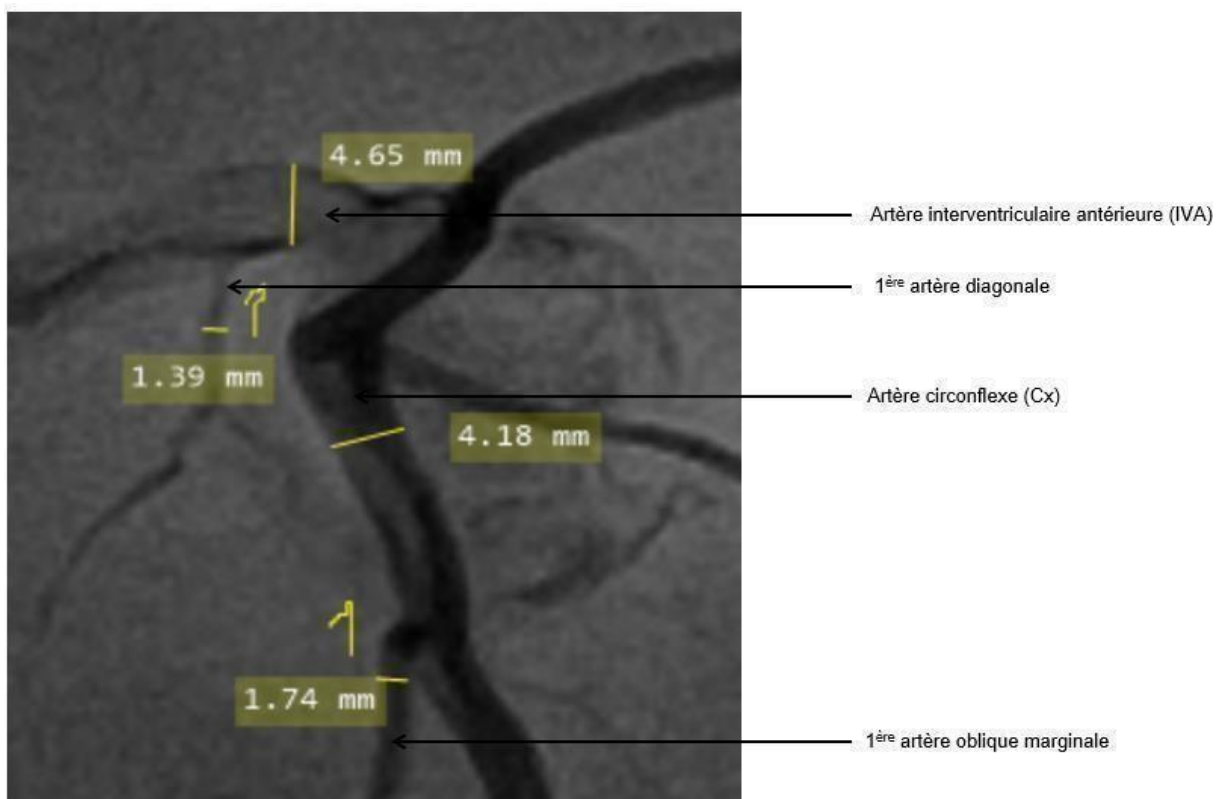


**Figure 28 - Exemple d'un animal de l'étude (ovin 19223), image de coronarographie en fin de diastole pour mesurer les trois plus grosses ramifications coronaires sur l'artère interventriculaire antérieure (IVA) et l'artère circonflexe (Cx) annotées 1,2 et 3 (crédit photo : Veranex).**

Les mesures du diamètre des artères ont été réalisées en fin de diastole, au moment où les coronaires sont le mieux perfusés. Le même zoom a été pris pour chaque image. La mesure du diamètre de l'artère a été réalisée par traçage d'un trait le plus perpendiculaire possible à l'artère. La mesure a été prise approximativement 1 cm en aval de la naissance de la collatérale, distance modulée en fonction de la qualité de l'image et du produit de contraste masquant potentiellement le site d'intérêt. L'imprécision relevée a été l'imprécision due au pixel et à la résolution de l'image.



**Figure 29 - Mesures des ramifications coronaires diagonales et marginales sur la coronarographie d'un animal de l'étude : ovin 19223 (crédit photo : Veranex).**



**Figure 30 - Détail des mesures des artères marginales sur la coronarographie d'un animal de l'étude : ovin 19223 (crédit photo : Veranex).**

Chaque mesure a ensuite été recensée dans un tableau Excel et les ratios oblique marginale/Cx, Diagonale/IVA ont été calculés pour chaque branche coronaire. Il a été ensuite décidé de calculer le pourcentage du flux sanguin total représenté par les artères marginales et coronaires en calculant le ratio oblique marginale/artère coronaire gauche et diagonale/artère coronaire gauche. Le diamètre

de l'artère coronaire gauche est mesuré au niveau de l'arrivée du micro- cathéter avant la bifurcation Cx-IVA et après l'injection de contraste. Les mesures sont recensées **Tableau 9**.



**Tableau 9 - Tableau récapitulatif des diamètres des ramifications coronaires et du ratio par rapport à l'artère branche souche chez les 12 animaux de l'étude. Les abréviations utilisées sont les suivantes : OM, Obliques Marginales ; IVA, artère interventriculaire ; antérieure ; Cx, artère circonflexe ; %age, pourcentage.**

	Diamètre OM1 (mm)	Diamètre OM2 (mm)	Diamètre OM3 (mm)	Diamètre diagonale 1 (mm)	Diamètre diagonale 2 (mm)	Diamètre diagonale 3 (mm)	Diamètre Cx (mm)	Diamètre IVA (mm)	Flux sanguin total (mm)	%age OM1/ flux sanguin total	%age OM2/ flux sanguin total	%age OM3/ flux sanguin total	%age diagonale 1/ flux sanguin total	%age diagonale 2 / flux sanguin total	%age diagonale 3/ flux sanguin total
OVINE 02557	2,57	2,13	2,64	1,06	0,98	2,53	7,15	4,34	11,49	0,22367276	0,18537859	0,22976501	0,09225413	0,085291558	0,22019147
OVINE 19121	2,12	2,43	1,43	1,87	2,06	1,77	4,16	6,71	10,87	0,1950322	0,223551058	0,13155474	0,17203312	0,18951242	0,16283349
OVINE 19223	1,74	2,1	1,57	1,38	2,35	2,05	4,18	5,54	9,72	0,17901235	0,216049383	0,16152263	0,14300412	0,241769547	0,21502058
OVINE 19255	2,58	1,78	3,45		6,67	1,7	5,65	6,54	12,19	0,21164889	0,146021329	0,28630025		0,547169811	0,13945857
OVINE 19274	3,12	3,51		3,85	3,25		7,42	8,1	15,5	0,20103093	0,226159794		0,24806701	0,211984536	
OVINE 19281	1,61	2,48	3,07	1,65	3,17	2,95	6,8	6,73	13,53	0,11899483	0,183296378	0,22690318	0,12490761	0,234294161	0,218034
OVINE 81647	3,5	2,13	2,16	2,41		5,26	7,28	11,51	18,79	0,20755721	0,113358169	0,11495476	0,12825971		0,27993614
OVINE 91049	2,05	1,75	1,53			2,84	6,74	7,35	14,09	0,14549326	0,124201561	0,10858765			0,20156135
OVINE 91261	2,53	1,95	1,91		2,95	2,55	6,75	7,46	14,25	0,17754386	0,136842105	0,13403509		0,20701754	0,17894737
OVINE 91371	2,44	3,95		2,15	4,06	3,78	9,56	10,41	19,97	0,12218327	0,19779669		0,1096645	0,2033049	0,18928393
OVINE 91579	0,96	2,47	2,5	2,78	2,01	1,46	5,74	5,8	11,34	0,08318891	0,214038128	0,1993965	0,2242223	0,19989899	0,12851685

### ***c. Première tentative de classification***

Des seuils ont été initialement empiriquement fixés pour déterminer l'importance du vaisseau dans le flux sanguin coronaire et essayer de le classer dans différentes catégories. Sur la base de l'expérience et de l'intuition seulement, il a été décidé que les artères de catégories 1 seraient celles avec un flux inférieur à 5% du flux total, celles de catégories 2 avec un flux entre 5 et 15% du flux total et celles de catégorie 3 avec un flux supérieur à 15% du flux total. Un code couleur est mis en place et représenté tableau 7 : les mesures de catégorie 1 sont en rouge, celles de catégorie 2 sont en jaunes et celles de catégorie 3 sont en vert.

## **3. Résultats**

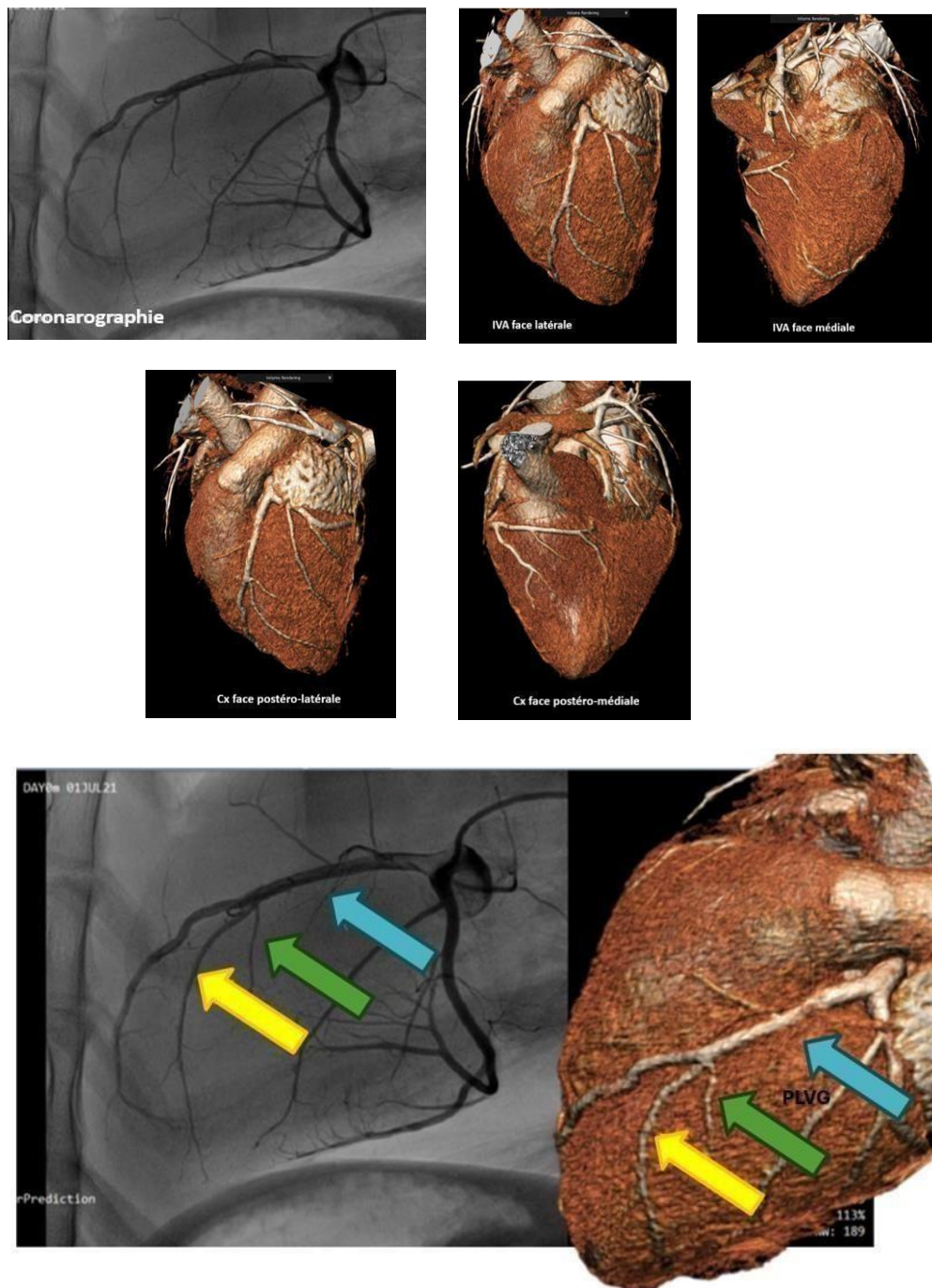
Les coronographies ont pu être analysées chez les 12 brebis de l'étude.

### **A. Direction des artères diagonales**

Au cours de l'observation des coronarographie, une nouvelle problématique s'est posée quant à la direction des artères diagonales. En effet, intuitivement, une diagonale septale non embolisée aura moins d'impact sur la FE qu'une diagonale non embolisée irriguant la paroi libre du ventricule gauche.

#### ***a. Méthode***

Nous avons donc décidé d'étudier le scanner pré-opératoire de chaque brebis pour déterminer la direction septale ou pariétale des artères diagonales, en partant de l'hypothèse que les artères septales non embolisées auraient un effet bien moindre sur la diminution de la FE que les artères pariétales non embolisées (**Figure 31**).



**Figure 31 - Détermination de la direction pariétale ou septale des diagonales avec les images scanner, exemple d'un animal de l'étude : ovin 19255.** Les abréviations utilisées sont les suivantes : IVA, artère interventriculaire antérieure ; Cx, artère circonflexe ; PLVG, paroi libre du ventricule gauche. Les flèches bleue, verte et jaune désignent respectivement la première, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> artères diagonales, toutes d'orientation vers la paroi libre chez cet ovin (crédit photo : Veranex).

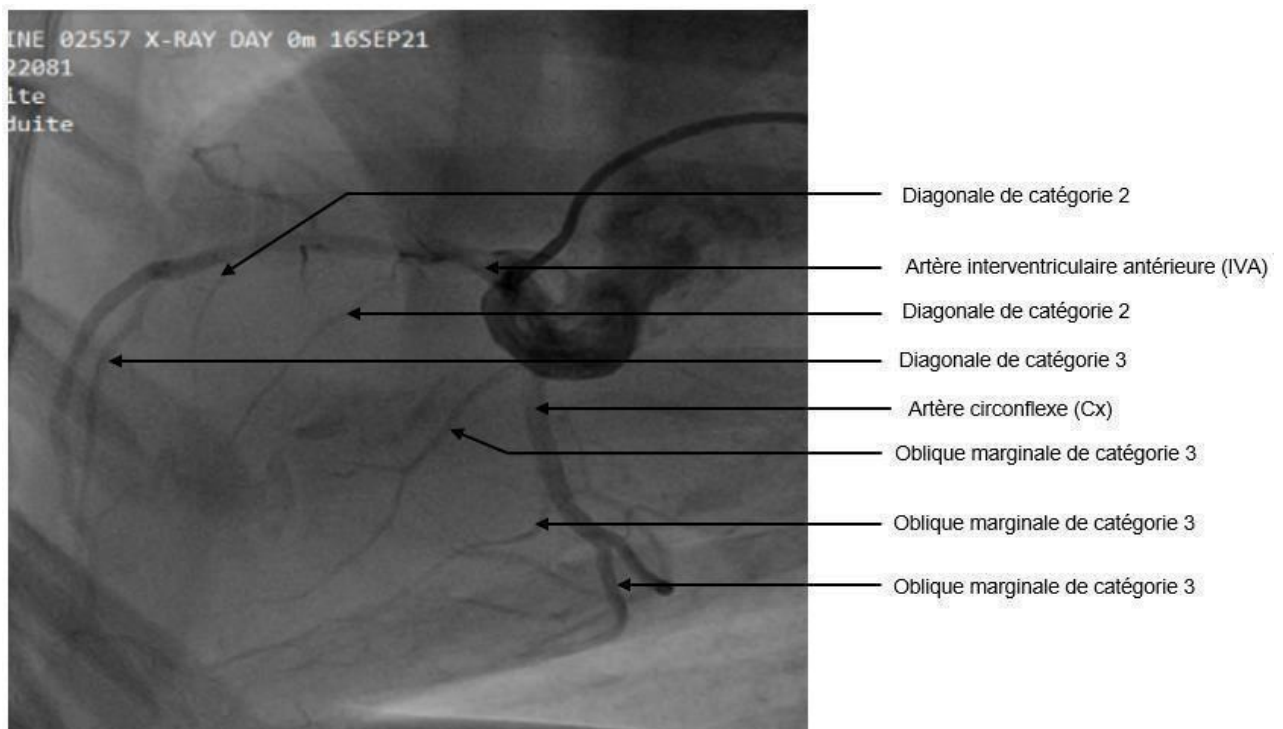
### **b. Observations**

Dans l'exemple de l'ovine 19255 montré ci-dessus (**Figure 31**), l'apposition des images obtenues au scanner et de celles obtenues à la coronarographie permettent de déterminer la direction des diagonales. Dans ce cas, elles sont toutes orientées vers la paroi libre du ventricule gauche. La même observation a été faite pour toutes les brebis de l'étude.

## B. Résultats de l'analyse anatomique des artères coronaires

L'intuition initiale était que si l'animal possède beaucoup de marginales, les microbilles étant injectées en amont et emportées par le flux sanguin, une quantité proportionnelle au flux sanguin de microbilles allait se loger dans chacune des branches marginales de l'artère circonflexe et en altérer ainsi la vascularisation. On s'attendait donc à un fort impact de l'embolisation sur la FE. De la même manière, pour une brebis présentant beaucoup de diagonales pariétales, étant donné que l'embolisation se faisait en aval de l'émission des diagonales le long de l'IVA, on s'attendait à peu d'effet sur la contraction ventriculaire si l'animal possédait beaucoup de diagonales (le myocarde continuait d'être grandement perfusé même si on avait embolisé la fin de l'IVA). Dans le même esprit, chez un animal possédant peu de marginales, on faisait l'hypothèse que les microbilles injectées au début de la Cx étaient emmenées par le flux sanguin jusqu'à la fin de la Cx et sa bifurcation en IVP. L'effet sur le ventricule gauche était donc moindre (peu de territoire touché).

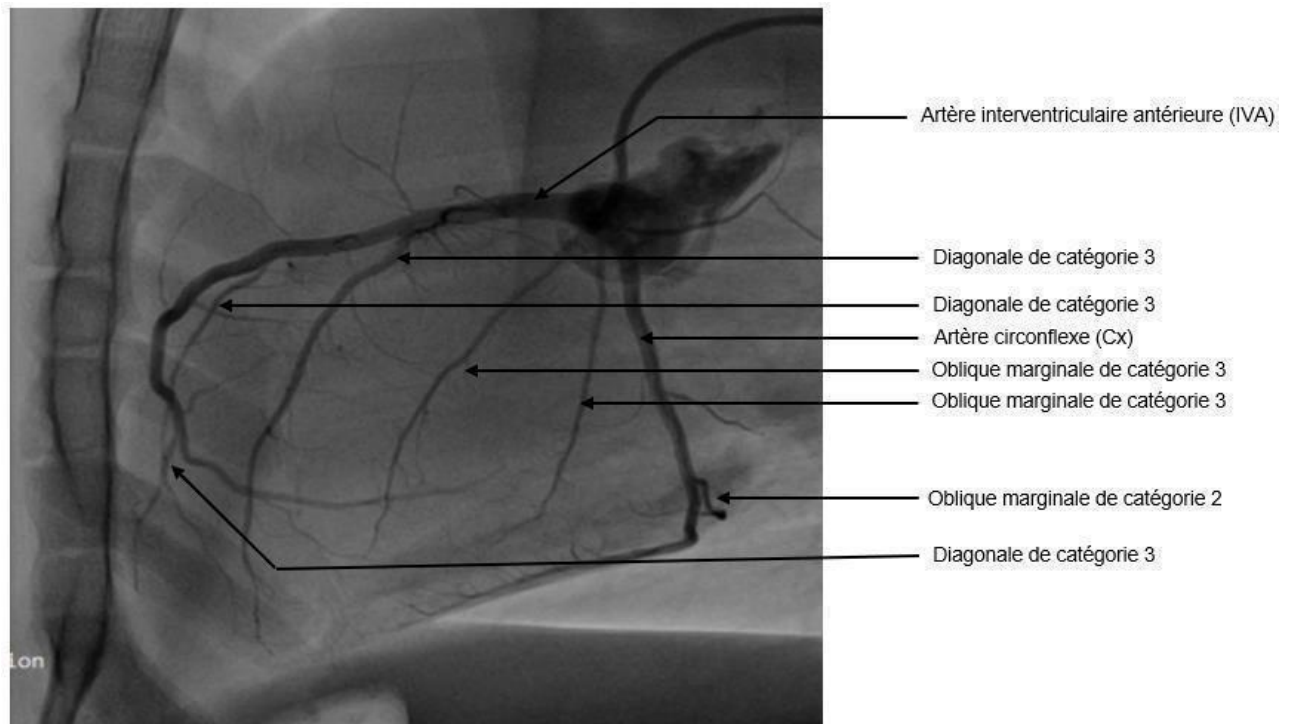
Ainsi, en prenant en compte tout ce qui a été dit ci-dessus, les figures suivantes présentent pour les 12 brebis de l'étude la configuration anatomique des artères coronaires, l'hypothèse des résultats attendus après injection de microbilles en raison de cette configuration, et les résultats réels obtenus sur la FE.



**Figure 32 - Coronarographie à Day 0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 02557 (crédit photo : Veranex).**

Attentes : dans la **Figure 32**, nous pouvons noter la présence de deux diagonales de catégorie 2 et une de catégorie 3, les marginales sont de catégorie 3. On s'attend donc à ce que les marginales soient toutes embolisées, avec secondairement un fort impact sur la vascularisation de l'anneau et une forte diminution de la FE.

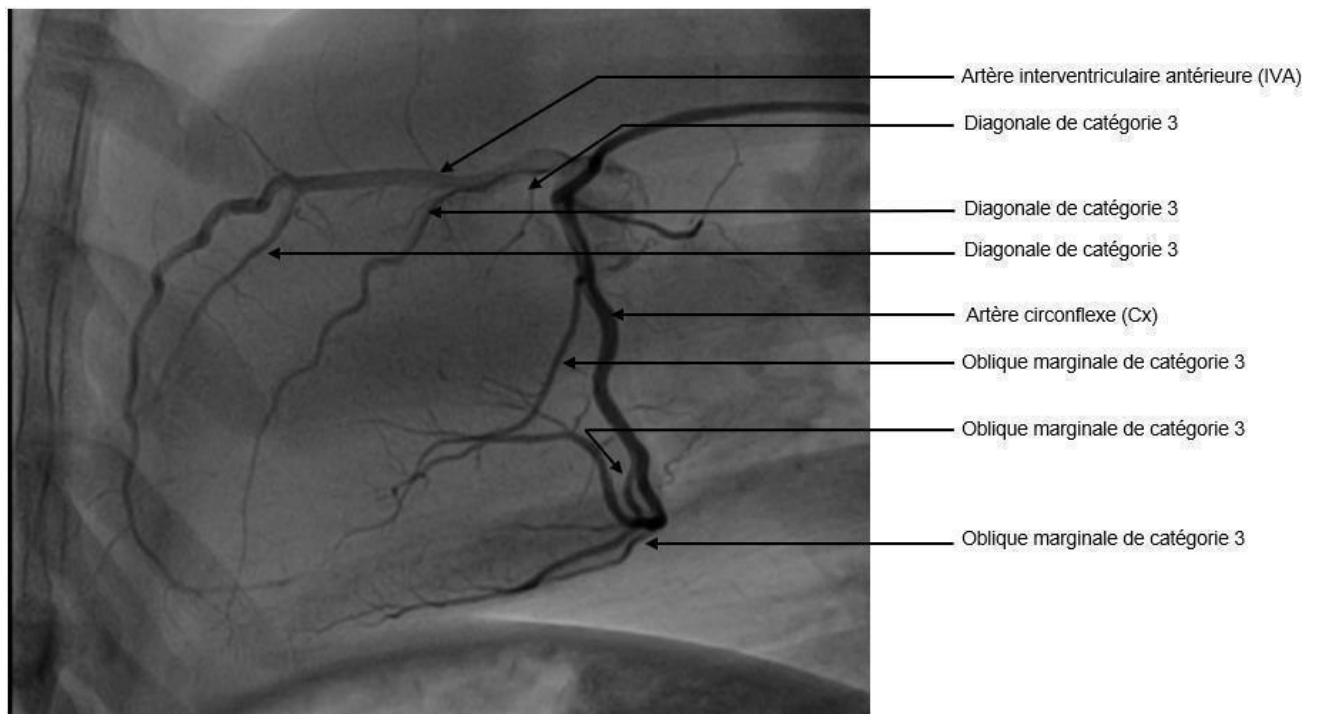
Résultats : diminution de la FE de 29% entre Day0m et Day15m (passage de 49% à 35%), donc les résultats sont conformes à nos attentes.



**Figure 33 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 19121 (crédit photo : Veranex).**

Attentes : dans la **Figure 33**, nous pouvons noter la présence de trois diagonales de catégorie 3 et de deux marginales très proximales de catégorie 3, d'une plus distale de catégorie 2. Du fait de la position très proximale des deux premières marginales, il est probable que l'embolisation ait été réalisée distalement à ces dernières, donc que seule la marginale de catégorie 2 ait été embolisée. On s'attend donc à un faible effet de l'embolisation sur la FE car l'anneau reste vascularisé par les marginales proximales et la paroi libre reste vascularisée par les diagonales de gros diamètre non embolisées.

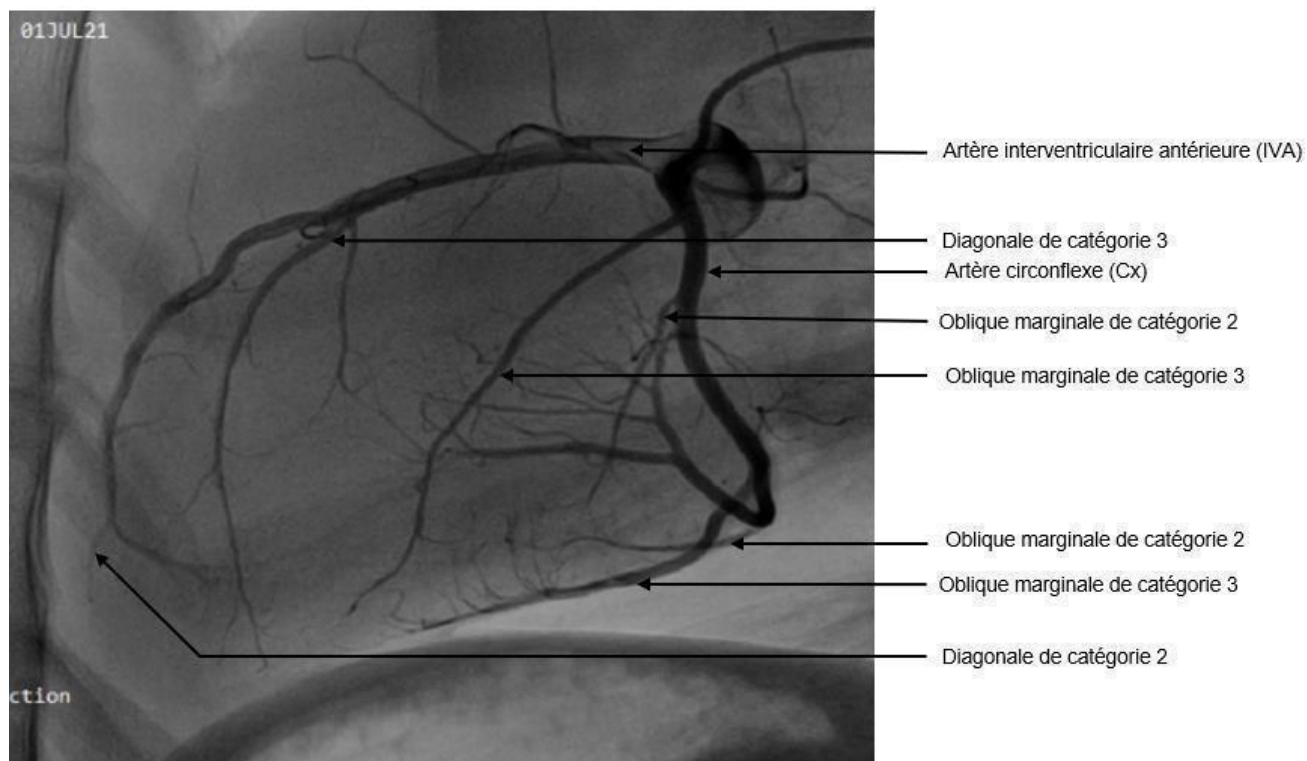
Résultats : diminution modérée de la FE de 12% entre Day0m et Day15m, ce qui est peu conforme à nos attentes.



**Figure 34 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 19223 (crédit photo : Veranex).**

Attentes : dans la **Figure 34**, nous pouvons noter la présence de trois marginales de gros diamètre (catégorie 3) et de trois diagonales également de gros diamètre (catégorie 3). On s'attendrait à une diminution moyenne de la FE si on considère que les marginales sont embolisées donc touchent beaucoup la vascularisation de l'anneau, mais que les diagonales non embolisées permettent une vascularisation persistante de la paroi libre.

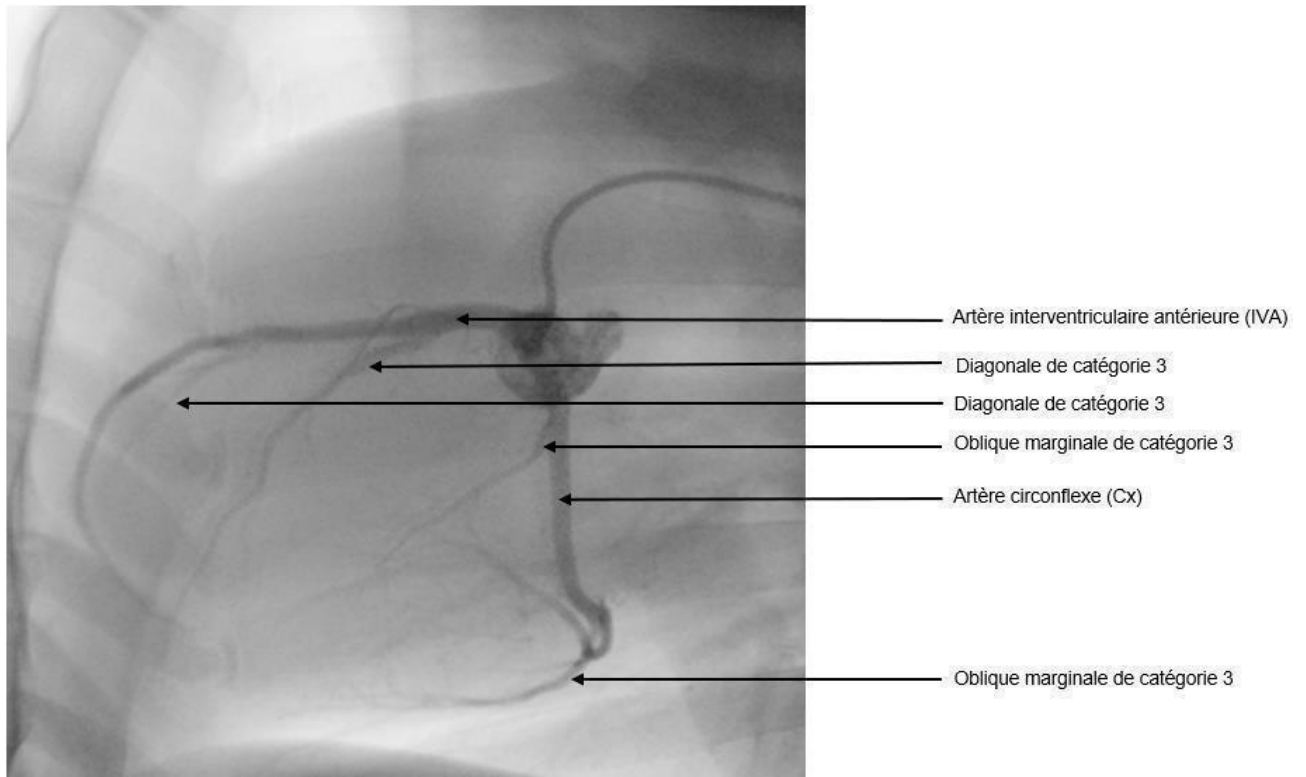
Résultats : diminution de la FE de 33% entre Day0m et Day15m. Résultat non conforme à ce qui était attendu en considérant que les diagonales non embolisées assureraient une bonne vascularisation de la paroi libre.



**Figure 35 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 19255 (crédit photo : Veranex).**

Attentes : dans la **Figure 35**, nous pouvons noter la présence de quatre marginales en tout dont deux marginales de catégorie 3 et deux de catégorie 2, ainsi que de deux diagonales, une de catégorie 3 et l'autre de catégorie 2. On s'attend à un impact fort de l'embolisation sur la FE car les marginales embolisées permettent une bonne diminution de la vascularisation de de l'anneau, les diagonales non embolisées peu nombreuse dont une de petite taille ne pas permettraient une bonne vascularisation résiduelle de la paroi libre.

Résultats : diminution de la FE de 10,3% entre Day0m et Day15m, donc résultat peu conforme à ce qui était attendu.

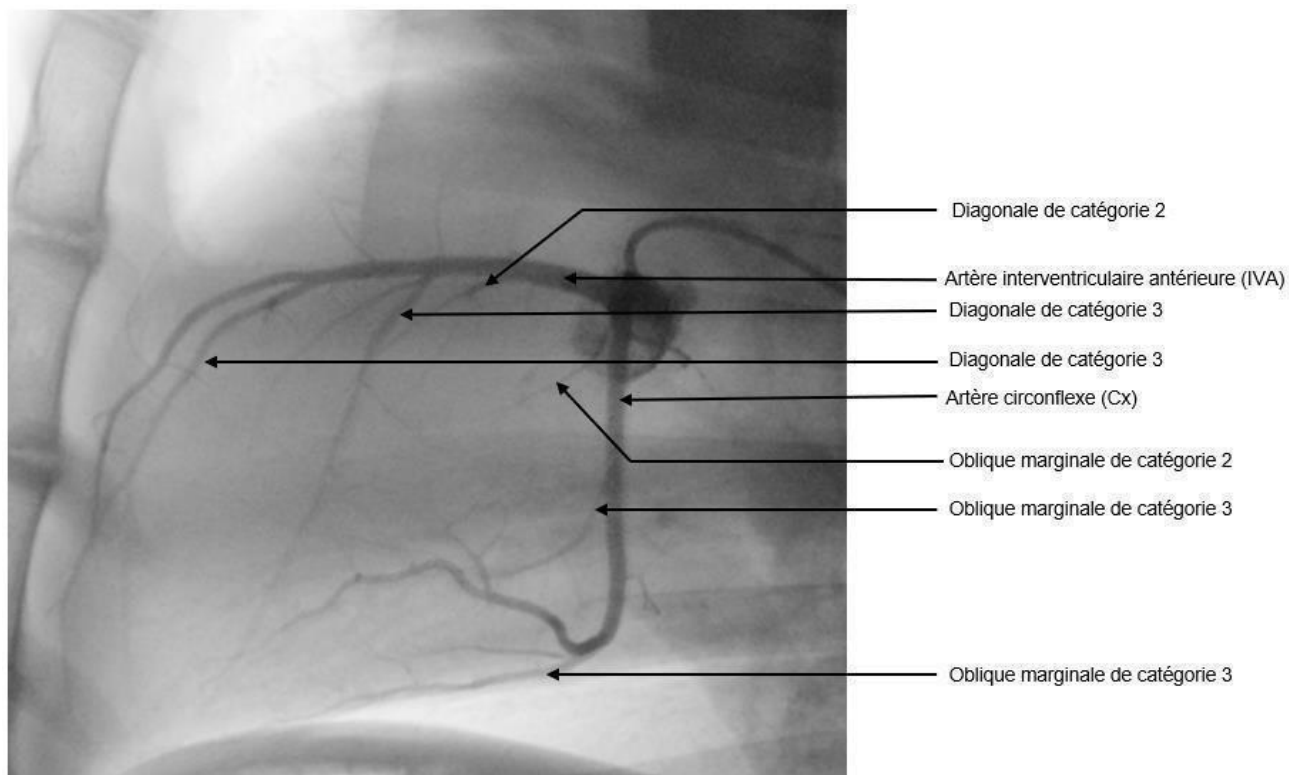


**Figure 36 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 19274 (crédit photo : Veranex).**

Attentes : dans la **Figure 36**, nous pouvons noter la présence de deux marginales de catégorie 3, les deux dernières naissant très distalement à la bifurcation donc irriguant peu la paroi libre, présence de deux diagonales seulement de catégorie 3 se distribuant le long de la paroi libre et de l'apex. On s'attendrait plutôt à une absence de diminution de la FE, les marginales embolisées du fait de leur faible nombre et de leur faible distribution altérant peu la vascularisation de l'anneau et les diagonales assurant une vascularisation résiduelle de la paroi libre.

Résultats : pas de diminution de la FE entre Day0m et Day15m, résultat conforme à ce qui est attendu.

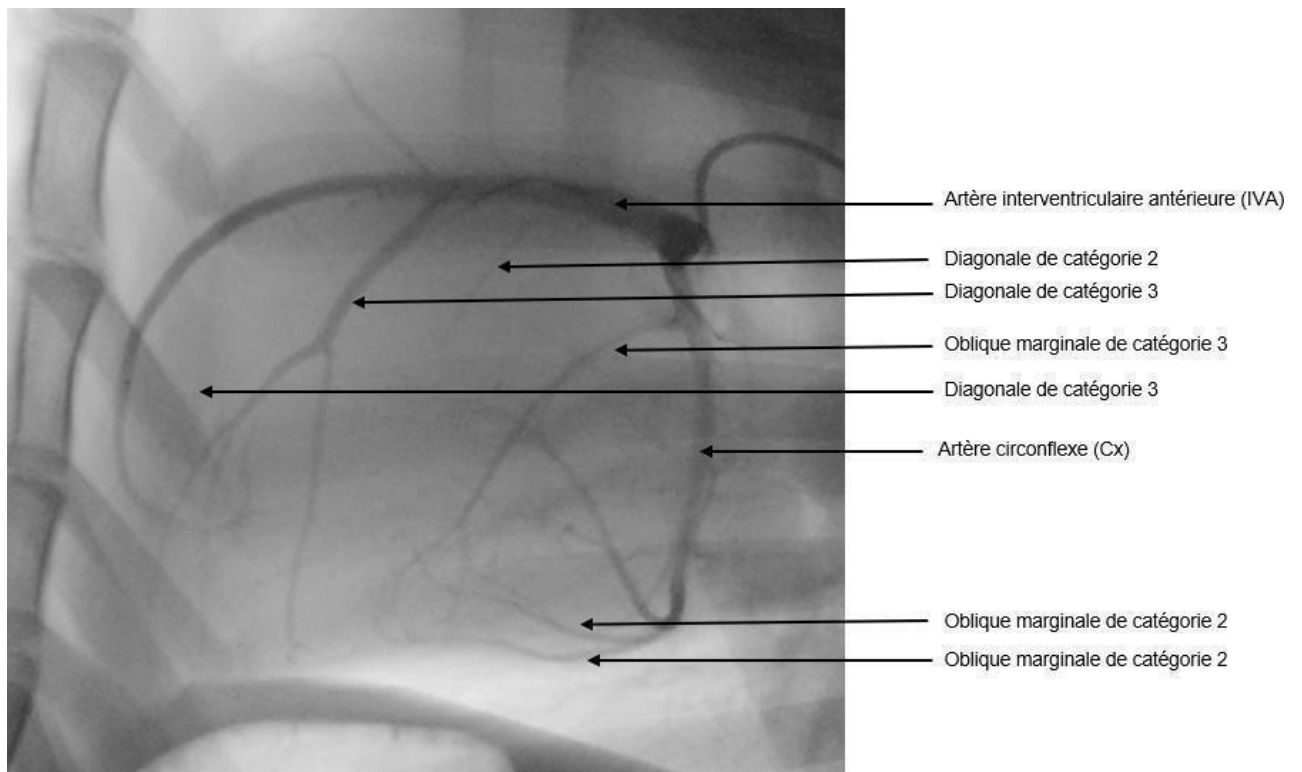




**Figure 37 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 19281 (crédit photo : Veranex).**

Attentes : dans la **Figure 37**, nous pouvons noter la présence de deux diagonales de catégorie 3 et une de catégorie 2, d'une marginale de catégorie 2 et de deux marginales de catégorie 3 naissant très distalement à la bifurcation. On s'attendrait à ce que l'embolisation de cette marginale n'ait qu'un impact minime sur la vascularisation de l'anneau et que la non-embolisation des diagonales de grosses catégorie permettent une bonne vascularisation de la paroi libre. On s'attend donc plutôt à une faible diminution de la FE.

Résultats : pas d'évolution de la FE entre Day0m et Day15m, donc résultat en accord avec nos attentes.

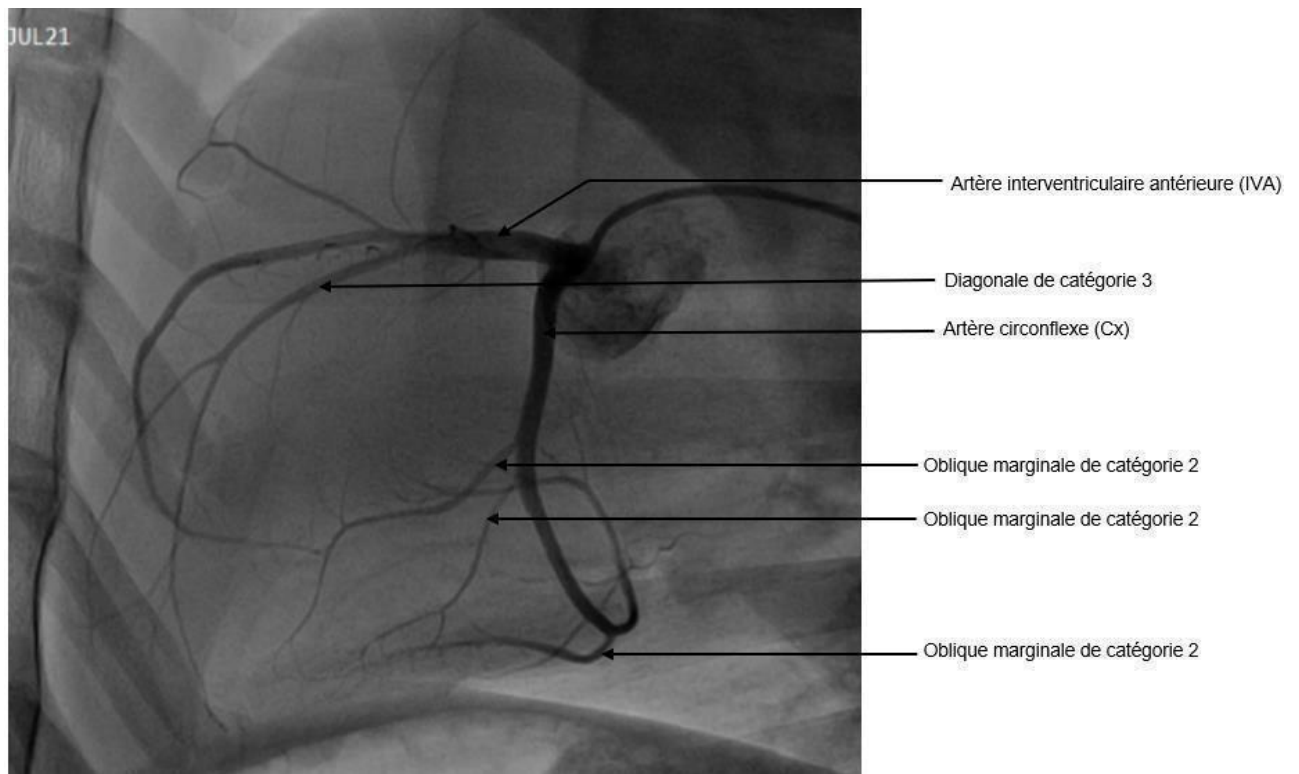


**Figure 38 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovin 81647 (crédit photo : Veranex).**

Remarque : dans la **Figure 38**, nous pouvons noter la forme globuleuse du cœur avant toute quelconque procédure d'embolisation qui laisse supposer que la brebis 81647 avait potentiellement une atteinte cardiaque avant son embolisation.

Attentes : présence de deux marginales de catégorie 2 naissant distalement à la bifurcation, d'une marginale de catégorie 3 plus proximale et d'une diagonale de catégorie 3 se répartissant largement dans la paroi libre. On peut penser que l'absence d'embolisation de la diagonale peut engendrer la persistance d'une vascularisation importante de la paroi libre. *A contrario*, une embolisation des marginales de faible diamètre n'engendrerait pas un impact si important sur la vascularisation de l'anneau. On s'attendrait donc à une absence de diminution de FE, ou à une faible diminution de FE entre Day0m et Day15m.

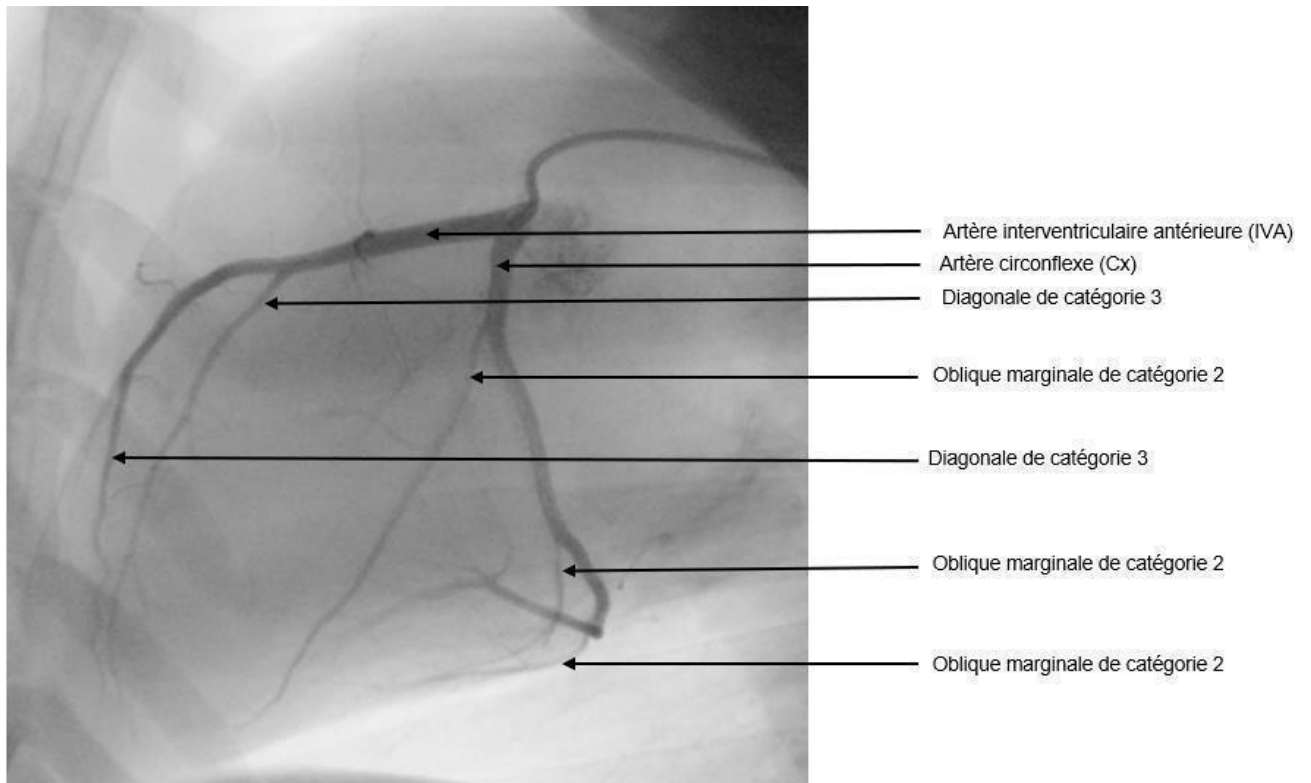
Résultats : diminution de FE de 22% entre Day0m et Day15m, donc résultats non conformes à ce qui est attendu.



**Figure 39 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovin 91049 (crédit photo : Veranex).**

Attentes : dans la **Figure 39**, nous pouvons noter la présence de marginales de petit diamètre (catégories 2), et d'une unique diagonale. L'orientation de la diagonale est très distale orientée vers l'apex. Un faible impact de l'embolisation sur la FE est attendu.

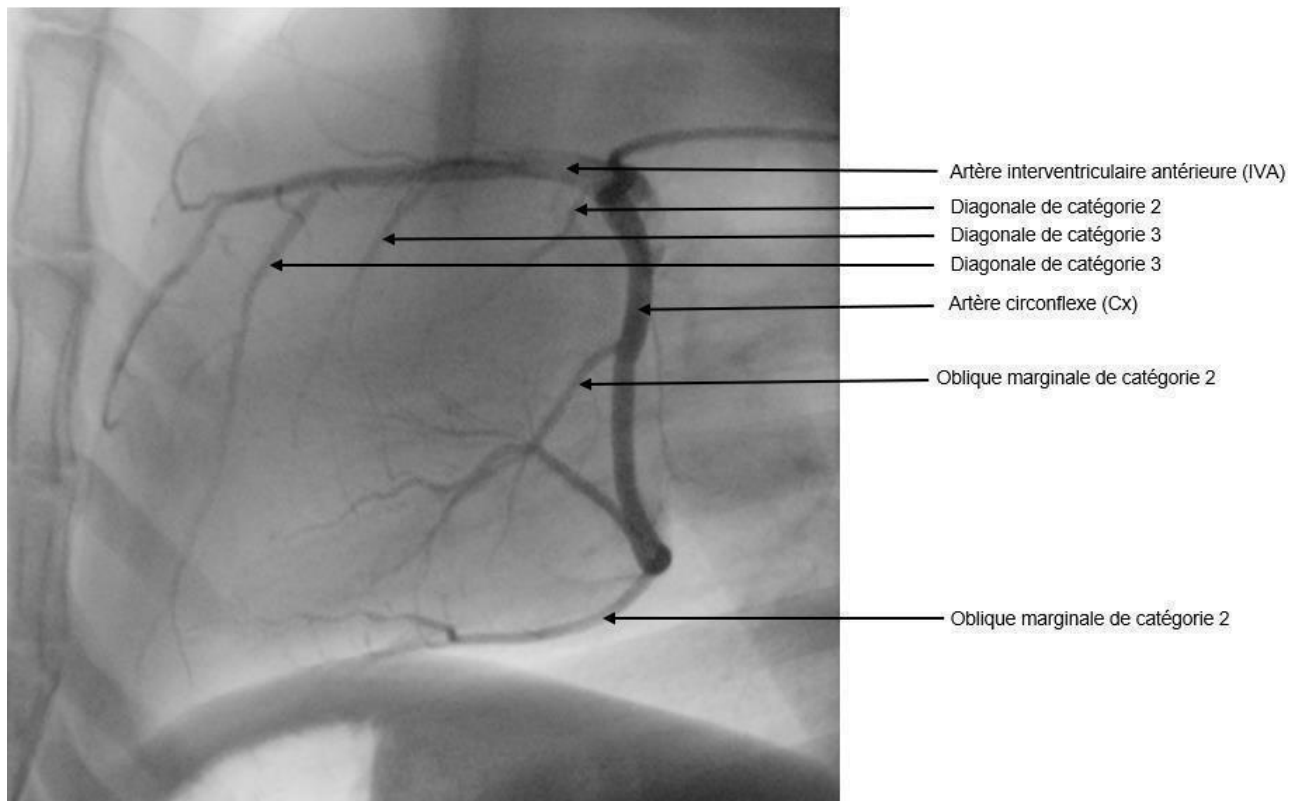
Résultats : diminution de 5% de la FE entre Day0m et Day15m, donc résultat cohérent avec nos attentes.



**Figure 40 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 91261 (crédit photo : Veranex).**

Attentes : dans la **Figure 40**, nous pouvons noter la présence de deux diagonales de catégorie 3, présence de trois marginales de catégories 2 et 3. On s'attend à ce que l'embolisation des marginales ait un impact sur la vascularisation de l'anneau, mais que cet impact soit contrebalancé par la vascularisation de la paroi libre encore présente car les diagonales de gros diamètre n'ont pas été embolisées. On attend donc une diminution faible de la FE.

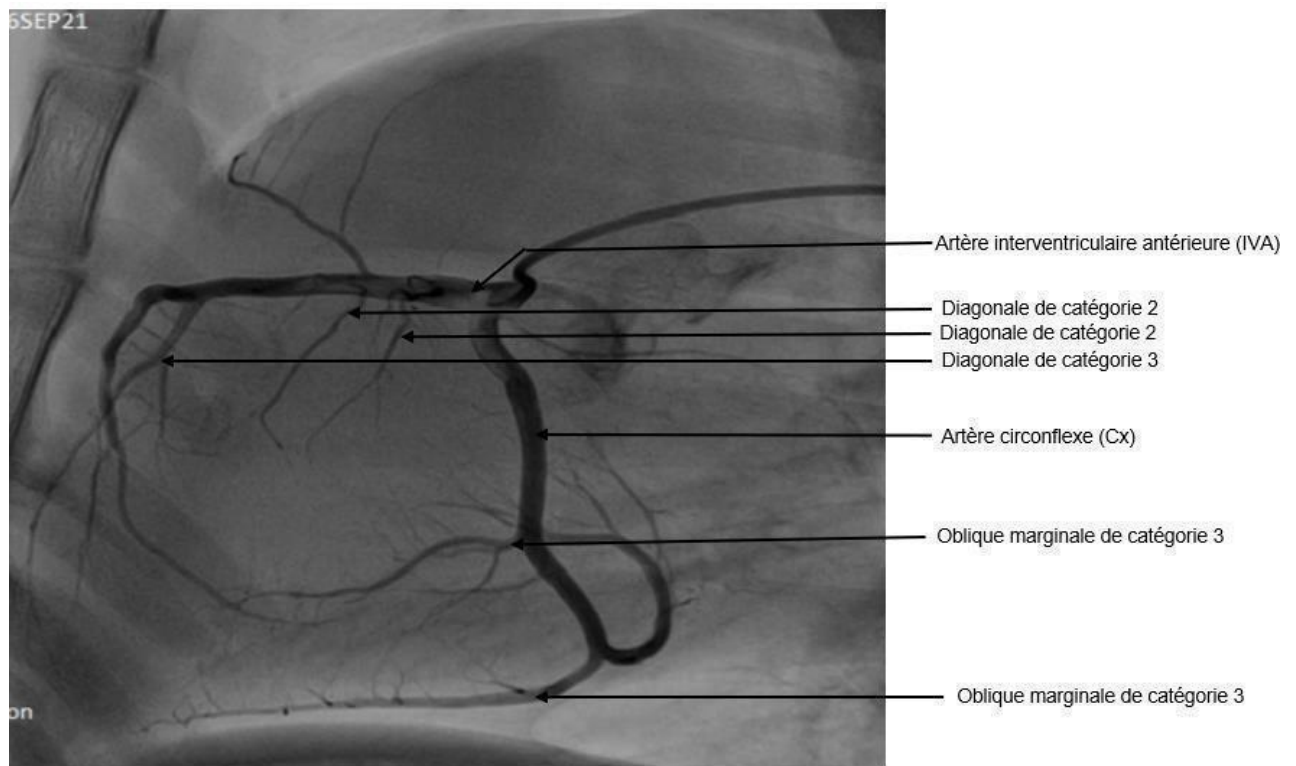
Résultats : diminution de la FE de 2% entre Day0m et Day15m, donc résultats conformes avec ce qui était attendu.



**Figure 41 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 91371 (crédit photo : Veranex).**

Attentes : dans la **Figure 41**, nous pouvons noter la présence de nombreuses diagonales de gros diamètre largement réparties sur la paroi libre. Présence de seulement deux marginales de catégories 2. On s'attend à un faible effet d'embolisation des marginales de diamètre faible, largement contrebalancé par la vascularisation restante de la paroi libre en provenance des diagonales.

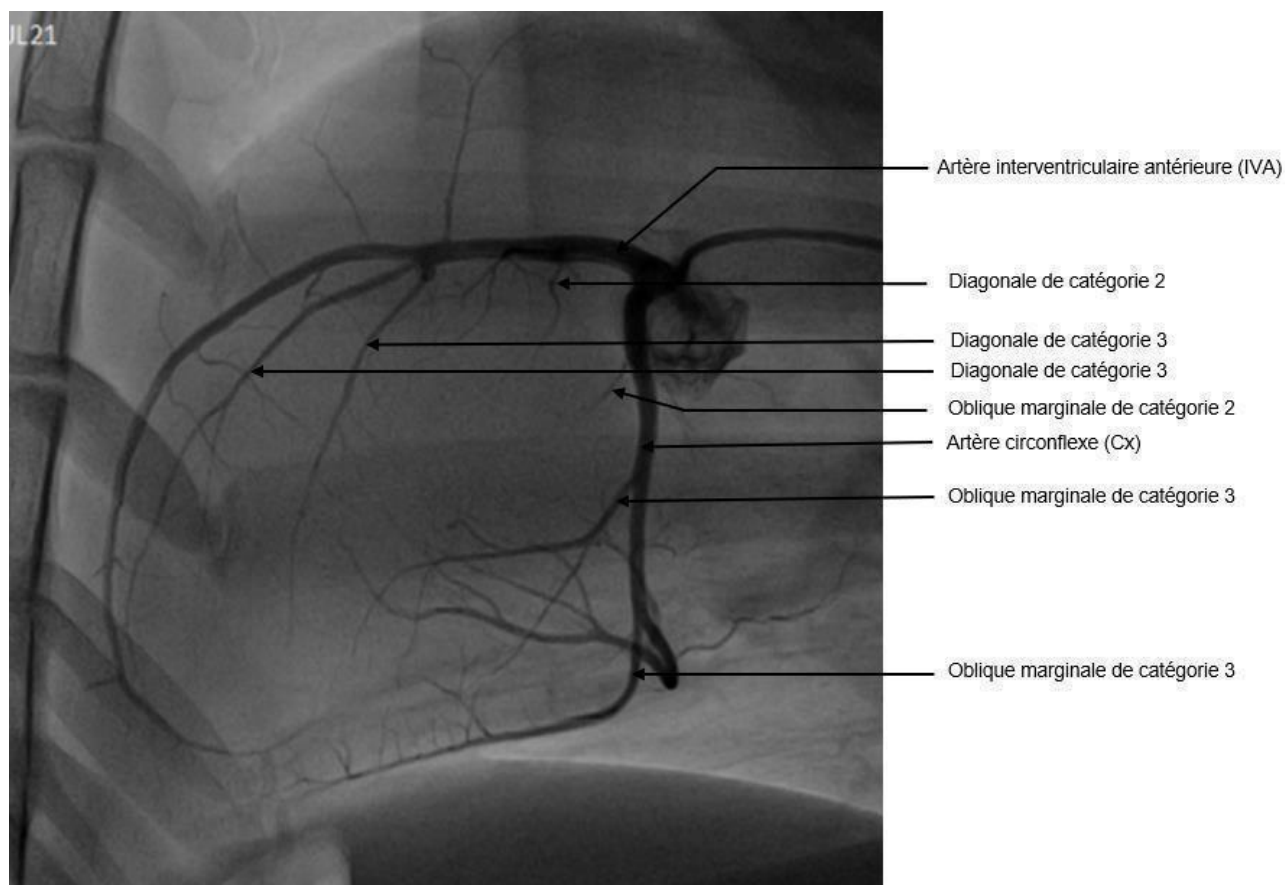
Résultats : Diminution de la FE de 20%, donc résultats non cohérents avec nos attentes.



**Figure 42 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 91530 (crédit photo : Veranex).**

Attentes : dans la **Figure 42**, nous pouvons noter la présence de trois diagonales dont deux de catégorie 2 et une de catégorie 3. Du fait de leur faible diamètre, on s'attend à ce que l'impact de leur non-embolisation soit mineur. Présence de deux marginales de gros diamètre dont on s'attend à ce que l'embolisation ait un impact important sur la vascularisation de l'anneau. Ainsi on s'attend à une grosse diminution de la FE entre Day0m et Day15m.

Résultats : chute de la FE de 52% (de 53,8% à 26%) entre Day0m et Day15m. Résultats en accord avec nos attentes.



**Figure 43 - Coronarographie à Day0m (jour de la première embolisation) de l'ovine 91579 (crédit photo : Veranex).**

Attentes : dans la **Figure 43**, nous pouvons noter la présence de 2 diagonales de catégorie 3 (une de catégorie 2) et de deux marginales également de catégorie 3 et une de catégorie 2. On s'attend à ce que l'embolisation des marginales ait un impact important sur la vascularisation de l'anneau, contrebalancé par la vascularisation restante de la paroi libre par les diagonales non embolisées. Une diminution faible à moyenne de FE est donc attendue entre Day0m et Day15m.

Résultats : diminution de FE de 10% entre Day0m et Day15m, donc résultat plutôt cohérent avec nos attentes.

## 4. Discussions des résultats

### A. Non-conformité des résultats à nos attentes

Comme résumé dans le **Tableau 10**, certains résultats concordent avec ce qui était attendu tandis que d'autres ne sont pas cohérents. Plusieurs possibilités pourraient expliquer de manque de cohérence.

**Tableau 10 - Récapitulatif de la conformité des résultats à nos attentes.**

N° animal	Résultat cohérent	Résultat non cohérent
OVINE 02557	X	
OVINE 19121		X
OVINE 19223		X
OVINE 19255	X	
OVINE 19274	X	
OVINE 19281	X	
OVINE 81647		X
OVINE 91049	X	
OVINE 91261	X	
OVINE 91371		X
OVINE 91530	X	
OVINE 91579	X	

## B. Hypothèses

1- La FE n'est pas le meilleur paramètre pour attester l'efficacité de notre modèle et se baser sur ce dernier uniquement nous pousse à croire que les résultats obtenus ne sont pas cohérents avec nos attentes.

2- Nos attentes sont initialement erronées et il faut reconsidérer notre hypothèse initiale de l'importance relative de chaque artère dans la création du modèle.

3- D'autres paramètres non considérés rentrent en compte dans la création du modèle pathologique et prévoir un résultat n'est pas possible à notre échelle.

Basons-nous pour commencer sur les deux premières hypothèses. La FE a été choisie empiriquement comme paramètre d'évaluation de l'efficacité de la création du modèle, par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature (FE <40% pour parler d'insuffisance cardiaque à FE réduite). Il est cependant possible, dans certains cas, d'être confronté à une insuffisance cardiaque à FE conservée.

## C. Changement du critère de jugement

### a. Méthode

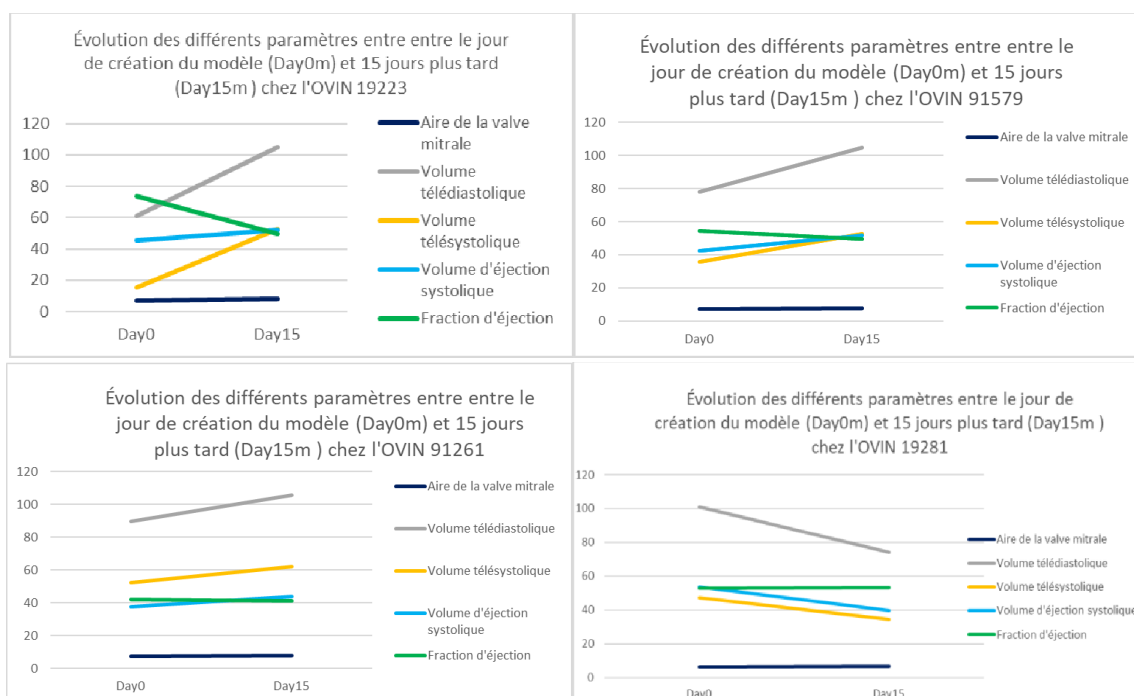
D'autres paramètres ont été évalués à *Day0m* et à *Day15m*, il a donc été décidé pour chaque mouton d'analyser l'évolution de ces derniers entre ces deux dates pour observer les tendances générales. Parmi les paramètres étudiés, nous avons sélectionné le VTD du ventricule gauche (*EDV* en anglais), le VES (*Stroke Volume* en anglais) et l'aire de la valve mitrale que nous avons comparés à l'évolution de la FE entre *Day0m* et *Day15m* (**Tableau 11**).



**Tableau 11 - Évolution de la fraction d'éjection, du volume télédiastolique, du volume d'éjection systolique et de l'aire de la valve mitrale entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m) chez les 12 brebis de l'étude.**

N° Animaux	Aire MV cm2 (= cross sectional area)		VTD (=EDV cm3)		VTS (=ESV cm3)		Volume d'éjection (=Stroke volume cm3)		FE (%)		Fuite mitrale	
	Day0	Day15	Day0	Day15	Day0	Day15	Day0	Day15	Day0	Day15	Day0	Day15
	OVINE 02557	6,71	6,95	88,1	100,7	45	64,3	43,2	36	49	35	NO
OVINE 19121	6,74	6,07	60,3	67,9	21,5	29,7	38,8	38,2	64,3	56,2	NO	NO
OVINE 19223	7,18	8,24	61,2	105,1	15,6	52,9	45,6	52,2	74	49,7	NO	NO
OVINE 19255	5,58	8,12	67,9	91,42	31,2	47,08	36,7	44,34	54,1	48,5	NO	NO
OVINE 19274	6,48	6,24	68,17	96,5	34,93	49	33,24	47,4	48,76	49,2	NO	NO
OVINE 19281	6,37	6,7	101,16	74,3	47,44	34,5	53,72	39,8	53,1	53,5	NO	NO
OVINE 81647	6,02	9,23	83,22	143,2	43,11	89,4	40,11	53,8	48,2	37,6	NO	2
OVINE 91049	7,82	7,85	65	86,1	34,8	48,1	30,2	38,1	46,5	44,2	NO	NO
OVINE 91261	7,17	7,85	89,77	105,8	52,02	62,1	37,75	43,8	42,05	41,3	NO	NO
OVINE 91371	7,48	7,06	76,08	74,3	37,36	43,7	38,72	30,6	50,89	41,2	NO	NO
OVINE 91530	6,13	9,03	82,4	94	38	69	44,3	25	53,8	26	NO	2 (traces)
OVINE 91579	7,48	7,81	77,9	104,5	35,6	52,8	42,3	51,6	54,3	49,4	NO	NO

Pour chaque ovin, un graphique de l'évolution des différents paramètres a ensuite été généré (Figure 44).



**Figure 44 - Évolution des différents paramètres (aire de la valve mitrale, volume télédiastolique, volume téléstolique, volume d'éjection systolique et fraction d'éjection) entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m), exemple de 4 ovins de l'étude GLP 21-32.**

### b. Résultats

Dans la **Figure 44**, quatre ovins ont été pris comme exemple. Le reste des graphiques est disponible en annexe 2. Nous constatons que la FE n'évolue que très peu entre *Day0m* et *Day15m* dans la plupart des cas. *A contrario*, on observe de grandes variations des VTD et VTS, souvent évoluant dans le même sens. La FE étant calculée selon la formule de Simpson  $FE = (VTS - VTD) / VTD = VES / VTD$ , si le VTS et le VTD évoluent dans le même sens lors de l'embolisation, il n'est pas étonnant que la FE ne présente que pas ou peu d'évolution entre *Day0m* et *Day15m* et nous

conduise à tort à conclure à un rejet de notre hypothèse. Comme l'embolisation entraîne des infarctus en damier sur le cœur, on s'attend à une diminution de la contractilité de ce dernier, donc une diminution du VES et une augmentation du VTS, et à une dilatation des cavités donc à une augmentation du VTD. Ainsi, la différence VTS-VTD n'évolue que très peu et les conséquences de l'embolisation sur le cœur sont bien plus importantes que ce que la FE laisse supposer. Nous choisissons donc un autre paramètre pour évaluer l'efficacité de l'embolisation parmi le VTD et le VTS. Nous choisissons le VTD car nous nous basons avant tout sur la dilatation du ventricule gauche dans la création de notre modèle.

## **D. Comparaison anatomique des brebis avec la même efficacité d'embolisation**

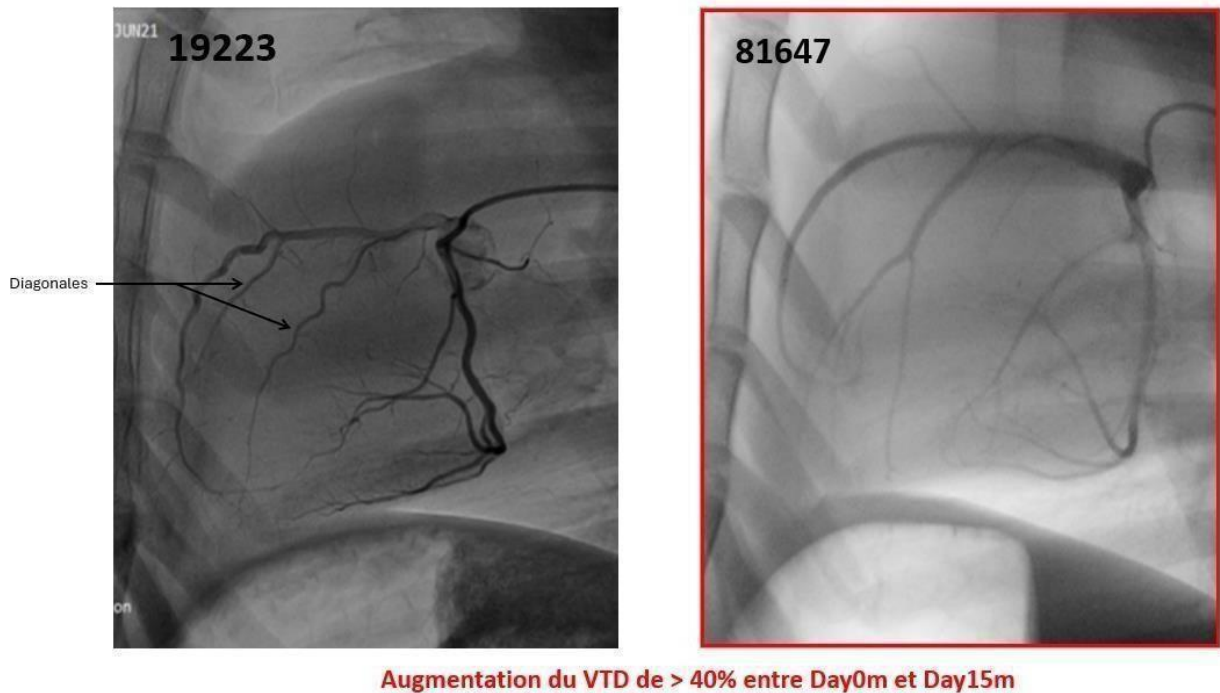
### ***a. Méthode***

Pour vérifier notre deuxième hypothèse selon laquelle nos spéculations initiales seraient erronées, nous avons décidé d'aborder « le problème à l'envers » en observant les points communs entre les moutons présentant une forte, moyenne ou faible augmentation du VTD entre Day0m et Day15m. Nous avons considéré ainsi quatre catégories d'animaux : ceux avec une augmentation du VTD de plus de 40% entre Day0m et Day15m, ceux avec une augmentation du VTD comprise entre 20 et 40% entre Day0m et Day15m, ceux avec une augmentation du VTD comprise entre 10 et 20% entre Day0m et Day15m et ceux avec une augmentation du VTD inférieure à 10% entre Day0m et Day15m. Ici encore, les seuils ont été fixés aléatoirement selon l'intuition du chirurgien, l'objectif premier étant de voir les « tendances » qui ressortent.

### ***b. Résultats***

Les animaux dont le VTD a augmenté de plus de 40% entre Day0m et Day15m (donc ceux pour qui l'embolisation a très bien marché) sont les ovins 19223 et 81647 (**Figure 45**) Notons que la forme

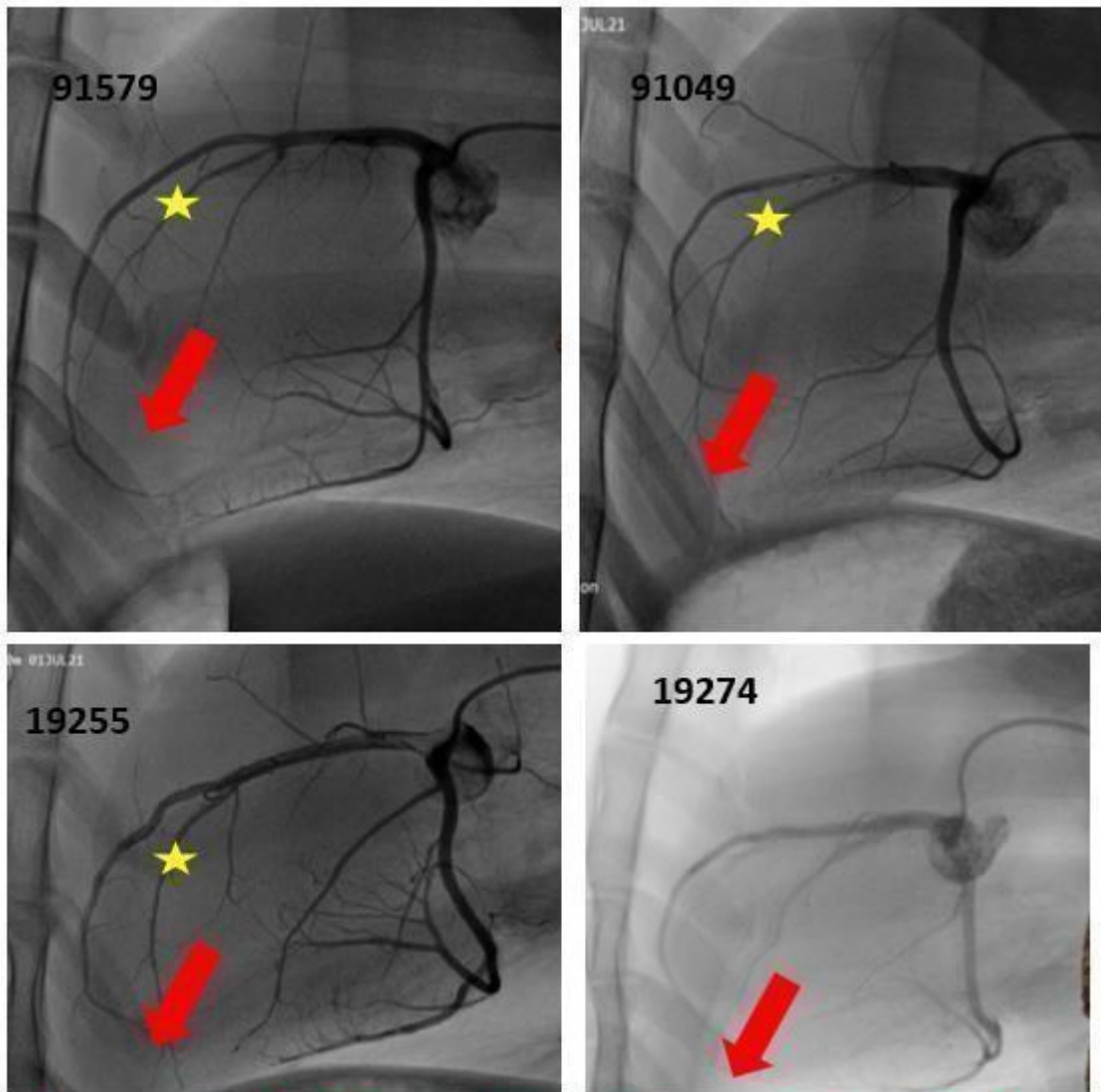
initiale du cœur de ce dernier est déjà fort globuleuse, il ne serait donc pas étonnant qu'il ait déjà une maladie cardiaque sous-jacente.



**Figure 45 - Ovins 19223 et 81647 pour lesquels une augmentation de plus de 40% du volume télédiastolique a été notée entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m) (crédit photo : Veranex).**

Si nous nous focalisons sur l'ovin 19223, nous remarquons que toutes ses marginales représentent un ratio supérieur à 30% donc sont de gros diamètre. On suspecte donc qu'elles doivent irriguer une bonne partie du ventricule gauche. Intuitivement, leur occlusion entrainerait un impact important sur la dilatation du ventricule gauche. Les diagonales sont également de gros diamètre pour deux sur trois, mais leur non-embolisation n'entraîne apparemment pas d'impact sur la dilatation du ventricule gauche contrairement à ce qu'on attendait. On peut donc émettre comme première hypothèse que la non-embolisation des diagonales n'a pas d'impact sur la contractilité et la dilatation du ventricule gauche. On peut aussi émettre l'hypothèse que d'autres facteurs tels que le lieu d'émergence des diagonales par rapport à l'IVA et leur tortuosité rentrent en considération pour prévoir les résultats du modèle.

Intéressons-nous maintenant aux ovins dont le VTD a augmenté moyennement, entre 20 et 40% entre Day0m et Day15m (**Figure 46**).



**Augmentation du VTD entre 20% et 40% entre Day0m et Day15m**

**Figure 46 - Ovins 91579, 91049, 19255 et 19274 pour lesquels une augmentation entre 20 et 40% du volume télédiastolique a été notée entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m). Les flèches rouges désignent la direction de l'apex du ventricule gauche, les étoiles jaunes désignent les diagonales dirigées vers l'apex. (crédit photo : Veranex).**

L'ovin 91579 possède une oblique marginale de moyen diamètre et deux autres de gros diamètre. On s'attendrait donc à un impact moins important sur la vascularisation de l'anneau que s'il possédait trois OM de gros diamètre. Cependant, on s'attend à un impact tout de même important sur le VTD, ce qui est le cas ici. Les diagonales sont pour deux d'entre elles de gros diamètre et pour l'une d'entre elle de diamètre moyen. Leur non-embolisation n'a apparemment pas d'impact sur la vascularisation de l'anneau.

L'ovin 91049 possède des obliques marginales de moyen diamètre pour deux d'entre elles et une de gros diamètre. On s'attend logiquement à ce que leur embolisation ait un impact modéré à fort sur la vascularisation de l'anneau, ce qui est le cas ici. Les diagonales sont de diamètre petit, moyen

et élevé, elles vascularisent moyennement la paroi libre, il est donc assez logique d'observer un impact moindre sur la paroi libre si elles ne sont pas embolisées.

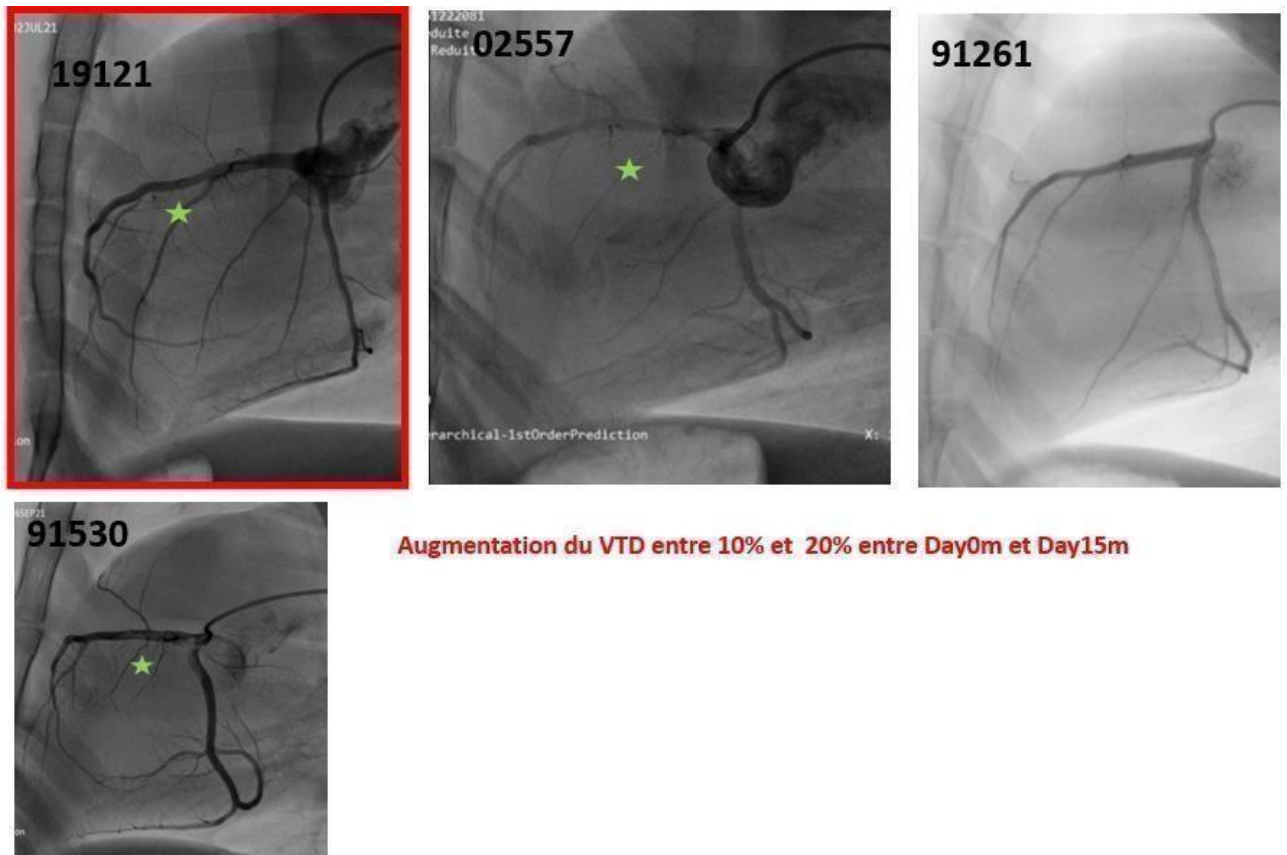
L'ovine 19255 possède essentiellement des obliques marginales et diagonales de gros diamètre. Les obliques marginales de gros diamètre nous font nous attendre à un impact important si on les occlue, ce qui est le cas ici même si on peut légitimement se demander pourquoi on n'observe pas une augmentation drastique du VTD comme avec l'ovine 19223. Une fois de plus, les diagonales de gros diamètre n'ont pas l'air de jouer un rôle trop important, du moins elles n'empêchent pas le développement de l'insuffisance cardiaque.

Ainsi, l'observation de ces quatre animaux nous permet déjà d'émettre plusieurs hypothèses :

- tous les animaux avec des obliques marginales de gros diamètre ont effectivement une augmentation modérée à forte de leur VTD, plutôt corrélée avec le diamètre de leur artère (augmentation moindre quand diamètre moyen, plus importante quand le diamètre est élevé).

- les diagonales de gros diamètre non occlues n'ont pas l'air d'entraver l'efficacité de l'embolisation, donc les diagonales jouent un rôle bien moins important dans la création du modèle. L'autre possibilité serait de prendre en compte leur orientation. En effet, chez les trois ovines présentant une augmentation modérée à forte du VTD, les diagonales sont dirigées vers l'apex du ventricule gauche. Il est possible d'émettre l'hypothèse que l'embolisation des diagonales dirigées vers l'apex du ventricule gauche, quel que soit leur diamètre, n'a pas d'effet (ou un effet très moindre) sur la dilatation et la contractilité du ventricule gauche.

Observons maintenant les ovines avec un VTD augmentant moyennement à faiblement soit entre 10 et 20% entre *Day0m* et *Day15m* (**Figure 47**).



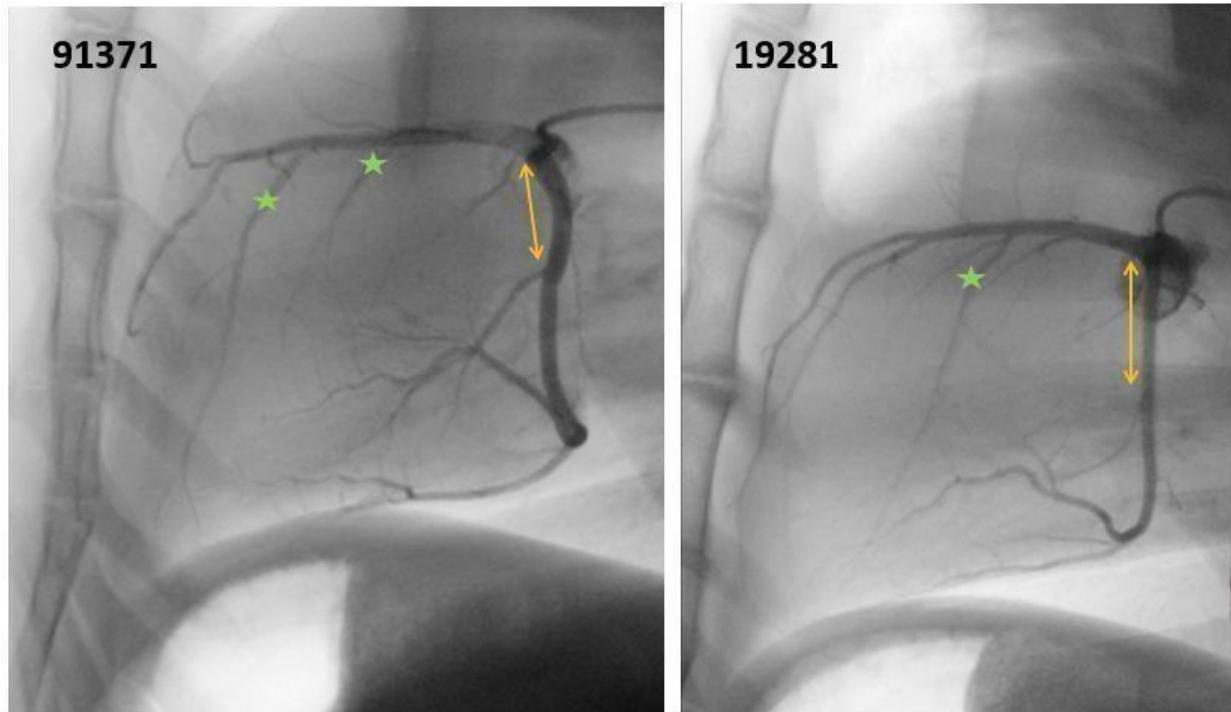
**Figure 47 - Ovins 19121, 02557, 91261 et 91530 de l'étude pour lesquels une augmentation entre 10 et 20% du volume télédiastolique a été notée entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m). Les étoiles vertes désignent des diagonales dirigées vers la paroi libre du ventricule gauche (crédit photo : Veranex).**

Commençons par l'ovine 19121. Il est envisagé de l'exclure de l'étude car il paraît techniquement très difficile que l'embolisation des deux premières marginales ait été possible alors qu'elles sont très proximales, d'autant plus que lors de la 2<sup>ème</sup> embolisation le CRF stipule que l'embolisation des marginales les plus proximales n'a pas eu lieu. S'il s'avère qu'effectivement les deux premières marginales n'ont pas été embolisées, les résultats sont cohérents car une vascularisation importante du ventricule gauche persiste, d'où une augmentation moindre du VTD.

Continuons avec l'ovine 02557. Il possède des obliques marginales de gros diamètre pour deux d'entre elles et de diamètre moyen pour la dernière, on pourrait donc s'attendre à un gros effet de l'embolisation sur le VTD, ce qui n'est pas le cas ici. Pour l'ovine 91261, l'effet de l'embolisation ne s'explique pas car il possède deux OM de taille moyenne et une de grosse taille, donc on s'attendrait plutôt à un effet moyen à fort de l'embolisation sur le VTD, ce qui n'est pas le cas ici.

Pour l'ovine 91530, la naissance assez distale des obliques marginales par rapport à la Cx pourrait expliquer un effet moindre de leur embolisation. De plus, les diagonales sont peu dirigées vers l'apex donc on peut émettre l'hypothèse que leur non-embolisation a un effet sur la vascularisation restante du VTD.

L'observation des ovins pour qui l'embolisation du VTD entraîne un effet faible à très modéré nous permet peu d'appliquer nos prédictions dues à l'anatomie, comparativement aux autres catégories. Il est tout de même possible d'émettre quelques hypothèses, notamment que la non-embolisation des diagonales non dirigées vers l'apex conserverait une vascularisation de la paroi libre et pourrait expliquer un effet moindre de l'embolisation sur le VTD. Il est également possible d'émettre l'hypothèse que l'occlusion des OM qui naissent trop distalement par rapport à la bifurcation entraîne un effet moindre sur le VTD, et ce quel que soit leur diamètre.



**Augmentation du VTD <10% entre Day0m et Day15m**

**Figure 48 - Ovins 91371 et 19281 de l'étude pour lesquels une augmentation inférieure à 10% du volume télédiastolique a été notée entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m).** Les doubles flèches oranges montrent la naissance des obliques marginales de gros diamètre par rapport à la bifurcation. Les étoiles vertes marquent des diagonales dirigées vers la paroi libre (crédit photo : Veranex).

Enfin, observons les ovins pour lesquels une augmentation faible à négligeable du VTD (<10%) a été notée entre Day0m et Day15m (**Figure 48**). L'ovine 91371 possède des diagonales de moyen et gros diamètre qui ne sont pas dirigées vers l'apex. On s'attend donc à un effet plus important de leur non-embolisation, car elles continuent d'assurer une bonne vascularisation de la paroi libre du ventricule gauche. Cet ovine possède également des obliques marginales de moyen diamètre mais la naissance de la première oblique marginale est assez distale par rapport à la bifurcation. Ainsi, on s'attend à un faible effet de l'embolisation des OM sur l'augmentation du VTD. Ces deux hypothèses permettent d'expliquer les résultats observés.

Pour l'ovine 19281, on note la présence de diagonales de diamètre assez important dont les premières ne sont pas dirigées vers l'apex, on s'attend donc à un impact important de leur non-embolisation, car elles continuent d'assurer une bonne vascularisation de la paroi libre du ventricule gauche. Cet ovine possède également une OM de moyen diamètre mais sa naissance est très distale

par rapport à la bifurcation, on s'attend donc à un impact moindre de son embolisation sur le VTD. Ces hypothèses permettent d'expliquer l'effet observé de l'embolisation chez cette brebis.

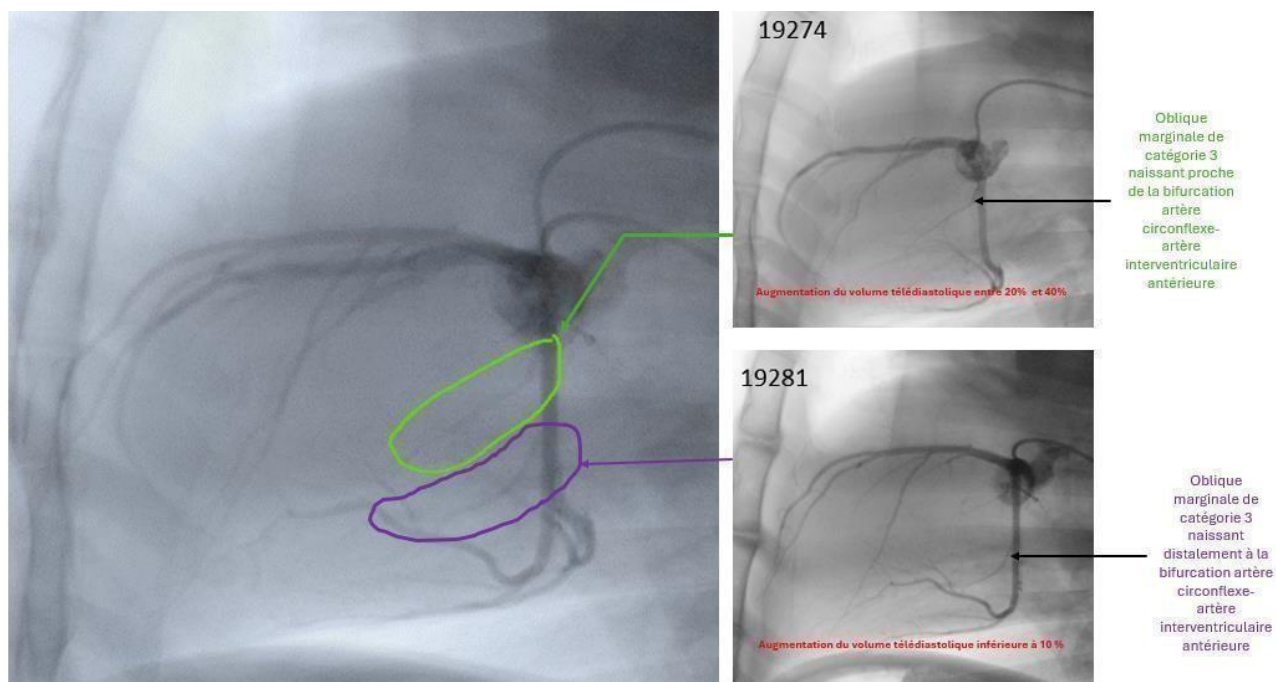
### **c. Hypothèses**

Ainsi, il est possible de résumer les hypothèses émises suite à l'observation des images de la façon suivante :

- La non-embolisation des diagonales dirigées vers l'apex, quel que soit leur diamètre, n'a pas d'impact sur l'évolution du VTD entre *Day0m* et *Day15m*. Si ces diagonales ne sont pas dirigées vers l'apex et sont de gros diamètre, on suppose que ne pas les emboliser pourrait expliquer une efficacité moindre de l'embolisation sur l'augmentation du VTD. Cependant cette dernière hypothèse n'est pas vérifiée par tous les animaux après reprise des images. Si l'on regarde en effet l'ovin 91579, ou l'ovin 19255, les diagonales sont dirigées en partie vers la paroi libre et on observe quand même une diminution du VTD de 20 à 40% entre *Day0m* et *Day15m*. **On retiendra donc principalement que la non-embolisation des diagonales n'a pas d'impact sur l'efficacité du modèle.**

- L'embolisation de la Cx permet d'augmenter le VTD entre *Day0m* et *Day15m*. Cette augmentation est d'autant plus importante que les obliques marginales sont nombreuses, de gros diamètre, et naissent de manière proximale par rapport à la bifurcation. À l'inverse, si un animal possède des obliques marginales de petit diamètre, ou peu nombreuses, ou des obliques marginales de gros diamètre qui naissent très distalement par rapport à la bifurcation Cx-IVA, on suppose que l'embolisation de la Cx n'aura qu'un faible effet sur l'augmentation du VTD entre *Day0m* et *Day15m*. Cette hypothèse semble confirmée lorsqu'on reprend une à une les images de chaque ovin et qu'on tente de les superposer (**Figure 49**). Sur cette figure, l'ovin 19274 possède une oblique marginale de catégorie 3 naissant proche de la bifurcation Cx-IVA. L'ovin 19281 possède une oblique marginale de catégorie 3 naissant plus distalement à la bifurcation Cx-IVA. Le reste de l'anatomie des artères coronaires des ovins 19281 et 19274 est quelque peu similaire, avec notamment deux diagonales de catégorie 3 naissant à peu près à la même localisation sur l'IVA et dirigées vers la paroi libre. Le VTD de l'ovin 19274 augmente de plus de 20% entre *Day0m* et *Day15m* tandis que celui de l'ovin 19281 augmente de moins de 10%. Nous pouvons supposer que cette différence de résultats de la première embolisation pourrait être imputée à la localisation différente d'émergence de l'oblique marginale de gros diamètre, plus ou moins proche de la bifurcation Cx-IVA. Il pourrait être intéressant de déterminer une limite géographique pour savoir quand une marginale naît distalement ou non à la bifurcation Cx. La possibilité de mesurer la distance entre la bifurcation Cx-IVA et la première oblique marginale sur les coronarographies des ovins avec des bons résultats d'augmentation du VTD (>20%) a été envisagée, cependant comme la coronarographie est une méthode d'imagerie bidimensionnelle la mesure des longueurs n'est pas faisable car il suffit qu'on ne soit pas parfaitement perpendiculaire à la Cx pour que notre mesure soit faussée. Il serait intéressant de réaliser des scanner sur les animaux et de mesurer la distance bifurcation-première oblique marginale pour vérifier notre hypothèse.





**Figure 49 - Exemple de superposition des images de l'ovin 19274 de l'étude pour lequel une augmentation du volume télédiastolique supérieure à 20% a été observée entre le jour de création du modèle (Day0m) et 15 jours plus tard (Day15m) et de l'ovin 19281 pour lequel une augmentation inférieure à 10% du volume télédiastolique a été notée entre Day0m et Day15m (crédit photo : Veranex).**

On notera que ce dernier point n'est pas cohérent avec ce qui est trouvé dans la littérature, l'étude de Swanson et al. de 2009 stipulant que la vascularisation de l'anneau mitral se fait par des branches émergeant de la circonflexe moyenne et distale. Ces branches irrigueraient les cordages, l'anneau et le feuillet mitral antérieur. On aurait donc pu supposer qu'une oblitération des marginales moyennes et distales aient un impact plus important que l'oblitération des marginales proximales. En revanche, les premières marginales permettant la vascularisation en partie du muscle papillaire antérieur du ventricule gauche, cela pourrait expliquer pourquoi une embolisation serait plus efficace si les obliques marginales naissent proximale à la bifurcation Cx-IVA.

## 5. Limites et critiques de l'étude

### A. Limites et critiques des matériels et méthodes

Les premiers résultats obtenus nous permettent essentiellement d'émettre des hypothèses par observations de « tendances ». Plusieurs difficultés ont été rencontrées lors de cette tentative de « débroussaillage ».

### **a. Méthode de classement**

Tout d'abord, le travail préalable de classer les animaux dans des cases mathématiques selon leur anatomie se révèle être une épreuve quasiment impossible, d'une part par le peu d'animaux disponibles dans cette étude pilote, et d'autre part par les seuils fixés empiriquement selon l'intuition du chirurgien.

Par ailleurs, si la réalisation de ratio bifurcation/artère principale pour homogénéiser les mesures et comparer les diamètres semblait initialement une bonne idée, il s'avère que la somme des ratios obtenus ne vaut pas 100% car lorsque l'artère principale donne une bifurcation, son diamètre après émergence de la collatérale ne vaut pas son diamètre précédent soustrait de celui de la collatérale. Les ratios ont été gardés car ils permettent néanmoins une bonne première approche d'évaluation du diamètre des vaisseaux, surtout dans un objectif de les comparer entre eux.

Trouver l'image de coronarographie en fin de diastole n'est pas toujours aisé, d'autant plus que contrairement à la théorie, les coronaires ne sont pas toujours les mieux vascularisées par le produit de contraste, et donc les plus visibles, sur ces images.

Enfin, mesurer le diamètre des artères n'est pas aisé compte tenu de l'imprécision de la résolution des images, la répartition plus ou moins homogène du produit de contraste selon la position du micro-cathéter qui masque parfois le lieu de mesure, et la qualité changeante des images en fonction des animaux disponibles.

### **b. Critères de jugement**

Les critères de jugement ont ici été discutés avec les chirurgiens au préalable selon leur intuition, et certains se sont révélés impossibles à évaluer malgré leur pertinence. Citons par exemple la longueur des artères coronaires, évaluables seulement avec le scanner et pas par la coronarographie (bidimensionnelle). Nous étions alors bloqués par le caractère rétrospectif de l'étude et le fait que les animaux n'aient pas de scanner à *Day15m*. L'évaluation de la longueur des artères coronaires au scanner nécessite de plus un module « coronaire » non détenu par le laboratoire car très onéreux.

Lors des choix des critères de jugement, il eut été intéressant d'évaluer la corrélation des critères disponibles avec un critère biologique corrélé à la taille des infarctus du myocarde comme c'est le cas des troponines I ou du pro-BNP. Malheureusement un dosage de tels paramètres n'était pas disponible pour nos animaux.

### **c. Non prise en compte de la deuxième embolisation**

Il a également été choisi d'étudier seulement les résultats de la première embolisation afin d'éviter les biais, la 2<sup>ème</sup> embolisation se fondant sur les résultats de la première. Cependant, du fait de la nécessité d'entraîner une baisse progressive de la fonction cardiaque pour que le modèle reste viable, il a été très difficile de déterminer à partir de quel moment la première embolisation était considérée comme « efficace » ou pas. Les méthodes d'imagerie à *Day15m* n'étaient pas nécessairement les plus optimales pour choisir nos critères de jugement. Ainsi, il eut été préférable de pouvoir évaluer A2-P2 à *Day0m* et *Day15m* mais les biais liés aux coupes échographiques ne permettent pas d'exploiter cette mesure pourtant très intéressante.

Les opérateurs du laboratoire n'ont pas vraiment de critères exacts pour déterminer si une brebis est prête à être implantée ou pas. Ils se fondent généralement sur la conjonction de plusieurs

facteurs incluant l'état clinique de l'animal, la fuite mitrale visualisée à l'échographie (non visualisée à *Day15m* en général car l'effet de l'embolisation est encore trop faible) et les valeurs des paramètres FE, VTD, VTS, VES, etc.

Il est également nécessaire de citer de nombreux paramètres pouvant influencer les résultats de l'embolisation, notamment, le déroulé de l'anesthésie, lui-même influencé par l'ordre de passage de l'animal, son état de stress, des possibles pathologies peropératoires non détectées à l'examen clinique, etc.

#### ***d. Pistes d'amélioration***

Si nous devons résumer nos nombreuses limites en trois points clés à améliorer pour poursuivre cette étude et la perfectionner, nous pourrions citer :

- La nécessité d'un nombre d'animaux plus importants ayant subis une procédure similaire (donc une étude *GLP* de préférence) pour pouvoir avoir des animaux dans chaque « catégorie anatomique » que l'on souhaite créer.
- La nécessité que les animaux aient un scan à *Day15m* afin de pouvoir mesurer A2-P2 et prendre cette mesure comme critère de jugement.
- La nécessité d'avoir des critères clairs de détermination pour savoir si l'animal est « prêt » ou non à être implanté et si l'embolisation a été efficace ou pas, ce qui implique d'avoir des seuils autres « qu'empiriques ».

Enfin, il aurait été intéressant de combiner les données des embolisations jusqu'à ce que l'animal soit prêt à être implanté mais cela aurait impliqué la prise en charge de nombreux paramètres entre les procédures d'embolisation et aurait engendré de multiples biais, ce qui n'était pas envisageable à notre échelle.

### **B. Limite et critique d'une potentielle analyse statistique**

Initialement, une analyse statistique avait été envisagée pour cette étude pilote, mais elle s'est révélée finalement impossible. Reprenons points par points les problèmes soulevés par une telle démarche.

#### ***a. Impossibilité d'un critère de jugement binaire***

Avant de commencer l'étude, deux critères de jugement étaient envisagés : la mesure A2-P2 de l'anneau mitral ou la FE. Comme mentionné précédemment, la mesure A2-P2 disponible était essentiellement échographique et comportait trop de biais. Elle a donc été abandonnée au profit de la FE.

Une proposition était alors de prendre un critère de jugement binaire pour simplifier les analyses statistiques comme : « une embolisation ou plus d'une embolisation ». Cependant, comme vu précédemment, toutes les brebis sont embolisées une seconde fois et ce volontairement afin de permettre une baisse progressive de la fonction cardiaque. Le choix d'un critère de jugement binaire n'était donc pas envisageable et évaluer l'évolution d'un critère de jugement aurait compliqué grandement les analyses statistiques.

## ***b. Expositions***

Initialement, le problème majeur résidait dans le nombre important d'expositions à tester, incluant le nombre de diagonales et de marginales, la tortuosité de la Cx, de l'IVA, des diagonales et des marginales, les ratios OM/Cx et Diagonales/IVA. Dans le cas où les expositions à tester sont aussi nombreuses, il n'est pas envisageable de réaliser des tests statistiques multiples et regarder les expositions associées significativement au critère de jugement. En effet, en réalisant une telle démarche, on augmente grandement les chances de trouver une différence significative avec un  $p < 0,05$  mais il ne serait pas rigoureux d'inférer dans ces conditions. Plusieurs options se présentaient à nous :

- Réduire notre étude à une seule exposition d'intérêt, ce qui ne semblait pas envisageable ici car il s'agit d'une thèse exploratoire, même si par la suite l'étude s'est essentiellement focalisée sur le diamètre des marginales et des diagonales.

- Réaliser les tests statistiques et appliquer la correction de Bonferroni ou de Holm. La correction de Bonferroni consiste à réduire le seuil de significativité à  $\alpha/7 = 0.05/7 = 0,007$ . Cependant avec une taille d'échantillon petite (12 brebis), il est quasi impossible de trouver un  $p < 0.007$  et d'inférer par la suite. La correction de Holm consiste à classer les p par ordre croissant, mais sans rentrer dans le détail, on se retrouve face au même problème de taille d'échantillon insuffisante.

- Accepter que l'analyse sur les 12 brebis ne soit qu'exploratoire et qu'on ne pourra pas inférer à partir d'elle seule.

Dans notre cas, la complexité réside dans le fait que l'étude d'une seule exposition isolée se révèle déjà très complexe. L'exposition « nombre de marginale » ou « nombre de diagonale » n'est pas pertinente après analyse des images car quasiment toutes les brebis ont trois diagonales et au moins deux marginales. Le nombre d'animaux est trop restreint pour avoir un animal représenté dans chaque cas de figure. L'exposition ratio diagonale/IVA et OM/Cx est celle sur laquelle nous avons focalisé le reste de notre étude. Malheureusement, du fait des seuils fixés empiriquement pour déterminer nos catégories et de l'incertitude liées aux mesures des diamètres des artères sur MicroDicom, réaliser des analyses statistiques basées dessus ne serait pas rigoureux. Par ailleurs, l'étude des tendances seules suffit à réaliser qu'il n'existe sans doute pas d'association statistique entre les ratios et l'efficacité de l'embolisation car d'autres critères tels que la direction des diagonales ou le lieu de naissance des marginales semblent rentrer en compte.

Le plan statistique initialement défini était donc de faire une suspicion médicale pure en classant par ordre croissant les expositions qui nous semblaient être le plus liées aux résultats de l'embolisation, puis de faire une suspicion statistique pure en calculant les p pour chaque exposition et en les classant par ordre croissant et de confronter ces deux suspicions. Après réalisation des observations présentées, il devient plus clair qu'une analyse statistique n'est pas envisageable, d'abord à cause du nombre de biais importants lors de nos mesures mais aussi et surtout du fait du nombre d'expositions non considérées au départ qui semblent jouer un rôle clef dans l'efficacité ou pas de l'embolisation.

## **6. Perspectives et autres études**

Le modèle de l'insuffisance cardiaque gauche par embolisation des artères coronaires est un modèle non uniforme et variable à adapter en fonction des dispositifs chirurgicaux testés.

Une question qu'il est possible de se poser, est la suivante : vaut-il mieux emboliser les marginales une par une ou emboliser la Cx avant la naissance des marginales ?

En première hypothèse, on pourrait supposer qu'il n'y a pas de différence entre l'embolisation proximale de la Cx et l'embolisation des artères marginales une par une. Les microbilles étant emportées par le flux sanguin, elles s'embolisent dans chaque marginale proportionnellement au diamètre de chacune. C'est ce qui semble avoir été démontré dans une étude non publiée menée par le personnel de l'IMMR il y a quelques années. L'embolisation proximale de la Cx serait similaire voire plus efficace que l'embolisation des marginales une par une. Elle permettrait en outre de gagner en efficacité et en rapidité car l'embolisation individuelle des obliques marginales peut se révéler laborieuse selon le diamètre et la tortuosité de ces dernières.

Le modèle des brebis embolisées peut être utilisé pour plusieurs dispositifs chirurgicaux. Nous nous sommes ici principalement focalisés sur l'anneau mitral synthétique permettant de resserrer les feuillets pour permettre une meilleure coaptation. L'équipe de l'IMMR a utilisé la méthode d'embolisation pour l'entreprise X2 souhaitant tester une pompe d'aide au fonctionnement du cœur gauche. Dans l'optique de pouvoir faire rentrer le dispositif dans le cœur des brebis, les chirurgiens ont cherché à dilater l'apex du ventricule gauche essentiellement. L'objectif était tout autre que pour l'étude de l'entreprise X1 où le but était de dilater l'anneau mitral. Sur le modèle de l'étude X1, les brebis de l'étude X2 ont reçu une dose de microbilles dans la Cx proximale. Il a alors été constaté, après implantation de la pompe, que les brebis décédaient d'une insuffisance cardiaque droite avec à l'autopsie la présence d'un épanchement pleural. Après réflexion, les chirurgiens se sont rendu compte que, du fait de la dominance coronaire gauche de la brebis, l'embolisation de la Cx proximale entraîne également une embolisation d'une partie du cœur droit. Si le but est d'implanter un anneau mitral pour assurer une coaptation des feuillets seuls, l'embolisation du cœur droit reste sans conséquence car le cœur développe une insuffisance cardiaque globale. En revanche, l'installation d'une pompe d'assistance à l'éjection du sang dans le ventricule gauche modifie la dynamique cardiaque. Le cœur n'étant plus insuffisant cardiaque gauche, l'insuffisance cardiaque droite se révèle et décompense. Dans cette étude X2, il a donc été décidé d'emboliser individuellement les marginales afin d'épargner totalement le cœur droit. Un coroscanner est réalisé avant la procédure et permet d'identifier les marginales dirigées vers l'apex du ventricule gauche soit celles à emboliser en priorité. Le même souci est rencontré avec l'IVA qui irrigue aussi l'apex du ventricule droit. Il est donc nécessaire en préopératoire de repérer sur le scanner la hauteur des deux ventricules et visualiser à partir de quelle hauteur l'embolisation de l'IVA touchera essentiellement l'apex du ventricule gauche et non celle du ventricule droit. Une autre étude a permis de montrer que certaines diagonales en provenance de l'IVA permettent une vascularisation du muscle papillaire, voire une vascularisation de la bande modératrice du cœur droit !

Ces découvertes soulignent la complexité des modèles pathologiques pour laquelle il semble dorénavant utopique de classer les animaux dans des cases ou d'essayer de systématiser le modèle. Pour une anatomie aussi complexe et changeante que celle des artères coronaires de brebis, il est nécessaire d'adapter la méthode d'embolisation en se focalisant sur les grandes « tendances » dégagées dans cette thèse, mais également en prenant en compte le type de dispositif chirurgical à implanter et les modifications de la dynamique cardiaque après implantation.

# Conclusion

---

Au cours de ce travail de thèse, nous avons pu comparer rétrospectivement les images de coronarographie de 12 brebis embolisées par injection de microbilles dans les artères coronaires Cx et IVA pour essayer de prévoir les résultats de l'embolisation selon l'anatomie des artères coronaires de chaque individu. En se basant sur une analyse visuelle, nous avons constaté que le diamètre et le nombre des artères coronaires semble jouer sur le résultat d'embolisation : plus les marginales sont nombreuses et de gros diamètre, plus l'embolisation sera efficace et provoquera une altération de la fonction cardiaque (ici évaluée par augmentation du VTD 15 jours après l'embolisation). En revanche, le nombre et le diamètre des diagonales ne semble pas jouer de rôle important dans l'efficacité de l'embolisation, sauf si ces dernières sont dirigées vers la paroi libre du ventricule gauche et non vers l'apex de ce dernier. Nous avons aussi émis l'hypothèse que l'embolisation des marginales aurait d'autant plus d'impact sur le VTD que ces dernières naissent proches de la bifurcation Cx-IVA. Aucune analyse statistique n'a pour l'instant été réalisée pour ce travail qui s'appuie essentiellement sur les « tendances » observées après analyse des images. Il pourrait être intéressant, si de nouvelles brebis embolisées sont prochainement disponibles, d'analyser leurs images de coronarographie afin de voir si nos hypothèses précédemment formulées se vérifient, puis de tenter une analyse statistique sur un plus grand nombre d'animaux. Enfin, il serait possible d'adapter le protocole d'embolisation à l'anatomie des brebis en fonction des résultats observés après analyse statistique sur une plus grande population.

# Liste des références bibliographiques

---

- ABRAHAM, W.T., PSOTKA, M.A., FIUZAT, M., *et al.* (2020) Standardized definitions for evaluation of heart failure therapies: scientific expert panel from the Heart Failure Collaboratory and Academic Research Consortium. *European Journal of Heart Failure* vol. 22, n° 12, p. 2175-2186. [<https://doi.org/10.1002/ejhf.2018>]
- ACHENBACH, S., ULZHEIMER, S., BAUM, U., *et al.* (2000) Noninvasive Coronary Angiography by Retrospectively ECG-Gated Multislice Spiral CT. *Circulation* vol. 102, n° 23, p. 2823-2828. [<https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.23.2823>]
- AL-OMARY, M.S., COLLINS, N.J., SUNG, J.G., *et al.* (2022) Absorbable Suture Embolization in Distal Coronary Perforation. *JACC: Case Reports* vol. 4, n° 3, p. 133-136. [<https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.11.017>]
- ANDERSEN, M.J., BORLAUG, B.A. (2014) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Current Understandings and Challenges. *Current Cardiology Reports* vol. 16, n° 7, p. 501. [<https://doi.org/10.1007/s11886-014-0501-8>]
- ASGAR, A.W., MACK, M.J., STONE, G.W. (2015) Secondary Mitral Regurgitation in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 65, n° 12, p. 1231-1248. [<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.009>]
- BEH, C.W., FU, Y., WEISS, C.R., *et al.* (2020) Microfluidic-prepared, monodisperse, X-ray-visible, embolic microspheres for non-oncological embolization applications. *Lab on a Chip* vol. 20, n° 19, p. 3591-3600. [<https://doi.org/10.1039/D0LC00098A>]
- BERTHO, E., GAGNON, G. (1964) A Comparative Study in Three Dimension of the Blood Supply of the Normal Interventricular Septum in Human, Canine, Bovine, Porcine, Ovine and Equine Heart. *Diseases of the Chest* vol. 46, n° 3, p. 251-262. [<https://doi.org/10.1378/chest.46.3.251>]
- BIANCO, R.W., GALLEGOS, R.P., RIVARD, A.L., *et al.* (2009) Animal Models for Cardiac Research. In Iazzo, P.A. (Éd.), *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*. Totowa, NJ, Humana Press, p. 393-410. [[https://doi.org/10.1007/978-1-60327-372-5\\_25](https://doi.org/10.1007/978-1-60327-372-5_25)]
- BLOOM, M.W., GREENBERG, B., JAARSMA, T., *et al.* (2017) Heart failure with reduced ejection fraction. *Nature Reviews Disease Primers* vol. 3, n° 1, p. 17058. [<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.58>]
- BOZKURT, B., COATS, A.J., TSUTSUI, H., *et al.* (2021) Universal Definition and Classification of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* vol. 27, n° 4, p. 387-413. [<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>]
- BRUYÈRE, P.J., DAVIN, L., LEWIN, M., *et al.* (2007) Les artères coronaires en 2007 : apports de la tomodensitométrie. *Revue Médicale De Liège*.
- BUI, A.L., HORWICH, T.B., FONAROW, G.C. (2011) Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature Reviews Cardiology* vol. 8, n° 1, p. 30-41. [<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.165>]
- CALDARERA, I., HERWERDEN, L.A.V., TAAMS, M.A., *et al.* (1995) Multiplane transoesophageal echocardiography and morphology of regurgitant mitral valves in surgical repair. *European Heart Journal* vol. 16, n° 7, p. 999-1006. [<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061037>]
- CHEVÈNEMENT, O. (2021). Un nouveau modèle d'insuffisance tricuspide fonctionnelle en recherche préclinique : de l'anatomie comparée pour le définir à l'imagerie comparée pour le valider. Thèse de doctorat universitaire, École doctorale 227, Paris. Muséum National d'Histoire Naturelle, 215p.
- CHRISTOU, C., WALSH, W.R. (2017) A novel method of suspending sheep for clinical research. *Laboratory Animals* vol. 51, n° 6, p. 652-655. [<https://doi.org/10.1177/0023677217714496>]
- CHUA, G.C., WILSHER, M., YOUNG, M.P.A., *et al.* (2005) Comparison of particle penetration with non-spherical polyvinyl alcohol versus trisacryl gelatin microspheres in women undergoing premyomectomy uterine artery embolization. *Clinical Radiology* vol. 60, n° 1, p. 116-122. [<https://doi.org/10.1016/j.crad.2004.08.008>]
- D QANADLI, S., SCHNYDER, P., (2005) Angiographie non invasive des coronaires en scanner multibarrette : comment, quand et pour qui ? *Revue Médicale Suisse* n° 27.

- DE FEYTER, P.J. (2002) New coronary imaging techniques: what to expect? *Heart* vol. 87, n° 3, p. 195-197. [<https://doi.org/10.1136/heart.87.3.195>]
- DIVINCENTI, L., WESTCOTT, R., LEE, C. (2014) Sheep (*Ovis aries*) as a model for cardiovascular surgery and management before, during, and after cardiopulmonary bypass. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*: vol. 53, n° 5, p. 439-448.
- DIXON, J.A., SPINALE, F.G. (2009) Large animal models of heart failure: a critical link in the translation of basic science to clinical practice. *Circulation. Heart Failure* vol. 2, n° 3, p. 262-271. [<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.814459>]
- DOBREV, D., WEHRENS, X.H.T. (2018) Mouse Models of Cardiac Arrhythmias. *Circulation Research* vol. 123, n° 3, p. 332-334. [<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313406>]
- ERICSSON, A.C., CRIM, M.J., FRANKLIN, C.L. (2013) A brief history of animal modeling. *Missouri Medicine* vol. 110, n° 3, p. 201-205.
- ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C., CÔTÉ, E. (Éd.) (2017) Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat, 8th ed. St. Louis, Missouri, Elsevier.
- FERRAO DE OLIVEIRA, J.M. (2006) Mitral valve repair: better than replacement. *Heart* vol. 92, n° 2, p. 275-281. [<https://doi.org/10.1136/hrt.2005.076208>]
- FRINK, R.J., MERRICK, B. (1974) The sheep heart: coronary and conduction system anatomy with special reference to the presence of an os cordis. *The Anatomical Record* vol. 179, n° 2, p. 189-200. [<https://doi.org/10.1002/ar.1091790204>]
- FU, Y., WEISS, C.R., PAUDEL, K., *et al.* (2018) Bariatric Arterial Embolization: Effect of Microsphere Size on the Suppression of Fundal Ghrelin Expression and Weight Change in a Swine Model. *Radiology* vol. 289, n° 1, p. 83-89. [<https://doi.org/10.1148/radiol.2018172874>]
- GACH, O., DAVIN, L., LEMPEREUR, M., *et al.* (2019) Diagnostic coronarography. *Revue Médicale De Liège* vol. 74, n° S1, p. S17-S21.
- GE, S., SHI, Z., LU, Y., *et al.* (2020) Multi-contrast imaging information of coronary artery wall based on magnetic resonance angiography. *Journal of Infection and Public Health* vol. 13, n° 12, p. 2025-2031. [<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.06.025>]
- GEENS, J.H., TRENSON, S., REGA, F.R., *et al.* (2009) Ovine models for chronic heart failure. *The International Journal of Artificial Organs* vol. 32, n° 8, p. 496-506. [<https://doi.org/10.1177/039139880903200804>]
- GINIS, I., LUO, Y., MIURA, T., *et al.* (2004) Differences between human and mouse embryonic stem cells. *Developmental Biology* vol. 269, n° 2, p. 360-380. [<https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2003.12.034>]
- GOLDMAN, L.W. (2008) Principles of CT: Multislice CT. *Journal of Nuclear Medicine Technology* vol. 36, n° 2, p. 57-68. [<https://doi.org/10.2967/jnmt.107.044826>]
- GORMAN, J.H., GORMAN, R.C., PLAPPERT, T., *et al.* (1998) Infarct size and location determine development of mitral regurgitation in the sheep model. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* vol. 115, n° 3, p. 615-622. [[https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(98\)70326-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)70326-5)]
- GORZALCZANY, S.B., RODRIGUEZ BASSO, A.G. (2021) Strategies to apply 3Rs in preclinical testing. *Pharmacology Research & Perspectives* vol. 9, n° 5. [<https://doi.org/10.1002/prp2.863>]
- GRANGER, C.B., MCMURRAY, J.J., YUSUF, S., *et al.* (2003) Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *The Lancet* vol. 362, n° 9386, p. 772-776. [[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14284-5)]
- GUTTMANN, O., JONES, D., GULATI, A., *et al.* (2017) Prevalence and outcomes of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* vol. 13, n° 5, p. e595-e601. [<https://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-01038>]
- HAGE, F., BADAoui, G., ROUTLEDGE, H., *et al.* (2020) L'occlusion de l'artère radiale après cathétérisme cardiaque : est-ce réellement un problème ? *Annales de Cardiologie et d'Angéologie* vol. 69, n° 1, p. 46-50. [<https://doi.org/10.1016/j.ancard.2020.01.006>]



- HAGHIGHI, K., KOLOKATHIS, F., PATER, L., *et al.* (2003) Human phospholamban null results in lethal dilated cardiomyopathy revealing a critical difference between mouse and human. *The Journal of Clinical Investigation* vol. 111, n° 6, p. 869-876. [<https://doi.org/10.1172/JC117892>]
- HAIGH, A., YUN-CHOU, J., O'DRISCOLL, K. (2019) An investigation into the effectiveness of compressed straw blocks in reducing abnormal behaviour in growing pigs. *Animal* vol. 13, n° 11, p. 2576-2585. [<https://doi.org/10.1017/S1751731119000715>]
- HANSON, I.D., GOLDSTEIN, J.A., DIXON, S.R., *et al.* (2015) Comparison of coronary artery lesion length by NIRS-IVUS versus angiography alone. *Coronary Artery Disease* vol. 26, n° 6, p. 484-489. [<https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000263>]
- HAO, H. (2011) Anatomy of coronary arteries. *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine* vol. 69 Suppl 7, p. 27-32.
- HARMEI, E.K., REICHENSPURNER, H., GIRDAUSKAS, E. (2018) Subannular reconstruction in secondary mitral regurgitation: a meta-analysis. *Heart* vol. 104, n° 21, p. 1783-1790. [<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312277>]
- HEARSE, D. (2000) The elusive coypu: the importance of collateral flow and the search for an alternative to the dog. *Cardiovascular Research* vol. 45, n° 1, p. 215-219. [[https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(99\)00331-4](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00331-4)]
- HILL, A.J., IAIZZO, P.A. (2015) Comparative Cardiac Anatomy. In Iaizzo, P.A. (Éd.), *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*. Cham, Springer International Publishing, p. 89-114. [[https://doi.org/10.1007/978-3-319-19464-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-19464-6_6)]
- HONDO, T., OKAMOTO, M., YAMANE, T., *et al.* (1995) The Role of the Left Atrial Appendage. A Volume Loading Study in Open-chest Dogs.: A Volume Loading Study in Open-chest Dogs. *Japanese Heart Journal* vol. 36, n° 2, p. 225-234. [<https://doi.org/10.1536/ihj.36.225>]
- ILIEȘIU, A.M., HODOROGEA, A.S. (2018) Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. In Islam, Md.S. (Éd.), *Heart Failure: From Research to Clinical Practice, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Cham, Springer International Publishing, p. 67-87. [[https://doi.org/10.1007/5584\\_2018\\_149](https://doi.org/10.1007/5584_2018_149)]
- JOLLY, S.S., YUSUF, S., CAIRNS, J., *et al.* (2011) Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *The Lancet* vol. 377, n° 9775, p. 1409-1420. [[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60404-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60404-2)]
- KADISH, A., DYER, A., DAUBERT, J.P., *et al.* (2004) Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* vol. 350, n° 21, p. 2151-2158. [<https://doi.org/10.1056/NEJMoa033088>]
- KENCHIAIAH, S., EVANS, J.C., LEVY, D., *et al.* (2002) Obesity and the Risk of Heart Failure. *New England Journal of Medicine* vol. 347, n° 5, p. 305-313. [<https://doi.org/10.1056/NEJMoa020245>]
- KENCHIAIAH, S., NARULA, J., VASAN, R.S. (2004) Risk factors for heart failure. *Medical Clinics of North America* vol. 88, n° 5, p. 1145-1172. [<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.04.016>]
- KIEMENEIJ, F. (2009) Left Radial Approach in Cardiac Catheterization. Does it Really Matter? *Revista Española de Cardiología (English Edition)* vol. 62, n° 5, p. 471-473. [[https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(09\)71827-4](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(09)71827-4)]
- KIM, D.-H., MORRIS, B., GUERRERO, J.L., *et al.* (2018) Ovine Model of Ischemic Mitral Regurgitation. *Methods in Molecular Biology* vol. 1816, p. 295-308. [[https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5\\_23](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5_23)]
- KIM, R., DO, Y.S., PARK, K.B., *et al.* (2021) Therapeutic outcomes of embolotherapy of extremity bone intraosseous arteriovenous malformation with ethanol, coils, and n-butyl cyanoacrylate. *Journal of Vascular Surgery* vol. 73, n° 6, p. 2090-2097.e5. [<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.08.160>]
- KIM, S.D. (2019) Anatomy of the septal perforating arteries of the heart. *Anatomy & Cell Biology* vol. 52, n° 3, p. 236-241. [<https://doi.org/10.5115/acb.18.175>]
- KIRK, R.G.W. (2018) Recovering *The Principles of Humane Experimental Technique*: The 3Rs and the Human Essence of Animal Research. *Science, Technology, & Human Values* vol. 43, n° 4, p. 622-648. [<https://doi.org/10.1177/0162243917726579>]
- KRAFT, M., FRENCH, W.J., LAKS, M.M. (1991) Use of the computer to detect the pardee T Wave. *Journal of Electrocardiology* vol. 24, p. 50-53. [[https://doi.org/10.1016/S0022-0736\(10\)80016-0](https://doi.org/10.1016/S0022-0736(10)80016-0)]

- KRUM, H., ABRAHAM, W.T. (2009) Heart failure. *The Lancet* vol. 373, n° 9667, p. 941-955. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60236-1]
- KUWAHARA, K. (2021) The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacology & Therapeutics* vol. 227, p. 107863. [https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107863]
- LEIST, M., HARTUNG, T. (2013) Inflammatory findings on species extrapolations: humans are definitely no 70-kg mice. *Archives of Toxicology* vol. 87, n° 4, p. 563-567. [https://doi.org/10.1007/s00204-013-1038-0]
- LEYON, J.J., LITTLEHALES, T., RANGARAJAN, B., *et al.* (2014) Endovascular Embolization: Review of Currently Available Embolization Agents. *Current Problems in Diagnostic Radiology* vol. 43, n° 1, p. 35-53. [https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2013.10.003]
- LI, D., REN, B.-H., SHEN, Y., *et al.* (2007) A swine model for long-term evaluation of prosthetic heart valves. *ANZ Journal of Surgery* vol. 77, n° 8, p. 654-658. [https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2007.04180.x]
- LILLY, L.S., HARVARD MEDICAL SCHOOL (Éd.) (2011) Pathophysiology of heart disease: a collaborative project of medical students and faculty, 5th ed. Baltimore, MD, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- LOEN, V., VOS, M.A., HEYDEN, M.A.G. (2022) The canine chronic atrioventricular block model in cardiovascular preclinical drug research. *British Journal of Pharmacology* vol. 179, n° 5, p. 859-881. [https://doi.org/10.1111/bph.15436]
- LOPASCHUK, G.D., KARWI, Q.G., TIAN, R., *et al.* (2021) Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circulation Research* vol. 128, n° 10, p. 1487-1513. [https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318241]
- LÖWA, A., JEVIĆ, M., GORREJA, F., *et al.* (2018) Alternatives to animal testing in basic and preclinical research of atopic dermatitis. *Experimental Dermatology* vol. 27, n° 5, p. 476-483. [https://doi.org/10.1111/exd.13498]
- MACLEOD, K.T. (2022) Changes in cellular Ca<sup>2+</sup> and Na<sup>+</sup> regulation during the progression towards heart failure. *The Journal of Physiology* [https://doi.org/10.1113/JP283082]
- MAIER, J., LEBEDEV, S., ERATH, J., *et al.* (2021) Deep learning-based coronary artery motion estimation and compensation for short-scan cardiac CT. *Medical Physics* vol. 48, n° 7, p. 3559-3571. [https://doi.org/10.1002/mp.14927]
- MASCOLO, A., DI MAURO, G., CAPPETTA, D., *et al.* (2022) Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure. *Pharmacological Research* vol. 175, p. 106035. [https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106035]
- MILANI-NEJAD, N., JANSSEN, P.M.L. (2014) Small and large animal models in cardiac contraction research: Advantages and disadvantages. *Pharmacology & Therapeutics* vol. 141, n° 3, p. 235-249. [https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.007]
- MILLER, F.G. (2004) Sham surgery: An ethical analysis. *Science and Engineering Ethics* vol. 10, n° 1, p. 157-166. [https://doi.org/10.1007/s11948-004-0073-x]
- MOÏSE, N. (1999) Inherited arrhythmias in the dog potential experimental models of cardiac disease. *Cardiovascular Research* vol. 44, n° 1, p. 37-46. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00198-4]
- MOSTERD, A., HOES, A.W. (2007) Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* vol. 93, n° 9, p. 1137-1146. [https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025270]
- MUIESAN, M.L., PAINI, A., AGABITI ROSEI, C., *et al.* (2017) Current Pharmacological Therapies in Heart Failure Patients. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* vol. 24, n° 2, p. 107-114. [https://doi.org/10.1007/s40292-017-0194-3]
- MUKHERJEE, P., ROY, S., GHOSH, D., *et al.* (2022) Role of animal models in biomedical research: a review. *Laboratory Animal Research* vol. 38, n° 1, p. 18. [https://doi.org/10.1186/s42826-022-00128-1]
- NARH, J.T., CHOUDHARY, K.V., OKUNADE, A., *et al.* (2021) Kugel's Artery: Silent Bystander or Savior? *Cureus* vol. 13, n° 8, p. e17039. [https://doi.org/10.7759/cureus.17039]

- NEELY, LIEBERMEISTER, H., MORGAN, H. (1967) Effect of pressure development on membrane transport of glucose in isolated rat heart. *American Journal of Physiology-Legacy Content* vol. 212, n° 4, p. 815-822. [<https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1967.212.4.815>]
- PEREIRA, V.P., PRATES, B.M., SEYFERT, C.E., *et al.* (2022) Morphological importance of coronary ostia in sheep and swine. *Anatomia, Histologia, Embryologia* vol. 51, n° 3, p. 339-346. [<https://doi.org/10.1111/ahe.12793>]
- PESAPANE, F., NEZAMI, N., PATELLA, F., *et al.* (2017) New concepts in embolotherapy of HCC. *Medical Oncology* vol. 34, n° 4, p. 58. [<https://doi.org/10.1007/s12032-017-0917-2>]
- ROBERTS, W.C., COHEN, L.S. (1972) Left Ventricular Papillary Muscles: Description of the Normal and a Survey of Conditions Causing them to be Abnormal. *Circulation* vol. 46, n° 1, p. 138-154. [<https://doi.org/10.1161/01.CIR.46.1.138>]
- ROBINSON, N.B., KRIEGER, Katherine, KHAN, F.M., *et al.* (2019) The current state of animal models in research: A review. *International Journal of Surgery* vol. 72, p. 9-13. [<https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2019.10.015>]
- RUMBERGER, J.A., SHEEDY, P.F., BREEN, J.F., *et al.* (1996) Electron Beam Computed Tomography and Coronary Artery Disease: Scanning for Coronary Artery Calcification. *Mayo Clinic Proceedings* vol. 71, n° 4, p. 369-377. [<https://doi.org/10.4065/71.4.369>]
- SAREMI, F., CHANNUAL, S., KRISHNAN, S., *et al.* (2008) Bachmann Bundle and its arterial supply: imaging with multidetector CT--implications for interatrial conduction abnormalities and arrhythmias. *Radiology* vol. 248, n° 2, p. 447-457. [<https://doi.org/10.1148/radiol.2482071908>]
- SCHNEIDER, A., FEUSSNER, H. (2017) Diagnostic Procedures. *In Biomedical Engineering in Gastrointestinal Surgery*. Amsterdam, Elsevier, p. 87-220. [<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803230-5.00005-1>]
- SCHUPPLI, C.A., FRASER, D., MCDONALD, M. (2004) Expanding the Three Rs to Meet New Challenges in Humane Animal Experimentation. *Alternatives to Laboratory Animals* vol. 32, n° 5, p. 525-532. [<https://doi.org/10.1177/026119290403200507>]
- SEYFARTH, T., GERBERSHAGEN, H.P., GIESSLER, C., *et al.* (2000) The cardiac beta-adrenoceptor-G-protein(s)-adenylyl cyclase system in monocrotaline-treated rats. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* vol. 32, n° 12, p. 2315-2326. [<https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1262>]
- SHARMA, S.K., VENGRENKYUK, Y., KINI, A.S. (2017) IVUS, OCT, and Coronary Artery Calcification. *JACC: Cardiovascular Imaging* vol. 10, n° 8, p. 880-882. [<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.06.008>]
- SIVANANTHAN, G., TABORI, N.E. (2021) Principles of Radioembolization. *Seminars in Interventional Radiology* vol. 38, n° 04, p. 393-396. [<https://doi.org/10.1055/s-0041-1735606>]
- SOLANES, N., BOBI, J., DAGLEISH, M.P., *et al.* (2020) Targeting the Main Anatomopathological Features in Animal Models of Myocardial Infarction. *Journal of Comparative Pathology* vol. 176, p. 33-38. [<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2020.01.003>]
- SPANNBAUER, A., TRAXLER, D., ZLABINGER, K., *et al.* (2019) Large Animal Models of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF). *Frontiers in Cardiovascular Medicine* vol. 6, p. 117. [<https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00117>]
- SWANSON, J.C., DAVIS, L.R., ARATA, K., *et al.* (2009) Characterization of mitral valve anterior leaflet perfusion patterns. *The Journal of Heart Valve Disease* vol. 18, n° 5, p. 488-495.
- TO, A.C.Y., EL-JACK, S.S., WEBSTER, M.W.I., *et al.* (2008) Coronary Artery Perforation Successfully Treated With Tris-acryl Gelatin Microsphere Embolisation. *Heart, Lung and Circulation* vol. 17, n° 5, p. 423-426. [<https://doi.org/10.1016/j.hlc.2007.06.521>]
- UPADHYAY, G.A., VIJAYARAMAN, P., NAYAK, H.M., *et al.* (2019) His Corrective Pacing or Biventricular Pacing for Cardiac Resynchronization in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 74, n° 1, p. 157-159. [<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.026>]
- US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION Preclinical Research. *In US Food and Drug Administration*. [<https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-2-preclinical-research>] (consulté le 02/01/2023).

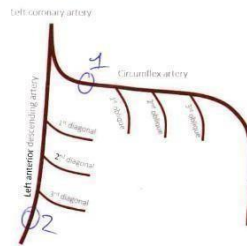
- VAJAPEY, R., KWON, D. (2021) Guide to functional mitral regurgitation: a contemporary review. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* vol. 11, n° 3, p. 781-792. [<https://doi.org/10.21037/cdt-20-277>]
- WEINHART, M., HOCKE, A., HIPPENSTIEL, S., *et al.* (2019) 3D organ models—Revolution in pharmacological research? *Pharmacological Research* vol. 139, p. 446-451. [<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.002>]
- YALÇIN, B. (2004) The sinus node artery: anatomic investigations based on injection-corrosion of 60 sheep hearts. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* vol. 3, n° 2, p. 249-253. [<https://doi.org/10.1016/j.icvts.2003.11.010>]
- YANCY, C.W., JESSUP, M., BOZKURT, B., *et al.* (2013) 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 62, n° 16, p. e147-e239. [<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>]
- ZIAEIAN, B., FONAROW, G.C. (2016) Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology* vol. 13, n° 6, p. 368-378. [<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>]

# Annexe 1 – Mesure des diamètres des marginales et diagonales des ovins de l'étude

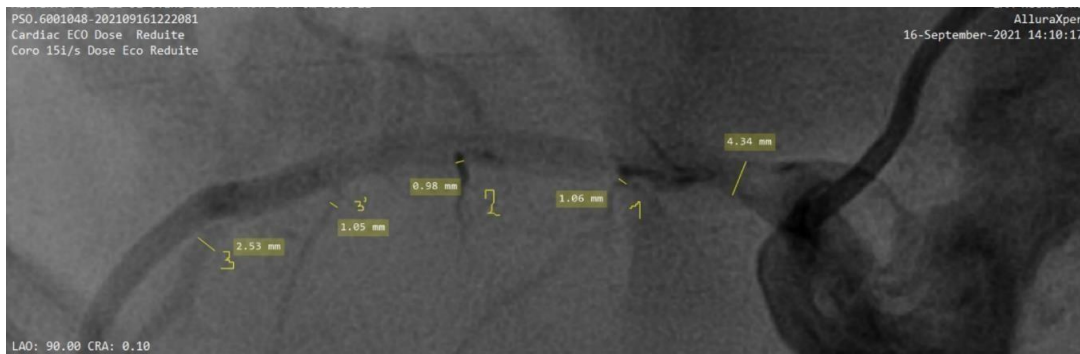
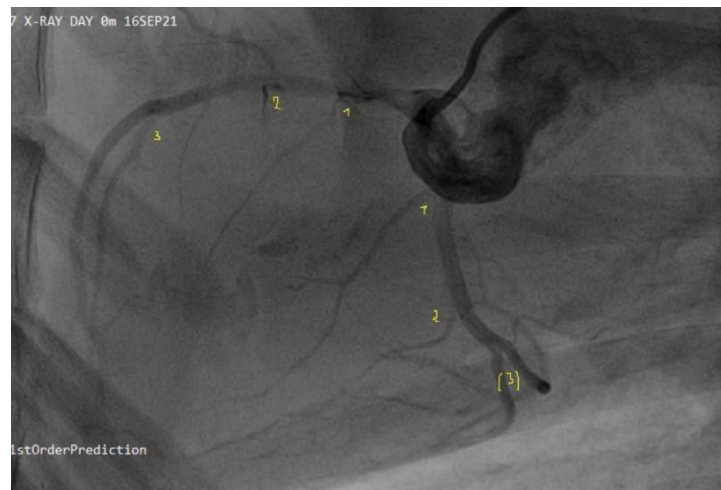
## Analyse OVINE 02557

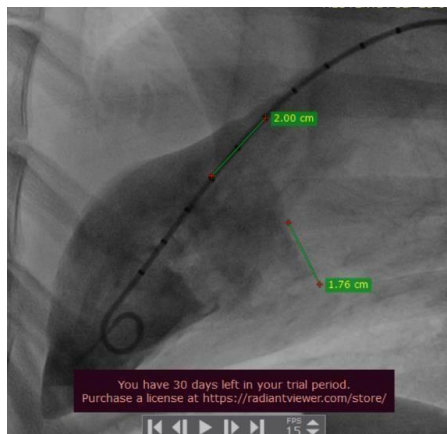
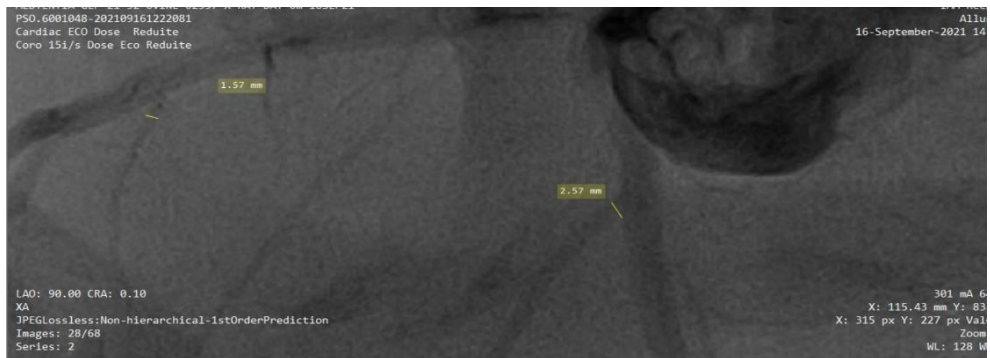
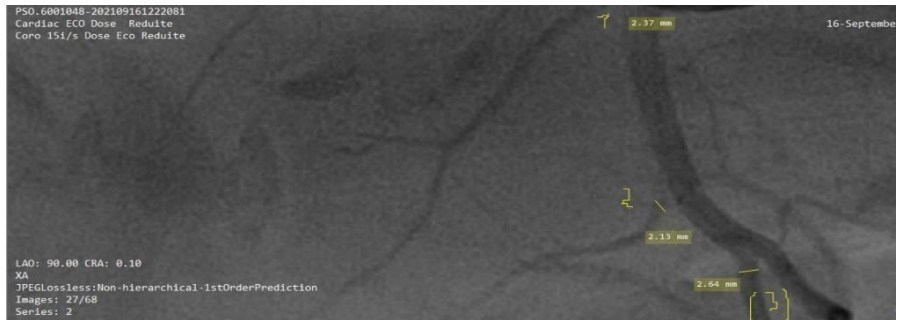
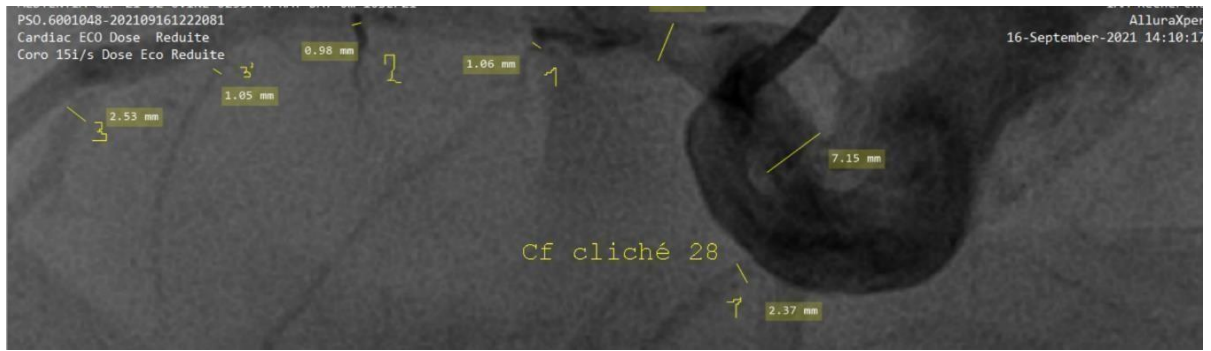
### SITE OF EMBOLIZATION RECORD FORM

Please record the exact location of bead injection using the following scheme



Site of embolization	Quantity injected
1 <sup>st</sup> proximal Cx	1 ml
2 <sup>nd</sup> distal LAD	0,5 ml

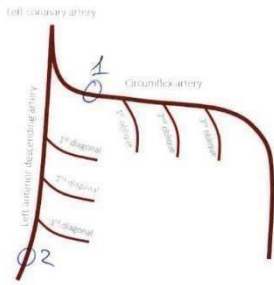




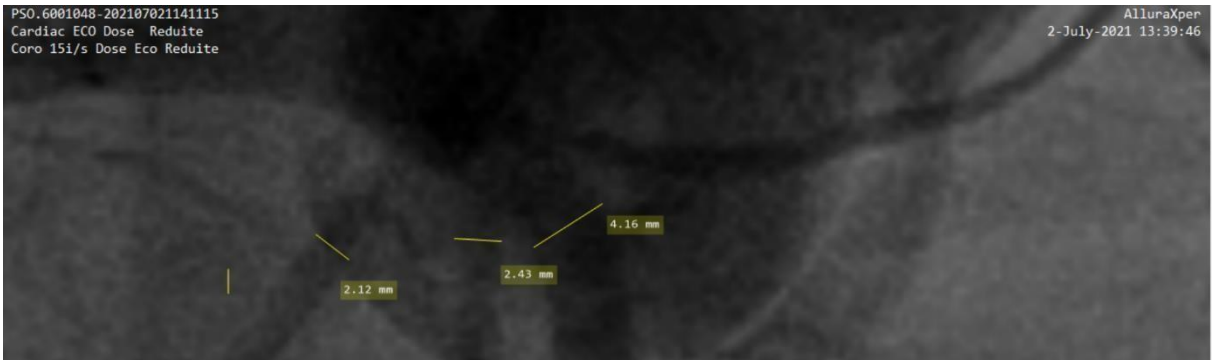
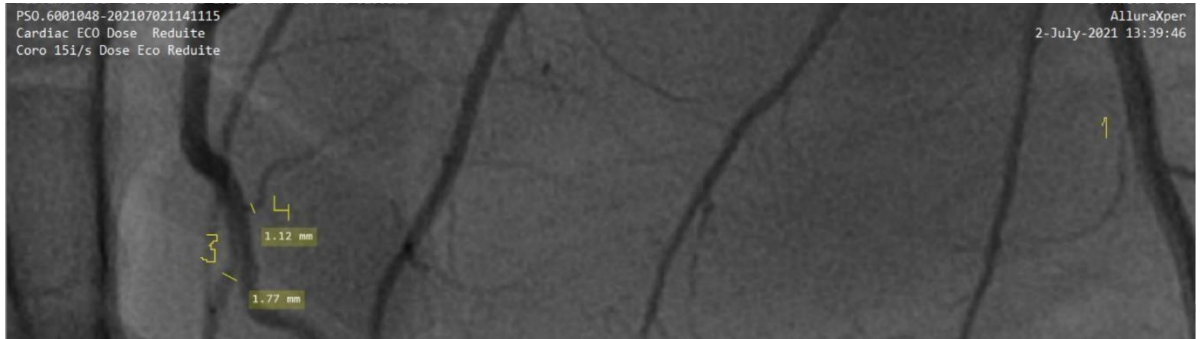
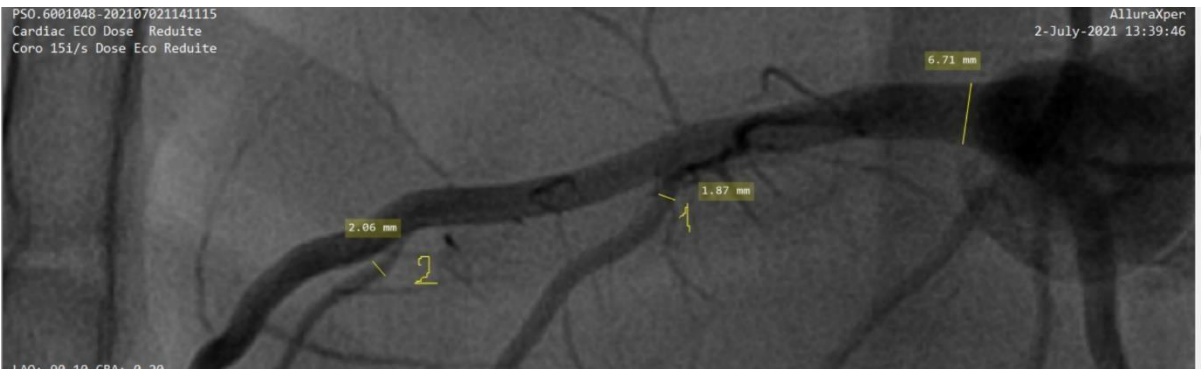
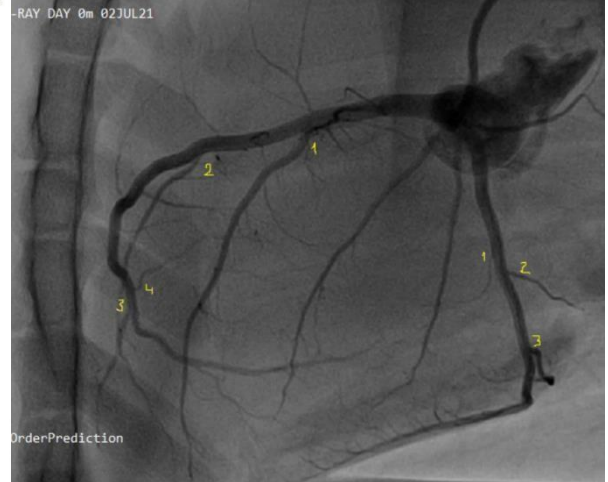
# Analyse OVINE 19121

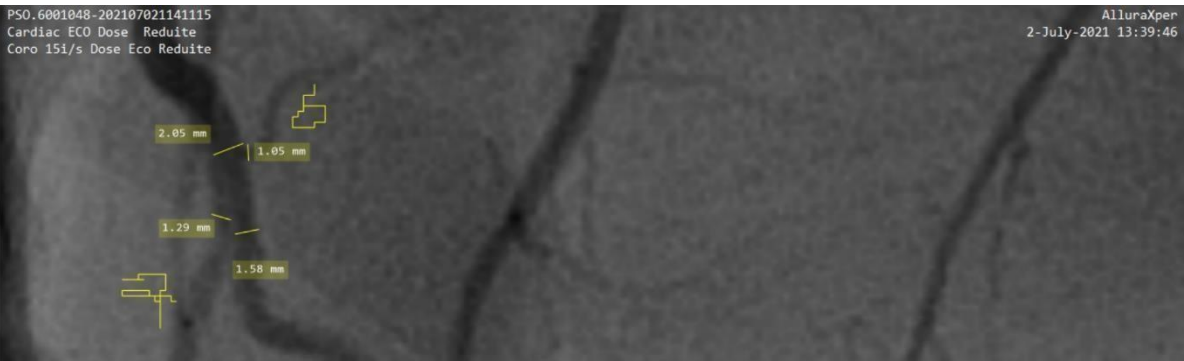
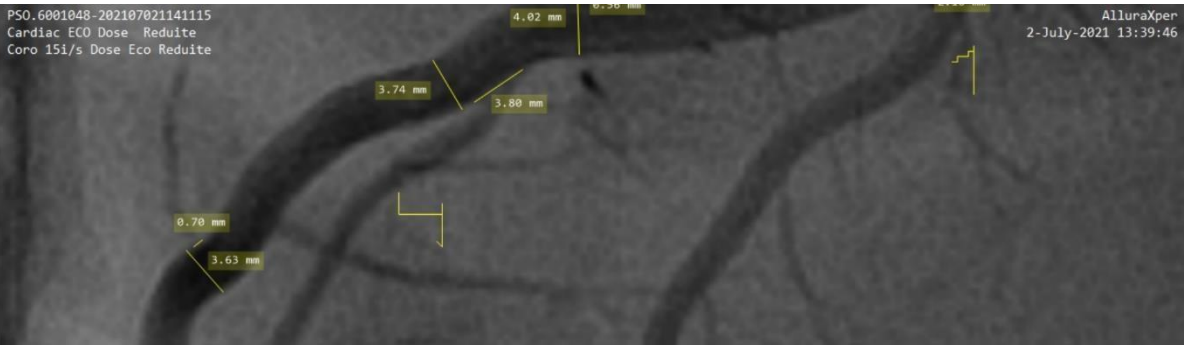
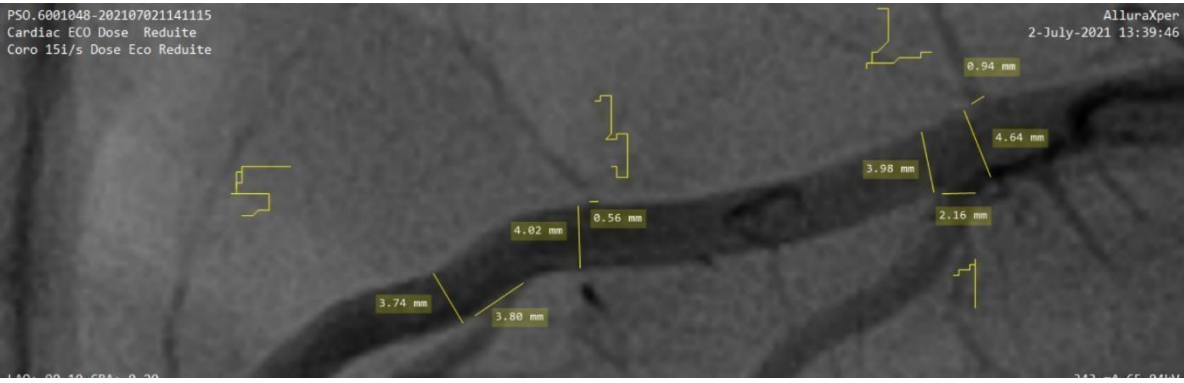
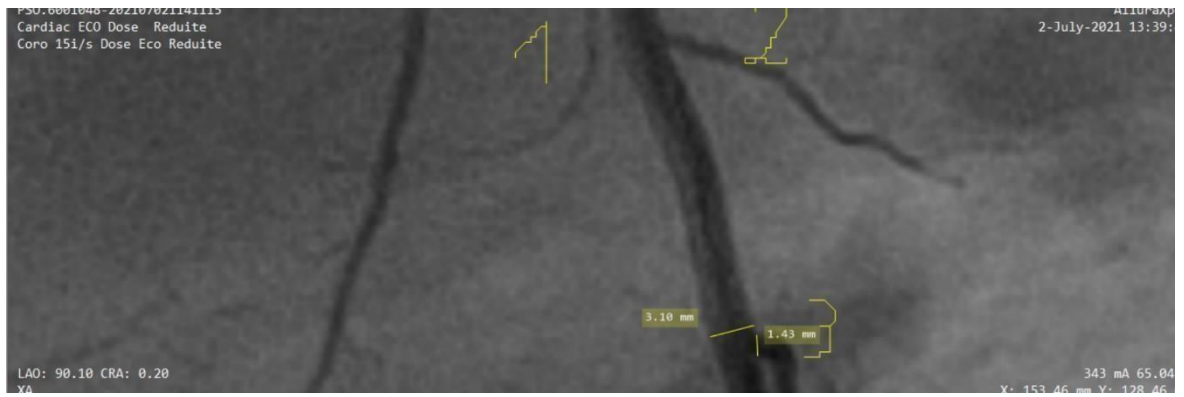
## SITE OF EMBOLIZATION RECORD FORM

Please record the exact location of bead injection using the following scheme



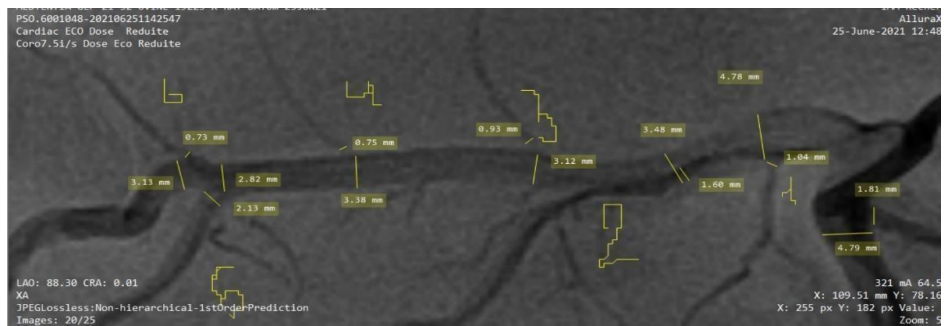
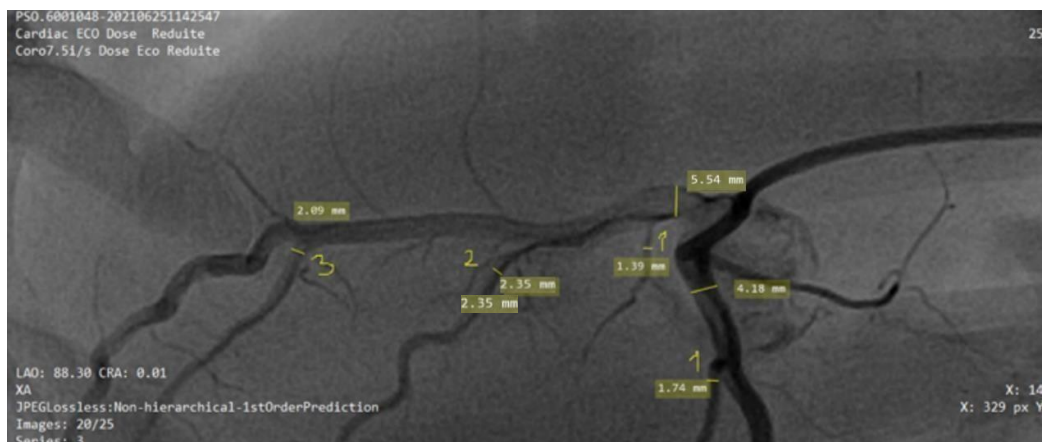
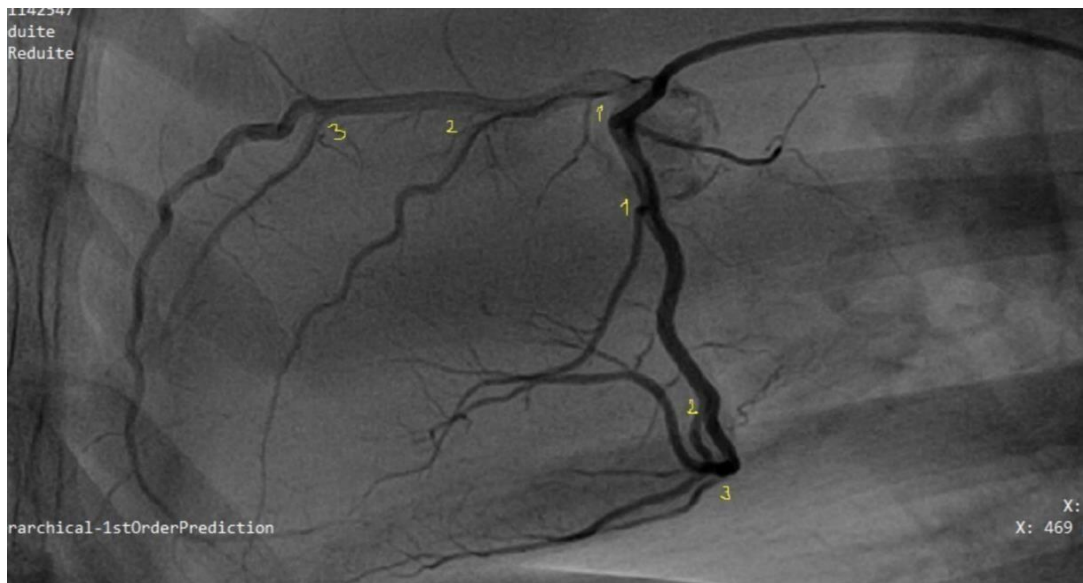
Site of embolization	Quantity injected
1 - common circumflex artery	1 ml of beads
2 - distal LAD	0.5 ml of beads

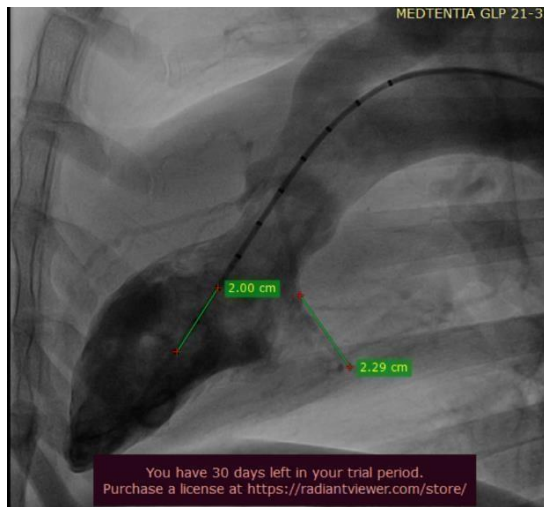




**Analyse OVINE 19223**



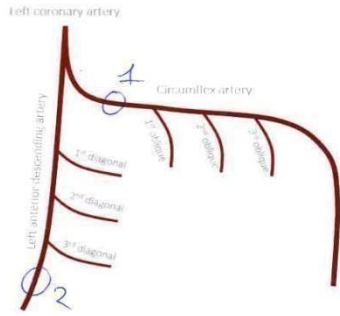




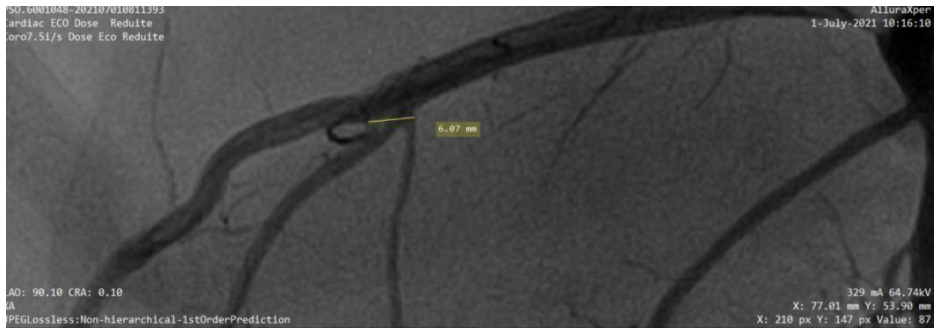
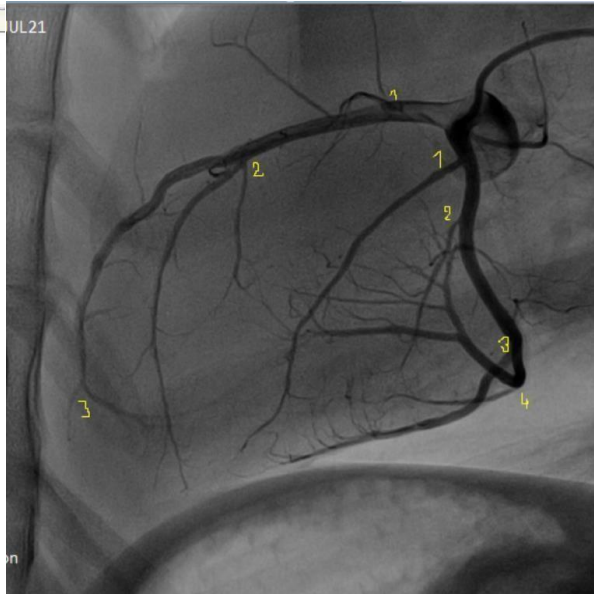
**Analyse OVINE 19255**

**SITE OF EMBOLIZATION RECORD FORM**

Please record the exact location of bead injection using the following scheme



Site of embolization	Quantity injected
1. common circumflex artery	1 ml of beads
2. distal LAD	0.5ml of Beads





You have 30 days left in your trial period.  
Purchase a license at <https://radiantviewer.com/store/>

**Analyse OVINE 19274**

**SITE OF EMBOLIZATION RECORD FORM**

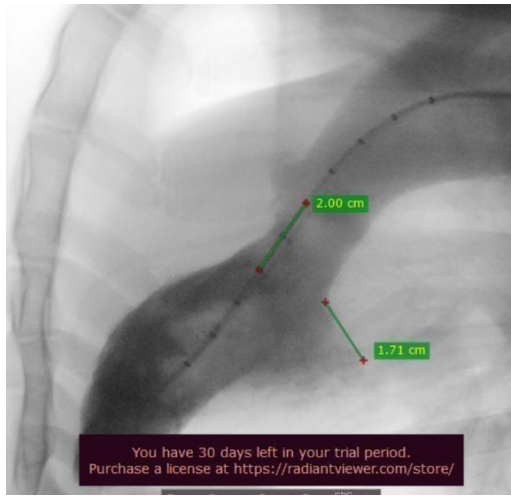
Please record the **exact** location of bead injection using the following scheme:

Site of embolization	Quantity injected
1: circumflex artery	1 ml of Beads
2: distal LAD	0.5 ml of Beads

LAO: 0.00 CRA: 0.00  
 XA  
 LittleEndianExplicit  
 Images: 50/129  
 Series: 3

X: 162.68  
 X: 616 px Y: 428

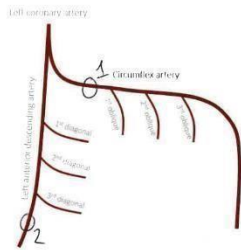


You have 30 days left in your trial period. Purchase a license at <https://radiantviewer.com/store/>

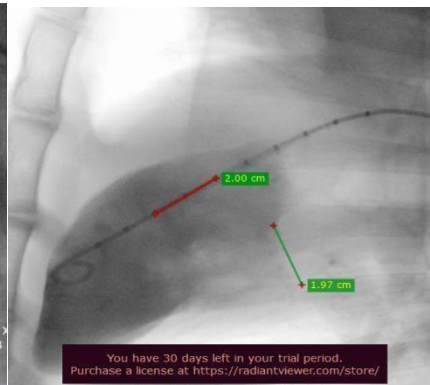
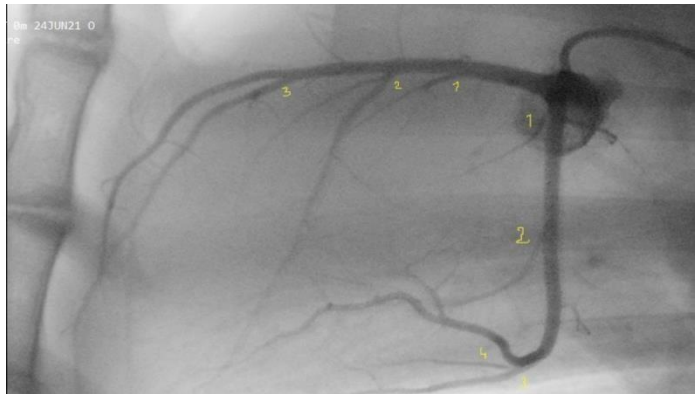
## Analyse OVINE 19281

### SITE OF EMBOLIZATION RECORD FORM

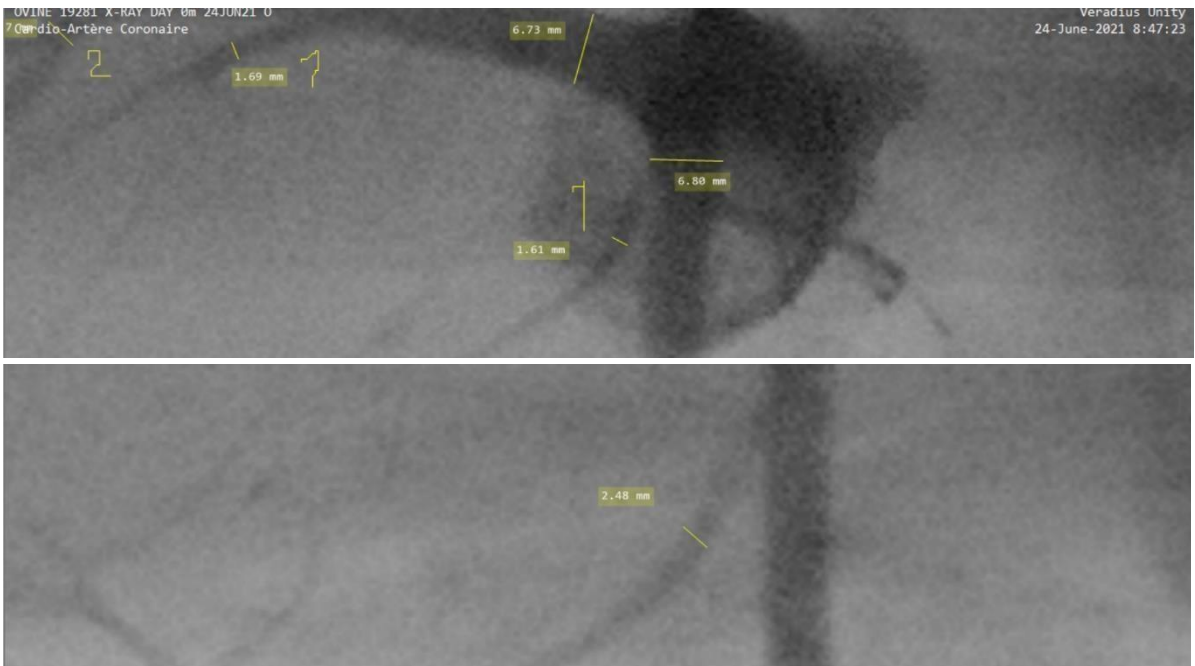
Please record the exact location of bead injection using the following scheme



Site of embolization	Quantity injected
1: common-circumflex artery	1 mL of microbeads
2: distal LAD	0.5 mL of microbeads



You have 30 days left in your trial period. Purchase a license at <https://radiantviewer.com/store/>

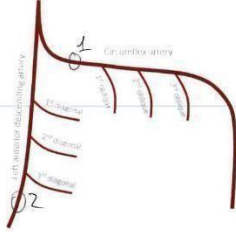


## Analyse OVINE 81647

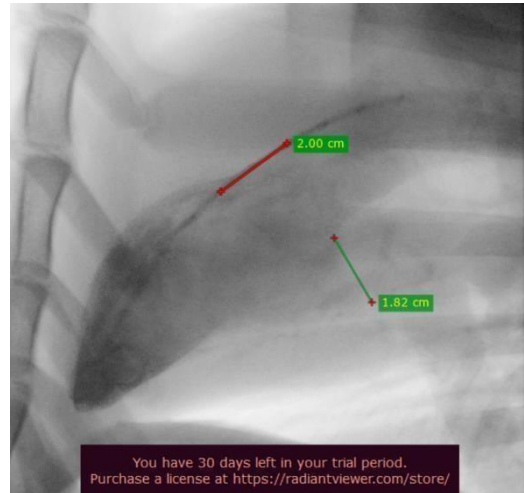
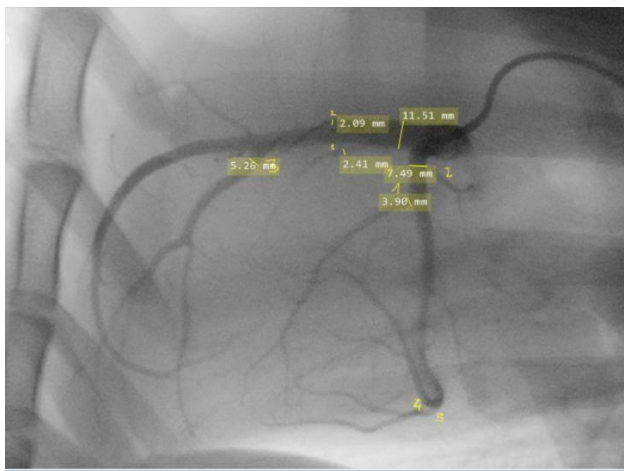
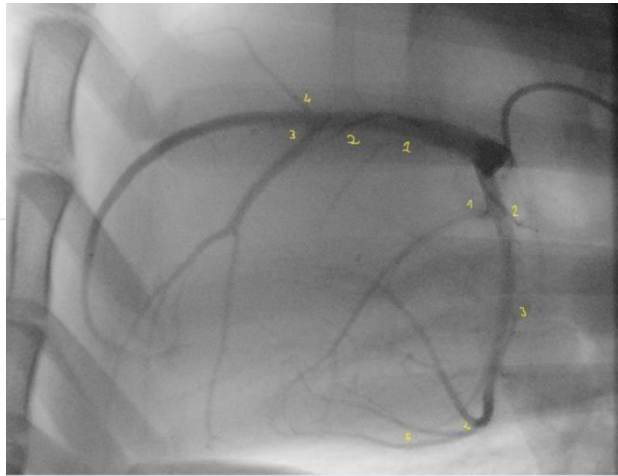
### SITE OF EMBOLIZATION RECORD FORM

Please record the exact location of bead injection using the following scheme

Left coronary artery



Site of embolization	Quantity injected
1: common circumflex artery	1 ml of beads
2: distal LAD	0.5 ml of beads

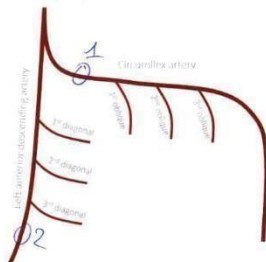


## Analyse OVINE 91049

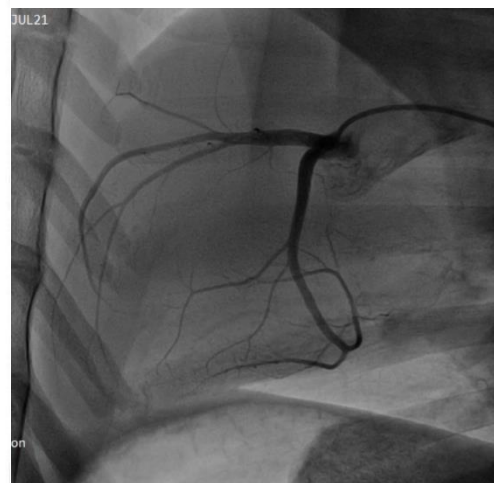
### SITE OF EMBOLIZATION RECORD FORM

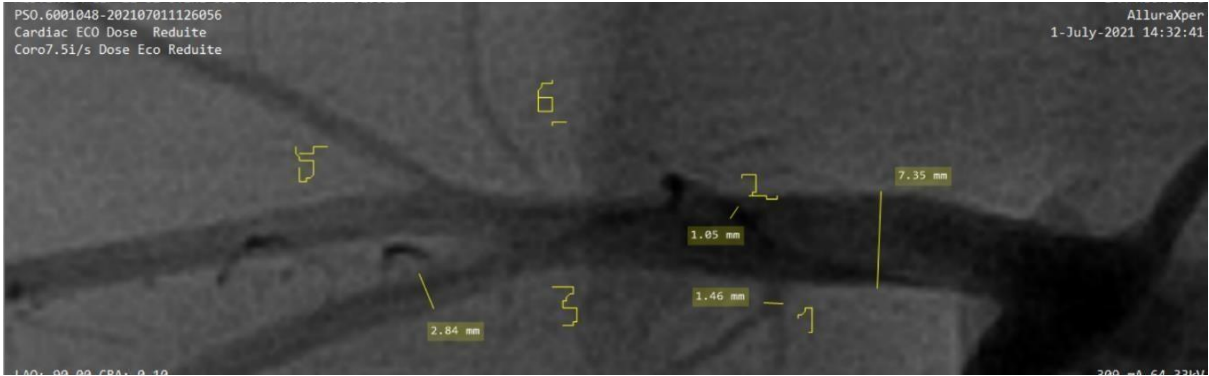
Please record the exact location of bead injection using the following scheme

Left coronary artery



Site of embolization	Quantity injected
1: common circumflex artery	1 ml of beads
2: distal LAD	0.5 ml of beads

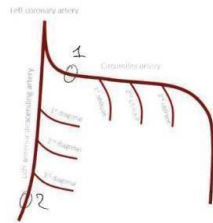




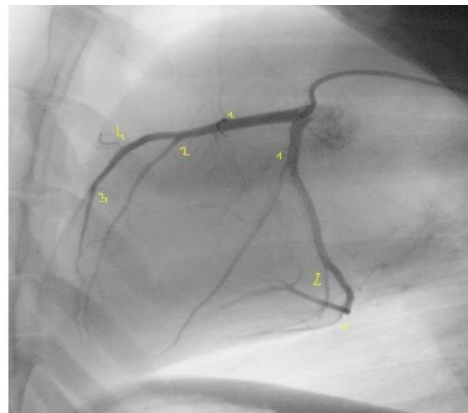
**Analyse OVINE 91261**

**SITE OF EMBOLIZATION RECORD FORM**

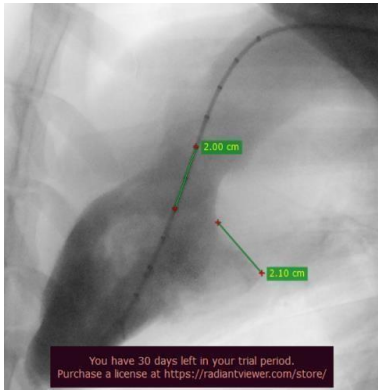
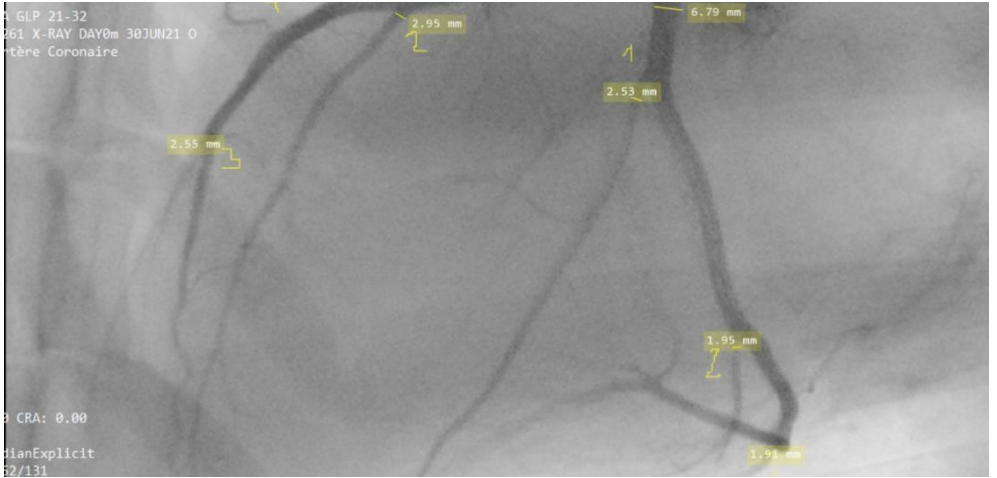
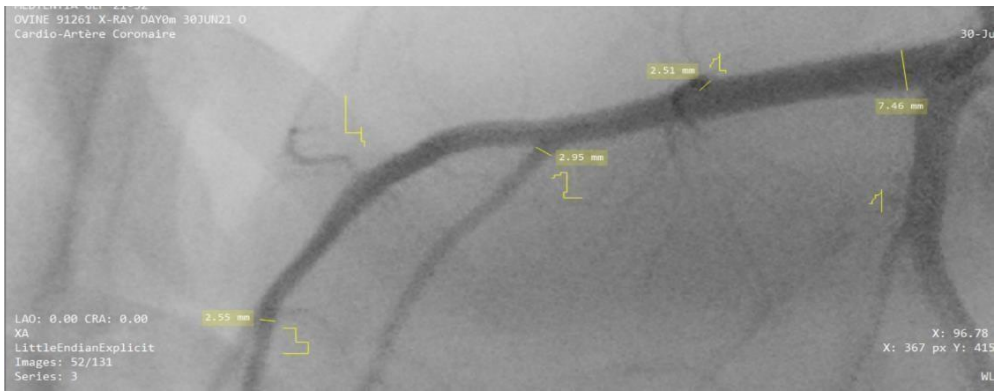
Please record the exact location of bead injection using the following scheme



Site of embolization	Quantity injected
1: coronary artery	1 ml of beads
2: distal LAD	0.5 ml of beads





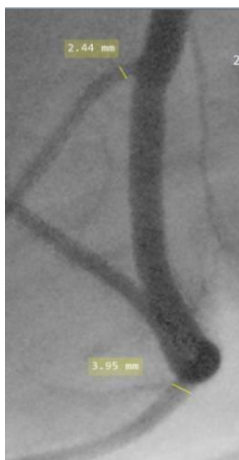
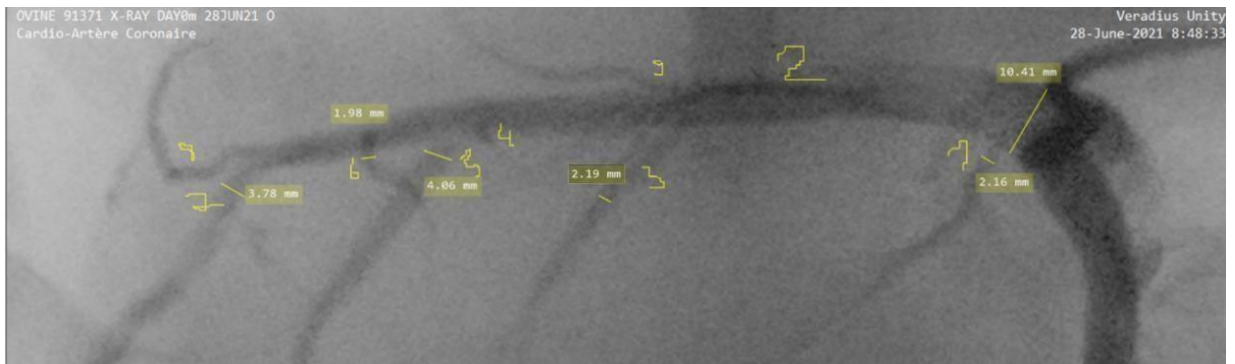
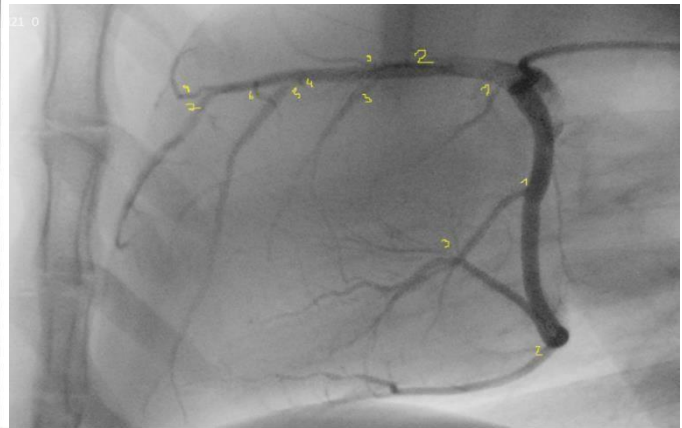


# Analyse OVINE 91371

**SITE OF EMBOLIZATION RECORD FORM**

Please record the exact location of bead injection using the following scheme

Site of embolization	Quantity injected
1 - common coronary artery	1 mL of beads
2 - distal LAD	0.5 mL of beads

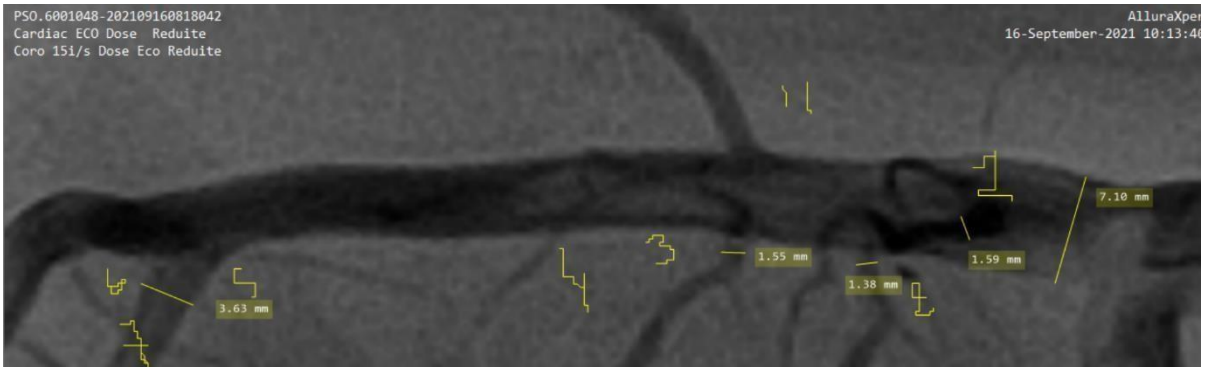
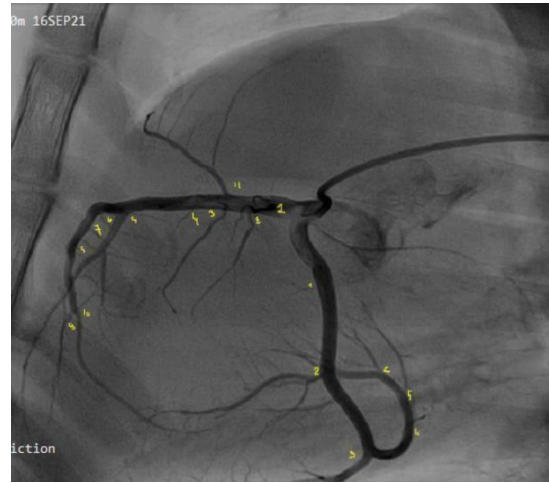


# Analyse OVINE 91530

**SITE OF EMBOLIZATION RECORD FORM**

Please record the exact location of bead injection using the following scheme

Site of embolization	Quantity injected
1 - circumflex	1ml
2 - distal LAD	0,5ml

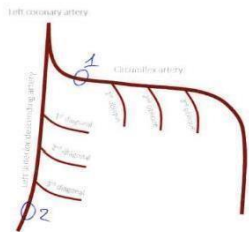




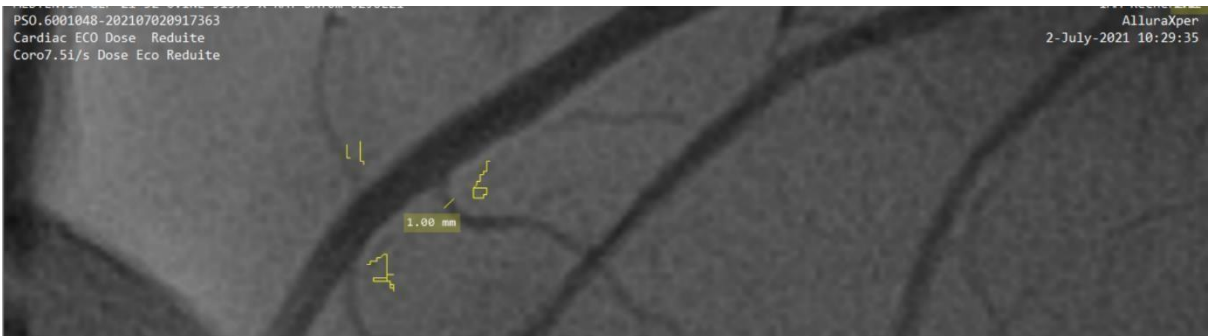
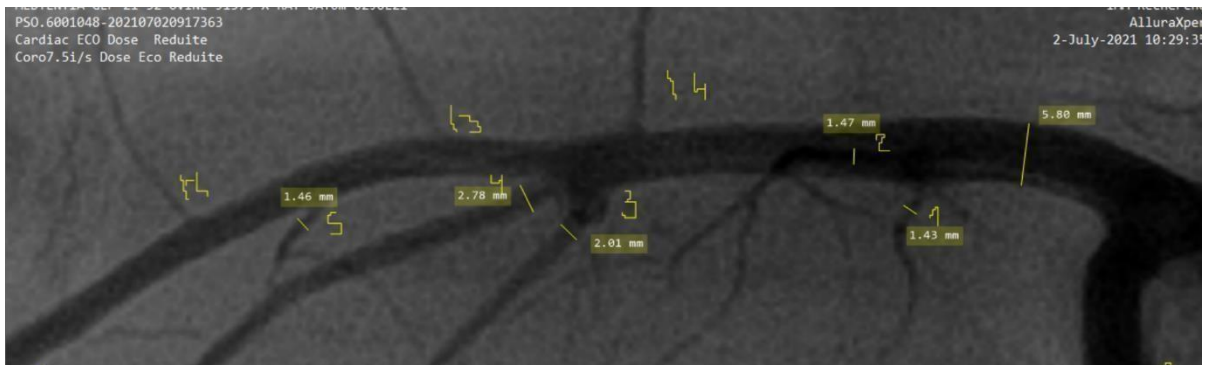
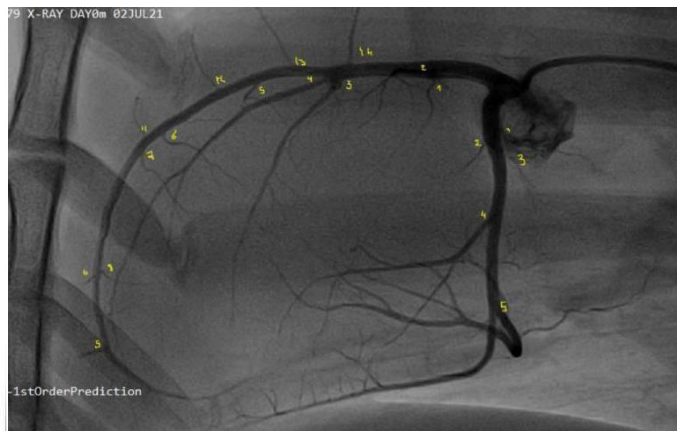
## Analyse OVINE 91579

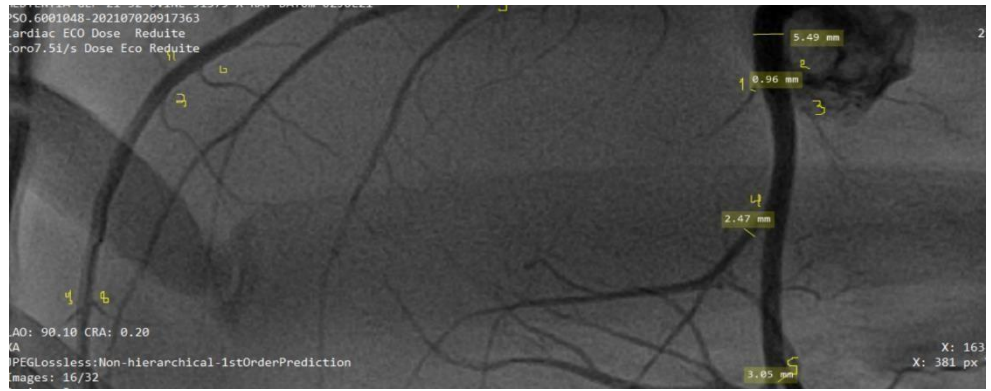
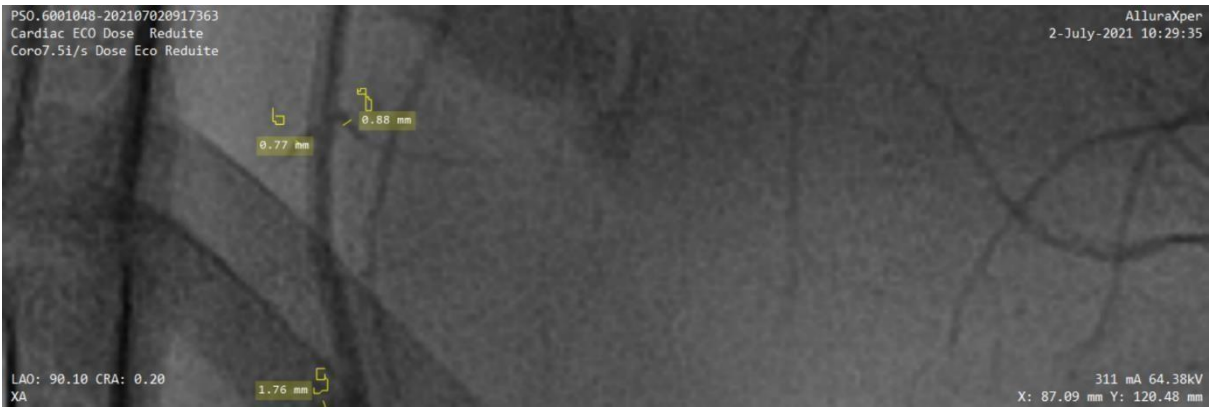
### SITE OF EMBOLIZATION RECORD FORM

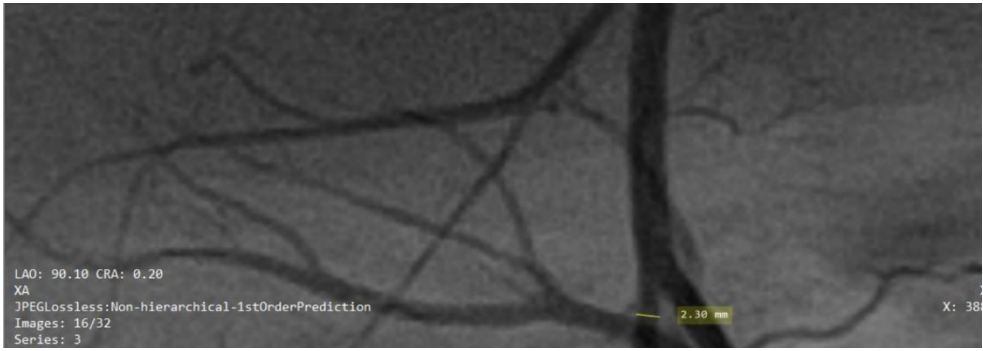
Please record the exact location of bead injection using the following scheme



Site of embolization	Quantity injected
1: circumflex artery	2ml of beads
2: distal LAD	0.5ml of beads

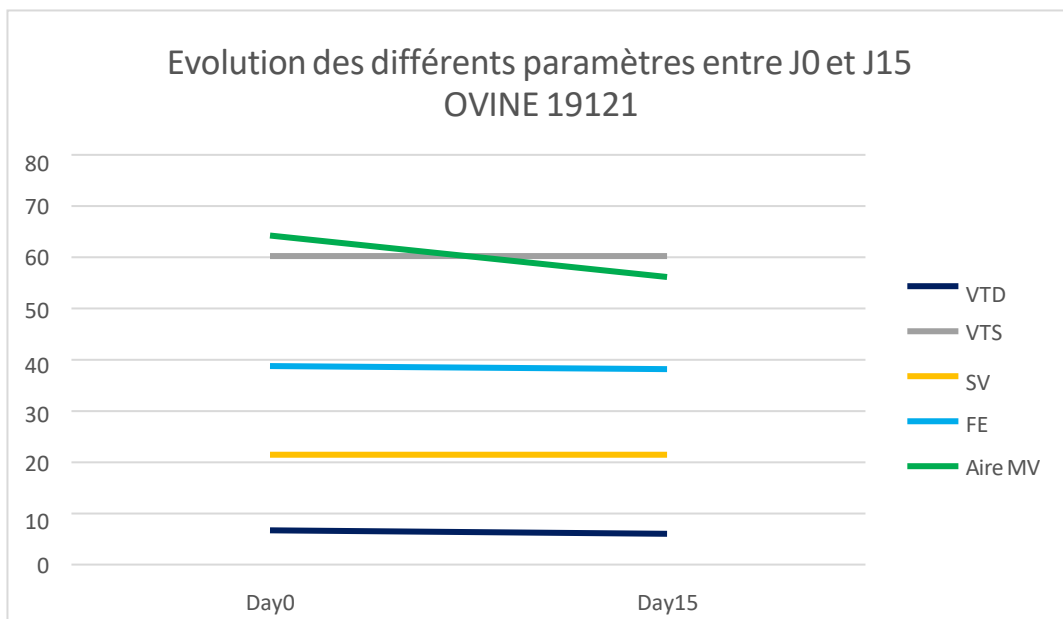
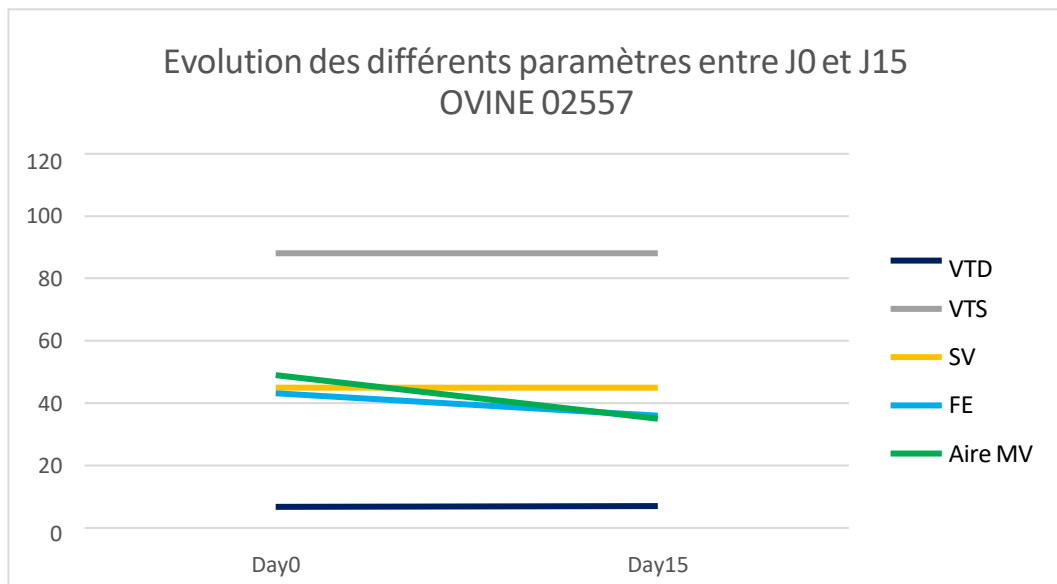


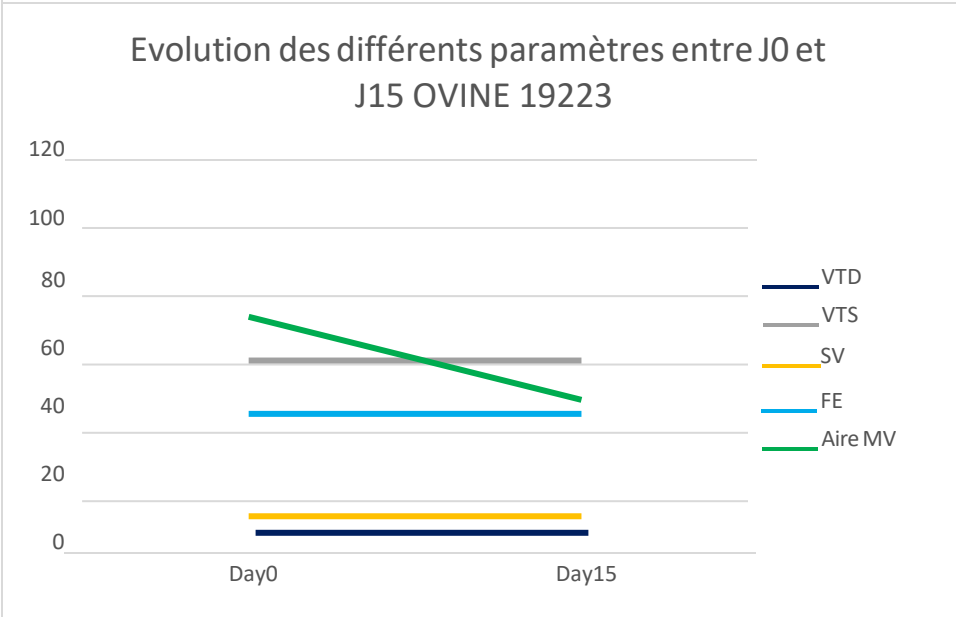
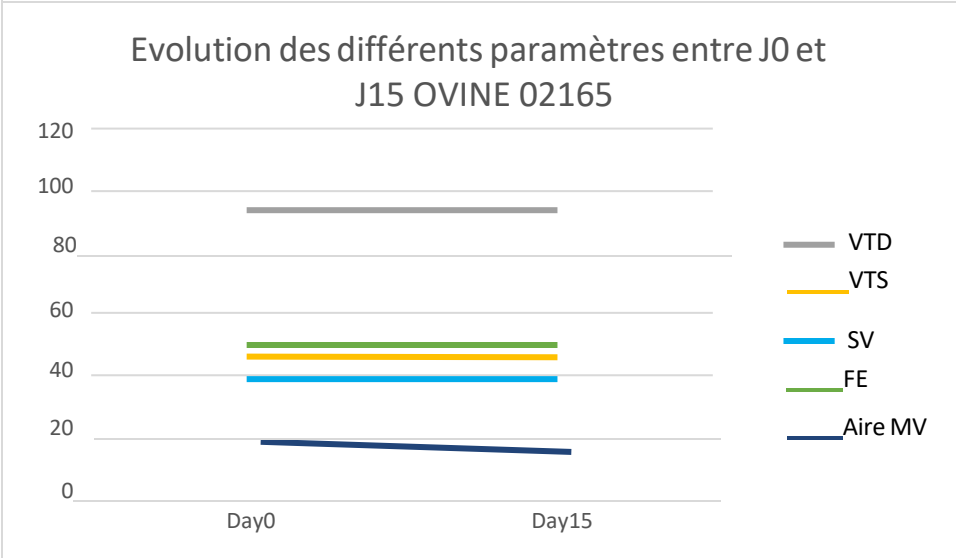
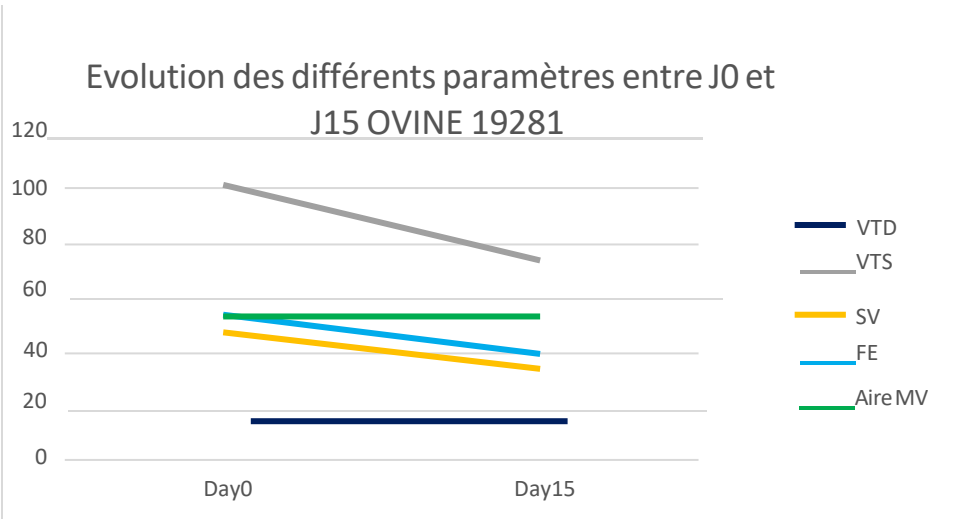




# Annexe 2 – Évolution des différents paramètres (Aire MV, VTD, VTS, SV, FE) entre Day0m et Day15m des ovins de l'étude

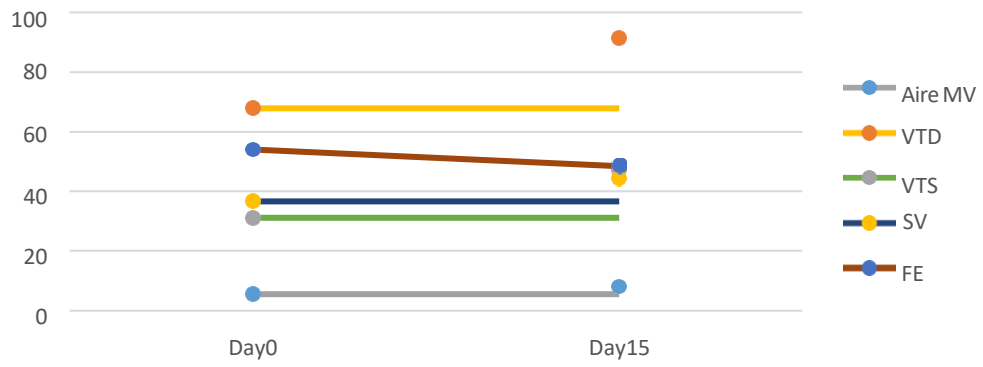
---



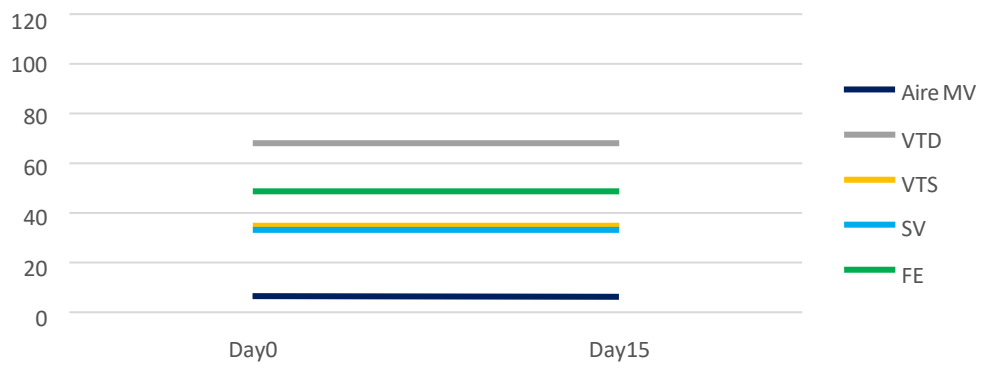




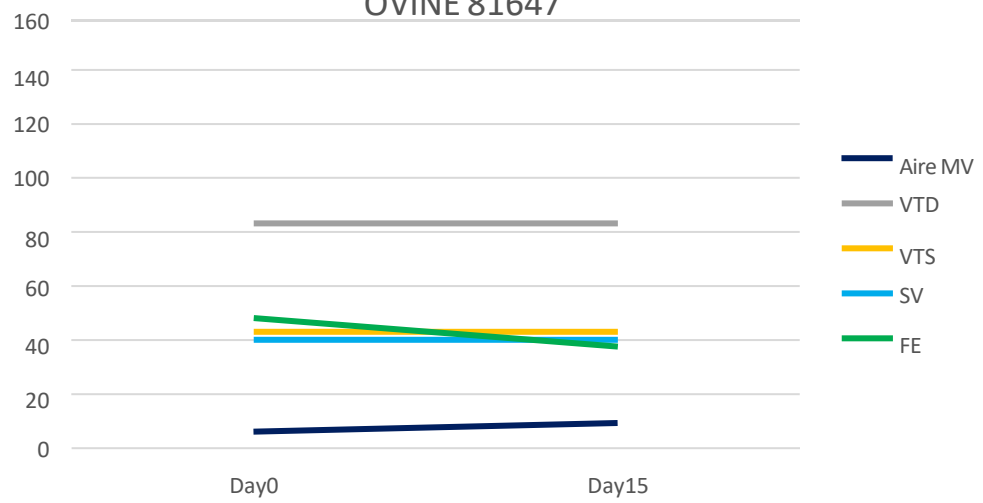
Evolution des différents paramètres entre J0 et J15  
OVINE 19255



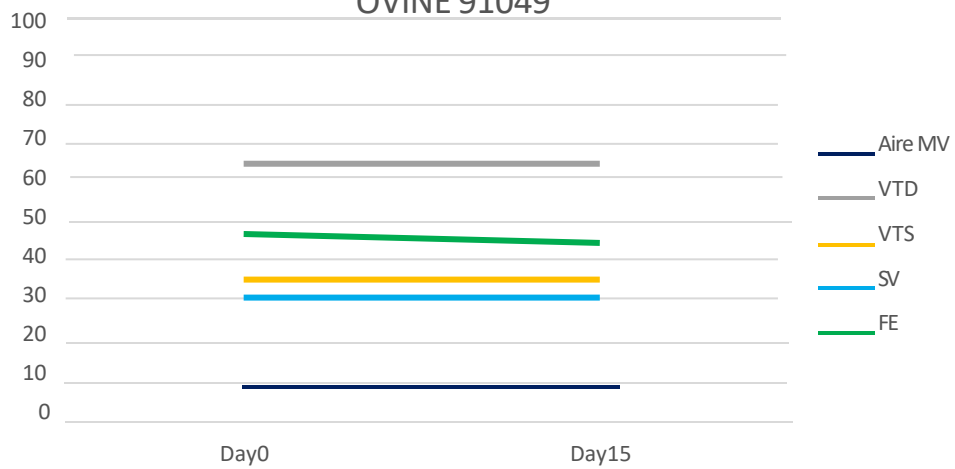
Evolution des différents paramètres entre J0 et J15  
OVINE 19274



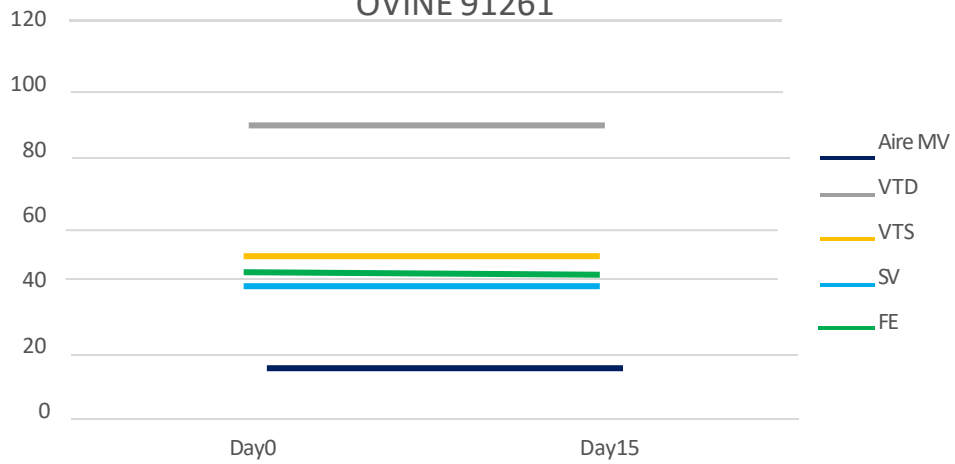
Evolution des différents paramètres entre J0 et J15  
OVINE 81647



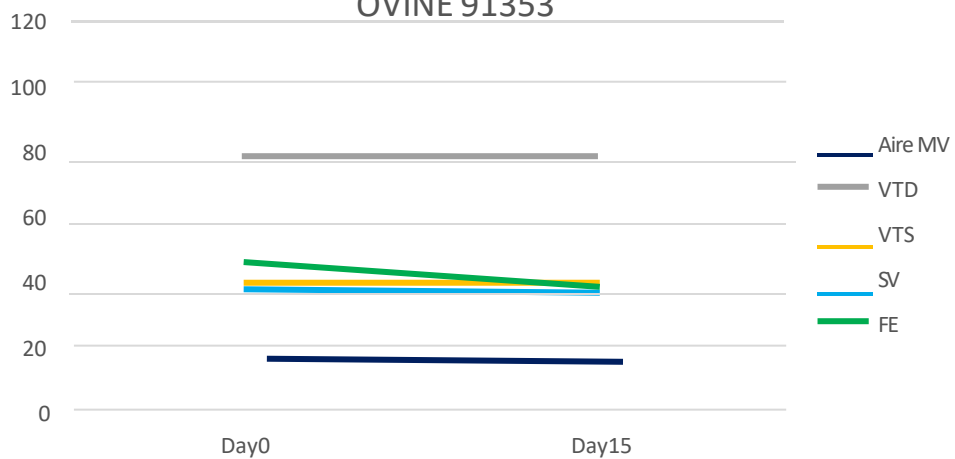
Evolution des différents paramètres entre J0 et J15  
OVINE 91049



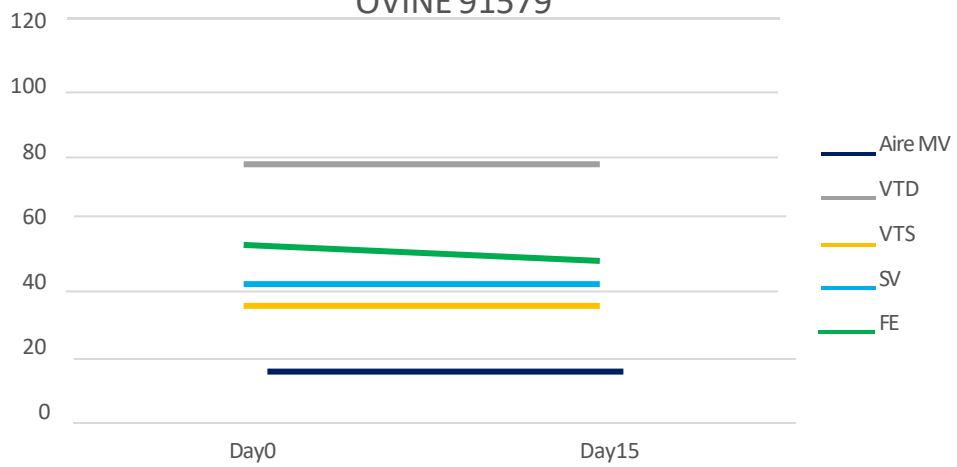
Evolution des différents paramètres entre J0 et J15  
OVINE 91261



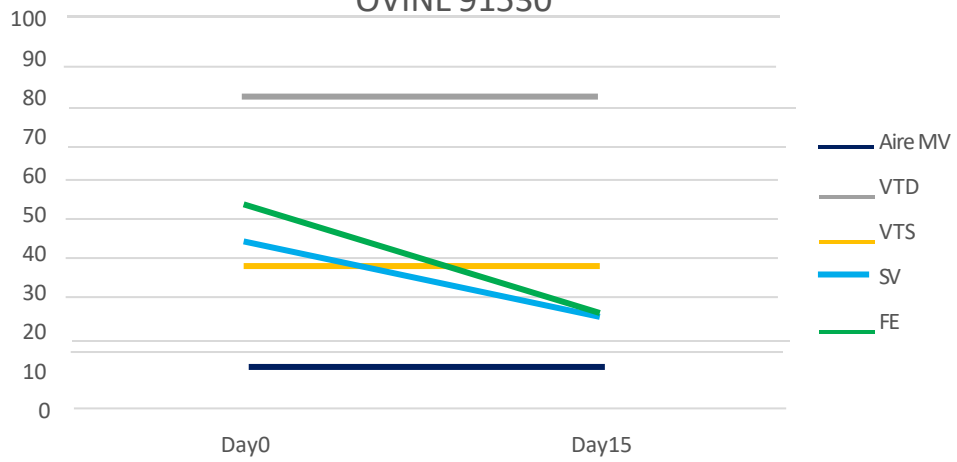
Evolution des différents paramètres entre J0 et J15  
OVINE 91353



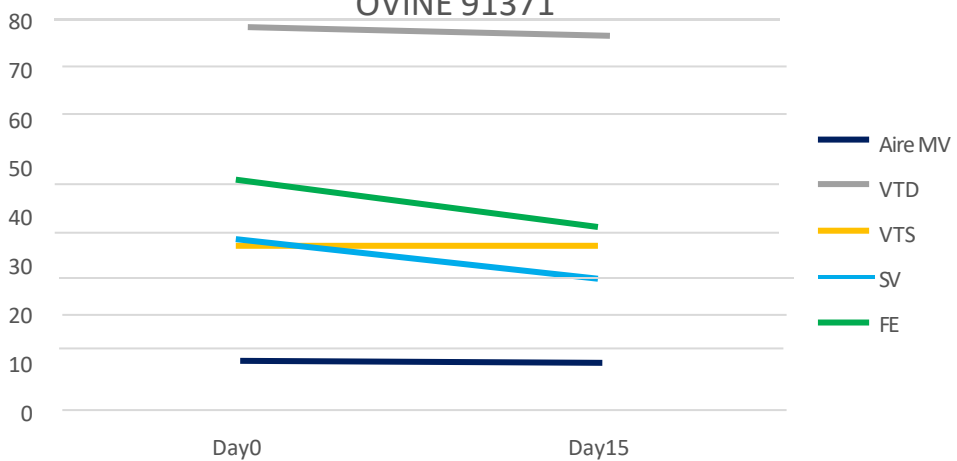
Evolution des différents paramètres entre J0 et J15  
OVINE 91579



Evolution des différents paramètres entre J0 et J15  
OVINE 91530



Evolution des différents paramètres entre J0 et J15  
OVINE 91371



# INFLUENCE DE L'ANATOMIE DES ARTÈRES CORONAIRES SUR LES RÉSULTATS MORPHOLOGIQUES ET FONCTIONNELS D'UN MODÈLE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE GAUCHE CHEZ LA BREBIS : ÉTUDE PILOTE

---

**AUTEUR :** Yentel BINISTI

**RÉSUMÉ :** L'insuffisance cardiaque est un syndrome complexe et grave touchant une grande partie de la population mondiale. Parmi ses causes multiples figure l'insuffisance mitrale fonctionnelle dont un des axes de traitement est la mise en place par voie chirurgicale ou transcathéter d'un dispositif d'annuloplastie pour assurer une coaptation des feuillets de la valve. La mise au point de tels dispositifs nécessite des tests précliniques réalisés chez des modèles animaux d'insuffisance cardiaque gauche. L'équipe de l'IMMR/ Veranex utilise dans ce contexte l'embolisation sélective des artères coronaires par des microbilles chez la brebis. Au cours de l'utilisation de ce modèle, les chercheurs ont noté une grande variabilité inter-individuelle des résultats obtenus quant à l'importance de la défaillance cardiaque et se sont demandé si cette variabilité pouvait être imputée à des différences anatomiques coronariennes entre les individus utilisés.

L'objectif de cette étude pilote rétrospective a ainsi été d'analyser précisément l'anatomie des artères coronaires de brebis ayant subi une embolisation de microbilles dans les artères circonflexe et interventriculaire antérieure dans le but de voir s'il était possible de prévoir l'efficacité d'une embolisation à partir de l'anatomie des artères obliques marginales et des diagonales.

La population de l'étude comportait 12 brebis femelles entières de race Ile de France ayant toutes subi une embolisation de 0,5 mL de microbilles dans l'artère coronaire ventriculaire antérieure distale et 1 mL de microbilles dans l'artère coronaire circonflexe proximale. Dans le cadre de notre étude le critère de jugement le plus adéquat pour attester de l'efficacité de la première embolisation fut le volume télédiastolique du ventricule gauche entre le jour de l'embolisation et 15 jours plus tard. Les méthodes d'imagerie utilisées nous empêchaient de nous baser sur l'évolution du diamètre antéro-postérieur de l'anneau mitral entre le jour de l'embolisation et 15 jours plus tard comme critère d'évaluation et les variations de la fraction d'éjection se révélaient peu représentatives de l'efficacité du modèle. Les expositions étudiées étaient initialement le nombre et le diamètre des artères diagonales et obliques marginales.

En se basant sur une analyse visuelle et en mesurant le diamètre des artères diagonales et obliques marginales pour les placer dans des « catégories », nous avons émis trois constats et hypothèses : 1) le diamètre des diagonales ne semble pas jouer de rôle important dans l'efficacité de l'embolisation, sauf si ces dernières sont dirigées vers la paroi libre du ventricule gauche et non vers l'apex de ce dernier ; 2) le diamètre et le nombre des obliques marginales semble jouer sur le résultat d'embolisation : plus les marginales sont nombreuses et de gros diamètre, plus l'embolisation sera efficace et provoquera une altération de la fonction cardiaque ; 3) l'embolisation des marginales aurait d'autant plus d'impact que ces dernières naissent proches de la bifurcation artère coronaire circonflexe - artère coronaire ventriculaire antérieure.

En conclusion, cette étude démontre l'importance de prendre en compte l'anatomie coronarienne avant toute procédure d'embolisation chez la brebis afin de réfléchir aux résultats susceptibles d'être obtenus. Il resterait à vérifier statistiquement nos hypothèses et constats sur une plus grande population d'animaux.

**MOTS CLÉS :** ANATOMIE, ARTÈRE CORONAIRE, MODÈLE PATHOLOGIQUE, INSUFFISANCE CARDIAQUE GAUCHE, BREBIS

## **JURY :**

Président : Pr Renaud TISSIER

Directrice de thèse : Pr Valérie CHETBOUL

Examineur : Pr Patrick VERWAERDE

Invité : Dr Olivier CHEVENEMENT

# INFLUENCE OF CORONARY ARTERIES ANATOMY ON THE MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL OUTCOMES OF A LEFT HEART FAILURE MODEL IN SHEEP: A PILOT STUDY

---

**AUTHOR:** Yentel BINISTI

**SUMMARY:** Heart failure is a complex and severe syndrome affecting a large part of the world's population, responsible for a marked decrease in quality of life. Functional mitral regurgitation is one of its various causes, for which one treatment approach is the surgical or transcatheter placement of a synthetic mitral annulus ring during an annuloplasty procedure to ensure proper coaptation of the mitral valve leaflets. The development of such annuloplasty devices requires preclinical tests carried out in animal models of left heart failure. In this context, the IMMR/Veranex research team is using selective embolization of the coronary arteries with microbeads in the sheep. During studies using this model, scientists noticed a significant inter-individual variability in heart failure severity and wondered if such a difference could be explained by anatomical differences in coronary arteries between tested animals.

The aim of this retrospective pilot study was therefore to precisely analyze the coronary arteries anatomy of sheep that underwent microbeads embolization in the circumflex and left anterior descending coronary artery, in order to see if it was possible to predict the embolization effectiveness based on the anatomy of the obtuse marginal arteries and the diagonal arteries.

The study population included 12 female sheep of the Ile de France breed weighing from 65 to 80 kg that all underwent an embolization of 0.5 mL of microbeads in the distal left anterior descending artery and 1 mL of microbeads in the proximal circumflex coronary artery.

In our study, the most suitable outcome to assess the effectiveness of the first embolization appeared to be the end-diastolic left ventricular volume and its evolution between the day of the embolization and 15 days later. The imaging methods used in our study avoided us from using the evolution of the antero-posterior diameter of the mitral annulus between the day of embolization and 15 days later as an outcome variable, and the ejection fraction variations were not representative of the model efficacy.

The exposures chosen were initially the number and the diameter of the diagonal arteries and the obtuse marginal arteries.

Based on a visual analysis and the measurements of the diameter of the diagonal and marginal arteries to sort them into "categories", three observations could be made: 1) the diameter of the diagonal arteries does not seem to play a significant role in embolization effectiveness, unless they are directed towards the left ventricular free wall rather than towards its apex; 2) the diameter and the number of the obtuse marginal arteries appear to affect the embolization outcome: the more numerous and larger the marginal arteries, the more effective the embolization and the more it alters cardiac function; 3) the embolization of the obtuse marginal arteries seems to have a greater impact if the latter originate close to the bifurcation between the circumflex coronary artery and the left anterior descending artery .

In conclusion, this study demonstrates the importance of considering sheep coronary anatomy before any embolization procedure in order to anticipate the likely outcomes. Our hypotheses and findings now need to be confirmed on larger animal populations.

**KEYWORDS:** ANATOMY, CORONARY ARTERY, PATHOLOGICAL MODEL, LEFT CARDIAC FAILURE, SHEEP

## **JURY:**

Chairperson: Pr Renaud TISSIER

Thesis Director: Pr Valérie CHETBOUL

Reviewer: Pr Patrick VERWAERDE

Guest: Dr Olivier CHEVENEMENT