

INTRODUCTION	p 1
PREMIERE PARTIE : LES AFFECTIONS MITRALES CHEZ L'HOMME	p 3
I- Principales affections mitrales de l'homme	p 3
A- <u>Etiologie</u>	p 3
B- <u>Analyse fonctionnelle</u>	p 3
C- <u>Bilan lésionnel</u>	p 5
II- Historique du traitement chirurgical de l'insuffisance et de la sténose mitrales	p 5
A- <u>Réparation valvulaire</u>	p 6
B- <u>Remplacement valvulaire</u>	p 6
1- Prothèses mécaniques	p 7
a) <u>Caractéristiques</u>	p 7
b) <u>Complications</u>	p 9
2- Prothèses biologiques	p 9
a) <u>Caractéristiques</u>	p 9
<i>α Homogreffe mitrale</i>	p 10
<i>β Hétérogreffe mitrale</i>	p 10
<i>χ Bioprothèse réalisée avec du péricarde animal</i>	p 10
<u>Le Péricarde</u>	p 11
<u>Fixation par le glutaraldéhyde</u>	p 11
<u>Le carbone pyrolytique</u>	p 12
<i>δ Bioprothèse réalisée avec du péricarde autologue : autobioprothèse</i>	p 12
b) <u>Avantages et inconvénients</u>	p 12

**DEUXIEME PARTIE : LE MOUTON : MODELE ANIMAL
DE CHIRURGIE CARDIAQUE**

-----	p 14
I- Particularités anatomiques -----	p 14
A- <u>Topographie et rapports du coeur</u> -----	p 14
B- <u>Coeur</u> -----	p 17
1- Caractères généraux -----	p 17
2- Péricarde -----	p 17
3- Conformation extérieure -----	p 17
a) La masse atriale -----	p 18
b) La masse ventriculaire -----	p 18
c) Le sillon coronaire -----	p 18
d) La face auriculaire -----	p 21
e) La face atriale -----	p 21
f) La vascularisation -----	p 21
4- Conformation intérieure -----	p 22
a) L'ostium atrio-ventriculaire droit -----	p 23
b) L'ostium atrio-ventriculaire gauche -----	p 23
II- Particularités hématologiques -----	p 26
A- <u>Hémogramme</u> -----	p 26
B- <u>Hémocompatibilité</u> -----	p 26
C- <u>Facteurs de coagulation</u> -----	p 28
III- Particularités physiologiques cardio-vasculaires -----	p 30
IV- Particularités comportementales et entretien -----	p 32
au laboratoire	
A- <u>Comportement</u> -----	p 32
B- <u>Environnement et logement</u> -----	p 32
C- <u>Rationnement</u> -----	p 33

TROISIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

p 34

I- Matériel ----- p 34

A- Les animaux ----- p 34

1- **Nombre** ----- p 34

2- **Age** ----- p 34

3- **Race et format** ----- p 34

4- **Etat général et sanitaire** ----- p 34

5- **Conditionnement pré-opératoire** ----- p 35

B- L'instrumentation chirurgicale ----- p 36

C- La Prothèse implantée ----- p 36

D- La circulation extra-corporelle ----- p 36

1- **Définition** ----- p 36

2- **Description du montage** ----- p 36

3- **Principes de fonctionnement** ----- p 38

a) Principe général ----- p 38

b) Hémodilution ----- p 40

c) Cardioplégie ----- p 41

4- **Aspect physiologique : effet interface sang-matériel** ----- p 41

5- **Suivi de la température corporelle des moutons** ----- p 41

II- Méthode ----- p 43

A- Préparation ----- p 43

1- **L'équipe chirurgicale** ----- p 43

2- **Le mouton** ----- p 43

a) Précautions préopératoires ----- p 43

b) Anesthésie du mouton ----- p 43

α Induction ----- p 44

β Relais gazeux ----- p 44

	<i>χ Phénomènes digestifs et anesthésie</i> -----	p 45
	c) Positionnement de l'animal et préparation ----- du site opératoire	p 45
B-	<u>L'intervention chirurgicale</u> -----	p 46
	1- Thoracotomie -----	p 46
	2- Préparation extemporanée du prototype valvulaire -----	p 46
	3- Canulations et mise en route de la C.E.C -----	p 47
	a) Canulations artérielle et veineuse -----	p 47
	b) Mise en route de la C.E.C -----	p 47
	4- Implantation de la bioprothèse -----	p 50
	a) Accès -----	p 50
	b) Fixation de la bioprothèse -----	p 51
	5- Fermeture de l'oreillette gauche : fin de l'ischémie--- froide	p 52
	6- Arrêt de la C.E.C -----	p 54
	7- Fermeture du thorax -----	p 54
C-	<u>Suivi postopératoire</u> -----	p 55
	1- Surveillance du réveil -----	p 55
	3- Contrôles hémodynamiques -----	p 55
	4- Traitements médicaux et suivi clinique immédiat -----	p 56
	5- Devenir des animaux -----	p 56
	6- Analyse anatomo-pathologique des valves explantées -----	p 56
III-	<u>Résultats</u> -----	p 57
A-	<u>Résultats per-opératoire</u> -----	p 57
	1- Valeurs biologiques sanguines -----	p 57
	2- Mortalité per-opératoire -----	p 57
B-	<u>Résultats en postopératoire immédiat</u> -----	p 57
	1- Temps d'intervention -----	p 60
	2- Résultats échographiques -----	p 60

3- Résultats hémodynamiques -----	p 60
C- <u>Résultats en postopératoire différé</u> -----	p 60
1- Morbidité -----	p 60
2- Mortalité -----	p 61
3- Résultats anatomo-pathologiques -----	p 61

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

I- Discussion sur le modèle mouton en C.E.C -----	p 64
A- <u>Un âge et une espèce animale précis</u> -----	p 64
B- <u>Quelques inconvénients liés au caractère ruminant</u> -----	p 64
1- Désordres biologiques -----	p 64
a) Acidose-----	p 65
b) Hypokaliémie -----	p 65
2- Désordres digestifs -----	p 65
C- <u>Une bonne adaptation à la circulation extra-corporelle</u> -----	p 65
II- Discussion sur le prototype valvulaire du -----	p 66
Docteur J.P Couétil	
A- <u>Discussion sur le concept architectural et les éléments</u> -----	p 66
B- <u>structuraux du prototype</u> -----	p 67
C- <u>Discussion sur les résultats expérimentaux obtenus</u> -----	p 67
1- Discussion sur les résultats per-opératoires : -----	p 68
étude des valeurs biochimiques sanguines	
2- Discussion sur les résultats postopératoires immédiats	p 69
3- Discussion sur les résultats tardifs -----	p 69
a) Revêtement fibreux -----	p 69
b) Thrombose -----	p 69
c) Calcification -----	p 69
d) Complications infectieuses -----	p 70

CONCLUSION

p 73

BIBLIOGRAPHIE

p 74

INTRODUCTION

En France, **par an**, on estime généralement à **40000** le nombre d'interventions nécessitant une **Circulation extra corporelle**. Environ, **10000 à 13000** de ces interventions concerneraient des **remplacements de valves cardiaques** (9). En effet, en dépit du développement des techniques de réparation de valves lésées, le recours à la chirurgie valvulaire de remplacement est encore une nécessité fréquente.

D'après les données industrielles relevées auprès des fournisseurs de prothèses de valves cardiaques, **70% des valves posées** sont des **valves mécaniques** et **30% des bioprothèses**; 60% de ces valves cardiaques (mécaniques et biologiques confondues) sont implantées en position aortique contre 40% en position mitrale. Enfin, plus de 60% des remplacements valvulaires interviennent sur des personnes âgées de 50 ans et plus.

Le remplacement chirurgical des valves aortique et mitrale a considérablement amélioré le pronostic des patients souffrants de maladies valvulaires cardiaques. Cependant **la valve de substitution parfaite n'existe pas encore** :

L'inconvénient majeur des valves mécaniques réside dans le fait qu'étant fortement thrombogènes, elles nécessitent un **traitement anticoagulant à vie** qui peut exposer le patient à des risques hémorragiques non négligeables.

Les prothèses biologiques principalement commercialisées aujourd'hui sont des hétéogreffes élaborées à partir de valves ou de péricarde de porc. Ces valves induisent systématiquement des réactions immunologiques et chimiques locales qui se traduisent par **l'apparition rapide de calcifications** qui détériorent la prothèse et gênent considérablement son fonctionnement.

D'une manière générale, les valves actuelles sont conçues au plan hémodynamique sur un modèle aortique (simulant le fonctionnement des valves tricuspides) bien que placées indifféremment en position aortique ou mitrale. En position mitrale, les valves de type aortique, structurellement très différentes de la valve mitrale, ont une durée de vie plus courte qu'en position aortique.

Le **docteur J.P Couétil** de l'hôpital Broussais (Assistance Publique de Paris) a **conçu une prothèse valvulaire novatrice adaptée à l'implantation mitrale**. Cette valve est une **autobioprothèse** constituée d'un cadre métallique sur lequel est fixé pendant l'intervention **un morceau de péricarde prélevé sur le patient opéré**. L'architecture de la valve ainsi constituée est particulièrement originale et pourrait présenter plusieurs intérêts :

- d'une part, elle est sans cordage ce qui simplifie les techniques d'implantation
- d'autre part, elle ne possède qu'un seul clapet "monoleaflet" ce qui améliorerait ses performances hémodynamiques et réduirait les risques de dysfonctionnement
- enfin, elle ne se calcifierait pas et aurait, de ce fait, une durée de vie nettement supérieure à celle des bioprothèses actuellement utilisées.

Le but de notre travail est donc **de vérifier les qualités présumées de ce prototype valvulaire**. Les altérations actuelles des valves cardiaques ne peuvent pas être mises en évidence par les seuls tests **in vitro** car elles dépendent surtout de l'évolution du tissu biologique **in vivo** : c'est pourquoi, l'expérimentation animale présente un intérêt considérable tant que la prothèse valvulaire cardiaque idéale n'existera pas.

Après avoir rappelé quelques généralités sur les affections mitrales de l'homme et sur les traitements chirurgicaux proposés actuellement, nous nous intéresserons dans un deuxième temps au mouton comme modèle animal en chirurgie cardiaque. Puis nous décrirons dans une troisième partie le protocole expérimental et la technique chirurgicale. Enfin, dans un dernier temps, nous discuterons la méthode, les résultats obtenus à court terme concernant l'implantation de la bioprothèse proprement dite, et des résultats à long terme concernant les qualités biologiques et fonctionnelles du prototype.

PREMIERE PARTIE

LES AFFECTIONS MITRALES CHEZ L'HOMME

I- Principales affections mitrales de l'homme

A- Etiologie

Il convient de distinguer les maladies **acquises** (9) de la valvule mitrale des malformations mitrales **congénitales** (11). On reconnaît comme causes usuelles des **maladies acquises**: le rhumatisme articulaire aigu, la dystrophie valvulaire (Maladie de Marfan, Maladie de Barlow, dégénérescence fibro-élastique), l'endocardite bactérienne subaiguë, la maladie calcifiante et le traumatisme. Les **malformations congénitales** se caractérisent par leur rareté et leur complexité.

B- Analyse fonctionnelle (9)

La valve mitrale de l'homme comporte deux valvules, antérieure et postérieure, qui ferment l'orifice auriculo-ventriculaire lors de la systole et le laissent largement ouvert à la diastole. Une fonction ventriculaire normale suppose réunies les conditions suivantes (figure 1) :

- **l'ouverture des valves** doit se faire complètement et sans restriction, l'amplitude normale d'ouverture-fermeture des valves étant d'environ 60 à 70°.
- **les bords libres des valves** doivent rester au même niveau au-dessous du plan de l'anneau mitral durant la systole.
- **les valves** doivent venir en contact étroit durant la systole par leur surface de coaptation, dessinant une ligne de fermeture courbe parallèle à la ligne d'insertion de la valvule postérieure.

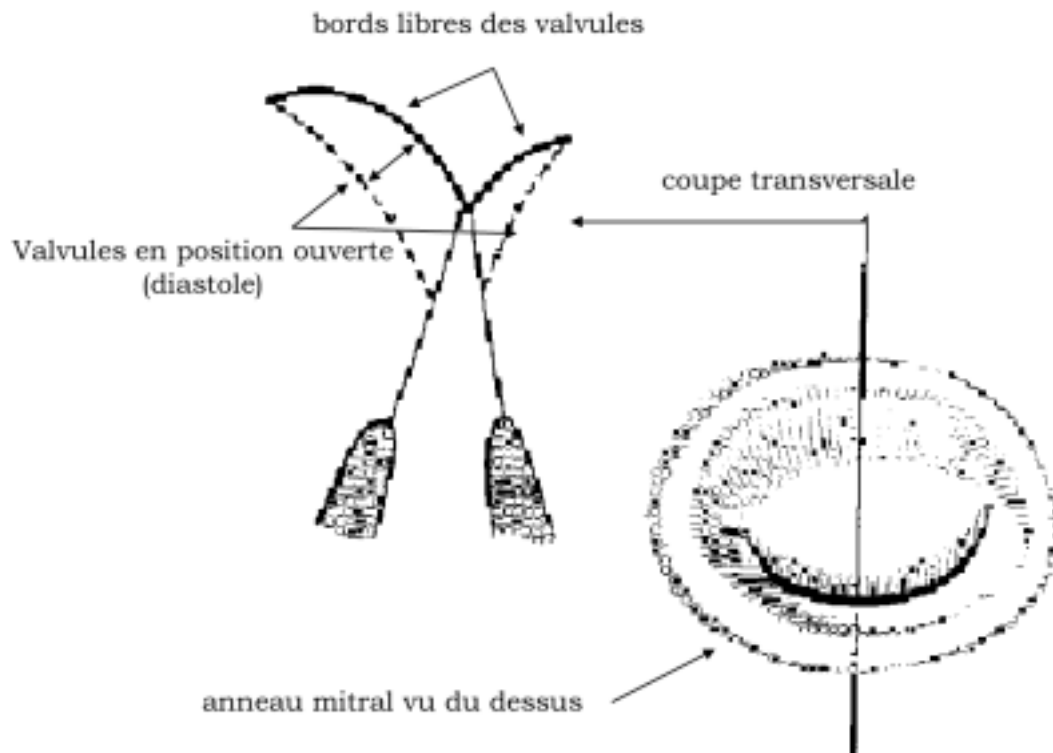
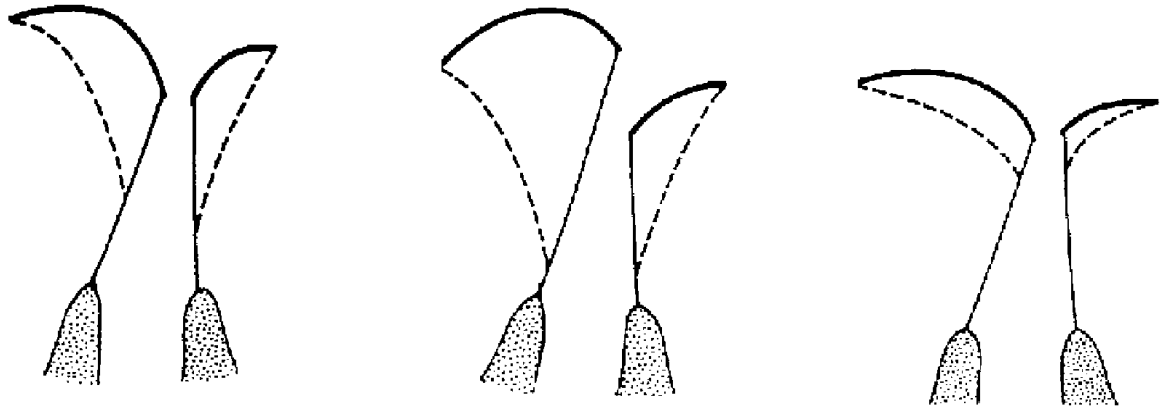


Figure 1 : fonctionnement valvulaire normal. D'après Carpentier et Starr (9).

Un dysfonctionnement valvulaire peut apparaître dans trois circonstances :

- **défait de coaptation des valvules** malgré des mouvements valvulaires d'amplitude normale (figure 2a).
- **amplitude des mouvements valvulaires exagérée**, le bord libre de l'une ou des deux valves déborde alors de l'orifice mitral durant la systole (figure 2b).
- **amplitude valvulaire réduite** avec défaut d'ouverture d'une ou des deux valvules durant la diastole (figure 2c).

Ces différents types de dysfonctionnement valvulaire ont pour conséquences hémodynamiques une **insuffisance mitrale** (fermeture incomplète de l'orifice valvulaire) ou **une sténose mitrale** (rétrécissement de l'orifice valvulaire).



a : défaut de coaptation des valvules

b : amplitude exagérée des mouvements valvulaires

c : amplitude valvulaire réduite

Figure 2 : Différents types de dysfonctionnement valvulaire. D'après Carpentier et Starr (9).

C- Bilan lésionnel (9)

L'inventaire des lésions responsables des anomalies physiopathologiques décrites précédemment révèle un très grand polymorphisme lésionnel. Les lésions uniques sont l'exception et les lésions multiples la règle.

Tous les éléments valvulaires et sous valvulaires peuvent être lésés : aussi parle-t-on de déformation, de calcification de l'anneau, de perforation ou de déchirure valvulaire, de rupture, d'élongation ou de fusion des cordages et piliers.

Cette étude révèle la complexité et la multitude des lésions rencontrées lors d'affection mitrale. Cela impose au chirurgien de disposer d'un ensemble de techniques suffisant pour pouvoir faire face à cette diversité lésionnelle.

II- Historique du traitement chirurgical de l'insuffisance et de la sténose mitrales

Actuellement deux types de traitements chirurgicaux sont proposés :

_ **la chirurgie de réparation** de la valve mitrale qui conserve les parties non lésées de l'appareil valvulaire et sous valvulaire.

_ **la chirurgie de remplacement** de la valve mitrale qui substitue une prothèse biologique ou mécanique aux valves antérieure et postérieure.

A- Réparation valvulaire

Il existe une variété importante de techniques de valvuloplastie qui correspondent à des nécessités anatomiques et fonctionnelles. Parmi ces techniques, nous citerons la *French Correction* (8), l'utilisation de divers anneaux prothétiques (36), le transfert sur la valve mitrale antérieure d'un segment de la valve mitrale postérieure (26), l'utilisation de cordages artificiels (14), l'augmentation de la surface valvulaire avec le péricarde tanné du patient (12), l'emploi de segments d'homogreffes de valve mitrale cryopréservées avec leur appareil sous-valvulaire (1,2) et dernièrement, le transfert, sur la valve mitrale, du feuillet postérieur de la valve tricuspide avec cordages et tête de pilier (25).

Ces **valvuloplasties** sont indiquées principalement (9) :

- dans le traitement chirurgical des **malformations mitrales congénitales** (dans 80% des cas).
- dans le traitement des lésions provoquées par un **rhumatisme articulaire aigu** (dans 50% des cas chez l'adulte et 90% des cas chez l'enfant).

Par contre, les lésions de calcification ainsi que les lésions induites par des endocardites bactériennes rendent difficile la conservation d'un matériel valvulaire suffisamment important pour permettre une valvuloplastie. Le remplacement valvulaire devient dans ce cas le traitement de choix.

B- Remplacement valvulaire

Il existe actuellement deux types de prothèses utilisées en matière de remplacement valvulaire :

- **les prothèses mécaniques**, fabriquées à l'aide d'alliages et de plastiques divers qui nécessitent un anticoagulant à vie (avec 2,6% de complications sévères par an) mais qui présentent peu de détérioration à long terme (8 à 18% de réintervention à 7 ans) (30). Ce sont les prothèses les plus utilisées actuellement en chirurgie de remplacement valvulaire mitral.
- **les prothèses biologiques** ou **bioprothèses**, préparées à partir de valvules animales ou de tissu d'origine animale ou humaine, pour lesquelles un anticoagulant n'est pas indispensable, mais qui se détériorent plus ou moins rapidement avec apparition de déchirures ou de calcifications. Pour Périer et al. (37) une altération de la bioprothèse nécessite une réintervention dans 20% des cas à 7 ans.

1- Prothèses mécaniques

a) Caractéristiques

Elles sont constituées d'un élément fixe permettant leur fixation sur l'anneau valvulaire, dont l'orifice constitue la surface utile que traverse le volume systolique à chaque battement. Un second élément, mobile dans le cadre fixe, assure l'ouverture, lors de la diastole, en n'offrant qu'une résistance réduite à l'écoulement, et permet l'occlusion, lors de la systole, sans possibilité de reflux du sang.

Les matériaux idéaux devraient présenter les qualités suivantes : être biologiquement inertes et posséder une interface de contact avec le sang prédisposant le moins possible aux phénomènes de coagulation. Aucun n'est entièrement satisfaisant. Classiquement ces prothèses mécaniques comportent **une bille ou un disque** :

- Les premières laissent une bille se déplacer dans une cage fixe (photo 1).

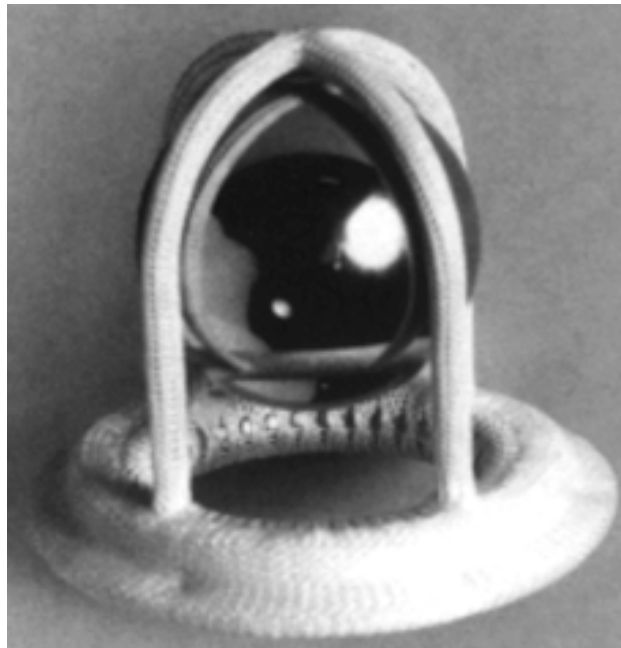


Photo 1 : prothèse mécanique à bille.

- Les secondes sont constituées d'un disque qui en pivotant autour d'un axe, régule soit un flot central (valve de Björk-Shiley) (photo 2), soit un flot latéral (valve de Beall et Kay-Shiley) (5) (photo 3).

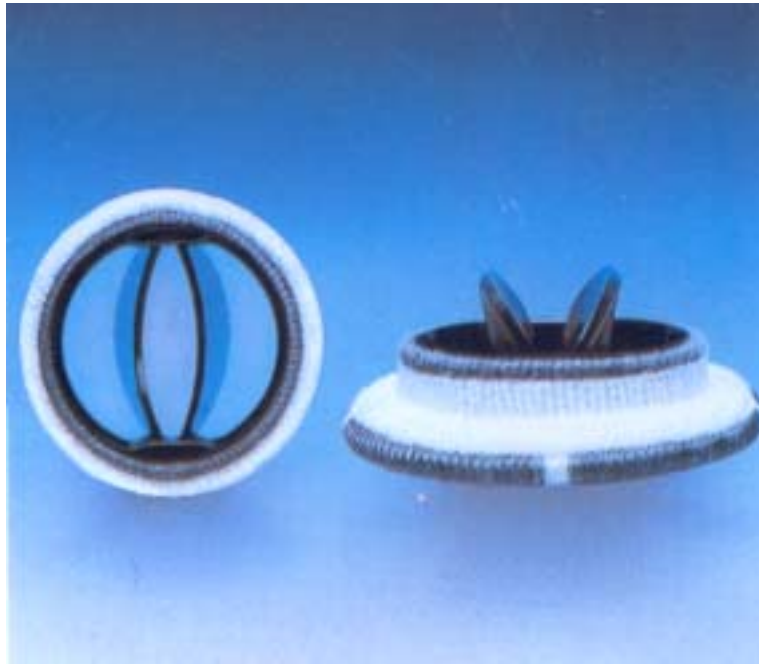


Photo 2 : prothèse mécanique à disques à flot central.



Photo 3 : prothèse mécanique à disque à flot latéral.

b) Complications

Inhérentes au matériel utilisé dans la fabrication des prothèses mécaniques, les complications se retrouvent avec une inégale fréquence (5,37) :

- Le **dysfonctionnement mécanique** est lié à l'altération de l'élément mobile, et à la thrombose de la prothèse.

- Les **complications thromboemboliques** sont les plus fréquentes. La prothèse introduit un matériel étranger au contact du sang, ce qui déclenche aussitôt une série de phénomènes biologiques concernant en particulier les facteurs de coagulation : agrégation plaquettaire, formation de fibrine et d'un thrombus rouge.

Toute impureté dans ou sur l'alliage peut être un facteur déclenchant. Cela aboutit soit à la formation d'embols dans la circulation (artères pulmonaires, coronaires et cérébrales...), soit à une prolifération locale entravant le libre mouvement de l'élément mobile (5). Un **traitement anticoagulant** est instauré **à vie** afin de diminuer les risques de thromboses.

- Les **endocardites bactériennes** surviennent fréquemment malgré une antibioprofylaxie à large spectre.

De plus, ces valves mécaniques sont parfois **bruyantes** et leur structure rigide interdit toute forme d'adaptabilité à la croissance éventuelle du muscle cardiaque au cours du temps.

2- Prothèses biologiques

a) Caractéristiques

Actuellement, il n'existe pas de valve spécifiquement mitrale et ce sont des valves de type aortique qui sont implantées en position mitrale. Mais rapidement il est apparu que la "durée de vie" des prothèses biologiques est plus courte en position mitrale qu'en position aortique. En effet, une valve mitrale subit des contraintes hémodynamiques de type systolique alors que la valve aortique ne subit que des pressions diastoliques. La recherche d'une nouvelle **valve spécifiquement "mitrale"** avec ouverture et résistance adaptées est donc particulièrement intéressante.

Différents groupes ont dirigé leurs recherches vers l'élaboration de nouvelles valves biologiques adaptées à l'implantation mitrale.

Certains se sont orientés vers **la greffe de système valvulaire mitrale** :

-**homogreffe mitrale** (1,43) : donneur et receveur sont de même espèce.

-**hétéogreffe mitrale** (44) : donneur et receveur sont d'espèces différentes.

D'autres ont opté pour l'utilisation de **prothèses biologiques** spécifiques **réalisées à l'aide de péricarde autologue ou hétérologue (bovin)** :

-restant proche de l'anatomie de la valve mitrale avec deux feuillets ou plus et des cordages implantés sur les piliers mitraux (4,15,18).

-s'éloignant de l'anatomie mitrale : la Valve de Gabbay qui ne présente qu'une seule valvule (7,19).

δ Homogreffe mitrale

Les allogreffes sont ici des **valves cardiaques d'origine humaine**. Elles sont prélevées soit sur des donneurs vivants, lors de transplantation cardiaque ou cardio-pulmonaire, soit sur des personnes décédées. Il est chaque fois primordial de minimiser le plus possible les risques de transmission infectieuse. Pour cela, il existe des critères généraux de prélèvement et des méthodes spécifiques de dissection des allogreffes (28). Une fois prélevée, ces allogreffes sont vérifiées mesurées calibrées et, depuis de nombreuses années, conditionnées immédiatement dans une poche de cryopréservation. Des poches de téflon-captan munies de pores perforables qui permettront la stérilisation et ensuite, l'introduction du milieu cryoprotecteur, sont utilisées (33). Les allogreffes sont placées dans ces poches, avec 100 ml de RPMI 1640 puis thermosoudées.

L'inconvénient de ces allogreffes réside dans la rareté de l'offre de valve de ce type et dans la difficulté particulière de leur implantation chirurgicale. Ces greffes sont, en pratique, réservées aux sujets jeunes.

β hétérogreffe mitrale

Le système valvulaire est prélevé chez l'animal (le porc en général), stérilisé et maintenu dans un milieu physiologique préservant les cellules vivantes. Les cellules gardent leur propre métabolisme et favorisent la régénération du tissu implanté.

χ bioprothèse réalisée avec du péricarde animal

Les valves mitrales sont fabriquées en préformant un tissu naturel : **le péricarde**. Ce dernier est traité chimiquement afin de réduire son antigénicité et d'accroître sa stabilité vis-à-vis du tissu hôte. L'ensemble est monté sur un support qui préserve la géométrie valvulaire et donc sa fonction. Jusqu'à présent, pour la confection de ces valves, le **péricarde bovin** était **plus utilisé** que le **péricarde de porc** (photo 4).



Photo 4

: bioprothèse péricardique bovine à trois feuillets

Le péricarde

Le **péricarde** est un tissu facilement malléable ; il permet la mise en forme de la bioprothèse en optimisant les performances hémodynamiques et en minimisant les gradients de pressions.

L'expérience chimique réalisée sur différents tissus biologiques a montré que le péricarde bovin fixé et stabilisé par le glutaraldéhyde présentait de bonnes qualités mécaniques et montrait une meilleure résistance à la calcification que le péricarde porcin.

Fixation par le glutaraldéhyde

Le **glutaraldéhyde** est reconnu comme un des meilleurs fixateurs pour préserver les tissus biologiques lors de la fabrication de bioprothèses.

Les différentes formes polymériques créent des liens de covalence intra et intermoléculaires entre les résidus aminés de lysine et d'hydroxylysine présents dans le collagène et l'élastine du tissu à préserver, et ceci sans modifier sa structure native. L'antigénicité de surface du tissu est également réduite grâce à ce procédé de stabilisation chimique.

Le carbone pyrolytique

Il est obtenu par un procédé de pyrolyse d'hydrocarbures à haute température (1000 à 1600°C selon le gaz employé) dans un milieu liquide. C'est actuellement le meilleur matériau artificiel reconnu pour son inertie chimique, son absence de réactions thrombogéniques et son absence d'altérations cellulaires et enzymatiques. Ces propriétés font qu'il est utilisé pour envelopper des matériaux qui devront posséder les mêmes qualités physico-chimiques.

Le fabricant a donc mis au point un procédé de dépôt d'un film de **carbone pyrolytique**. Il s'agit d'un procédé de vaporisation sous vide comportant un transfert de matière depuis le carbone vers son support. Dans ces conditions la température est aisément contrôlée et des supports thermosensibles peuvent être enveloppés.

Sur la bioprothèse, un film de carbone pyrolytique isole toutes les surfaces non biologiques en contact avec le flux sanguin.

Les bioprothèses péricardiques sont fournies par le laboratoire fabricant dans un conditionnement stérile, immergées dans un liquide fixateur. Elles doivent subir trois rinçages successifs dans une solution saline isotonique stérile avant d'être implantées.

δ bioprothèse réalisée avec du péricarde autologue : autobioprothèse

Le **péricarde** est **prélevé sur le patient** en début d'intervention chirurgicale puis traité par le glutaraldéhyde pendant quelques minutes. La confection de la bioprothèse est réalisée dans un même temps.

b) Avantages et inconvénients

Les bioprothèses permettent d'interrompre le traitement anticoagulant dès 6 à 8 semaines après l'intervention. En effet, **les risques thromboemboliques sont nettement diminués** : 6% par an pour les valves mécaniques, 3-4% pour les bioprothèses porcines. La nature de la bioprothèse influe sur l'intensité de l'altération du flux sanguin à travers son orifice. Pour les bioprothèses d'origine porcine, les valvules s'ouvriraient de façon incomplète et non simultanée, induisant un flux turbulent et un orifice semi-fermé (23).

Les **principales altérations** apparaissent à long terme chez l'adulte et précocement chez l'enfant. Ce sont des phénomènes de calcification, de dégénérescence du collagène et de fibrose qui provoquent une sténose de la valve (5).

Avec l'apparition récente de **nouvelles zoonoses** transmises notamment par les bovins, l'orientation que prenait la chirurgie de remplacement de valves cardiaques chez l'homme s'est modifiée.

Ainsi, **les bioprothèses réalisées à l'aide de péricarde bovin ont été retirées du marché** et ce sont désormais les bioprothèses réalisées à l'aide de péricarde porcine qui sont placées en majorité lors de chirurgie cardiaque chez l'adulte.

Les prothèses mécaniques, quant à elles, sont réservées à la chirurgie de remplacement de valves cardiaques chez l'enfant.

DEUXIEME PARTIE : LE MOUTON : MODELE ANIMAL DE CHIRURGIE CARDIAQUE

I- Particularités anatomiques (16), (22), (32)

En chirurgie expérimentale, l'anatomie des organes concernés doit être comparable à celle de l'homme. Le **thorax** du mouton est similaire à celui de l'homme, malgré sa compression dans un plan différent (**aplati latéralement et plus étroit intérieurement**) : cette compression et la saillie intrathoracique du diaphragme sous la poussée des viscères abdominaux imposent le choix d'une voie d'abord cardiaque latérale antérieure.

A- Topographie et rapports du cœur (13), (38) (fig. 3-4)

La **zone de projection** du cœur se situe entre le **second et le cinquième espace intercostal**. Son axe longitudinal le situe à environ 45° du plan vertical. Sa base est dorso-craniale, son apex est caudo-ventral et se situe légèrement à gauche du plan médian. La partie la plus crâniale du bord ventriculaire gauche se projette sur le second espace intercostal tandis que le bord ventriculaire droit fait face au cinquième espace intercostal. Le cœur gauche paraît moins recouvert par les poumons que dans les autres espèces : les poumons pèsent 250 à 300g chez le mouton.

Le **poumon droit**, plus volumineux comporte trois lobes. Il **recouvre complètement le cœur** sur sa partie droite. Le lobe antérieur est desservi par une bronche apicale naissant sur la trachée en avant de sa bifurcation.

Le **poumon gauche plus petit** comporte trois lobes non divisés. Une grande échancrure sur le bord inférieur des deux premiers lobes laisse le cœur à découvert dans sa partie inférieure. Nous rappellerons pour les **rapports** du cœur que la trachée bifurque dorsalement à l'atrium droit et que les bronches principales sont séparées de l'atrium gauche par les artères pulmonaires droite et gauche.

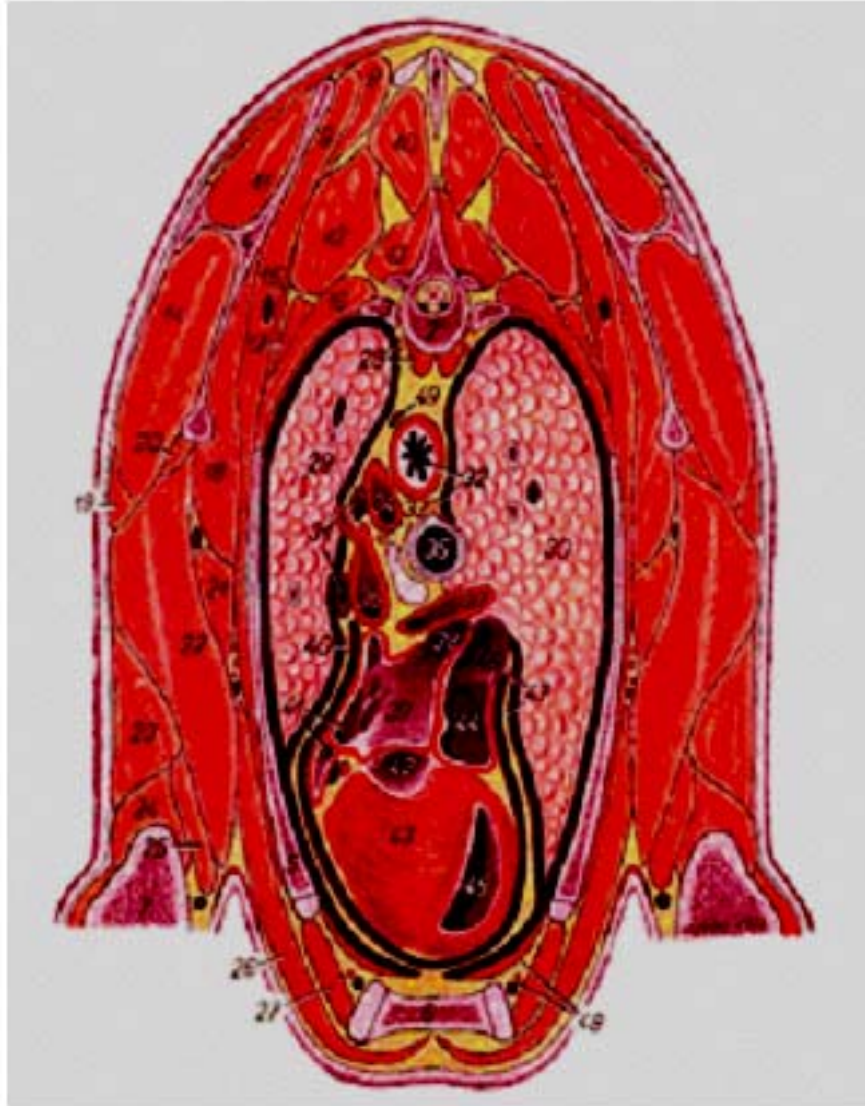


Figure 3 : topographie du cœur. Section transversale du thorax de mouton au niveau de la quatrième vertèbre thoracique. D'après Popesko P (38).

1 : apophyse épineuse de la troisième vertèbre thoracique ; 2 : corps de la quatrième vertèbre thoracique ; 3 : tête de la quatrième côte ; 4 : scapula ; 5 : quatrième côte ; 6 : sternum ; 7 : humérus ; 8 : m.rhombôïde ; 9 : m.grand dentelé ; 10 : m.épineux ; 11 : m.sus-épineux ; 12 : m.long dorsal ; 13 : m.multifide du dos ; 14 : m.sous-épineux ; 15 : m.petit dentelé ; 16 : m.intercostaux ; 17 : m.ilio-costal ; 18 : m.sous-scapulaire ; 19 : m.deltoïde ; 20 : m.petit rond ; 21 : m.grand rond ; 22 : long anconé ; 23 : anconé latéral ; 24 : petit anconé ; 25 : anconé interne ; 26 : m.pectoral ascendant ; 27 : m.intercartilagineux ; 28 : m.long du cou ; 29 : lobe apical du poumon gauche ; 30 : lobe apical du poumon droit ; 31 : v.azygos gauche ; 32 : oesophage, nerf vague droit ; 33 : nerf vague gauche, ganglion médiastinal moyen ; 34 : aorte postérieure ; 35 : trachée ; 36 : a.pulmonaire gauche ; 37 : a.pulmonaire droite ; 38 : v.pulmonaires ; 39 : oreillette gauche ; 40 : nerf phrénique gauche ; 41 : auricule gauche ; 42 : ventricule gauche ; 43 : paroi du ventricule gauche ; 44 : oreillette droite ; 45 : ventricule droit ; 46 : orifice de la v.cave postérieure ; 47 : nerf diaphragmatique droit, péricarde ; 48 : m.transverse de thorax, a. et v.thoracique interne ; 49 : canal thoracique.

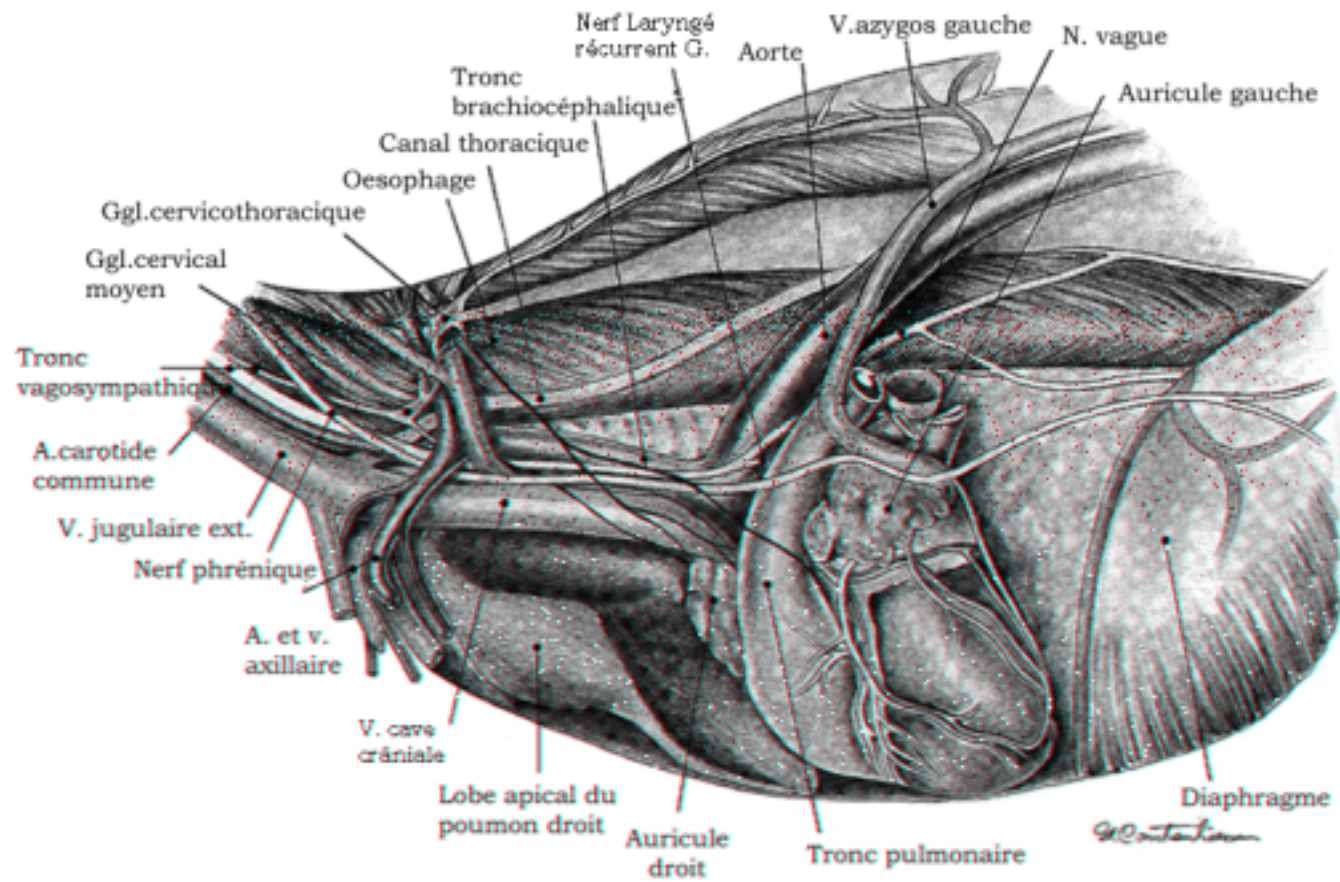


Figure 4 : topographie du cœur de mouton.
 D'après Constantinescu.G (13)

La base du cœur répond également aux nœuds lymphatiques médiastinaux crâniens et moyens, et le bord gauche du cœur peut être en contact avec le thymus si le mouton est jeune.

Le bord droit enfin, est en rapport avec le diaphragme à travers les séreuses péricardiques et pleurales.

B- Cœur

1- Caractères généraux

Le cœur du mouton adulte est de forme allongée et conique.

Son poids moyen est de 220 à 240 grammes et il représente entre 0,45 et 0,5% du poids du corps.

Ses mesures sont les suivantes :

- diamètre de la base : 15 cm.
- circonférence au niveau du sillon coronaire : 40 cm.
- distance entre l'origine du tronc pulmonaire et l'apex : 12 cm.
- distance entre le départ de la veine cave caudale et l'apex : 14 cm.

2- Péricarde

Le cœur est isolé dans un sac conique fibroséreuse : **le péricarde**.

Le **péricarde externe** est **fibreux**, mince et résistant ; il reste distant du sternum et s'y rattache par deux ligaments fibreux sterno-péricardiques. Ces derniers sont formés par la plèvre médiastinale qui recouvre complètement le péricarde.

Son rôle est d'assurer la fixation du cœur dans le thorax aux vaisseaux et au sternum (même si le cœur n'est pas adhérent au péricarde ventralement, la fixation sternale de celui-ci limite ses mouvements), et d'empêcher une dilatation excessive et brutale de l'organe en diastole.

Le **péricarde séreux** s'accroche fermement à la partie fibreuse et constitue aussi un espace clos. Il s'invagine sur le cœur et forme **l'épicarde** épousant parfaitement le muscle cardiaque. Ce péricarde séreux recouvre la plus grande partie du tronc pulmonaire et seulement une petite partie de l'aorte et des veines caves. Il n'y a donc pas d'épicarde sur une partie des oreillettes.

3- Conformation extérieure (16) (photos 4-5) (fig. 5-6)

Le cœur du mouton apparaît assez pointu, rouge foncé : à sa base, se trouve une formation globuleuse où arrivent de nombreux vaisseaux : c'est

la masse atriale. Ventralement à celle-ci, beaucoup plus volumineuse et musculeuse effilée en pointe se trouve la masse ventriculaire. Les **atrium** et les **ventricules** sont séparés par un sillon profond : le **sillon coronaire**.

a) La masse atriale

Elle a la forme générale d'un croissant posé sur la masse ventriculaire ; la grande courbure est à droite, et sa concavité ceinture incomplètement les deux gros vaisseaux artériels que sont l'aorte et le tronc pulmonaire.

On distingue l'**atrium droit** qui reçoit le sang de la grande circulation (veines caves et coronaires) et l'**atrium gauche** qui reçoit le sang des veines pulmonaires (au nombre de 6 ou 7 chez le mouton). Il n'y a pas de démarcation extérieure visible entre les deux, mais l'atrium droit est placé sur la **face atriale (droite)** et le bord crânial du cœur alors que l'atrium gauche se trouve un peu sur la face atriale, sur le bord caudal, et déborde sur la **face auriculaire (gauche)**.

Les extrémités du croissant des atriums constitue les **auricules**. Il y a un **auricule droit** qui contourne cranialement l'aorte et s'applique contre l'origine du tronc pulmonaire et un **auricule gauche** qui enserme la partie caudale de la base du tronc pulmonaire.

b) La masse ventriculaire

Elle comprend : le **ventricule droit** qui chasse le sang vers les poumons par le tronc pulmonaire, et le **ventricule gauche** qui propulse le sang dans l'aorte vers la grande circulation. Ce dernier, beaucoup plus puissant rapidement après la naissance que le ventricule droit, est placé caudalement et légèrement à gauche de celui-ci. La délimitation extérieure entre les deux ventricules se fait grâce à deux sillons, un sur chaque face, dans lesquels courent de gros vaisseaux coronaires.

c) Le sillon coronaire

Il sépare entièrement les atrium des ventricules et n'est absent qu'à l'émission du tronc pulmonaire, sur la face auriculaire (gauche) du cœur. Les vaisseaux coronaires suivent son trajet, souvent entourés d'une graisse abondante blanche et dure.

Le cœur étant aplati transversalement, on décrit classiquement deux **faces**, latérales, deux **bords**, ainsi qu'une **base** dorsale et un **apex** ventro-caudal.

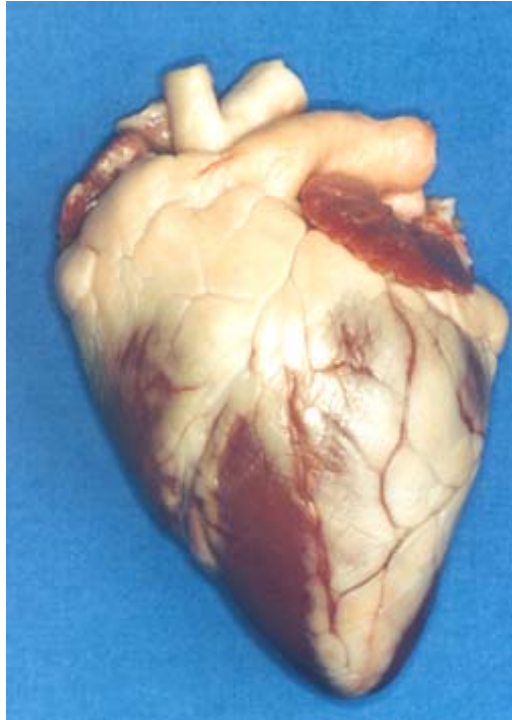


Photo 5 : cœur gauche de mouton

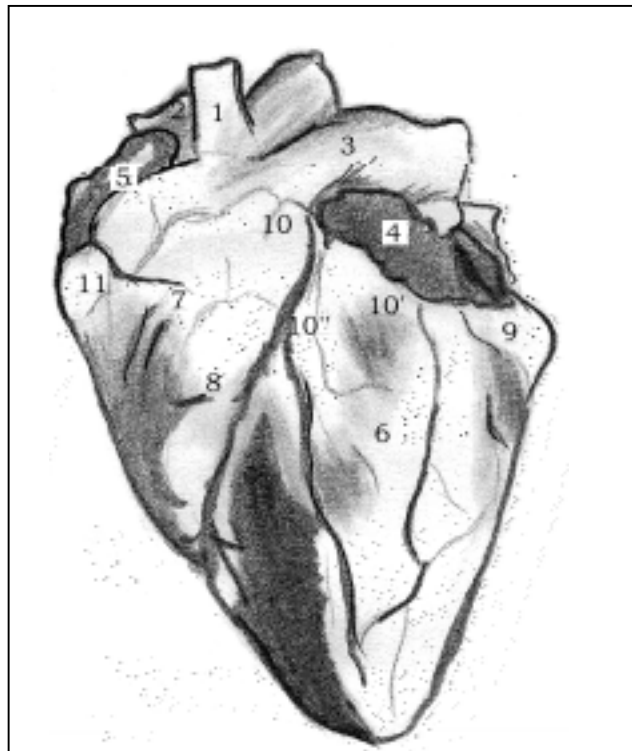


Figure 5 : face auriculaire du cœur de mouton

1 : aorte ascendante ; 2 : veine cave antérieure ; 3 : tronc pulmonaire ; 4 : oreillette gauche ; 5 : oreillette droite ; 6 : ventricule gauche ; 7 : ventricule droit ; 8 : sillon interventriculaire paraconal ; 9 : sillon coronaire ; 10 : artère coronaire gauche ; 10' : rameau circonflexe gauche ; 10'' : rameau interventriculaire paraconal ; 11 : artère coronaire droite.

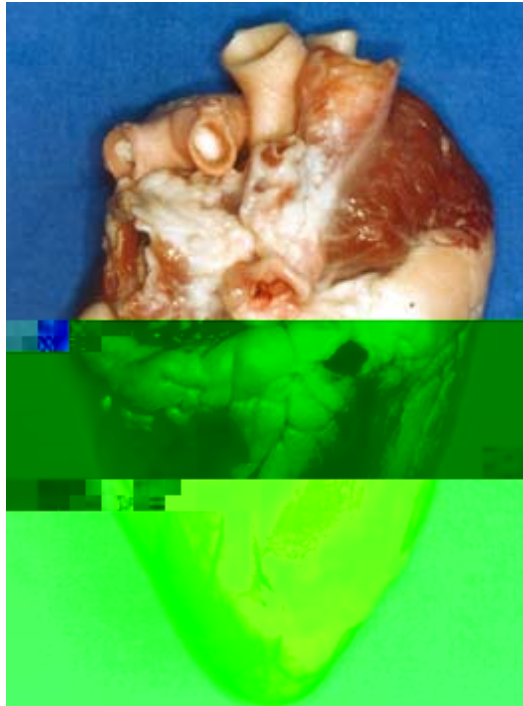


Photo 6 : cœur droit de mouton

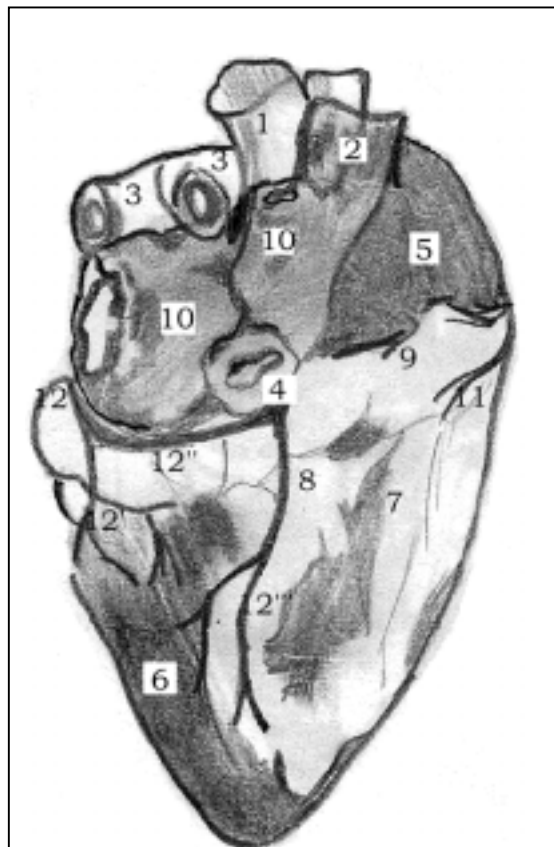


Figure 6 : face atriale du cœur de mouton

1 : aorte descendante ; 2 : veine cave antérieure ; 3 : artères pulmonaires ; 4 : veine cave postérieure ; 5 : oreillette droite ; 6 : ventricule gauche ; 7 : ventricule droit ; 8 : sillon interventriculaire para sinusal ; 9 : sillon coronaire ; 10 : veine pulmonaires ; 11 : artère coronaire droite ; 12 : rameau circonflexe gauche ; 12' : rameau ventriculaire caudal ; 12'' : grande veine du cœur ; 12''' : veine moyenne du cœur et rameau interventriculaire parasinusal.

d) La face auriculaire (face gauche) (photo 5) (fig. 5)

Elle porte son nom du fait de la présence des deux auricules. Celles-ci encadrent le tronc pulmonaire que l'on voit émerger assez cranialement et recouvrir l'auricule gauche. Un sillon descend du bord caudal de l'origine du tronc pulmonaire suivant une ligne quasi rectiligne et verticale : c'est le **sillon interventriculaire paraconal**. Comme son nom l'indique, il divise la masse ventriculaire en deux et donne la limite externe de chaque ventricule. Un gros vaisseau artériel suit son trajet ainsi qu'une veine. On peut noter que le sillon n'atteint pas l'apex du cœur mais le tiers ventral du bord crânial du cœur.

e) La face atriale (face droite) (photo 6) (fig. 6)

La masse ininterrompue des atriums sur cette face lui a donné son nom. Les veines caves sont nettement visibles sur cette face et se jettent dans

-un **rameau circonflexe gauche** qui suit le sillon coronaire en contournant le cœur caudalement. Ce rameau envoie des branches dorsales pour l'atrium gauche et ventrales pour le ventricule gauche. Il se prolonge sur la face atriale et donne le **rameau interventriculaire sous-sinusal** qui suit le sillon du même nom et s'y distribue en rameaux crâniens (pour le ventricule droit), caudaux (pour le ventricule gauche).

L'**artère coronaire droite** naît perpendiculairement à l'aorte, à la base de celle-ci. Elle longe latéralement le tronc pulmonaire en se dirigeant cranialement jusqu'au sillon coronaire. Elle s'incurve alors vers la droite pour suivre celui-ci sur la face atriale. Elle donne des branches dorsales pour l'atrium droit et des branches ventrales pour le ventricule droit avant de s'épuiser rapidement.

Les veines

On distingue trois types de veines cardiaques :

La **grande veine du cœur** naît à l'extrémité du sillon interventriculaire paraconal. Elle remonte celui-ci jusqu'à son origine, oblique caudalement pour suivre le sillon coronaire jusqu'à la face atriale où elle se jette dans la veine azygos.

La **veine moyenne du cœur** prend son origine au bas du sillon interventriculaire sous-sinusal. Elle le suit et se termine près de la grande veine du cœur.

Les **veines petites du cœur** sont les petites veines situées dans la paroi ventrale du ventricule droit. Elles sont en général 4 ou 5 et s'abouchent directement dans l'atrium droit.

4- Conformation intérieure

Le cœur est divisé par 2 cloisons perpendiculaires entre elles, en 4 cavités : **2 atrium** et **2 ventricules**.

Le cloisonnement longitudinal est complet, il forme le **septum cardiaque**. Le cloisonnement transversal est incomplet : le **septum atrio-ventriculaire** se trouvant percé par les orifices ou **ostium atrio-ventriculaires** droit et gauche.

Nous ne développerons dans ce paragraphe que l'anatomie des valves auriculo-ventriculaires.

a) L'ostium atrio-ventriculaire droit (photo 7) (fig. 7)

L'atrium droit situé sur la face atriale contourne cranialement l'origine de l'aorte. Il reçoit le sang veineux de la grande circulation par les veines caves et le chasse vers le ventricule droit à travers l'**ostium atrio-ventriculaire droit**.

La **valve atrio-ventriculaire droite**, dont est pourvu cet ostium, aussi nommée **tricuspide**, présente 3 valvules principales : la pariétale, la septale et l'angulaire.

b) L'ostium atrio-ventriculaire gauche (photo 8) (fig. 8)

L'atrium gauche placé caudalement à l'atrium droit occupe toute la partie du cœur caudale aux troncs artériels. Il reçoit le sang des veines pulmonaires, au nombre de 7 et le chasse vers le ventricule gauche par l'**ostium atrio-ventriculaire gauche** qui forme la quasi totalité du plancher atrial.

La **valve atrio-ventriculaire gauche** ou **valve mitrale**, ne possède que 2 cuspidés, une cuspide septale (crâniale) et une autre pariétale (caudale).

Les **valvules auriculo-ventriculaires** empêchent le retour veineux lors de la phase systolique. A la périphérie, elles s'attachent à un **anneau fibreux** séparant la musculature de l'oreillette de celle du ventricule. Les valvules sont constituées d'un tissu riche en fibres élastiques et recouvert sur ces deux surfaces par un mince revêtement d'endocarde. La surface ventriculaire est rattachée par des **cordages tendineux** au myocarde épais et résistant. Les pressions subies à gauche étant plus importantes, le système d'attache y est beaucoup plus riche en collagène et donc plus résistant.

Sur les parois du cœur, on remarque la présence d'une **forte colonne charnue du deuxième ordre** jetée d'une paroi à l'autre dans l'intérieur du ventricule droit et de nombreuses colonnes charnues du même ordre dans les deux ventricules. Les **piliers** sont au nombre de deux dans chaque ventricule, ceux du ventricule droit mieux détachés à leur sommet, ceux du ventricule gauche très puissants.

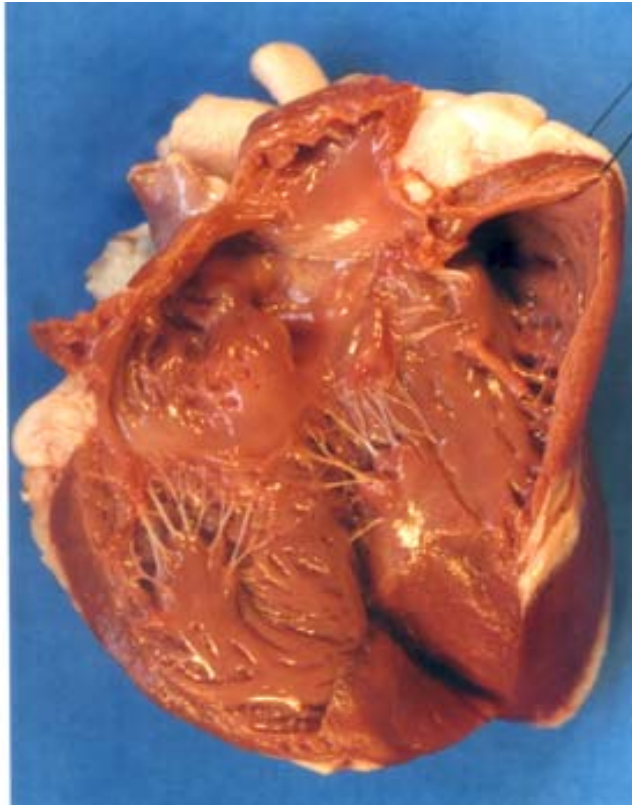


Photo 7 : conformation intérieure droite du cœur de mouton.

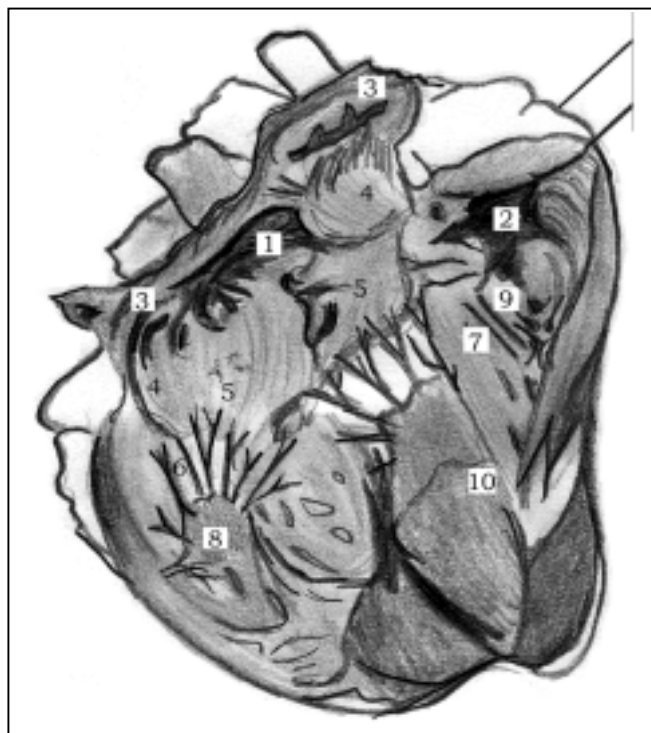


Figure 7 : conformation intérieure droite du cœur de mouton.

1 : cavité auriculaire ; 2 : infundum pulmonaire ; 3 : section para-auriculaire ; 4 : valve tricuspide : feston antérieur ; 5 : valve tricuspide : feston postérieur ; 6 : cordages valvulaires ; 7 : colonne charnue de 2^{ème}ordre ; 8 : pilier postérieur ; 9 : pilier antérieur ; 10 : sommet de la cavité ventriculaire droite.

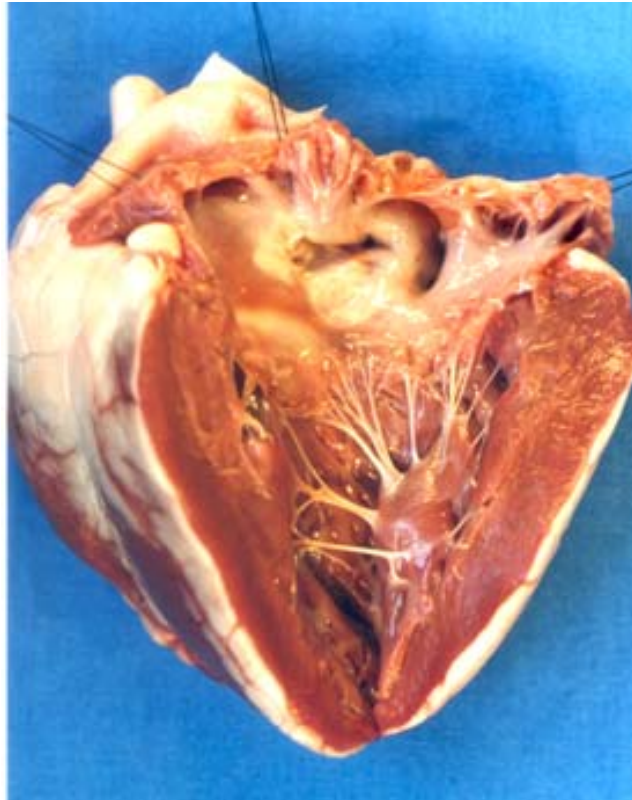


Photo 8 : conformation intérieure gauche du cœur de mouton

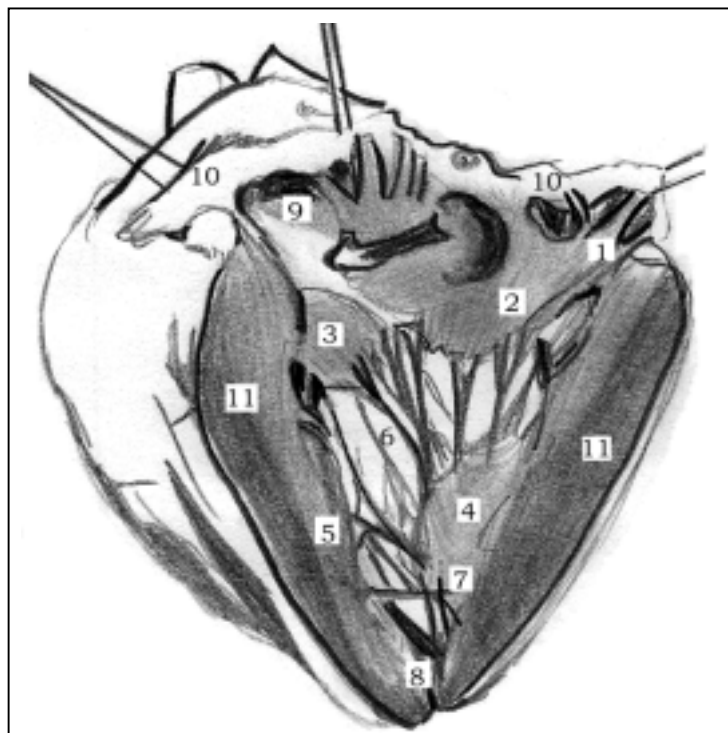


Figure 8 : conformation intérieure gauche du cœur de mouton.

1 : orifice des v. pulmonaires ; 2 : valve mitrale : feston postérieur ; 3 : valve mitrale : feston antérieur ; 4 : pilier latéral droit ; 5 : pilier latéral gauche ; 6 : cordages valvulaires ; 7 : colonnes charnues ; 8 : sommet cav. vent. g. ; 9 : cavité de l'auricule gauche ; 10 : section para-auriculaire ; 11 : section para-ventriculaire.

II- Particularités hématologiques

A- Hémogramme (tableau 1) (27)

Les **globules rouges** des moutons sont parmi les **plus petits** rencontrés chez les Mammifères, et par conséquent en très grand nombre.

Les valeurs des paramètres sanguins sont soumises à des variations notables selon les conditions de prélèvement. Cela s'explique en partie par le fonctionnement particulier de la **rate** du mouton. **Histologiquement** elle est d'un **type intermédiaire entre l'organe de défense riche en tissu lymphoïde et l'organe de stockage sanguin**, mais physiologiquement sa capacité de stockage dépasse largement sa fonction immunitaire. En effet, elle peut retenir jusqu'à un quart du volume des globules rouges, et les relarguer brutalement ; la masse sanguine circulante variant alors brusquement de 30 à 40%.

En pratique, l'induction anesthésique provoque une baisse notable de l'hématocrite à environ 25% induite par une splénorétention. La rate d'un mouton anesthésié peut atteindre 600 grammes, alors qu'exsangue elle ne pèse environ que 50 grammes. Lors de la mise en route de la C.E.C, l'hémodilution brutale aggrave cette baisse de l'hématocrite qui peut atteindre 15%. Elle n'a pas de conséquences graves, la concentration en hémoglobine se maintenant à un taux subnormal.

A l'inverse, tout facteur de stress provoque une splénocontraction adrénalo-dépendante suscitant un accroissement brutal des paramètres sanguins. Cela arrive lors de prélèvements ou d'examens effectués sur des moutons peu habitués à être manipulés.

B- Hémocompatibilité (27)

Les groupes sanguins déterminés par les anticorps naturels sont définis par le groupe R-O : groupe R lysé par les anticorps anti-R, groupe O lysé par les anticorps anti-O et groupe i compatible avec les deux autres. Les anticorps anti-R présentent des taux saisonniers variables, atteignant leur maximum en été et un minimum en hiver.

Il est peu probable qu'une première transfusion induise une réaction post-transfusionnelle sévère, sauf en été si l'on transfuse un receveur O avec le sang d'un donneur R.

TABLEAU 1 : composants cellulaires sanguins.
D'après Jain N.C. (27)

PARAMETRES	VALEURS MOYENNES	
	mouton	homme
Erythrocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	9 - 15,5	4,5 - 6,2
Hémoglobine (g/100ml)	9 - 15	13 - 18
Hématocrite (%)	27 - 45	40 - 54
Leucocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	4 - 12	
Thrombocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	2,5 - 7,5	1,5 - 4,5
Neutrophiles ($10^3/\text{mm}^3$)	0,7 - 6,0	1,7 - 7,0
(%)	10 - 50	40 - 70
Eosinophiles ($10^3/\text{mm}^3$)	0,0 - 1,0	0,01 - 0,05
(%)	0 - 12	1 - 5
Basophiles ($10^3/\text{mm}^3$)	0,0 - 0,3	0,01 - 0,05
(%)	0 - 3	0,5
Lymphocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	2 - 9	1,5 - 4
(%)	40 - 75	20 - 40
Monocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	0,00 - 0,75	0,1 - 1,0
(%)	0 - 6	3 - 10
Volume globulaire moyen (μ^3)	30 - 45	30 - 45

Il est préférable en pratique de sélectionner des donneurs compatibles ou mieux encore de ne pratiquer que l'autotransfusion en prélevant une poche de sang en fin de circulation extra-corporelle.

C- Facteurs de coagulation (tableau 2) (21)

Les similitudes entre les paramètres de coagulation du mouton et ceux de l'homme sont nombreuses. Néanmoins, quelques différences méritent d'être analysées (21).

Les facteurs II, V, VII et X, VIII, X, XI présentent des variations minimales n'ayant pas de répercussion physiologique.

Les **plaquettes** et leur capacité d'adhésivité sont significativement **plus élevées** chez le mouton, et représentent un système hémostatique plus actif.

La différence essentielle est illustrée par un taux de plasminogène particulièrement bas chez le mouton. Le plasma de ce dernier doit contenir dix fois plus de streptokinase pour activer convenablement le plasminogène. D'autre part, le taux d'antiplasmine qui peut affecter le taux de plasminogène est légèrement supérieur. Ces résultats indiquent une **faible activité de fibrinolyse** chez le mouton (6).

L'héparine est active sur le plasma de mouton. Après injection d'1 mg/kg d'héparine, le retour à la normale du temps de coagulation est de 4,5 à 5 heures ; en doublant la dose d'héparine, le retour à la normale se fera entre 5,5 et 6 heures. Donc le métabolisme de l'héparine est rapide et proportionnel aux doses injectées (comme chez l'homme). Notons qu'une dose importante (10 mg/kg) d'héparine n'induit pas d'hémorragie chez le mouton qui retrouve d'ailleurs un temps de coagulation normal seulement 24 heures après.

Le mouton paraît donc présenter de bonnes qualités pour les expérimentations de type vasculaire.

TABLEAU 2 : paramètres de coagulation. D'après Gajewsky et Povar (21).

PARAMETRES	MOUTON		HOMME
	moyenne	déviatiion	
Temps de coagulation (verre) (min)	9,7	3,0	5 - 12
Temps de coagulation (plastique) (min)	31,4	17	20 - 50
Temps de prothrombine (sec)	14,7	1,2	13 - 15
Facteur II (% de la moyenne de l'homme)	21,4	10,6	60 - 140
Facteur V (% de la moyenne de l'homme)	416,8	227,4	60 - 140
Facteurs VII et X (% de la moyenne de l'homme)	50,6	33,5	60 - 140
Facteur VIII (% de la moyenne de l'homme)	809,0	408,2	50 - 200
Facteur X (% de la moyenne de l'homme)	210,7	90,5	60 - 140
Facteur XI (% de la moyenne de l'homme)	36,5	26,4	60 - 140
Taux de fibrinogène (mg/ml)	291,7	80,8	200 - 400
Taux de plasminogène (unités/ml)	85,6	11,9	2000 - 4000
Taux d'antiplasmine (unités/ml)	158,3	20,8	80 - 150
Adhésivité des plaquettes (%)	79,9	13,6	18 - 60

III- Particularités physiologiques cardio-vasculaires (tableau 3) (24)

Les paramètres cités dans le tableau sont très variables, notamment en fonction des repas et lors d'importantes excitations. Un jeun de 3 à 5 jours diminue par exemple la fréquence cardiaque jusqu'à 30 battements par minute.

TABLEAU 3 : paramètres cardio-vasculaires.
D'après Hecker (24).

Rythme cardiaque (bats/min)	80 - 100
Rythme cardiaque maximal (bats/min)	260 - 280
Débit cardiaque (l/min)	3 - 5
Pression sanguine systolique (mm Hg)	115
Pression sanguine diastolique (mm Hg)	80 - 110
PO ₂ artérielle (mm Hg)	86 - 107
PCO ₂ artérielle (mm Hg)	32 - 40
PCO ₂ veineuse (mm Hg)	41 - 62
pH artériel	7,40 - 7,49
ECG : durée onde P (sec)	0,054
ECG : durée intervalle P - R (sec)	0,110
ECG : durée intervalle S - T (sec)	0,192
ECG : durée intervalle Q - T (sec)	0,315
ECG : durée complexe QRS (sec)	0,044

IV- Particularités comportementales et entretien au laboratoire

A-Comportement

A leur arrivée, les moutons ont des attitudes "sauvages" : ils s'accrochent au fond de la cage, grattent ou tapent du pied face à un étranger. Il leur arrive de s'affoler et de tourner au galop en essayant de sauter contre les murs et de s'immobiliser brusquement, la tête enfouie dans la paille. Ce comportement de peur et de défense vaine est accentué lorsque les moutons ont eu peu de contact avec l'homme auparavant et lorsque le personnel d'entretien change souvent. C'est pourquoi celui-ci est limité à 2-3 personnes qui prodiguent les soins et effectuent les prélèvements aussi ponctuellement que possible.

Les moutons détestent la solitude, aussi faut-il les placer au moins par paire dans les boxes de l'animalerie. Certains laboratoires utilisent des miroirs pour pallier la solitude des moutons isolés (24).

Lorsqu'ils sont accoutumés, les moutons présentent une répartition régulière de leurs activités en accord avec le rythme nyctéméral artificiel. D'après Ruckebusch (40), les moutons restent éveillés 16 heures par 24 heures (plus le jour que la nuit), somnolent environ 4 heures et dorment réellement les 4 heures restantes. Ils sont debout 70% du temps. La rumination a lieu pendant les périodes de veille et de somnolence (8 à 10 heures par 24 heures réparties en 8 à 15 périodes).

B- Environnement et logement (25)

Dès leur arrivée, les moutons sont **placés par paire** dans des **boxes** d'environ **2m x 2 x 2m**. Le sol est lisse et légèrement incliné vers un caillebotis d'écoulement central. L'avantage de cette installation est un drainage facile lors du nettoyage des boxes. En revanche les moutons ont tendance à glisser sur un revêtement aussi lisse et plan. Pour remédier à cela, il est conseillé d'apporter une litière paillée épaisse et renouvelée régulièrement mais surtout d'utiliser un tapis antidérapant, notamment en postopératoire lorsque les animaux sont instables et présentent un relever laborieux.

La **température** est maintenue constante à environ **17-18°C**, ambiance favorable aux animaux tondus, mais trop élevée pour ceux dont la laine est épaisse (5-10°C maximum). L'idéal est de tondre les moutons dès leur arrivée ou mieux encore de les faire tondre par le fournisseur.

L'atmosphère est renouvelée par une ventilation dynamique permanente évacuant les gaz toxiques et nauséabonds.

Enfin un rythme nyctéméral artificiel et constant leur est imposé par un éclairage programmé automatiquement et indépendant des saisons.

C- Rationnement (24)

Un aliment broyé-aggloméré sous forme de granulés constitue le régime de base équilibré.

Malgré les inconvénients de stockage des aliments grossiers, les moutons reçoivent paille et luzerne à volonté (important pour la motricité gastrique).

On considère que les **besoins d'entretien** sont satisfaits avec **0,59 UF** (unités fourragères) **pour 50kg de poids vif**. Les **besoins en MAD** (matières azotées digestibles) sont quant à eux de **1,2 g/kg de poids vif**. Il faut apporter environ 5 à 7 g de calcium et 4 à 5 g de phosphore par jour et par animal. Le chlorure de sodium est donné à volonté sous forme de pierre à lécher.

Enfin l'eau de boisson est offerte à volonté dans un récipient légèrement surélevé pour éviter tout risque de souillure par les aliments ou les excréments. Cette eau sera renouvelée quotidiennement.

TROISIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

I- Matériel

A-les animaux

Les lots de moutons sont homogènes afin de standardiser la technique opératoire et les observations auprès d'un modèle animal défini.

1- Nombre

L'étude a porté sur **9 implantations** en position mitrale.

2- Age

Les moutons sont de **jeunes adultes de 1 à 2 ans**.

3- Race et format

Les moutons ne sont pas de race pure mais issus de croisements bien stabilisés Suffolk-Hampshire. **Leur poids moyen est de 35 kg**. Ce sont des races précoces, de bonne conformation, bien rustiques et s'adaptant à tous types d'élevage (plein air ou bergerie).

4- Etat général et sanitaire

La rigueur expérimentale impose d'étudier un groupe d'individus dont aucune anomalie (cardiopathie, affection pulmonaire) ne retentit sur l'état de santé. Les moutons proviennent tous du même élevage dont les conditions de vie et d'hygiène sont vérifiées régulièrement.

Les **moutons** sont **identifiés** à leur entrée dans l'animalerie, par une boucle numérotée à l'oreille.

Leur introduction dans l'animalerie exige qu'ils soient déclarés **indemnes de brucellose**. Le dépistage se fait sur sérum.

A leur arrivée, l'inspection clinique insiste particulièrement sur :

- l'allure générale et la conformation.
- le comportement (en particulier alimentaire).
- l'état de la peau et des phanères, la présence éventuelle d'ectoparasites. Il est préférable que les moutons soient tondus auparavant.
- un examen clinique respiratoire et cardiaque. Les moutons doivent être exempts de parasitisme pulmonaire.
- l'absence totale d'une éventuelle infection (hyperthermie, abcès, jetage, larmolement, boiterie...).

Toute anomalie proscrit l'intervention.

Vingt-quatre heures après leur arrivée, les moutons doivent s'alimenter, s'abreuver et déféquer normalement. Ces signes simples sont les plus probants de leur bon état de santé et de leur adaptation à l'animalerie.

5- Conditionnement pré-opératoire

Le mouton est isolé et mis à la diète solide (pas de granulé) et liquide respectivement 48 heures et 24 heures avant l'intervention.

B- L'instrumentation chirurgicale

Elle se compose d'un nécessaire à thoracotomie et d'une instrumentation plus fine pour les temps cardiaque et vasculaire :

- Bistouris : lame 15 et lame 11
- Bistouri électrique
- Ciseaux de Metzenbaum et de Mayo
- Pincés à disséquer de type Bakey
- Pincés à dents de souris
- Pincés de Bengolea
- Pincés hémostatiques de Kelly
- Dissecteur mousse
- Ecarteurs thoraciques autostatiques de Finochetto
- Ecarteurs de farabeuf
- Pince porte aiguille
- Pince porte aiguille vasculaire
- Cupules : bains de conservation du péricarde autologue et de la valve
- Drain thoracique siliconé (VYGON)

C- La prothèse implantée

Notre prototype se compose :

- d'un **élément fixe en titane ou arcade** en arc de cercle, recouvert de péricarde bovin, destiné à être suturé à l'anneau mitral natif.
- d'un **élément mobile** : le **feuillet péricardique autologue** tendu entre l'anneau mitral et un arceau.
- de **cordages en Polytétrafluoroéthylène (PTFE)** qui assurent la solidarisation de l'ensemble.

Ce modèle valvulaire a fait l'objet d'un brevet d'invention dont la description abrégée est la suivante (fig. 9-10) :

"Valve cardiaque implantable de type mitrale comprenant un élément de jonction atrioventriculaire (1) définissant un passage (2) pour le flux sanguin (F) susceptible d'être obturé par au moins une membrane mobile (3) rattaché à un réseau de fils de retenue (4), caractérisée en ce que le dit élément de jonction comprend une boucle (1) sur laquelle le bord périphérique de la dite membrane (3) vient en contact d'appui lors de la fermeture et un arceau d'ancrage (5) pour le réseau de fils (4) disposé du côté antérieur de la boucle en référence à la position anatomique du cœur dans un plan décalé angulairement d'un angle α à partir du plan de la dite boucle et dont les extrémités sont solidaires de la dite boucle (1)."

D- La circulation extra-corporelle

1- Définition

Dans notre expérimentation, La **circulation extra-corporelle (C.E.C)** est la technique de suppléance cardio-pulmonaire exigée pour la chirurgie cardiaque à cœur ouvert. Celle-ci nécessite en effet l'assèchement des cavités cardiaques et parfois l'arrêt du cœur afin de corriger les lésions sous contrôle de la vue. Elle est réalisée par une machine cœur poumon artificielle (MCPA) qui assure pendant le temps cardiaque de l'intervention la perfusion suppléant à l'incapacité fonctionnelle cardio-respiratoire.

2- Description du montage

L'appareillage (STOCKERT INSTRUMENTE) comporte une console mobile munie :

- d'un oxygénateur à membranes relié à un manomètre.

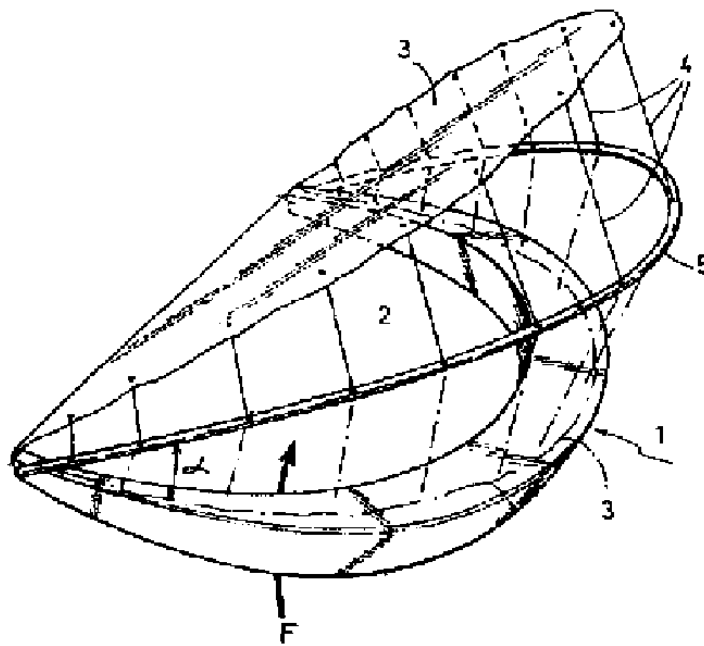


Figure 9 : représentation tridimensionnelle du prototype valvulaire du docteur J.P COUETIL.

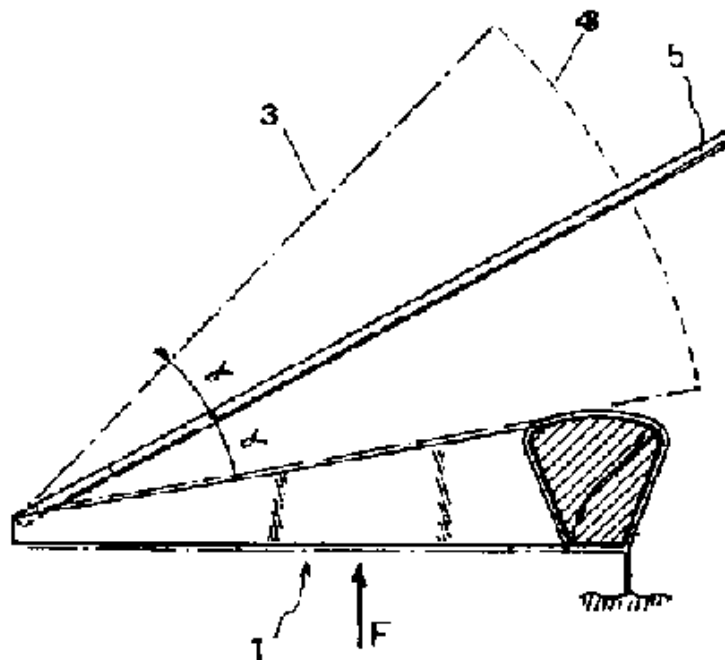


Figure 10 : même prototype vu de profil

Pour les légendes , cf. texte de la page précédente

-d'une pompe artérielle principale.

- d'une pompe de récupération du sang intrathoracique et intra cardiaque.
- d'une pompe à cardioplégie.
- d'un réservoir et d'un circuit d'échanges thermiques intégrés dans l'oxygénateur.

Deux lignes relient l'opéré à la machine, l'une de drainage du sang veineux, l'autre de réinjection du sang oxygéné.

Le matériel ayant un contact direct avec le sang est proposé à usage unique (oxygénateur), parfois le petit matériel (canules) est réutilisé une fois restérilisé.

3- Principes de fonctionnement

a) Principe général (fig. 12)

Le **sang veineux est drainé par simple gravité**. Il arrive à l'entrée de l'oxygénateur à membranes pour y subir les transferts gazeux en oxygène et dioxyde de carbone.

Le **sang artérialisé** est démoussé, puis filtré ; il se collecte sous forme d'une réserve au point le plus déclive de l'appareil, d'où son **débit est régulé par la pompe artérielle**. D'un point de vue quantitatif, le «débit de référence» admis est de 2 l/m² de surface corporelle et par minute pour un adulte (même valeur pour un mouton) en normothermie.

A l'équilibre, le niveau du sang dans le réservoir reste constant, et les débits d'entrée veineuse et de sortie artérielle sont équivalents. En cas de chute de ce niveau, il faut aussitôt vérifier l'intégrité du circuit et de celle de la tubulure (ni soudure, ni désamorçage).

Les inconvénients majeurs de ce contact direct air-sang sont la formation de micro-embols gazeux et les dommages causés aux éléments figurés du sang.

La **pompe artérielle** est un élément essentiel et son arrêt équivaut à un arrêt cardiaque. Nous avons utilisé une **pompe volumétrique à galets d'ochésivité réglable** : pour un corps de pompe de diamètre connu la vitesse de rotation règle le débit qui assimilé à un débit continu, doit être aussi précis que possible. L'usure et l'écrasement du tuyau sont responsables d'embols de particules et d'une hémolyse proportionnelle au nombre de passages.

Certaines précautions sont essentielles lors de l'introduction des canules artérielles : adopter le calibre maximal à la taille de l'artère et au début de

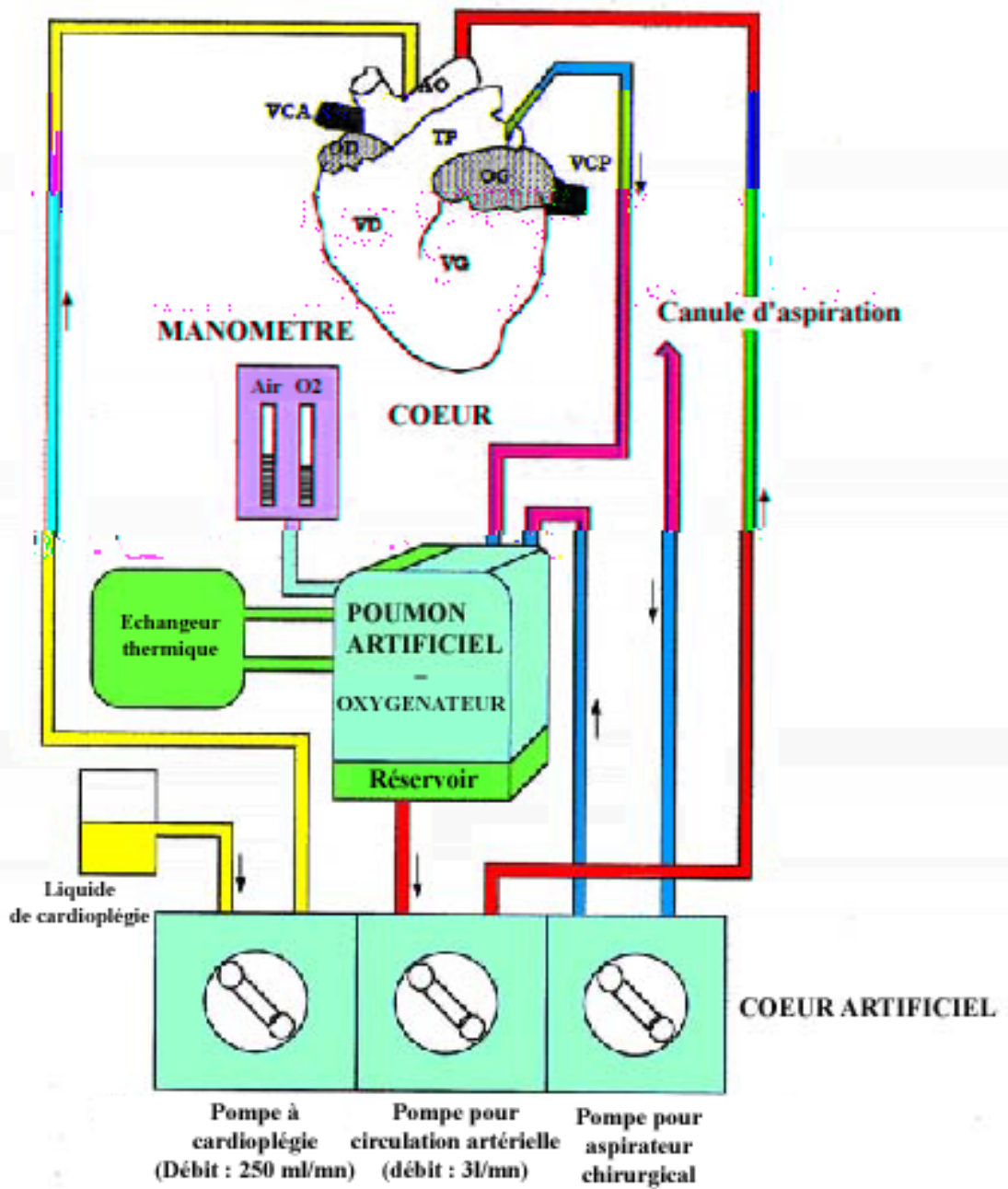


Figure 12 : principe général de fonctionnement de la circulation extra-corporelle.

la perfusion, garder leur origine à distance des parois de gros troncs artériels afin d'éviter toute perfusion sélective. Enfin, leur raccordement avec la ligne artérielle nécessite des soins de purge minutieux.

Les quantités de sang perdues en per-opératoire sont trop importantes pour ne pas être récupérées vers le circuit principal : un **circuit de récupération du sang intra-thoracique** et **cardiaque** est donc mis en place et activé par une pompe.

Un ensemble de surveillance en continu (pression artérielle, débit, température, pH, pCO₂ et pO₂) est indispensable au bon fonctionnement de la C.E.C.

b) Hémodilution

La **purge** des tubulures de la C.E.C est assurée par le « priming volume » ou **volume d'amorçage**. Ce dernier représente le volume minimal qui permet d'amorcer l'ensemble coeur-poumon (1,5 à 2,5 l chez l'homme adulte et 1 l chez le mouton).

L'hémodilution est la technique qui a été décrite pour diminuer les apports sanguins lors du remplissage des circuits de C.E.C.

Chez l'homme, deux types de solutés sont employés pour assurer cette hémodilution ; ces solutés sont stériles, apyrogènes et dépourvus d'effets toxiques et allergiques :

-**les solutés cristalloïdes** (sérum glucosé, Ringer lactate) qui diffusent rapidement vers les secteurs interstitiels. Ils rendent difficile le maintien d'un volume circulant stable.

-**les solutés colloïdaux** (albumines et macromolécules, dextran ou gel) dont la demi-vie atteint 5 à 8 heures et dont la pression osmotique égale au moins celle du plasma. A leur charge, les dextrans nécessitent une fonction rénale normale, et les gélatines engendrent parfois des réactions anaphylactiques.

Chez l'homme l'hématocrite descend à 25-30% en début de C.E.C avec l'apport de 20 ml/kg de soluté diluant pour un volume total de 1500 à 2500 ml (39).

Chez le mouton, nous avons choisi **l'hémodilution totale** bien que l'autotransfusion soit courante. Le soluté utilisé est constitué de macromolécules (plasmion) et de bicarbonates (300 ml à 14‰).

Les **avantages** de ce choix sont la **réduction de la viscosité** et **l'amélioration de la microcirculation** assurant une meilleure perfusion. L'hémolyse, reflet du traumatisme globulaire est moins importante ainsi que les complications post-transfusionnelles (hémoincompatibilité, complications septiques). Le pouvoir oxyphorique proportionnel au taux

d'hémoglobine est maintenu grâce à l'augmentation du débit artériel. Il reste correct jusqu'à un hémocrite de 20-25% (20). Nous verrons que l'hémocrite du mouton peut descendre à 15% en début de C.E.C en maintenant des taux d'hémoglobine sub-normaux.

L'**inconvenient essentiel** est la **diminution** de tous les éléments sanguins et de la **pression oncotique** qui peut entraîner une redistribution des fluides dans les compartiments interstitiels (risques d'œdèmes).

c) Cardioplégie

Pour faciliter le geste chirurgical mais surtout pour permettre une **protection myocardique**, le **cœur** est **arrêté** juste après la mise en place de la C.E.C par l'injection intra cardiaque de **liquide cardioplégique** cristalloïde à 8°C. Tous les métabolismes cellulaires sont ainsi diminués, ce qui induit la réduction des débits de perfusion permettant ainsi un temps ischémique plus élevé.

Le liquide de cardioplégie utilisé ou **liquide de Fabiani** (photo 9) (tableaux 4 et 5) est injecté par une canule dans les artères coronaires après clampage de l'aorte en amont. Le débit de perfusion, régulé par la **pompe à cardioplégie** est de **250 ml/min**.

4- Aspect physiologique : effet interface sang- matériel

L'exposition du sang aux différents matériaux de la MCPA ainsi qu'aux débris drainés par le sang thoracique rompt brutalement l'équilibre physiologique fibrinogène-fibrine. Ce problème est grossièrement résolu en bloquant la transformation du fibrinogène en fibrine par un anticoagulant : **l'héparine**. Celle-ci est un mucopolysaccharide de poids moléculaire élevé 12000 très chargé négativement. Elle intervient en augmentant la vitesse de neutralisation de la thrombine par l'antithrombine son inhibiteur spécifique. Nous l'utiliserons lors de notre expérimentation à la dose de **2 mg/kg par voie intraveineuse**.

5 - Suivi de la température corporelle des moutons

Les températures rectales, du sang d'entrée et de sortie de l'appareil de C.E.C sont enregistrées. L'intervention se déroule en normothermie (36-37°C). Le **sang artériel** est constamment **réchauffé grâce à l'échangeur thermique de l'appareil de C.E.C.**, l'animal anesthésié ayant une tendance naturelle à se refroidir.

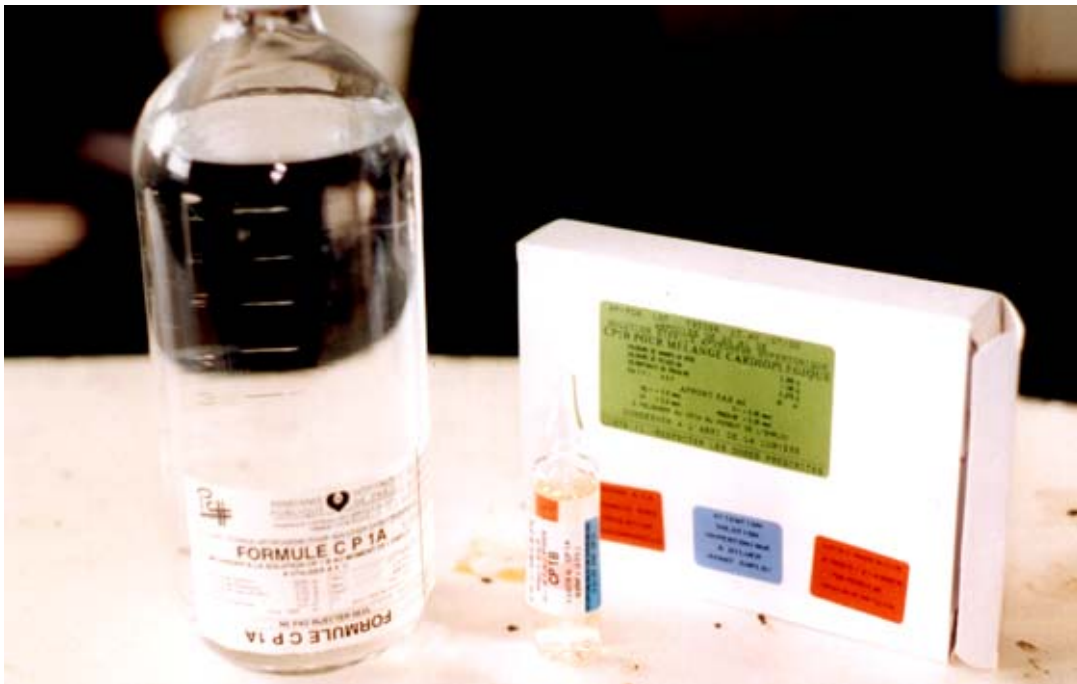


Photo 9 : "liquide de Fabiani" = mélange des composants CP1A et CP1B

TABLEAU 4 : formule CP1A (4°C).

NaCl	8,59g	Na ⁺	147mmol
Kcl	0,30g	K ⁺	4,00mmol
CaCl 2H ₂ o	0,29g	Ca ²⁺	2,00mmol
THAM	0,34g	Cl ⁻	156mmol
Hcl	0,01g		
Eau ppi qsp)	1000ml		

TABLEAU 5 : formule CP1B.

MgCl 6H ₂ O	3,250g
KCl	1,190g
Chlorydrate de procaïne	0,273g
Eau ppi qsp	20ml
Apport par ml	
Mg ²⁺	0,8mmol
Cl ⁻	2,45mmol
Procaïne	0,05mmol
K ⁺	0,8mmol

II- Méthode

Entre Décembre 1994 et Mars 1995, la bioprothèse expérimentale du docteur J.P Couétil, constituée d'un seul feuillet valvulaire péricardique autologue et d'un seul orifice, a été implantée en position mitrale sur 9 moutons âgés de 1 à 2 ans.

A- Préparation

1- L'équipe chirurgicale

Elle se compose d'un chirurgien et de son aide opératoire, d'un anesthésiste réanimateur, et d'un pompiste pour la C.E.C. Le chirurgien et son aide se préparent en respectant des règles d'asepsie rigoureuses.

2- Le mouton

a) Précautions préopératoires

Le mouton est isolé et mis à la diète solide (pas de granulés) et liquide respectivement 48 heures et 24 heures avant l'intervention.

b) Anesthésie du mouton

L'anesthésie générale des moutons lors de chirurgie cardiaque à cœur ouvert est intimement associée à la circulation extra-corporelle ; elle devra offrir une stabilité neurologique et hémodynamique pendant environ 3 à 4 heures.

Le mouton présente un état d'akinésie réflexe lorsqu'il est en position assise. Ceci est mis à profit pour sa contention lors de prélèvements sanguins et d'injections intraveineuses, et permet d'éviter l'utilisation d'un tranquillisant.

Les animaux sont toujours intubés avec une **sonde endotrachéale** souple à ballonnet gonflable de **8 mm**.

L'assistance respiratoire est assurée par un respirateur volumétrique de type SERVO VENTILATOR 900C SIEMENS. Le volume insufflé reste constant quelle que soit la résistance du circuit et des poumons.

Ce circuit fonctionne en position ouverte. Il est utilisé durant toute la phase d'anesthésie profonde avant et après la période de circulation extra-corporelle.

α Induction

Une heure avant l'intervention chirurgicale le mouton a été prémédiqué par une injection **intramusculaire** d'**acépromazine** (VETTRANQUIL ND) à la dose de **0,1 mg/kg**.

Un cathéter veineux jugulaire de type VYGON STERICATH est fixé au mouton par un fil de polyglactine 910 (vicryl 2/0 ND).

L'induction est réalisée par une **injection intraveineuse** en 10 à 40 secondes de **propofol** (DIPRIVAN ND) à raison de **6mg/kg** (8mg/kg si l'animal n'a pas été prémédiqué). Cela entraîne rapidement un effet de sidération et une profonde myorelaxation pour une durée maximale de 5 minutes.

Une **perfusion lente** de soluté de Ringer-lactate est mise en place sur le cathéter veineux jugulaire permettant ainsi une voie d'abord veineuse rapide.

L'**antibioprévention** est assurée par l'injection intraveineuse lente de **1 gramme de céfalotine**

L'intubation endotrachéale suit immédiatement l'induction dont l'efficacité est brève (2 à 3 minutes). Elle doit être rapide car le larynx a tendance à spasmer dès qu'on le manipule. Le frein de la langue du mouton étant de taille importante il est conseillé d'utiliser un laryngoscope à grandes lames. Il est parfois nécessaire de placer le mouton en décubitus dorsal pour faciliter l'intubation.

β Relais gazeux

La ventilation assistée est indispensable lors de thoracotomie. La pression intrapleurale négative devient atmosphérique dès l'ouverture pariétale et rend inefficaces les mouvements de la paroi thoracique et du diaphragme.

La phase d'imprégnation est assurée par une ventilation manuelle à fréquence rapide et régulière. Le mélange O₂- N₂O (50%-50%) est chargé de 2 à 3% d'isoflurane (FORENE ND) et permet d'atteindre l'anesthésie nécessaire.

L'**isoflurane** est **préféré** en tant qu'anesthésique volatile à l'**halothane** parce qu'il n'induit pas de dépression respiratoire et cardio-vasculaire et parce qu'il n'est pratiquement pas métabolisé. Il est donc particulièrement **intéressant pour l'anesthésie d'individus jeunes ou débilités** (les insuffisants cardiaques notamment) (43).

Le volume courant est de 600-800 ml selon la taille de l'animal. La pression d'insufflation maximale est de 25 cm d'eau.

Le contrôle de la ventilation se fait suivant l'analyse des gaz du sang. Le début s'effectue à l'aveugle, et toute la durée précédant la circulation extra-corporelle nécessite une hyperventilation.

χ Phénomènes digestifs et anesthésie

Quelle que soit la nature de l'anesthésie, la **sonde endotrachéale** est **indispensable** pour éviter l'inhalation de liquide ruminal ou de salive. La période de jeûne réduit le contenu ruminal mais augmente sa fluidité. La myorelaxation engendrée par une anesthésie profonde provoque le relâchement de l'œsophage et par conséquent facilite la régurgitation.

La période de jeûne évite la distension excessive du rumen, mais les processus de fermentation ont toujours lieu avec une abondante sécrétion d'acides gras libres (acidocétose de l'inanition). Lors d'anesthésie, les gaz s'accumulent et, par compression sur le diaphragme, gênent la respiration et le retour veineux. **L'intubation gastro-œsophagienne** corrige en général ce tympanisme. Si malgré cela il persiste, il faut pratiquer une paracentèse sur le flanc gauche au moyen d'un trocart.

Les moutons anesthésiés continuent à sécréter une salive abondante qui n'est pas réabsorbée (100 à 500 ml par heure). Durant une longue intervention cette perte provoque une acidose progressive qu'il faut compenser par l'apport de bicarbonate de sodium. L'utilisation d'anticholinergiques, tels l'**atropine** (0,2 à 0,8 mg/kg en IV) ou la **scopolamine** (0,03 mg/kg en IM) permet d'augmenter la viscosité des sécrétions gastriques et salivaires.

c) Positionnement de l'animal et préparation du site opératoire

Le mouton anesthésié est placé en **décubitus latéral droit**. Le **membre antérieur gauche est tiré vers l'avant** pour découvrir au maximum la région cranio-latérale gauche. Cette zone est tondue largement et soigneusement, puis lavée par un savon antiseptique (Bétadine savon ND)

et enfin rincée par une solution alcoolique : 5 lavages successifs sont réalisés avant l'application, à l'aide d'une compresse stérile, d'une solution de polyvinylpyrrolidone iodée (Bétadine solution dermique à 10% ND). La mise en place par le chirurgien de quatre champs opératoires stériles délimite le site opératoire.

B- L'intervention chirurgicale

1- Thoracotomie

La **thoracotomie** est antéro-latérale au niveau du 5^{ème} espace intercostal. La **peau** est incisée au bistouri lame 15 en suivant la ligne des côtes sur environ 25 cm.

Les **trois plans musculaires** (muscles peauciers, muscle grand dentelé et muscle grand dorsal) sont incisés au bistouri électrique.

Après avoir repéré le 5^{ème} espace intercostal, les muscles intercostaux sont incisés en suivant le bord cranial de la 6^{ème} côte pour éviter les éléments vasculo-nerveux qui partent du bord caudal de la 5^{ème} côte.

La **plèvre** est incisée aux ciseaux en prenant soin de ne pas léser les poumons sous jacents.

Un écarteur autostatique est mis en place après avoir protégé les lèvres de la plaie thoracique par deux champs stériles.

Le **péricarde** est **ouvert longitudinalement** en avant du nerf phrénique récliné en arrière.

Durant la phase d'abord, l'hémostase doit être rigoureuse. Elle est réalisée par électrocoagulation au moindre saignement sachant que l'animal sera sous anticoagulant durant la période de C.E.C.

2-Préparation extemporanée du prototype valvulaire

Un **lambeau de péricarde** autologue ayant une forme en « **D** » est prélevé. Il est ensuite aminci, c'est à dire dégraissé et libéré de ces adhérences pleurales.

Le **tannage du péricarde** est obtenu selon la technique de J.C Chachques (10) par **trempe dans du glutaraldéhyde** à 0,625% pendant 10 minutes. Avant d'être fixé sur le prototype valvulaire, le péricarde est rincé pendant 10 minutes dans une solution de NaCl à 0,9%.

L'élément fixe en titane destiné à être relié à l'anneau mitral est **recouvert par du péricarde bovin** suturé par un fil de polyester tressé 3/0 (DACRON ND) (photo 10). Le péricarde bovin est présenté par le laboratoire sous forme de bandelettes conservées dans du glutaraldéhyde.

Le péricarde autologue, quant à lui, est fixé par sa base par deux points de polypropylène 4/0 (PROLENE ND) aux extrémités de l'anneau d'insertion du corps de la valve. Le bord libre du péricarde est relié à l'anneau suspenseur par six fils de polytétrafluoroéthylène 6/0 (GORE-TEX ND) utilisés comme cordages (photo 11).

Le prototype valvulaire ainsi préparé est ensuite déposé dans du sérum physiologique en attendant son implantation.

3- Canulations et mise en route de la C.E.C

L'animal est hépariné par voie veineuse à raison de 300 UI d'héparine/kg de poids vif (HEPARINE Fournier ND : héparinate de sodium à 5000 UI/ml).

a) Canulations artérielle et veineuse

La **canule artérielle** est placée dans l'**aorte thoracique descendante** en dessous du croisement de la veine azygos. Elle est fixée par deux sutures en bourses de fil polyester tressé 3/0 (MERSYLENE ND double serti) maintenues par deux tirettes.

La **canule veineuse** est introduite dans l'**oreillette droite à partir du tronc pulmonaire**.

b) Mise en route de la C.E.C

Le pompiste veille tout d'abord à éliminer l'air du circuit de C.E.C en utilisant la solution de Ringer-Lactate complétementée en bicarbonates ou "priming volume" que nous avons présenté auparavant. La **mise en route** de la C.E.C se fait prudemment, **d'abord sur la ligne artérielle** par déclampage progressif de la canule et c'est la surveillance de la pression veineuse centrale qui guide parallèlement l'ouverture de la ligne veineuse et le réglage du débit. Cette pression veineuse est calculée grâce à un manomètre à eau relié au cathéter jugulaire.

Le **débit artériel** à atteindre est environ de **2l/minute**. Une **hypotension artérielle marquée** mais brève **survient normalement**. Elle résulte de la baisse brutale de résistance engendrée par le déséquilibre volémique, la libération de substances vasodilatatrices et le mélange brutal avec le liquide hémodiluant.

La **ventilation** est alors **supprimée** : le seul **contrôle de l'anesthésie** se fera par l'intermédiaire de la C.E.C, par des **injections de propofol à la demande**. Une bonne anesthésie est observée tant que l'œil du mouton reste basculé et tant que ce dernier ne présente pas de réflexe palpébral. Une fois le circuit de C.E.C mis en place, la **fonction cardiaque** peut être **inhibée** : pour ce faire, l'**aorte** est **clampée** en amont du tronc supraaortique et une troisième canule permet d'injecter dans les coronaires le liquide de cardioplégie ou liquide de Fabiani.

Le chirurgien peut alors intervenir sur un cœur exsangue et arrêté.

Tout au long de la CEC et en fin de CEC, sont analysés en continu la pression artérielle, le débit, la température corporelle, le pH, la pCO₂ et la pO₂ artérielles.

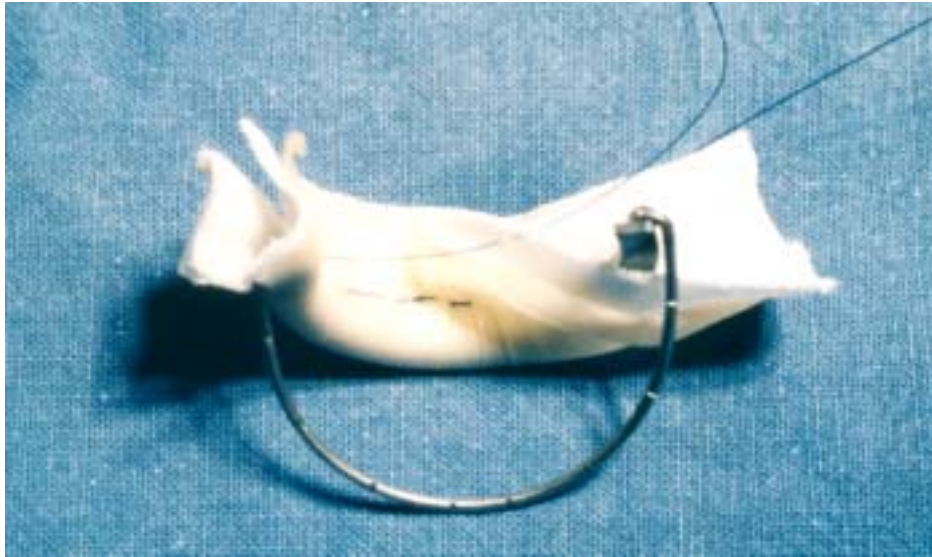


Photo 10 : recouvrement de l'arcade en titane par du péricarde bovin.



Photo 11 : mise en place des 6 fils de Polytetrafluoroéthylène

4- Implantation de la bioprothèse

a) Accès

L'ouverture de l'oreillette gauche est réalisée à travers l'auricule. Une incision franche de la paroi de l'oreillette sur environ 4 cm, parallèlement à son bord crénelé est pratiquée. Quelques points de traction sont alors disposés sur le pourtour de l'orifice mitrale à fin d'exposition.

La grande valve mitrale et la valve postérieure sont excisées aux ciseaux fins avec cordages et têtes de piliers (photo12).

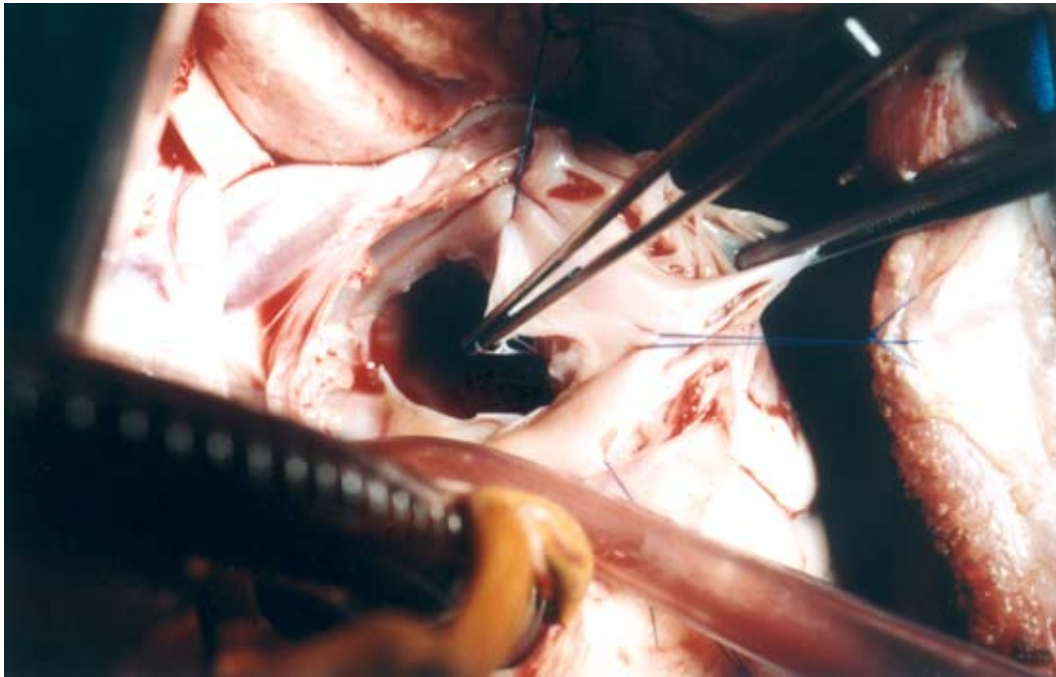


Photo 12 : résection des valvules mitrales. Vue per-opératoire.

Le prototype est alors présenté sur l'anneau mitral natif (photo 13).

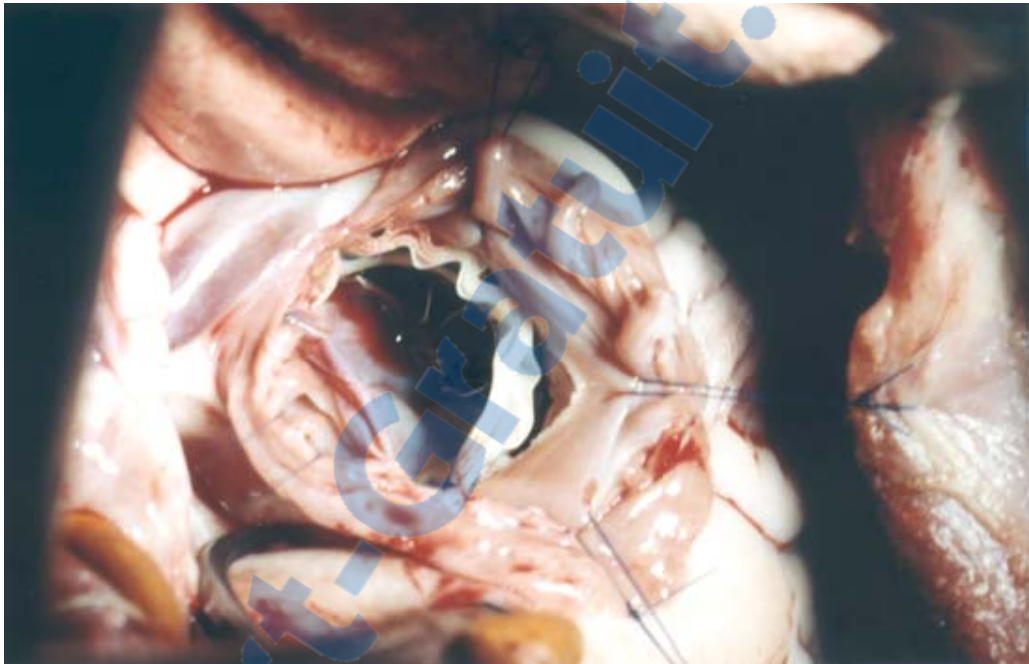


Photo 13 : bioprothèse descendue sur son site d'implantation. Vue opératoire

b) Fixation de la bioprothèse

La fixation est assurée par une douzaine de points simples en fil polyester tressé 2/0 (CARDIOFLON ND) qui sont passés entre l'anneau mitral natif et l'arcade en titane de la prothèse recouverte de péricarde bovin (photo 14) (fig 13-14).

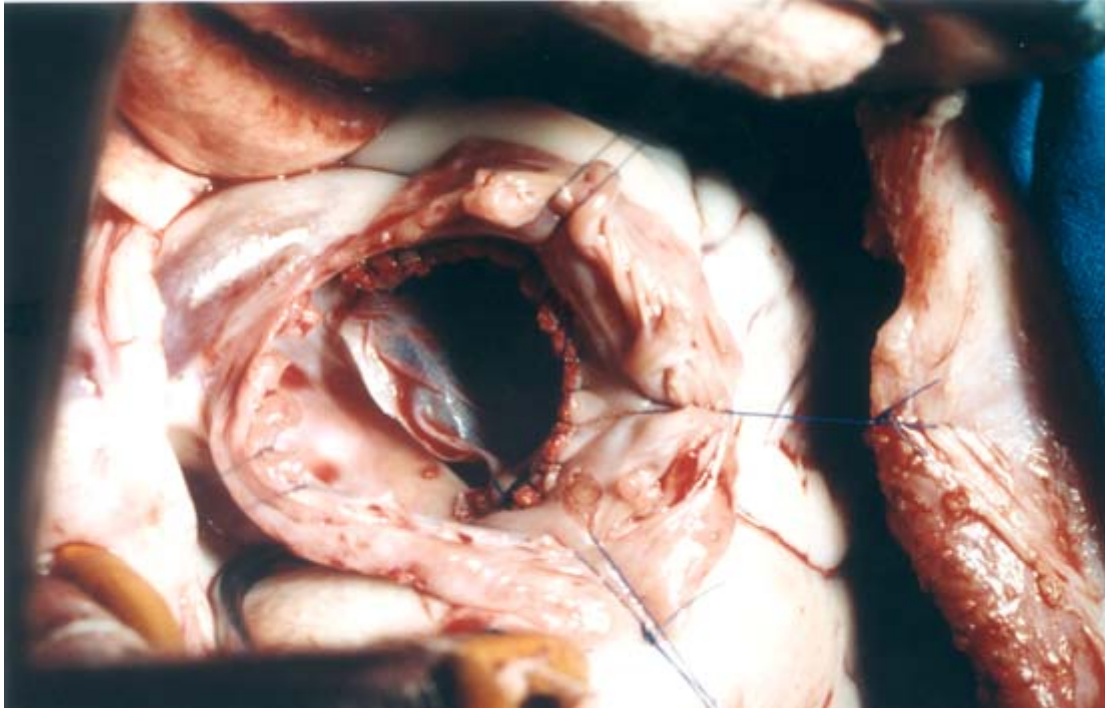


Photo 14 : fixation de la bioprothèse sur l'anneau mitral natif. Vue opératoire

5- Fermeture de l'oreillette gauche : fin de l'ischémie froide

Les cavités cardiaques sont purgées. L'oreillette gauche est suturée par un surjet simple en fil Polypropylène 5/0 (PROLENE ND double serti aiguille courbe). Le chirurgien peut alors déclamper l'aorte (la durée de l'ischémie froide est d'environ 45 minutes).

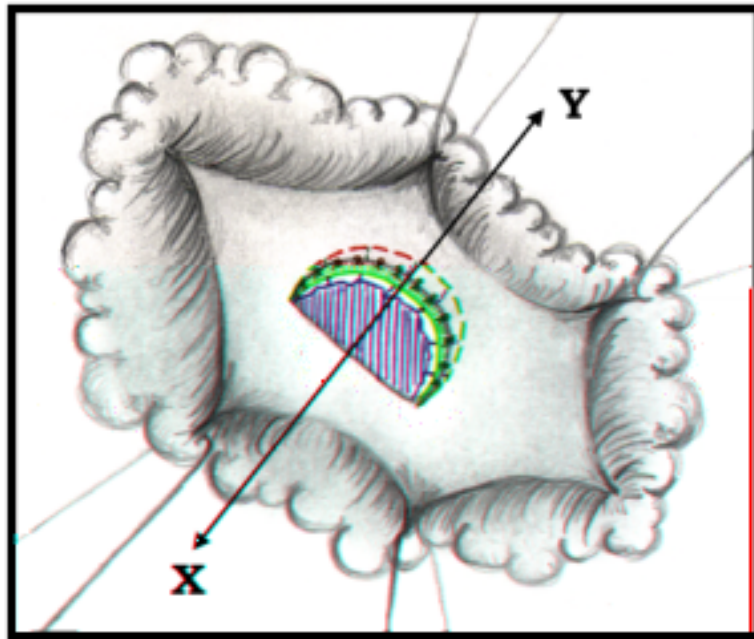


Figure 13 : oreillette gauche incisée et écartée : suture de la prothèse sur l'anneau mitral

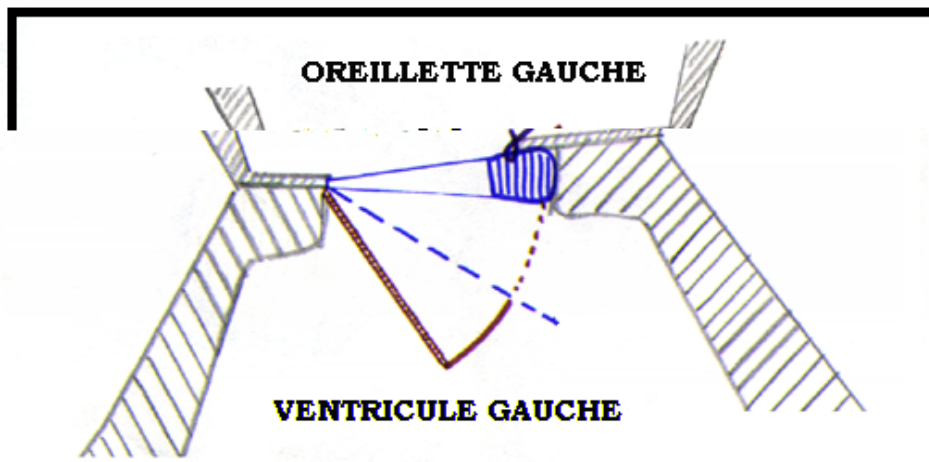





Figure 14 : coupe transversale du schéma précédent selon XY.

LEGENDE

-  feuillet péricardique autologue
-  arceau en titane sur lequel s'insèrent les fils de PTFE
-  arcade en titane recouverte de péricarde bovin

6- Arrêt de la C.E.C

L'arrêt de la C.E.C est déterminé par une coordination parfaite entre le chirurgien, l'anesthésiste et le pompiste. En effet, des conditions générales d'arrêt sont à observer :

- **vérifier la reprise d'une ventilation correcte** et la liberté des voies respiratoires supérieures. Le contrôle du niveau de l'anesthésie et des poussées hypertensives évite les phénomènes de réveil.
- **normaliser les constantes biologiques** et vérifier l'adaptation des transferts gazeux.
- **purger les cavités cardiaques** en les remplissant progressivement avant leur complète fermeture. La pression auriculaire à atteindre est de 5 à 10 cm d'eau; l'appréciation des pressions cardiaques est faite "au doigt".
- **rétablir la fonction cardiaque** que nous avons supprimée en début de C.E.C grâce au liquide de cardioplégie. Des **défibrillations** par chocs électriques internes **à 20 Joules** sont appliquées sur le cœur.

La stabilité de ces éléments autorise le retrait des canules veineuses puis artérielles.

Une **perfusion** très lente de **sulfate de protamine** (PROTAMINE CHOAY ND) est mise en place pendant 30 minutes pour **neutraliser l'héparine** (1ml neutralise 1000 UI d'héparine).

7- Fermeture du thorax

Le **péricarde** n'est **pas suturé** pour éviter le phénomène de tamponnade, mais il faut prendre garde aux grandes ouvertures qui risquent de luxer le cœur.

Un **drain thoracique** souple siliconé (VYGON ND) est passé derrière la 6^{ème} côte et fixé à la peau.

Les **côtes sont rapprochées** en passant 2 fils derrière les côtes 5 et 6 de polyester tressé 3/0 (MERSUTURE ND aiguille courbe 30mm). Un surjet simple en polyglactine 910 2/0 (VICRYL ND aiguille courbe) entre les muscles intercostaux externes assure l'étanchéité de la paroi thoracique.

Les **parois musculaires** sont refermées en 2 plans par 2 surjets en polyglactine 910 3/0 (VICRYL ND aiguille courbe).

La **peau** est suturée par un dernier surjet en Polyester tressé 3/0 (MERSUTURE ND aiguille droite).

C- Surveillance postopératoire

1- Surveillance du réveil

Le protoxyde d'azote et l'isoflurane sont supprimés environ 10 minutes avant la fin de l'intervention ; le mouton est maintenu sous oxygène pur à raison de 10 à 12 litres par minute.

La **période de réanimation** doit être la plus **brève** possible. Ainsi, dès la reprise des mouvements respiratoires autonomes, le mouton est placé en décubitus sterno-abdominal, les pattes repliées sous lui. L'extubation a lieu dès l'apparition des réflexes laryngés de déglutition et de toux, dès que le mouton mâchonne la sonde trachéale.

Ce dernier reçoit une **transfusion de 500ml de son sang** récupéré dans l'oxygénateur en fin de C.E.C.

Trois éléments simples sont importants à situer dans le temps:

- **retour à la position debout : 2 à 4 heures postopératoires.**
- reprise de la rumination et de l'éruclation : 2 à 4 heures postopératoires.
- reprise de l'alimentation sans excès avec paille et luzerne : 6 à 8 heures postopératoires.

2- Contrôles échographiques

En **postopératoire immédiat**, le mouton étant encore sous anesthésie générale, la sonde de l'échographe est appliquée stérilement directement au contact du cœur : **réalisation d'une échographie transépicaudique.**

Sont alors particulièrement contrôlés :

- les paramètres des normes FDA
- les anomalies de cinétique valvulaire

Nous avons prévu également de réaliser, juste avant l'euthanasie des moutons, soit 6 mois après l'intervention chirurgicale, des échographies transthoraciques. Malheureusement tous les moutons ayant subi l'implantation du prototype mitrale sont décédés avant ces 6 mois.

3- Contrôles hémodynamiques

Le matériel utilisé est une **sonde de Swann-Ganz** à ballonnet de diamètre 6-8 french.

La manipulation est stérile et s'effectue par cathétérisme jugulaire percutané sous contrôle visuel d'un amplificateur de brillance. Le cathéter est descendu par la veine jugulaire dans le ventricule droit puis monté dans l'artère pulmonaire jusqu'à ce qu'il soit bloqué dans une petite

artère. Son ballonnet est gonflé afin de faire obstacle au débit local. La pression enregistrée dans ces conditions est une pression capillaire bloquée, reflet de la pression dans l'oreillette gauche.

4- Traitements médicaux et suivi clinique immédiat

La plaie chirurgicale est nettoyée et désinfectée chaque jour avec de la BETADINE SOLUTION ND.

Les moutons reçoivent quotidiennement et pendant **5 jours** un **traitement antibiotique**, soit 200mg d'**oxytétracycline** (TERRAMYCINE 50 ND) en injection intramusculaire.

Un examen clinique classique est également effectué :

- prise de la température rectale.
- auscultation cardio-pulmonaire.
- auscultation abdominale.

Mais nous ne pouvons attribuer à ces observations cliniques qu'une valeur subjective puisque, comme nous l'avons déjà vu auparavant, un simple stress peut les modifier de façon importante : tous les moutons auscultés présentent une tachycardie (180 à 220 battements/minutes).

Aucun traitement anticoagulant n'est administré aux moutons.

Enfin, après 15 jours d'observation dans l'animalerie et après le retrait des points cutanés, les moutons retournent en bergerie.

5- Devenir des animaux

Initialement, dans notre protocole expérimental, tous les moutons opérés devaient être euthanasiés 6 mois après l'intervention. Nous pouvions ainsi d'une part étudier le fonctionnement du prototype valvulaire in vivo pendant 6 mois d'autres part, analyser les transformations anatomopathologiques des valves explantées lors de l'autopsie.

6- Analyse anatomo-pathologique des valves explantées

Tous les moutons ont été autopsiés et les causes de mortalité analysées. Toutes les valves ont été soumises à une analyse histologique optique et ultrastructurale.

La bioprothèse est prélevée, inspectée en notant particulièrement son ancrage et l'état des sutures, la présence ou non d'un thrombus, la conservation de ses qualités physiques et les réactions à la surface du feuillet péricardique.

III- Résultats

A- Résultats per-opératoire

1- Valeurs biologiques sanguines

Les résultats des contrôles sanguins, effectués pendant et après la CEC, sont regroupés dans le tableau 6.

Ils montrent une tendance à l'hypokaliémie chez un grand nombre d'animaux (moutons 2, 3, 4, 7 et 8) pendant la CEC, qui est corrigée pour revenir à la normale en fin de CEC.

On assiste également à une hémodilution per opératoire avec une chute de l'hématocrite.

Un certain nombre d'animaux présentent une acidose en cours de CEC (moutons 3, 4 et 8) qui se corrige en fin de CEC.

La PaO₂ est normale ou supérieure à la normale pour tous les contrôles à l'exception de la seconde valeur du mouton 2.

La PaCO₂ varie avec les expérimentations et les animaux.

2- Mortalité per-opératoire

Le premier mouton opéré est décédé pendant la chirurgie.

La cause du décès la plus probable est une **embolie gazeuse cérébrale**, complication rare et due à une erreur chirurgicale associée à la C.E.C lors d'implantation mitrale. Elle fait souvent suite à une embolie coronarienne. La symptomatologie est simple : le mouton reste dans un état comateux aréactif avec mydriase bilatérale.

Mais ce décès peut être également provoqué par **une ischémie cérébrale prolongée**. En effet, lors du clampage de l'aorte thoracique du mouton, nous sommes obligés, pour des raisons d'exposition, de placer le clamp aortique au ras du tronc artériel brachiocéphalique car l'aorte ascendante est très courte (environ 2,5cm). De plus, le mouton ne présente pas comme l'homme trois troncs supraaortiques mais un seul tronc brachiocéphalique médian; la position trop proche du clamp peut entraîner un bas débit cérébral fatal.

B- Résultats en postopératoire immédiat

Le tableau 7 nous présente les différents temps d'intervention, les résultats échographiques et hémodynamiques obtenus à J₀ (juste à la fermeture du thorax).

TABLEAU 6 : Valeurs biochimiques sanguines relevées pendant et après la C.E.C.

MOUTONS			pH		PaCO ₂ (mm de Hg)		PaO ₂ (mm de Hg)		Eq. Acide-base		Ht (%)		K ⁺ (mmol/l)		Na ⁺ (mmol/l)	
N°	Poids (Kg)	Date	En cours de CEC*	Fin de CEC	En cours de CEC*	Fin de CEC	En cours de CEC*	Fin de CEC	En cours de CEC*	Fin de CEC	En cours de CEC*	Fin de CEC	En cours de CEC*	Fin de CEC	En cours de CEC*	Fin de CEC
1	36	06.12.94	7,48	7,37	48,5	36,5	165	130	+7,0	+5,5	19	13	3,2	4,0	130	133
2	35	10.12.94	7,55	7,55	34,5	32,5	91	32,5	+7,5	+5,5	30	20	2,6	4,2	135	136
3	37	17.12.94	7,00	7,46	41,0	47,0	142	224	+8,0	+2,5	22	18	2,9	4,1	130	127
4	36	07.01.95	7,27	7,39	33,0	41,5	84	244	+8,0	0,0	22	16	3,0	4,2	133	134
5	34	14.01.95	7,43	7,37	42,0	47,0	271	171	+3,5	+1,5	16	13	3,3	4,2	138	136
6	31	17.01.95	7,49	7,48	49,5	37,5	167	131	+7,5	+4,5	18	12	3,7	3,5	134	132
7	33	28.01.95	7,51	7,36	37,0	50,0	252	188	+6,0	+2,5	23	14	2,8	3,6	136	131
8	37	11.02.95	7,15	7,40	39,0	36,0	153	210	+7,5	+4,5	23	18	3,0	4,1	133	125
9	34	05.03.95	7,46	7,39	41,0	48,0	196	152	+7,0	+5,5	17	13	3,4	4,3	139	135

* : valeur moyenne des relevés effectués

1- Temps d'intervention (tableau 7)

L'intervention chirurgicale a duré en moyenne **271 minutes** (195 à 420 minutes) depuis l'intubation du mouton jusqu'à la fermeture du thorax de ce dernier.

La C.E.C est intervenue en moyenne pendant **52 minutes** (45 à 80 minutes).

Enfin **le temps de clampage aortique** moyen ou durée moyenne de l'ischémie froide, est de **38 minutes** (35 à 45minutes).

Ces temps moyens d'intervention montrent que les temps de C.E.C et de clampage aortique ne sont pas très différents de ceux rencontrés lors d'une chirurgie cardiaque humaine.

2- Résultats échographiques (tableau 7)

Le **gradient moyen transvalvulaire** relevé lors de la diastole est de **1,24 mm de Hg** ce qui peut être considéré comme nul.

Une seule fuite 1/4 a été retrouvée, en systole, sur le **mouton 2**, témoignant d'une insuffisance mitrale minime.

3- Résultats hémodynamiques (tableau 7)

Les pressions auriculaires gauches ne varient pas significativement (moyenne de 10,38mm de Hg).

C- Résultats en postopératoire différé

1-Morbidité

Deux complications sont apparues à moyen terme :

- dans le cas du **mouton 2**, un passage en arythmie complète par **fibrillation auriculaire** sans manifestation clinique immédiate a entraîné une **thrombose massive de la valve** provoquant le décès de l'animal au 12^{ème} jour postopératoire.

- Pour le **mouton 6**, **une endocardite mitrale** a entraîné une suppuration pleurale, un empyème puis un choc septique. Le mouton est alors en hyperthermie, anorexique et reste couché quelques jours avant sa mort.

2-Mortalité

Tous les moutons de notre expérience sont morts dans un délai moyen de 58,5 jours (0 à 180 jours).

Les **causes de mortalité** sont à rattacher dans **66%** des cas à un **problème valvulaire pur**; au sein de ce problème valvulaire, il s'agit dans deux cas, **22%**, de **problèmes liés au péricarde** (moutons 2 et 7) et dans 4 cas , **44%**, de **problèmes liés aux cordages en PTFE** (moutons 3, 4, 5 et 9).

3- Résultats anatomo-pathologiques (tableau 8) (Photos 15-16)

TABLEAU 8: Résultats anatomo-pathologiques

MOUTONS						
N°	Poids (kg)	Date	SURVIE	HISTOLOGIE	ULTRASTRUCTURE	COMMENTAIRES
1	36	06.12.94	0			
2	35	10.12.94	12 JOURS	Thrombus massif	Calcification sur thrombus	
3	37	17.12.94	150 JOURS	Calcification dense	Dépôts calciques sur les fils de PTFE	
4	36	07.01.95	180 JOURS	Calcification massive	Dépôts calciques sur les fils de PTFE	
5	34	14.01.95	120 JOURS	Calcification massive	Dépôts calciques sur les fils de PTFE	
6	31	17.01.95	30 JOURS	Endocardite végétative infectieuse	Calcification sur micro-organismes (cocci)	Empyème
7	33	28.01.95	14 JOURS	Dépôt fibreux	Nombreux fibroblastes	Déchirure de la valve
8	37	11.02.95	8 JOURS	Dépôt fibreux Calcification dense	Collagène calcifié endothélialisation	Hémorragie intra thoracique
9	34	05.03.95	13 JOURS	Calcification massive	Dépôts calciques sur les fils de PTFE	Désinsertion de la valve

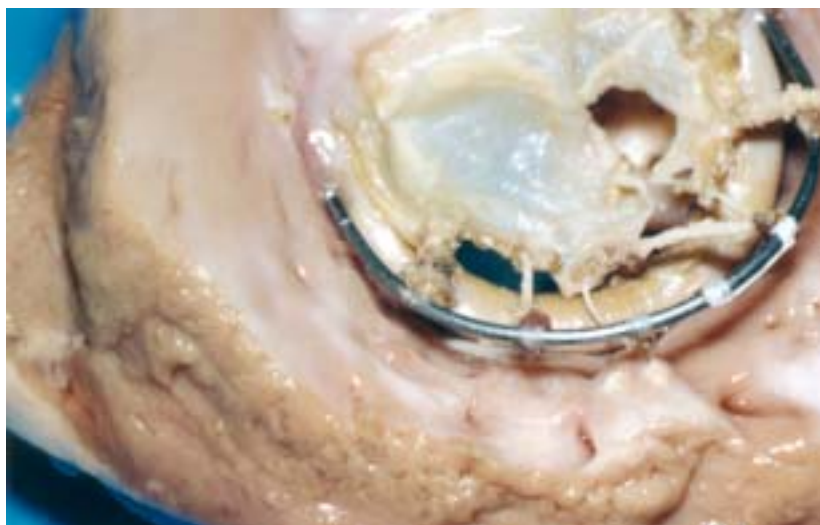


Photo 15 : calcification du feuillet péricardique de la bioprothèse du mouton 5 : face ventriculaire.

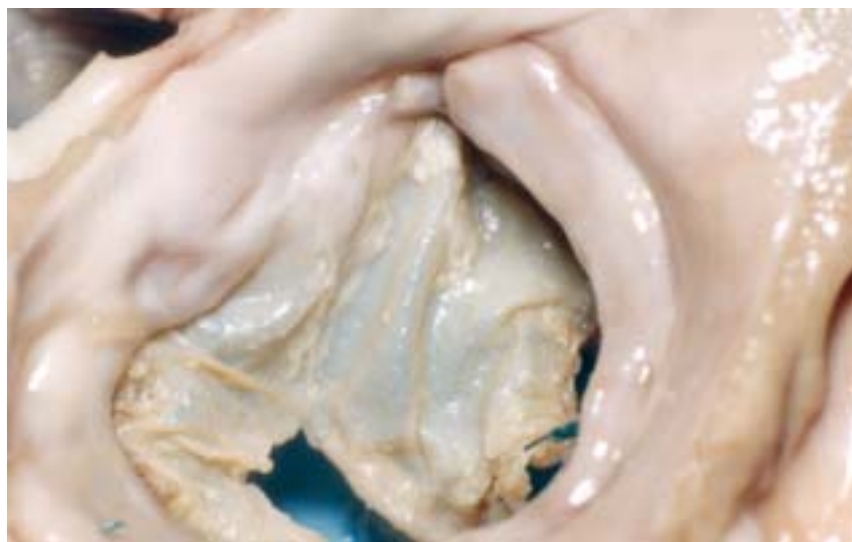


Photo 16 : calcifications des fils de PTFE et du feuillet péricardique de la bioprothèse du mouton 5 : face auriculaire.

QUATRIEME PARTIE :

DISCUSSION

I- Discussion sur le modèle mouton en C.E.C

Mises à part les considérations d'ordre physiologiques et anatomiques le déterminant comme un modèle de chirurgie cardiaque correct, le mouton est-il un bon modèle animal pour la C.E.C?

A- Un âge et une espèce animale précis

Notre choix de l'espèce ovine a été motivé par des raisons de format, d'anatomie et de physiologie cardio-vasculaires comparables à ceux de l'homme, mais également par la facilité d'entretien et d'obtention de ces animaux à moindre coût par rapport à d'autres espèces telle que l'espèce canine ou l'espèce bovine.

L'âge a une importance considérable dans ce genre d'expérimentation, car seuls des adultes peuvent être pris en considération. Deux raisons proscrivent l'utilisation d'**agneaux** :

- la **taille de leur valve** est **inférieure** à celle des valves à implanter.
- leur **métabolisme phosphocalcique** est **très actif** et engendre une calcification rapide. Toutefois un modèle expérimental d'implantation chez l'agneau peut être utile pour étudier les processus de calcification précoces de l'enfant, décrits par Barnhart et *al.* (3).

B- Quelques inconvénients liés au caractère ruminant

1- Désordres biologiques

Deux désordres biologiques sont majorés chez le mouton : l'acidose et la fuite potassique.

a) Acidose

Chez le mouton, **l'acidose métabolique**, normalement provoquée par la mise en route de la C.E.C, est **favorisée par l'acidocétose** classique des ruminants mis à la diète au moins 24 heures. La glycolyse, indirectement bloquée, provoque alors une surproduction d'acétyl-Coenzyme A par libération "compensatrice" d'acides gras libres (40). Le protocole employé a permis d'éviter voire de corriger ces acidoses.

b) Hypokaliémie

Nous avons déjà parlé de l'influence du stress sur le métabolisme du mouton : les manipulations, les gestes chirurgicaux et l'hypothermie, même relative sont autant de facteurs déclenchants des systèmes endocriniens : en période de stress, les glandes corticosurrénales sécrètent notamment une hormone stéroïde : **l'aldostérone**, qui entraîne **une rétention sodée et une fuite potassique** (40).

Cette fuite potassique se trouve également majorée, comme nous l'avons vu dans la troisième partie, par la perte de salive et de liquides ruminiaux en peropératoire.

2- Désordres digestifs

Les **inconvenients majeurs** à l'utilisation des ruminants pour ce type d'expérimentation **sont d'ordre digestif**

Nous noterons également la rapidité avec laquelle les moutons récupèrent en postopératoire immédiat malgré l'utilisation d'une cardioplégie. Cette dernière, en effet, bien que facilitant le travail du chirurgien, peut entraîner un protocole de réanimation cardiaque relativement lourd par défibrillations.

Une intervention chirurgicale durant au maximum 4 heures est donc bien tolérée par le mouton.

II- Discussion sur le prototype valvulaire du Docteur J.P Couétil

A- Discussion sur le concept architectural et les éléments structuraux du prototype

L'**architecture** de cette prothèse présente **une seule valve** et **un seul orifice** (2 orifices pour les valves à disque de type Saint Jude ou 3 orifices pour les valves à ailettes de type Sorin). Celle-ci correspond mieux aux données des études hémodynamiques réalisées in vivo par Oddou (34, 35) : ce dernier montre que la fermeture de la valve mitrale se réalise avant la fin de la diastole par l'intermédiaire des courants de recirculation intraventriculaire qui imposent au feuillet antérieur de la valve mitrale un mouvement de fermeture, la variation des gradients de pression oreillette gauche/ ventricule gauche n'étant que secondaire (fig. 11).

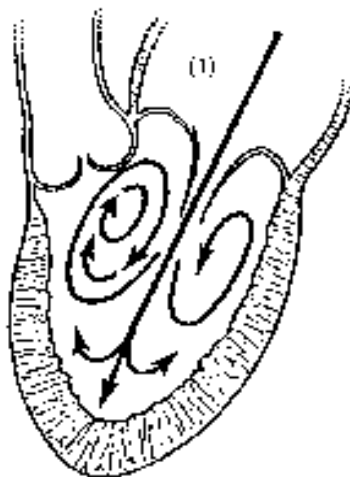


Figure 11 : une fois les valves ouvertes, le jet entrant heurte l'apex du ventricule gauche et se disperse pour couler sur les parois vers la base du ventricule. Ce tourbillon est asymétrique et se concentre surtout en arrière de la valve mitrale antérieure (1) (29).

Les données de l'échocardiographie bidimensionnelle par voie transoesophagienne montrent également que la valve mitrale présente 2 feuillets mais que le rôle du petit feuillet n'est en fait qu'un rôle de butée pour le grand feuillet (29).

Le **péricarde autologue** apparaît comme étant le matériau de choix pour la réalisation d'une bioprothèse parce qu'il entraîne beaucoup moins de réaction de calcification que les péricardes hétérologues ou tout autre matériau biologique (10, 12, 31).

Le choix du PTFE pour la réalisation des cordages s'appuie sur les données de la littérature (41, 45, 46) qui font état de son excellente qualité mécanique et de l'absence de calcification à 30 mois, lorsque ces cordages en PTFE sont destinés à remplacer des cordages en position anatomique.

Ce prototype a donc été conçu en développant les caractéristiques suivantes :

-faible encombrement.

-adaptation du diamètre de l'implant à l'orifice nécessaire afin d'optimiser le rendement hémodynamique.

-résistance accrue aux phénomènes de calcification, par utilisation de cordages en PTFE et de méthodes de fixation par le glutaraldéhyde bien éprouvées auparavant.

-réduction des risques thromboemboliques grâce à l'utilisation de matériaux hautement bio-compatibles.

Cette expérimentation a été réalisée en 1994-1995. Le docteur J P Couétil avait utilisé du **péricarde bovin** pour recouvrir l'élément en titane de son prototype valvulaire. Mais l'apparition récente de nouvelles zoonoses transmises notamment par les bovins a entraîné le **retrait du marché** de tous leurs produits dérivés. Si nous devons refaire cette expérimentation **aujourd'hui, nous pourrions utiliser du péricarde porcine pour recouvrir l'élément métallique.**

B- Discussion sur les résultats expérimentaux obtenus

1- Discussion sur les résultats per-opératoires : étude des valeurs biochimiques sanguines

Sont particulièrement surveillés :

- **l'hématocrite** qui a tendance à baisser pendant la C.E.C. Cette baisse justifie l'autotransfusion qui a été systématiquement pratiquée sur les moutons en fin d'intervention.

- **l'ionogramme sanguin** et surtout le **taux de potassium** qui **peut descendre** pendant la C.E.C **jusqu'à 2,6meq/l**. Les causes de cette hypokaliémie sont : l'hémodilution par des solutés pauvres en potassium (Ringer lactate), l'effet hypokaliémant de certaines drogues anesthésiques, une diurèse abondante et un hyperaldostéronisme par activation du système rénine-angiotensine comme réponse endocrinienne au stress.

La perte de salive et des liquides ruminiaux en per-opératoire (jusqu'à 5 litres) majore l'hypokaliémie. En effet, les sécrétions des glandes salivaires sous maxillaires et parotidiennes sont très concentrées en potassium (respectivement 16meq/l et 13meq/l) par rapport au plasma (4,6meq/l) (23).

Cette étude confirme les risques d'hypokaliémie en cours de CEC, majorés chez le mouton par des caractéristiques physiologiques.

En pratique, des apports de **sels de potassium** à la demande ont normalisé la kaliémie : leur **injection** doit être **très lente** car leur diffusion plasmatique est très rapide.

- l'équilibre acido-basique et le **pH**. Dans cette étude, lors de C.E.C, le pH a tendance à baisser conformément aux données bibliographiques.

L'apport de solutés de bicarbonates pendant et après la C.E.C et la suppression des macromolécules dans le « priming volume » permettent de lutter efficacement contre cette acidose métabolique.

- **les échanges gazeux**, par les pressions partielles en O₂ et en CO₂ . Les moutons sont souvent hyperoxygénés avant la mise en route de la C.E.C. Au moment de la reprise de la ventilation, après arrêt de la C.E.C, l'anesthésiste peut faire varier le volume d'oxygène inhalé par le mouton en fonction des résultats des gaz du sang obtenus.

2- Discussion sur les résultats postopératoires immédiats

Les résultats immédiats obtenus avec ce prototype valvulaire **sont excellents**; les moutons sortent du bloc opératoire sans aucun problème. Ce modèle de valve monoleaflet, mono-orifice présente une surface suffisamment importante pour ne pas provoquer de gradient trans-valvulaire en diastole.

De plus, la coaptation des éléments entre eux empêche toute fuite en systole.

Le **concept architectural** de cette valve est donc **excellent d'un point de vue hémodynamique**.

3- Discussion sur les résultats tardifs

Les résultats tardifs obtenus avec le prototype valvulaire **sont très mauvais**; tous les animaux meurent dans un délai moyen inférieur à 2 mois.

L'examen anatomo-pathologique des valves explantées a permis de mettre en évidence 4 causes principales du dysfonctionnement valvulaire.

a) Revêtement fibreux (moutons 7, 8)

Il s'agit d'une **altération précoce** et constante mais **évoluant lentement**. Dès 7 jours d'implantation, nous constatons une organisation conjonctive et fibreuse sur la face ventriculaire du feuillet péricardique. Il y a colonisation de sa surface par des fibroblastes provenant du tissu hôte cicatriciel à partir de zones périphériques endocardiques (17). Ce revêtement a peu tendance à s'épaissir, envahit souvent la face auriculaire du feuillet péricardique : il **peut** altérer sa mobilité et **rendre la prothèse modérément sténosante** (3).

b) Thrombose (mouton 2)

Elle est engendrée par l'introduction d'un matériel étranger au contact du sang. Il y a adsorption de protéines par la couche superficielle du matériau, en particulier des facteurs de coagulation. La charge électromotrice de la surface (uniformément négative sur l'endothélium d'un vaisseau normal) affecte le type de protéines adsorbées, donc la charge de l'uniformité de ce nouvel interface. Ses modifications aboutissent à la **formation de fibrine**, suite aux phénomènes de coagulation classiques, et **engendrent des végétations thrombotiques pouvant migrer ou obstruer l'orifice**. Elles peuvent être aussi à l'origine de la réaction fibroblastique citée précédemment (23).

Le **facteur thrombogène principal** est une **stase sanguine** dans l'oreillette **associée** à un **bas débit** dont l'origine dans le cas du mouton 2 de notre expérience est un passage en arythmie complète par fibrillation auriculaire.

c) Calcification (moutons 3, 4, 5, 9)

C'est la **cause principale de dysfonctionnement valvulaire** : 4 bioprothèses implantées sur 9 présentent des **dépôts calciques sur les cordages en PTFE**. Le calcium se dépose sous forme de cristaux d'hydroxyapatite, il fragilise les cordages et entraîne leur rupture.

d) Complications infectieuses (mouton 6)

Les **agents pathogènes** sont des **cocci gram +** (streptocoques) qui engendrent des **endocardites végétatives**. Ces micro-organismes prolifèrent dans les végétations et colonisent profondément les cellules du feuillet péricardique. Nous observons des petites masses polypeuses, constituées de fibrine et assimilables à des thrombus végétants, qui subissent peu à peu une organisation conjonctive et qui sont transformées en un tissu de granulation bourgeonnant.

La question est de savoir si les micro-organismes proviennent d'une contamination primaire du feuillet péricardique lors de l'implantation ou s'ils proviennent d'une contamination secondaire par voie sanguine.

La première possibilité paraît plus plausible et le mouton exprime un état septicémique lorsqu'une fraction des végétations se détache et est embolisée dans le courant sanguin.

Ainsi, dans la plupart des cas, **les cordages en PTFE** assujettis à l'anneau fixe **se calcifient** de manière massive et le péricarde autologue se détruit rapidement.

Ces **résultats** surprenants autant que décevants **sont en totale contradiction avec les données de la littérature sur le sujet** (40), (45), (46).

En effet, les **fils de PTFE** sont **très fréquemment utilisés en chirurgie vasculaire** pour réaliser des patch de fermeture ou des pontages, et les **phénomènes de calcification sont exceptionnels** pour ne pas dire inexistant. Leur utilisation comme substitut de cordage est moins répandue mais les résultats à court et moyen termes sont encourageants. Notre expérimentation vient contredire ces premiers travaux.

Il paraît difficile d'avancer une explication formelle : **l'hypothèse la plus vraisemblable** serait que les cordages ainsi placés dans le flux sanguin entraîneraient des **phénomènes de turbulence** nuisibles à leur propre structure, avec calcification des fils de PTFE puis secondairement, rupture de ces derniers.

Pour tenter d'expliquer ces calcifications de cordage, nous avons réalisés un **deuxième modèle valvulaire en remplaçant les cordages de PTFE par des bandelettes de péricarde** (photos 17-18), modèle que nous avons expérimenté sur trois moutons supplémentaires. **Les résultats de cette deuxième expérimentation ont été identiques** à ceux de la première avec décès des animaux dans le mois qui a suivi l'implantation de la nouvelle prothèse. Le remplacement des cordages de PTFE par le péricarde autologue n'a pas donné de meilleurs résultats en terme de résistance à la calcification.

Ce dernier résultat est encore plus paradoxal car l'utilisation du péricarde autologue traité par le glutaraldéhyde donne de très bons résultats quand il est utilisé comme substitut du feuillet valvulaire.

Ces phénomènes sont probablement liés là aussi à la position "dans le flux" de ces cordages qui favorise les turbulences et fragilise les matériaux inertes.

Nous pouvons ainsi tirer plusieurs conclusions de ces deux séries d'expérience :

- **le concept architectural de la valve à un seul feuillet valvulaire est excellent du point de vue hémodynamique**

- **le système arceau plus cordage**, bien que présentant des avantages techniques, **engendre des calcifications massives des néocordages**, qu'ils soient de PTFE ou de péricarde, **incompatibles avec la nécessaire fiabilité de toute valve biologique.**

Un système gardant la même géométrie valvulaire mais dont la solidarisation entre l'élément fixe et l'élément mobile ne ferait pas intervenir de cordage pourrait être la solution.

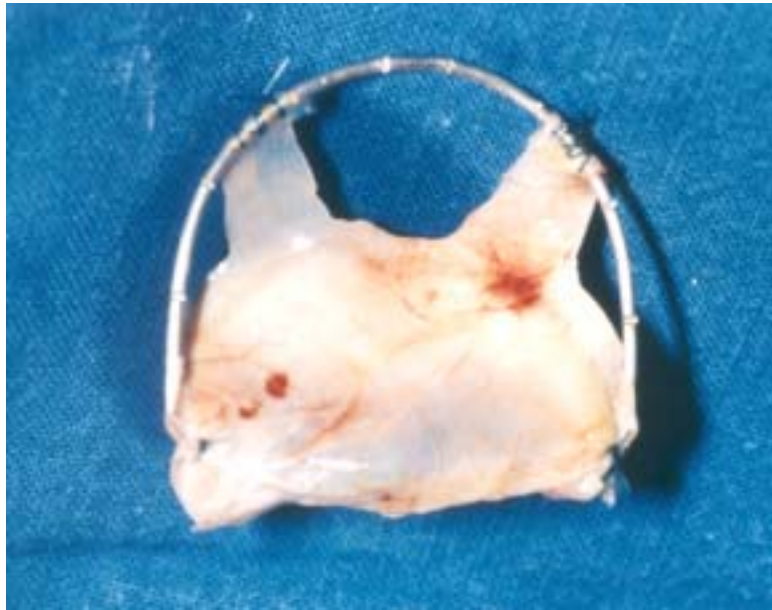


Photo 17 : Prototype valvulaire dont les cordages sont remplacés par 2 bandelettes de péricarde autologue.



Photo 18 : Prototype valvulaire présenté ci-dessus explanté : calcification importante du péricarde.

CONCLUSION

Les deux points qui ont été particulièrement étudiés dans ce travail sont : la **validité du modèle animal choisi** et son application à **l'évaluation d'une autobioprothèse en implantation mitrale**; cette prothèse étant constituée d'un cadre synthétique sur lequel le chirurgien fixe en peropératoire un morceau de péricarde prélevé sur l'opéré. Il s'en dégage les résultats suivants :

- **Le mouton** est un animal facile d'obtention et d'entretien dans le cadre expérimental. Il présente des caractéristiques anatomiques et physiologiques cardio-vasculaires et respiratoires très proches de celles de l'homme qui en font un **excellent modèle en chirurgie cardiaque**.
- Les interventions chirurgicales nécessitant une **circulation extra corporelle** semblent **très bien tolérées par le mouton**.
- **Les résultats immédiats** obtenus avec le prototype valvulaire du Docteur J.P Couétil **sont excellents**; en dehors d'un décès survenu en raison d'une mauvaise manœuvre évitable avec l'entraînement, les animaux sortent du bloc opératoire sans problème avec des paramètres hémodynamiques satisfaisants..
- En revanche, **les résultats tardifs sont mauvais**. Tous les animaux meurent dans un délai moyen inférieur à 2 mois. Les cordages en PTFE assujettis à l'arceau fixe en titane se calcifient de manière massive, et le péricarde autologue se détruit rapidement.

Ainsi, **le concept architectural** de la valve à un seul feuillet **semble convenir d'un point de vue hémodynamique** : pas de fuite ni de gradient en post-opératoire immédiat. **Mais le système arceau et cordages** de PTFE **engendre des calcifications** massives qui sont incompatibles avec la nécessaire fiabilité de toute valve biologique.

Actuellement, en raison de **l'apparition récente de nouvelles zoonoses transmises par les bovins**, la **chirurgie de remplacement** valvulaire chez l'homme est essentiellement réalisée **à l'aide de prothèses mécaniques chez les enfants et de bioprothèses d'origine porcine chez les adultes**.

BIBLIOGRAPHIE

1. **ACAR C, FARGE A, RAMSHEI A.** Mitral valve replacement using a cryopreserved mitral homograft. *Ann. Thorac. Surg.*, 1994, **57**, 746-748.
2. **ACAR C, GAER J, CHAUBAUD S.** Technique of homograft replacement of the mitral valve. *J. Heart Valve Dis.*, 1995, **1**, 31-34.
3. **BARNHART G.R., JONES M., ISHIHARA T.** Degeneration of calcification of bioprosthetic cardiac valves. *Am. J. pathol.*, 1982, **106**, 136-139
4. **BARUAH D.R, ACHREKAR S.** New Baruah stentless bileaflet pericardial mitral valve with subvalvular apparatus. *In : Abstract présenté au VI^{ème} symposium international sur les bioprothèses cardiaques, Vancouver, Canada 29-31 juillet 1994.*
5. **BERCOT H, PIWNICA A.** Mise au point sur les divers procédés de remplacement valvulaire. *Coeur*, 1974, **4**, 491-510.
6. **BLUNT M.H.** *The blood of sheep.* New-York : Springer Verlag, 1983, 130p.
7. **BORTOLOTTI U, IUS P, THIENE G.** The meadox Gabbay pericardial xenograft : failure of the unicus principal. *Ann. Thorac. Surg.*, 1992, **54**, 952-958.
8. **CARPENTIER A.** Cardiac valve surgery : the "French correction". *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1983, **86**, 327-337.
9. **CARPENTIER A, STARR A.** Chirurgie de la valve mitrale et de l'oreillette gauche, Lésions acquises de la valve mitrale. *In : Actualité de chirurgie cardiovasculaire de l'hôpital Broussais.* Paris : Masson, 1995, 51-56.
10. **CHACHQUES J.C, VASSEUR B, PERIER P.** A rapid method to stabilize biological materials for cardiovascular surgery. *Ann.. NY Acad. Sci.*, 1988, **529**, 184-186.

11. **CHAUVAUD S, CARPENTIER A.** Chirurgie de la valve mitrale et de l'oreillette gauche, Malformations congénitales de la valve mitrale. *In : Actualité de chirurgie cardio-vasculaire de l'hôpital Broussais.* Paris : Masson, 1995, 77-84.
12. **CHAUVAUD S, JEBARA V, CHACHQUES JC.** Valve extension with glutaraldehyde preserved autologous pericardium. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1991, **102**, 171-178.
13. **CONSTANTINESCU G.M.** Thorax and thoracic viscera. *In : Clinical Dissection Guide For Large Animals.* 2nd ed. Missouri : Mosby Year Book, 1991, 76.
14. **DAVID T.E ,BOSS J, RAKOWSKI H.** Mitral valve repair by replacement of chordae tendinae with polytetrafluoroethylene sutures. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1991, **101**, 495-501.
15. **DEAR R, SINIONESCU D, DEAC D.** New evolution in mitral physiology and surgery, mitral stentless pericardial valve. *In : Abstract présenté au VI^{ème} symposium international sur les bioprothèses cardiaques.* Vancouver, Canada, 29-31 juillet 1994.
16. **DENOIX J.M, SAURET J.** *Guide de dissection des mammifères domestiques. Région de l'encolure et du thorax.* Paris, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 1988, 109p.
17. **FERRANS V.J., BOYCE S.W., BILLINGHAM M.E., et al.** Calcific deposits in porcine bioprosthesis : structure and pathogenesis. *Am. J. Cardiol.*, 1980, **46**, 721-734.
18. **FRATER R.W.R, UAO K, WASSERMAN F.** Stentless chordally supported quadricusp mitral bioprotheses. *In : Abstract présenté au VI^{ème} symposium international sur les bioprothèses cardiaques.* Vancouver, Canada, 29-31 juillet 1994.
19. **GABBAY S, BORTOLOTTI U, CIPOLETTI G.** The meadox unicuspid pericardial bioprosthetic heart valve : New concept. *Ann. Thorac. Surg.*, 1984, **37**, 448-456.
20. **GAILLARD D.** L'hémodilution en circulation extra-corporelle. *Cœur*, 1985, **1**, 47-56.
21. **GAJEWSKY J., POVAR M.L.** Blood coagulation values of sheep. *Am. J. Vet. Res.* , 1971, **32**, 405-409.

22. **GETTY R.** Ruminant heart and arteries. *In : The anatomy of the domestic animals.* 5^{ème}éd. Philadelphia : W.B. Saunders company, 1975,1003-1023.
23. **GONZALES-LAVIN L.** Risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement : a comparative analysis between the porcine xenografts valve and Ionesco-Shiley bovine pericardial valve. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1984, **87**, 340-343.
24. **HECKER J.F.** *The sheep as an experimental animal.* London : Academic, 1983,193p.
25. **HVASS U, CHATEL D, ASSAYAG P.** Réparations mitrales par transfert du feuillet postérieur de la valve tricuspide avec ses cordages. *Arch. Mal. cœur vaiss.*, 1996, **89**, 249-252.
26. **HVASS U, PANSARD Y, LAMBERTI A.** Réparation de lésions mitrales rhumatismales par transfert d'un segment de la valve postérieure avec ses cordages sur la valve antérieure. *Arch. Mal. Cœur. Vaiss.* , 1986, **1**, 103-106.
27. **JAIN N.C.** . *Schalm's veterinary hematology, hematology of the sheep.* 4^{ème} ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1986, 285p.
28. **KREITMANN B, RIBERI A.** Conservation et chirurgie, prélèvement et dissection. *In : Allogreffes et autogreffes valvulaires cardiaques.* Paris : Masson, 1991,132p.
29. **LANIADO S, YELLIN E, KOTLER M.** A study of the dynamic relations between the mitral valve echogram and phasic mitral flow. *Circulation*, 1975, **51**, 104-113.
30. **LEVINE M.N., RASKOB G., HIRSH J.** Hemorrhagic complications of long term anticoagulant therapy. *Chest*, 1986, **89**, 16S-25S.
31. **LOVE CS., LOVE J.W.** The autogenous tissue heart valve : current status. *J. Card. Surg.* , 1991, **6**, 499-507.
32. **MONTANE L, BOURDELLE E, BRESSOU C.** Dissection de la région thoracique. *In : Anatomie régionale des animaux domestiques, Tome II, les Ruminants.* 2nd ed. Paris : Baillière, 1978, 275.
33. **NOVAKOVITCH G.** Conservation et chirurgie, conservation de valves cardiaques d'origine humaine. *In : Allogreffes et autogreffes valvulaires cardiaques.* Paris : Masson, 1991,132p.

34. **ODDOU C, BRUN P, DANTAN P.** Relation entre mécanique du fluide intracardiaque et dynamique de la valve mitrale. *J. Fr. Biophys. Méd. Nucl.*, 1978, **1**, 61-67.
35. **ODDOU C, DANTAN P, LAURENT F.** Physique des fluides appliquée à la dynamique des valves cardiaques. *La houille blanche*, 1978, **3**, 184-195.
36. **OKADA Y, SHAMURA T, YAMAURA Y, YOSHIKAWA J.** Comparison of the Carpentier and Duran prosthetic rings used in mitral reconstruction. *Ann. Thorac. surg.*, 1995, **59**, 658-663.
37. **PERIER P, DELOCHE A, CHAUVAUD S.** Comparative evaluation of mitral valve repair and replacement with Stan, Bjork and porcine valve prostheses. *Circulation* , 1984 , **70**, 187-192.
38. **POPESKO P.** *Atlas d'anatomie topographique des animaux domestiques.* Loudain (Belgique) : Vander, 211p.
39. **RICHARD J.M.** Hémococoncentration en chirurgie cardio-vasculaire par hémofiltration. *Cœur*, 1975, **16**, 57-62.
40. **RUCKEBUSCH Y.** *Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique animale.* Paris : Maloine, 1977,256P.
41. **SHIMONO T, YUASA H, PIZUMOTO T.** New surgical method of chordal replacement for mitral valve incompetence with echocardiographic guidance. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1994, **108**, 719-726.
42. **TRIM C.M.,** Special anesthesia considerations in the ruminant *in* **SHORT C.E.** editors. *Principles and practice of Veterinary anesthesia.* Baltimore (USA) : Williams and Wilkins, 1987, 285.
43. **VETTER H.O, DAGGE A, LIAO K.** Mitral allograft with chordal support : echographic evaluation in sheep. *J. Heart Valve dis.*, 1995, **4**, 35-39.
44. **VRANDECIC M.P.** The stentless mitral porcine valve,two years follow up. *In : Abstract présenté au VI^{ème} symposium international sur les bioprothèses cardiaques.* Vancouver, Canada, 29-31 juillet 1994.
45. **ZUSSA C, FRATER R, POLESEL E.** Artificial mitral valve chordae : experimental and clinical experience. *Ann. Thorac. Surg .*, 1990, **50**, 367-373.

46. **ZUSSA C, POLESEL E, DACOL U.** Seven years experience with chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene in floppy mitral valve. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1994, **108**, 37-41.

TITRE DE LA THESE

INTERET DU MOUTON EN CHIRURGIE CARDIAQUE EXPERIMENTALE. APPLICATION A L'ETUDE D'UNE AUTOBIOPROTHESE VALVULAIRE MITRALE.

Nom et prénom : BAUDIN FAYOLLE Nathalie

RESUME :

Après avoir analysé les indications et les techniques de remplacement de la valvule mitrale chez l'homme, ce travail précise les caractéristiques anatomiques et physiologiques qui font du mouton un excellent modèle en chirurgie cardiaque expérimentale.

La suite du travail est consacrée à l'application de ce modèle à l'essai d'un prototype de bioprothèse de valvule mitrale sur neuf moutons.

Les résultats per opératoires et post opératoires immédiats valident le modèle expérimental et le concept de bioprothèse mitrale à une seule valve.

En revanche les résultats à long terme démontrent la nécessité de repenser le prototype expérimental en raison des échecs dus à la calcification du péricarde et des cordages en polytétrafluoroéthylène qui composent la prothèse.

MOTS CLES : modèle expérimental, mouton, prothèse biologique, valvule mitrale, chirurgie cardiaque

JURY

Président : Pr. ADNOT

Directeur : Pr. P. FAYOLLE,

Assesseur : Pr. J.L. POUCHELON

Invité : Pr. J.P. COUETIL

Adresse de l'auteur

4 avenue de la Saussaye

94440 SANTENY

TITLE :

**INTEREST OF THE SHEEP MODEL IN EXPERIMENTAL CARDIAC SURGERY.
APPLICATION WITH THE STUDY OF AN AUTOLOGOUS MITRAL VALVE BIOPROSTHESIS.**

Name : BAUDIN FAYOLLE

Given name : Nathalie

SUMMARY :

After presenting the indications and current techniques of mitral valvular replacement in men, this study goes through the anatomic and physiologic features of sheep which make the sheep an interesting model in experimental cardiac surgery.

A practical application of this animal model is presented in the validation of a novel single cusp mitral valve bioprosthesis made with autologous pericardium and PTFE chordae: nine sheep were used. Satisfactory intraoperative and short term results were observed. Long term results however were disappointing because of late calcification of the different elements of the mitral bioprosthesis.

KEY WORDS : experimental animal model, sheep, biological prosthesis, mitral valve, cardiac surgery

JURY

Président : Pr. ADNOT

Director : Pr. P. FAYOLLE,

Assessor : Pr. J.L. POUCHELON

Guest : Pr. J.P.COUETIL

Author 's adress

4 avenue de la Saussaye

94440 SANTENY