

**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018 - Thèse n° 005

***IMAGERIE COMPAREE DE LA VALVE MITRALE PAR
TOMODENSITOMETRIE CHEZ LA BREBIS, LE PORC ET
L'HOMME***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 8 juin 2018
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

SIMMENAUER Liora



**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018 - Thèse n° 005

***IMAGERIE COMPAREE DE LA VALVE MITRALE PAR
TOMODENSITOMETRIE CHEZ LA BREBIS, LE PORC ET
L'HOMME***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 8 juin 2018
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

SIMMENAUER Liora



Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (1^{er} mars 2018)

Civilité	Nom	Prénom	Département	Grade
Mme	ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
M.	AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
Mme	BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
M.	BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
Mme	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
Mme	BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
M.	BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	CADORE	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
M.	CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
M.	DEMONT	Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
Mme	ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
M.	GALLIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences stagiaire
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
M.	GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	JANKOWIAK	Bernard	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences contractuel
M.	JAUSSAUD	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
Mme	JEANNIN	Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Inspecteur en santé publique vétérinaire(ISP)
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences contractuel
M.	JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
Mme	LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences stagiaire
M.	LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences stagiaire
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
M.	MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	MATEOS	Stevana	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences contractuel
M.	MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
M.	MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
M.	PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
M.	PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
Mme	PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
Mme	REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences stagiaire
M.	RIVES	Germain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences contractuel
M.	ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
M.	SABATIER	Philippe	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Mickaël	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	SERGENTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
M.	THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
Mme	THOMAS-CANCIAN	Aurélien	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences contractuel
M.	TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	VIGUIER	Éric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences contractuel
M.	ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

Remerciements

Au *Professeur Gilles Rioufol, de la faculté de médecine Claude Bernard de Lyon,*
Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux

À *Monsieur le Professeur Éric Viguié,*
Professeur en chirurgie de l'école vétérinaire nationale de Lyon, qui m'a fait l'honneur
d'accepter d'encadrer ce travail de thèse.

Sincères remerciements

À *Madame la Professeur Émilie Kraft,*
Professeuse en médecine interne des carnivores domestiques qui me fait l'honneur de prendre
part à ce travail de thèse en tant qu'assesseur.

Hommages respectueux

Table des matières

<i>Table des annexes</i>	11
<i>Table des figures</i>	13
<i>Table des tableaux</i>	15
INTRODUCTION	17
PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION ET CONTEXTE	19
I. Anatomie comparée de l'appareil mitral	21
A. Situation anatomique et description	21
B. Anatomie comparée de la valve mitrale et de son environnement chez les espèces étudiées : Porc, Brebis et Homme	22
1. Le cœur	22
2. La valve mitrale	23
II. Intérêt de l'imagerie multimodale pour la détection, la planification opératoire et le suivi post-opératoire des pathologies mitrales	28
A. Détection de la pathologie mitrale	28
B. Planification de la stratégie chirurgicale	32
1. Évaluation 2D de l'anneau mitral au scanner.....	32
2. Évaluation tridimensionnelle de l'anneau mitral au scanner	33
3. Autres paramètres explorés.....	35
C. Imagerie peropératoire	37
D. Suivi post opératoire à court terme et à long terme	38
1. A court terme	38
2. A long terme.....	39
E. Bilan : apport de l'imagerie multimodale	40
III. La cardiologie interventionnelle : une alternative à la chirurgie cardiaque rendue possible par l'imagerie	41
A. Développement de l'implantation valvulaire par voie transcathéter : TAVI	41
1. Apparition de la technique.....	41
2. Les différentes valves existantes	43
B. Description de la technique pour les différentes valves	45
1. Valve aortique	46
2. Valve pulmonaire.....	49
3. Valve mitrale	50
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	53
OBJECTIF DE L'ETUDE	55
MATERIEL ET METHODE	59
I. Espèces choisies et obtention des données	61
A. Le choix des espèces	61
1. Porc.....	61
2. Brebis.....	61
3. Homme	61

B.	Acquisition des clichés tomodensitométriques	62
1.	Chez l'homme.....	62
2.	Chez l'animal	62
3.	Reconstruction des images	64
II.	<i>Terminologie et choix des paramètres mesurés</i>	65
A.	Terminologie	65
B.	Les paramètres étudiés	68
III.	<i>Méthode de mesure</i>	70
IV.	<i>Analyse des données et statistiques</i>	74
	RESULTATS	77
I.	<i>Étude morphologique</i>	79
A.	Conformation globale des cœurs.....	79
B.	Les cavités entourant la valve mitrale	80
II.	<i>Étude quantitative paramétrique</i>	81
	DISCUSSION	85
I.	<i>Limites</i>	87
II.	<i>Étude morphologique</i>	88
III.	<i>Étude paramétrique de l'anneau mitral.....</i>	88
	CONCLUSION	91
	BIBLIOGRAPHIE.....	93
	ANNEXES	97

Table des annexes

Annexe 1 : Exemple de tableau de mesure pour le paramètre : surface de l'anneau mitral, pour chaque espèce selon la phase du cycle cardiaque	99
Annexe 2 : Exemple de concordance de Lin et de graphique de Bland-Altman montrant une bonne concordance entre deux mesures successives faites par le même opérateur (distance commissure-commissure)	100
Annexe 3 : Exemple de concordance de Lin et de graphique de Bland-Altman montrant une mauvaise concordance entre deux mesures successives faites par le même opérateur (surface anneau mitral)	101
Annexe 4 : Exemple de mesures sur un scanner cardiaque de Brebis	102
Annexe 5 : Exemple de mesures sur un scanner cardiaque de Porc	103
Annexe 6 : Exemple de mesures sur un scanner cardiaque d'Homme	104
Annexe 7 : Accord du comité éthique de VetAgro-Sup	105

Table des figures

Figure 1 : Schéma de la valve mitrale et de son environnement (Stanczak H., 2014)	22
Figure 2 : Schéma du cœur humain après dissection (Barone R., 1996)	24
Figure 3 : Schéma du cœur de bœuf après dissection (Barone R., 1996)	25
Figure 4 : Schéma de l'intérieur du cœur de bœuf après dissection (Barone R., 1996)	26
Figure 5 : Schéma du cœur de porc après dissection (Barone R., 1996)	27
Figure 6 : Exemple de régurgitation mitrale (RM) au Doppler couleur, en vue apicale (Zoghbi W. A., 2003).....	29
Figure 7 : Méthode des flux convergents (Zoghbi W. A., 2003).....	30
Figure 8 : Différentes vues bidimensionnelles de la zone de la valve mitrale au scanner (Blanke P., 2015)	33
Figure 9 : Différentes vues tridimensionnelles de l'anneau mitral au scanner (Blanke P., 2015)	34
Figure 10 : Appréciation des muscles papillaires (Blanke P., 2015).....	35
Figure 11 : Simulation d'accès ventriculaire pour implantation (Colli A., 2017).....	36
Figure 12 : Prédiction du degré d'obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche (Blanke P., 2015)	37
Figure 13 : Déploiement de prothèse par échographie trans-oesophagienne peri-opératoire (Blanke P., 2015)	38
Figure 14 : Différentes étapes de l'imagerie mitrale multimodale (Blanke P., 2015).....	40
Figure 15 : Le premier stent valvé fabriqué à la main, la valve Andersen (Cribier A., 2012).42	
Figure 16 : Les différentes tailles de la valve SAPIENT™ de Edwards selon la taille de l'anneau aortique (Webb J. G., 2012)	47
Figure 17 : Le cathéter de délivrance Retroflex™, libérant la valve en gonflant un ballon au centre du stent (Webb J. G., 2012).....	47
Figure 18 : Les différentes tailles de la valve Corevalve™ de Medtronic selon la taille de l'anneau aortique (Webb J. G., 2012)	48
Figure 19 : Le cathéter de délivrance Accutrak™, libérant une valve auto-expansible (Webb J. G., 2012).....	48
Figure 20 : Visualisation de l'anneau mitral par la mise en place d'un guide dans le sinus coronaire (Blank P., 2015)	50
Figure 21 : Schéma d'un cathéter introducer Desilet 5Fr	63
Figure 22 : Tracé ECG avec intervalle R-R	65
Figure 23 : Description des repères anatomiques des feuillets mitraux (Vedani S., 2015)	66
Figure 24 : Représentation 3D en forme de selle de cheval de l'anneau mitral (Antiochos P., 2016)	67
Figure 25 : Définition de l'angle formé par le plan de l'anneau mitral et le plan de l'anneau aortique (Du Plessis L. A., 1964).....	68

Figure 26 : Paramètres plans mesurés sur l’anneau mitral (scanner de Brebis obtenu à partir de 3Mensio® de Pie Medical Imaging)	69
Figure 27 : Coupe longitudinale grand axe sur un scanner cardiaque d’homme en phase 75% (obtenu à partir de 3Mensio® de Pie Medical Imaging).....	70
Figure 28 : Définition point par point de l’anneau mitral (scanner de Brebis obtenu à partir de 3Mensio® de Pie Medical Imaging)	71
Figure 29 : Lecture des périmètres et de la surface de l’anneau mitral (scanner de Brebis obtenu à partir de 3Mensio® de Pie Medical Imaging).....	72
Figure 30 : Lecture de distance trigone-trigone, A2-P2 et commissure-commissure (scanner de Brebis obtenu à partir de 3Mensio® de Pie Medical Imaging)	73
Figure 31 : Détermination du plan de l’anneau aortique (scanner de Brebis obtenu à partir de 3Mensio® de Pie Medical Imaging)	74
Figure 32 : Morphologie des cœurs d’homme (A), de porc (B) et de brebis (C) au scanner (obtenu à partir de 3Mensio® de Pie Medical Imaging).....	79
Figure 33 : Reconstitution 3D à partir de scanner de cœurs d’homme (A), de porc (B) et de brebis (C) (obtenu à partir de 3Mensio® de Pie Medical Imaging).....	80
Figure 34 : Histogramme de comparaison interspécifique.....	82

Table des tableaux

Tableau I : Paramètres qualitatifs permettant de grader la sévérité de la régurgitation mitrale par échographie (Zoghbi W. A., 2003)	30
Tableau II : Paramètres quantitatifs permettant de grader la sévérité de la régurgitation mitrale par ETT et IRM (d'après Bouchard M. A., 2017)	31
Tableau III : Éléments constituant une valve cardiaque et lui conférant ses propriétés d'après Kalfa (Kalfa et al., 2012)	44
Tableau IV : Comparaison des propriétés des valves mécaniques, dites conventionnelles, avec celles de valves issues de l'ingénierie tissulaire d'après Kalfa D. (Kalfa D., 2012)	45
Tableau V : Interprétation de la valeur du coefficient de concordance de Lin	75
Tableau VI : Bilan des résultats des mesures en phase 70% (brebis et porc) et 75% (homme) (moyenne et écart-type).....	81

INTRODUCTION

Les pathologies mitrales sont les pathologies valvulaires les plus fréquentes en Europe (prévalence d'environ 1,7%) et particulièrement chez les personnes âgées de plus 75 ans avec une prévalence d'environ 9,3% (Nkomo V. T., 2006). Or les personnes concernées ne sont, bien souvent, pas en mesure de subir une chirurgie cardiaque invasive. D'où l'émergence aujourd'hui d'un nouveau domaine en cardiologie : la médecine interventionnelle. Cette dernière a pour but de remplacer les valves cardiaques défaillantes par des prothèses de manière non invasive. Pour ce faire, l'opérateur, le cardiologue ou le chirurgien, passe par des trajets préexistants pour parvenir jusqu'au cœur : les vaisseaux. Pour pouvoir utiliser ces trajets, l'imagerie multimodale, c'est-à-dire la combinaison des différentes techniques d'imagerie existantes, échographie, scanner, radioscopie et IRM, est indispensable.

Des années de recherches précèdent la mise au point de telles techniques. Cela commence par la mise au point de prothèses valvulaires compatibles avec l'implantation dans un organe doté de capacité de mouvements et inerte vis-à-vis de l'organisme dans lequel elle se trouve. Puis la mise au point du trajet emprunté (veine, artère, ...) selon la taille et les capacités de déformation du matériel à implanter. Et enfin, la mise en application chez le vivant, et en particulier chez des modèles animaux.

Ce dernier point constitue le point de départ de notre travail. En effet, pour pouvoir transposer une technique de réparation valvulaire non invasive chez l'homme, il faut être sûr que celle-ci apporte des bénéfices supérieurs aux risques qu'elle engendre pour le patient. Et pour cela, les essais sur les modèles expérimentaux sont indispensables. Ces modèles doivent donc présenter des critères de proximité / comparaison avec l'homme qui soient importants. A ce jour, en ce qui concerne la médecine interventionnelle cardiaque, les modèles expérimentaux animaux retenus sont le Porc et la Brebis.

Notre étude s'inscrit dans un projet plus global, visant à déterminer laquelle de ces deux espèces est la plus proche de l'Homme en ce qui concerne la valve mitrale. Dans ce travail, nous nous sommes particulièrement intéressés à la caractérisation quantitative de paramètres de l'anneau mitral, systématiquement utilisés chez l'homme, par le biais du scanner.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons au contexte médical qui a permis l'élaboration de cette étude : c'est-à-dire l'émergence de l'imagerie multimodale et le développement des techniques d'implantation valvulaire trans-cathéter. Puis dans un second temps, nous présenterons l'étude analytique et statistique des mesures réalisées sur les scanners de Porc, de Brebis et d'Homme, afin de tenter de déterminer quel est le meilleur modèle expérimental vis-à-vis de l'Homme.

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION ET CONTEXTE

I. Anatomie comparée de l'appareil mitral

A. Situation anatomique et description

Le cœur est l'organe qui permet la mise en circulation de la totalité du volume sanguin à l'échelle de l'organisme. Pour cela, il est doté de capacités de contractions spontanées et organisées alternant phases de contraction (systole) et de remplissage (diastole). L'efficacité de la mise en circulation du sang est assurée par l'intervention successive et coordonnée de chambres étagées dont les orifices sont pourvus de valves s'opposant au reflux du sang. Nous nous intéresserons, plus particulièrement ici, à la valve mitrale.

La valve mitrale se situe dans le cœur gauche, au niveau de la jonction entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche. Son rôle est d'empêcher le reflux de sang dans l'oreillette gauche lors de l'éjection systolique du sang depuis le ventricule gauche vers l'aorte. En effet, en fin de diastole, la pression exercée par le sang dans le ventricule gauche devient supérieure à la pression dans l'oreillette gauche, ce qui induit une fermeture mécanique de la valve mitrale.

La valve mitrale ou encore appelée bicuspide est constituée de deux feuillets : un feuillet septal ou antérieur et un feuillet pariétal ou postérieur. Le feuillet antérieur prend naissance sur le prolongement de la paroi aortique dans le ventricule gauche. Il est constitué d'un unique feuillet, mais de deux zones distinctes : une zone lisse et une zone rugueuse. Le feuillet postérieur, quant à lui, apparaît festonné et est constitué de trois « scallops ». Ce terme, utilisé dans la littérature n'a pas de traduction française, on pourrait parler de pétales ou de festons composant le feuillet postérieur. Chacun de ces pétales présentent également une zone rugueuse et une zone lisse. Les zones rugueuses sur les deux feuillets (antérieur et postérieur) correspondent aux zones de contact ou zone de coaptation des feuillets lors de la fermeture de la valve mitrale. Les deux points de jonction entre les deux feuillets sont appelés commissures : antérieure et postérieure. Les cardiologues distinguent également trois parties sur le feuillet postérieur correspondant globalement aux trois festons : P1, P2 et P3 respectivement de la commissure antérieure vers la commissure postérieure. Par symétrie A1, A2 et A3 sont décrit sur le feuillet antérieur, bien qu'ils soient anatomiquement moins bien délimités (Brock R. C., 1952). Sur le feuillet antérieur, on distingue également les trigones qui délimitent la partie commune avec l'aorte.

La valve mitrale possède également un sous-appareil mitral constitué de cordages et de muscles papillaires (antérolatéral et postéromédial). Le nombre de cordage ainsi que leur insertion varient selon les espèces. Il en est de même concernant la morphologie des muscles papillaires (Du Plessis L. A., 1964).

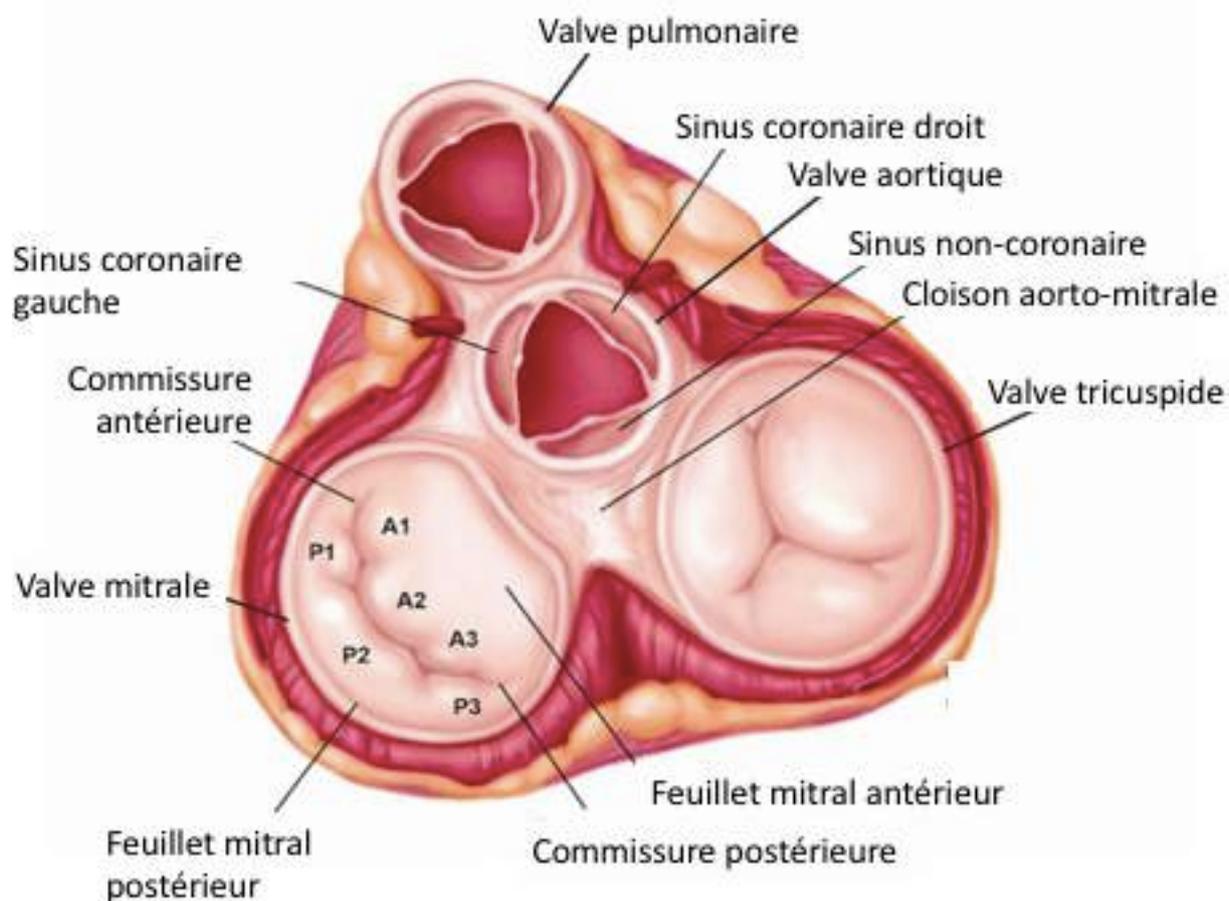


Figure 1 : Schéma de la valve mitrale et de son environnement (Stanczak H., 2014)

B. Anatomie comparée de la valve mitrale et de son environnement chez les espèces étudiées : Porc, Brebis et Homme

1. Le cœur

La première différence majeure à souligner est une forme globale du cœur qui diffèrent entre ces trois espèces. Cela s'explique par le fait que l'Homme est un bipède et que le Porc et la Brebis sont des quadrupèdes. En effet, ceci a une incidence sur la puissance nécessaire au cœur pour faire circuler le sang dans l'intégralité de l'organisme. Une des conséquences majeures de cette observation est la forme de la crosse aortique qui forme un angle de 180° chez l'Homme alors qu'il est de 90° chez le Porc et la Brebis. Par ailleurs, la pointe du cœur chez l'Homme est dirigée vers le diaphragme alors que chez l'animal elle est dirigée vers le sternum, ce qui a notamment posé beaucoup de problèmes lors de la mise au point des cœurs artificiels de l'Homme chez l'animal.

De plus, la forme du thorax joue aussi un rôle important dans le positionnement du cœur dans la cavité thoracique. En effet, l'Homme présente un aplatissement du thorax qui est dorso-ventral alors que nos deux espèces modèles présentent un aplatissement latéro-latéral du thorax.

Du fait de la bipédie et de l'aplatissement dorso-ventral du thorax, le cœur de l'Homme a une forme trapézoïdale. Le Porc, avec un thorax d'aplatissement latéro-latéral mais trapu, présente un cœur en forme de cœur de « Saint Valentin ». La Brebis quant à elle, avec un thorax très aplati latéro-latéralement et étroit, présente un cœur fin et allongé (Karlsson M. O., 1998).

2. La valve mitrale

Pour ce qui est de la valve mitrale, l'organisation générale est similaire entre les trois espèces étudiées. Cependant quelques différences sont à noter, particulièrement au niveau des cordages et de la forme de l'anneau mitral (Morlet A., 2015).

a. Forme de l'anneau mitral en 2D

L'Homme et la Brebis ont un anneau mitral en forme de « D ». En revanche, le Porc présente un anneau mitral beaucoup plus arrondi.

b. Les cordages

Chez le Porc et l'Homme, on trouve des cordages en nombre important dans la cavité ventriculaire, reliant les muscles papillaires aux différents feuillets de la valve mitrale. Chez ces deux espèces, les cordages prennent nécessairement naissance sur les muscles papillaires. Chez l'Homme, on peut observer des cordages basaux uniquement présents sur le feuillet postérieur de la valve mitrale (Degandt A. A., 2007 ; Lam J. H. C., 1970 ; Walmsley R., 1978).

A l'inverse chez la Brebis, les cordages sont moins nombreux. De plus, tous les cordages ne prennent pas nécessairement naissance au niveau des muscles papillaires.

Il apparait donc essentiel d'appréhender les différences anatomiques observables entre les différentes espèces afin de maîtriser les biais que l'on peut être amené à rencontrer lors de l'utilisation de modèles expérimentaux. Le rôle des vétérinaires dans la maîtrise de ces connaissances est important. Robert Barone a été l'un des premiers à étudier la conformation intérieure du cœur, et donc de la valve mitrale, chez de nombreuses espèces dont le porc et le bovin, ce dernier étant comparable à l'ovine à l'échelle supérieure (Barone R., 1996).

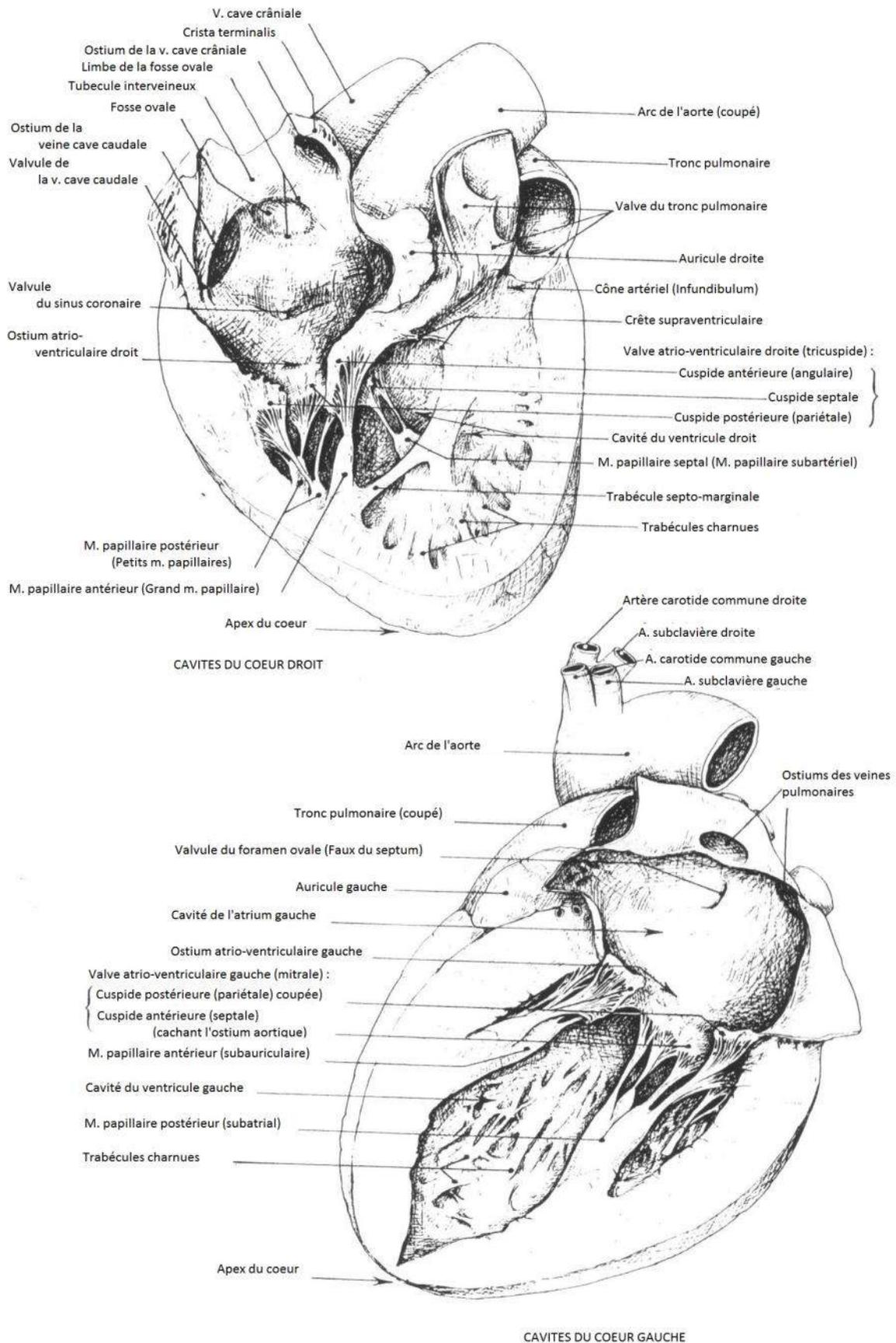


Planche 47 - CONFORMATION INTERIEURE DU COEUR DE L'HOMME

Figure 2 : Schéma du cœur humain après dissection (Barone R., 1996)

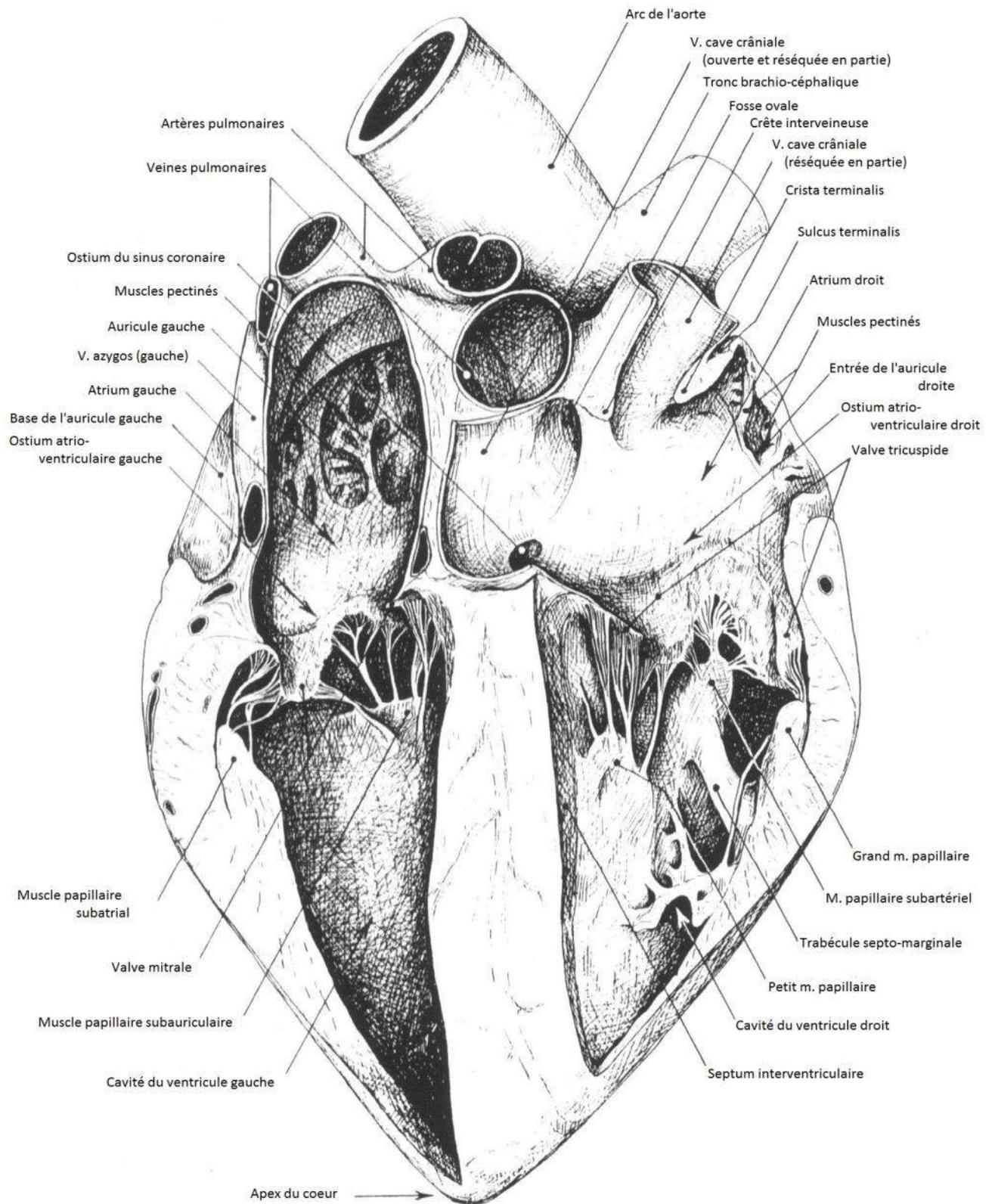


Planche 40 - CONFORMATION INTERIEURE D'UN COEUR DE BOEUF
DISSECTION PAR LA FACE ATRIALE

Figure 3 : Schéma du cœur de bœuf après dissection (Barone R., 1996)

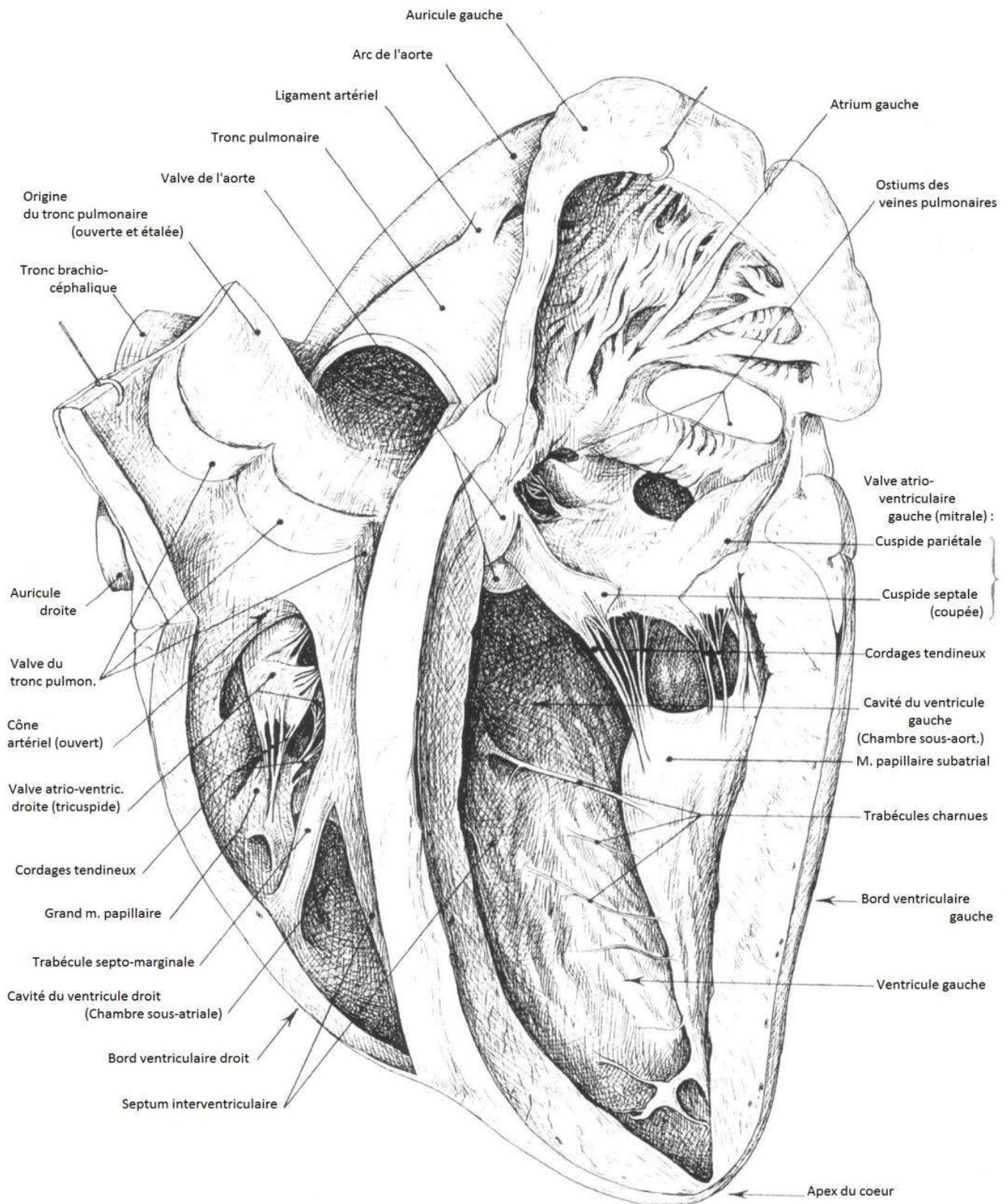


Planche 39 - **CONFORMATION INTERIEURE D'UN COEUR DE BOEUF**
 (DISSECTION PAR LA FACE AURICULAIRE)

Figure 4 : Schéma de l'intérieur du cœur de bœuf après dissection (Barone R., 1996)

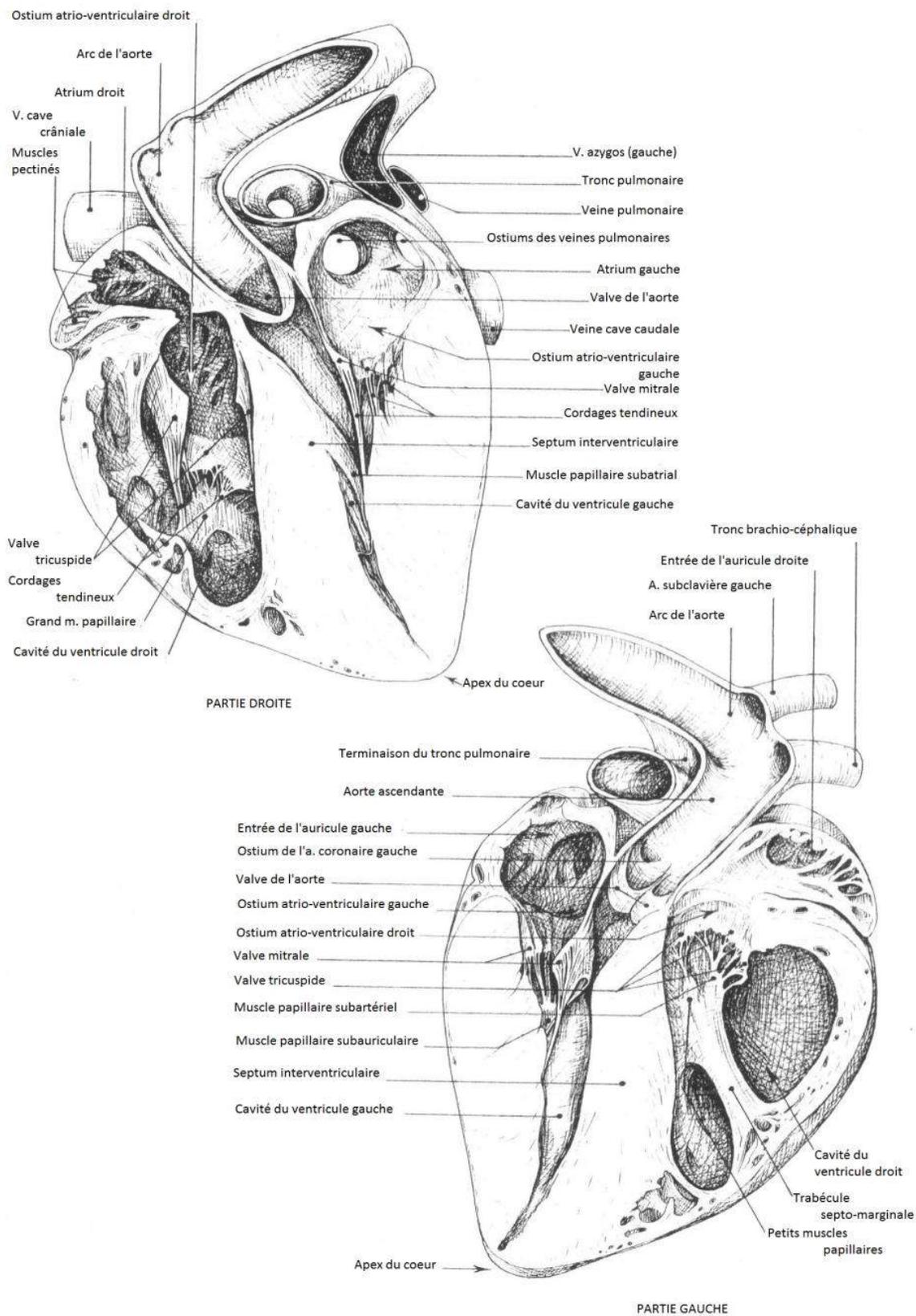


Planche 17 - COUPE MEDIANE D'UN COEUR DE PORC

Figure 5 : Schéma du cœur de porc après dissection (Barone R., 1996)

II. Intérêt de l'imagerie multimodale pour la détection, la planification opératoire et le suivi post-opératoire des pathologies mitrales

Chez les patients présentant des signes cliniques d'atteinte cardiaque, une démarche standardisée est mise en œuvre afin d'offrir la meilleure prise en charge en rapport avec la pathologie présentée. En effet, la régurgitation mitrale est une pathologie fréquente, associée à un fort taux de mortalité et morbidité lorsqu'elle est sévère. Celle-ci peut être primaire (atteinte intrinsèque de la valve) ou secondaire (déformation ventriculaire). L'imagerie apporte au moment du diagnostic des informations pronostiques primordiales dans l'évaluation de la sévérité, du mécanisme, et de l'impact de la régurgitation mitrale sur la fonction cardiaque. Il est ainsi possible de déterminer, pour chaque patient, le traitement adéquat et particulièrement la nécessité ou non d'un traitement chirurgical. Pour les patients devant subir une intervention chirurgicale, il est important pour les chirurgiens de faire un état des lieux morphologique et anatomique de la valve et de son environnement afin d'avoir les meilleures chances de succès. L'imagerie trouve une place très importante dans le suivi des traitements, notamment grâce au développement de nouvelles techniques d'imagerie émergentes. Enfin le suivi de ces patients par des contrôles fréquents au moyen de l'imagerie permet d'intervenir à nouveau, si nécessaire, grâce à un dépistage précoce des complications éventuelles. Ainsi, avec l'utilisation croissante de l'implantation trans-cathéter de prothèse valvulaire chez les patients à risque, l'imagerie multimodale est aujourd'hui d'importance cruciale pour déterminer l'éligibilité du patient, faire un état des lieux pré-interventionnel et mettre en place un protocole d'intervention.

Sous le terme d'imagerie multimodale, on regroupe l'ensemble des techniques d'imagerie suivantes : échographie trans-œsophagienne et trans-thoracique, examen tomodensitométrique, imagerie à résonance magnétique et radioscopie. Tout l'intérêt de l'imagerie multimodale est de pouvoir combiner l'ensemble des informations obtenues, afin d'appréhender au mieux la pathologie mitrale, sa prise en charge et le suivi du patient après traitement.

A. Détection de la pathologie mitrale

L'appréciation de la sévérité de la régurgitation mitrale est déterminante pour le choix de la gestion thérapeutique à mettre en œuvre.

L'échographie trans-thoracique est l'examen de première ligne et bien souvent suffisant pour mettre en évidence une régurgitation mitrale. De nombreux paramètres quantitatifs et qualitatifs peuvent être évalués par cette méthode. Elle permet également d'évaluer les conséquences hémodynamiques de la régurgitation mitrale telles que : le volume et la fonction ventriculaire, la taille de l'atrium ou la pression dans les artères pulmonaires.

Les paramètres qualitatifs s'obtiennent en utilisant le mode Doppler de l'échographe. Le mode Doppler couleur permet l'étude du jet rétrograde dans l'atrium gauche. Le mode Doppler continu quant à lui permet de qualifier, par sa morphologie, la régurgitation mitrale.

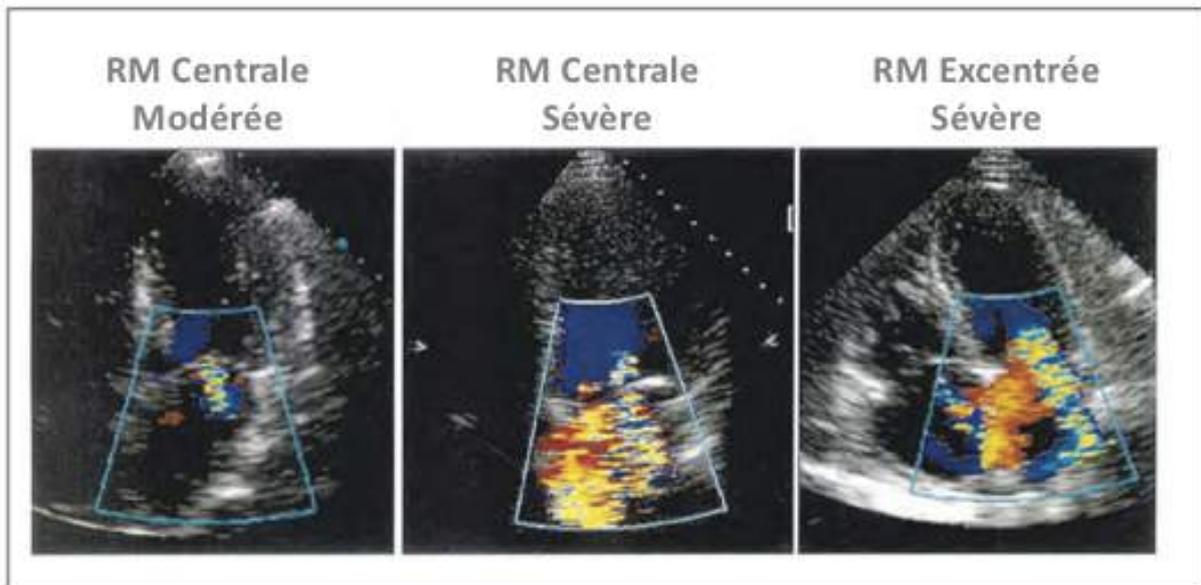
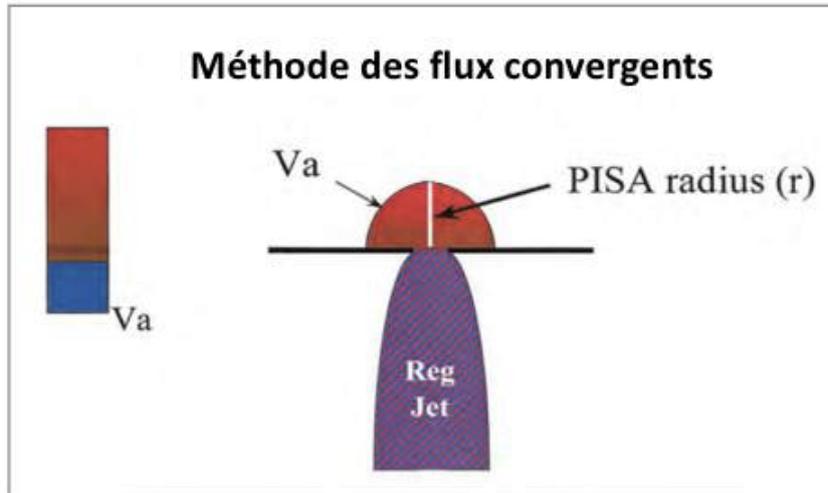


Figure 6 : Exemple de régurgitation mitrale (RM) au Doppler couleur, en vue apicale (Zoghbi W. A., 2003)

Pour ce qui est des paramètres quantitatifs, il s'agit de la surface d'iso-vélocité proximale (PISA), de la surface de l'orifice de régurgitation, du volume de régurgitation et de la fraction de régurgitation. On peut utiliser la méthode dite des flux convergents pour mesurer ces paramètres. Il a été prouvé que la variation de ces paramètres quantitatifs est étroitement corrélée au degré de sévérité de la régurgitation et à ses conséquences. En revanche, il est important que ces paramètres ne soient pas interprétés de manière individuelle mais soient intégrés au sein d'une analyse globale pour grader la sévérité de la régurgitation mitrale. L'échographie trans-thoracique est aujourd'hui la méthode de choix compte tenu de la richesse d'informations qu'il permet de nous apporter et de sa facilité de réalisation (pas de sédation du patient nécessaire). De plus, c'est un examen dynamique qui permet d'observer toutes les phases du cycle cardiaque (Zoghbi W. A., 2003).



PISA = Aire de surface d'iso-vélocité proximale; Va = Vitesse d'aliasing ; Reg Jet = Jet Régurgitant

Figure 7 : Méthode des flux convergents (Zoghbi W. A., 2003)

Tableau I : Paramètres qualitatifs permettant de grader la sévérité de la régurgitation mitrale par échographie (Zoghbi W. A., 2003)

	Légère	Modérée	Sévère
Paramètres structuraux			
Taille de l'OG	Normale*	Normale ou dilatée	En général dilatée**
Taille du VG	Normale*	Normale ou dilatée	En général dilatée**
Feuillets mitraux ou appareil valvulaire	Normaux ou anormaux	Normaux ou anormaux	Anormaux/ Feuillet inversé/ Rupture du muscle papillaire
Paramètres Doppler			
Surface du jet en Doppler couleur β	Jet petit et central (en général <4cm ² ou <20% surface OG)	Variable	Large jet central (en général >10 cm ² ou >40% de la surface de l'OG) ou jet excentrique de taille variable
Flux mitral - DP	Onde A prédominante \ddagger	Variable	Onde E prédominante
Densité du jet de la fuite-DC	Incomplet ou faible densité	Dense	Dense
Contour du jet - DC	Parabolique	En général parabolique	Pic précoce- triangulaire
Flux veineux pulmonaire	Dominance systolique \vee	Diminution systolique \vee	Reflux systolique \ddagger
Paramètres quantitatifs \leftrightarrow			
Largeur de la VC (cm)	<0,3	0,3-0,69	>0,7
VOLUME régurgitant (ml/cycle cardiaque)	<30	30-44 45-59	>60
Fraction régurgitante (%)	<30	30-39 40-49	>50
EROA (cm ²)	<0,2	0,2-0,29 0,30-0,39	>0,4

Tableau II : Paramètres quantitatifs permettant de grader la sévérité de la régurgitation mitrale par ETT et IRM (d'après Bouchard M. A., 2017)

Modalité	Critères	Paramètre de sévérité de la RM
Echographie Trans-Thoracique		
	Jet Doppler continu	Holosystolique/Dense/Triangulaire
	Vena contracta (en cm)	≥ 0.7
	Flux des veines pulmonaires	Peu à pas de flux systolique/flux systolique rétrograde
	Flux mitral	Onde E dominantes (≥ 1.2 m/s)
	Surface de l'orifice de régurgitation avec PISA (en cm ²)	≥ 0.40
	Volume de régurgitation (mL)	≥ 60 mL
	Fraction de régurgitation (%)	$\geq 50\%$
IRM		
	Volume de régurgitation (mL)	≥ 55 mL
	Fraction de régurgitation (%)	$\geq 40\%$

Parfois, l'échographie trans-thoracique ne permet pas de conclure, il est alors possible d'utiliser l'échographie trans-œsophagienne. Pour cela, une sonde d'échographie est introduite dans l'œsophage du patient qui est alors sédaté. Les paramètres mesurés et observés restent les mêmes mais la visualisation de la valve est meilleure car il n'y a pas de structure osseuses réduisant la fenêtre échographique. En revanche, ce type d'examen requiert une sédation du patient, qui peut parfois être à l'origine d'une sous-estimation de la régurgitation mitrale.

Par ailleurs, l'échocardiographie 3D (tridimensionnelle) est de plus en plus utilisée car elle permet d'obtenir une meilleure visualisation de l'orifice de régurgitation aussi bien dans le cas de régurgitation mitrale primaire que secondaire. Cependant, les recommandations actuelles ne préconisent pas nécessairement cette méthode pour l'évaluation d'une régurgitation mitrale mais elle permet d'avoir des informations complémentaires à celles obtenues par la méthode bidimensionnelle, en particulier pour le chirurgien.

L'inconvénient majeur de toutes ces méthodes est qu'elles sont extrêmement « opérateur dépendantes », et de ce fait il est nécessaire que les cardiologues soient suffisamment expérimentés pour une interprétation fiable des images obtenues. C'est là tout l'intérêt de l'IRM qui permettrait de s'affranchir de la variation inter-opérateur, et pourrait à l'avenir devenir la méthode de référence pour la caractérisation des régurgitations mitrales (Greenwood J. P., 2012). En revanche, cet examen chronophage et coûteux (Bouchard M. A., 2017).

B. Planification de la stratégie chirurgicale

L'implantation trans-cathéter, TMVI (Transcatheter Mitral Valv Implantation), est une technique de réparation mitrale de plus en plus utilisée aujourd'hui, permettant aux patients à haut risque chirurgical de bénéficier d'une intervention non invasive afin de soigner leur pathologie mitrale. L'histoire et le détail de cette technique seront abordés plus loin dans cette étude. Pour que cette méthode soit fructueuse, il apparaît nécessaire de réaliser un état des lieux morphologique et anatomique de la valve mitrale du patient en amont de la procédure. Pour cela, il convient de recourir à une méthode permettant d'obtenir un maximum de détails précis sur l'environnement, permettant ainsi de choisir le matériel le plus adapté pour l'intervention (Blanke P., 2015).

A ce jour, le moyen d'imagerie apportant le plus d'informations sur l'anatomie de la valve mitrale est le scanner. En effet, on obtient des images d'une rare précision de chaque phase du cycle cardiaque grâce à un ECG rétrospectif, permettant ainsi d'évaluer l'évolution géométrique de la valve mitrale au cours d'un battement cardiaque. Il est possible de centrer la boîte d'acquisition uniquement sur le cœur, ce qui permet de réduire l'exposition du patient aux rayons (Chen J., 2017).

1. Évaluation 2D de l'anneau mitral au scanner

Le scanner se révèle extrêmement intéressant pour un élément en particulier de la valve mitrale : l'anneau mitral. C'est la morphologie de ce dernier qui doit être parfaitement appréhendée afin de déterminer la taille adéquate de la prothèse et préparer les trajectoires à suivre pour le relargage du matériel lors de la procédure. Ce sont les coupes - commissurale et grand axe - qui permettent d'évaluer, en deux dimensions, respectivement les diamètres, maximal et minimal, de l'anneau mitral. Il existe encore des points de désaccord entre les auteurs quant à la délimitation antérieure aortique de l'anneau mitral. Certains auteurs pensent qu'à ce niveau il est confondu avec l'insertion des feuillets de la valve aortique, alors que d'autres les distinguent clairement (Blanke P., 2015).

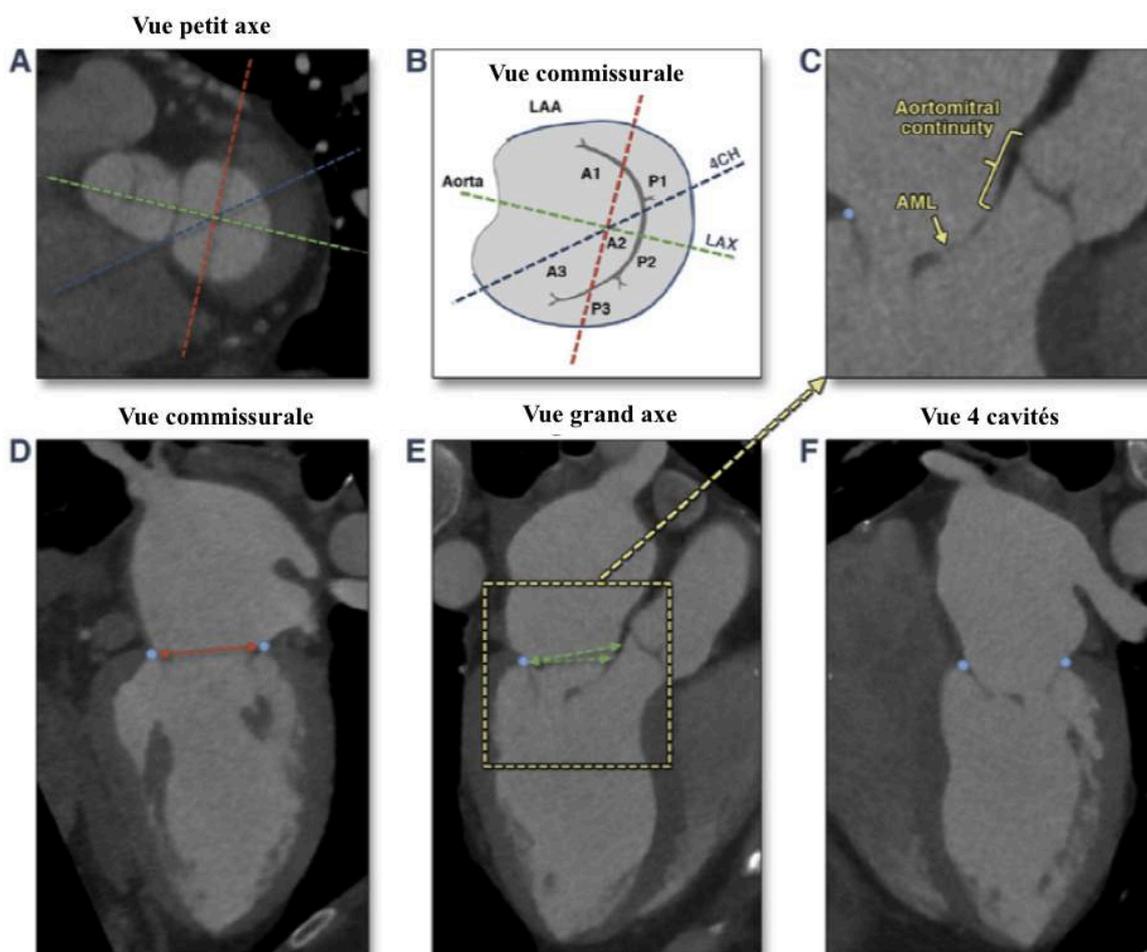


Figure 8 : Différentes vues bidimensionnelles de la zone de la valve mitrale au scanner (Blanke P., 2015)

(A) vue petit axe de la région de l'anneau mitral (B) et représentation schématique des feuillets mitraux . (D) Vue commissurale passant par P1-P3 (diamètre maximal de l'anneau mitral). (E) Vue grand axe passant par A2-P2, orientée perpendiculairement à la vue commissurale. (C) Différentes possibilités de mesures en A2. (F) Vue quatre cavités avec une orientation diagonale (non recommandée pour les mesures en deux dimensions). LAA = partie de l'atrium gauche (left atrium appendage) ; LAX = grand axe (long axis) ; MA = anneau mitral.

2. Évaluation tridimensionnelle de l'anneau mitral au scanner

Ces mesures en deux dimensions, évoquées précédemment, ne permettent pas d'évaluer la géométrie dans l'espace de l'anneau mitral. Pour cela il est nécessaire d'utiliser des reconstitutions du cœur en trois dimensions, à partir d'algorithmes sur des images de scanner. Cette méthode a été décrite pour la première fois à partir d'images bidimensionnelles (2D) d'échocardiographie, puis a été plus tard adaptée aux nouvelles techniques d'imagerie telles que le scanner. En effet, l'utilisation des techniques mini-invasives requiert la connaissance de

la surface, du périmètre et autres paramètres pertinents concernant l'anneau mitral. Ces informations sont alors accessibles grâce aux algorithmes de reconstitution tridimensionnelle (3D) à partir des images de scanner (Delgado V., 2009).

L'étude de l'anatomie de la valve mitrale a permis de démontrer que l'anneau mitral est en forme de « selle de cheval » et des lignes virtuelles ont été choisies comme standards de repères anatomiques. La distance trigone-trigone par exemple permet de s'affranchir de la projection du « pommeau » de l'anneau mitral qui est sur la projection de la chambre de chasse du ventricule gauche. Les distances A2-P2 (ou septale-latérale) et commissure-commissure font également partie des paramètres standardisés à évaluer.

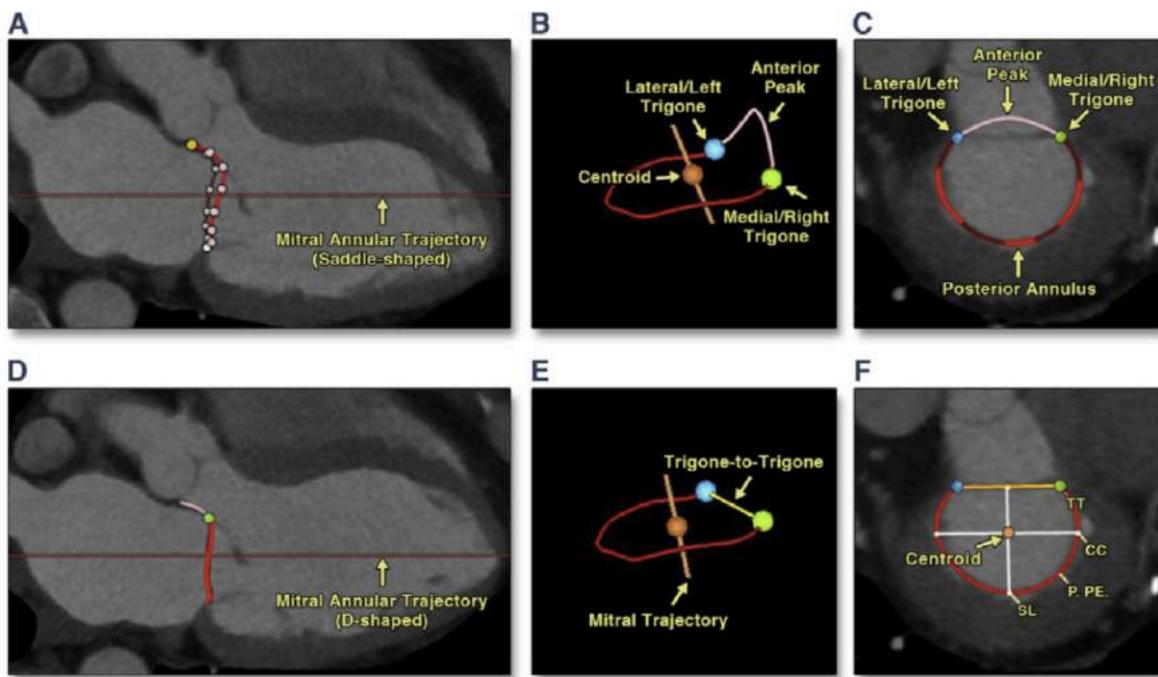


Figure 9 : Différentes vues tridimensionnelles de l'anneau mitral au scanner (Blanke P., 2015)

(A) Anneau mitral en forme de « selle de cheval » dessiné point par point. (B) Ligne rose = « pommeau », partie antérieure de l'anneau mitral; ligne rouge = partie postérieure de l'anneau mitral ; sphères bleue et verte = trigones fibreux. Le pommeau se projette dans la chambre de chasse du ventricule gauche (vue petit axe (C) et grand axe (D)). Le projection plane de l'anneau mitral est obtenue en passant par le plan formé par les trigones (lignes jaunes sur (E) et (F)). Les paramètres de mesures importants sont représentés : septal-latéral (SL) et commissure-commissure (CC). La vue (F) est orientée perpendiculairement à la distance SL.

3. Autres paramètres explorés

Certaines phases du cycle permettent de mesurer la longueur des différents feuillets valvulaires. Ces mesures sont indispensables pour effectuer un choix raisonné du type d'ancrage du matériel prothétique. Il est également intéressant de connaître l'emplacement des muscles papillaires qui présentent des variations interindividuelles. Cette information permet notamment de déterminer le meilleur point de pénétration du matériel lors d'implantation trans-apexienne (Zwoliński R., 2017). La connaissance de l'anatomie des muscles papillaires et des feuillets permet d'extrapoler la localisation des cordages afin d'éviter les problèmes lors de l'ancrage du matériel (Hwang J. S., 2017).

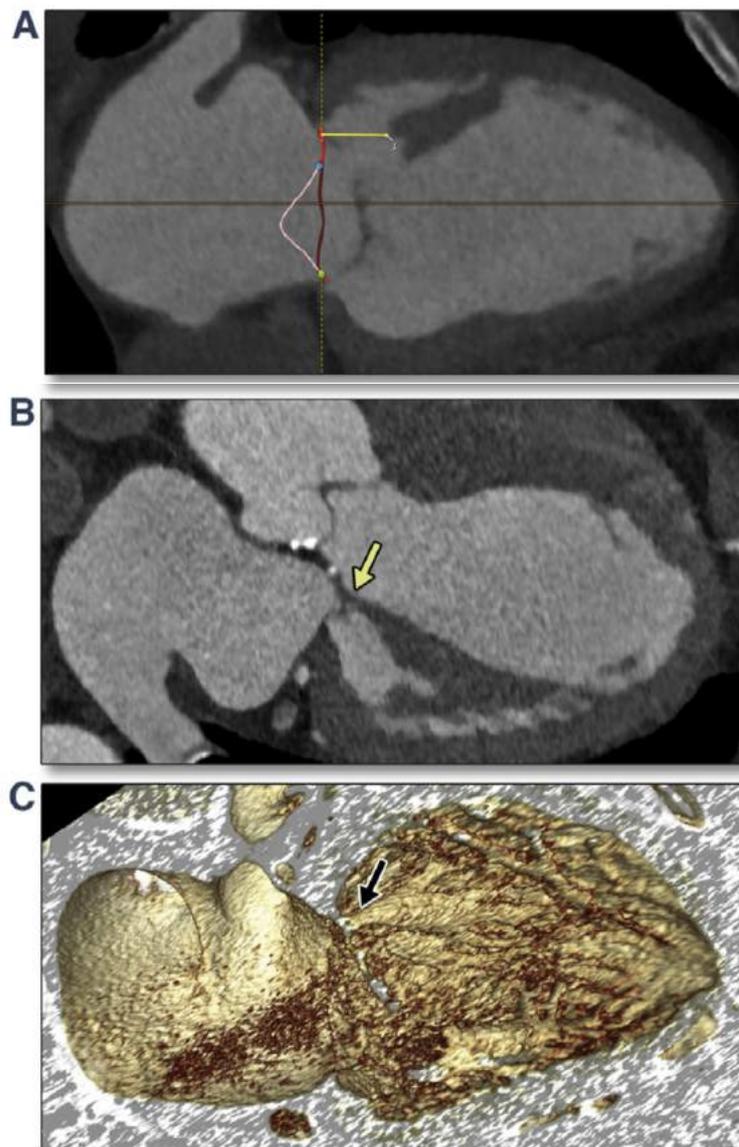


Figure 10 : Appréciation des muscles papillaires (Blanke P., 2015)

(A) Distance entre le muscle papillaire antérieur et le plan de l'anneau mitral (ligne jaune). La ligne rouge indique le contour de l'anneau mitral. (B et C) Exemple d'insertion du muscle papillaire antéro-médial au niveau du feuillet mitral antérieur (flèche jaune (B) et flèche noire (C))

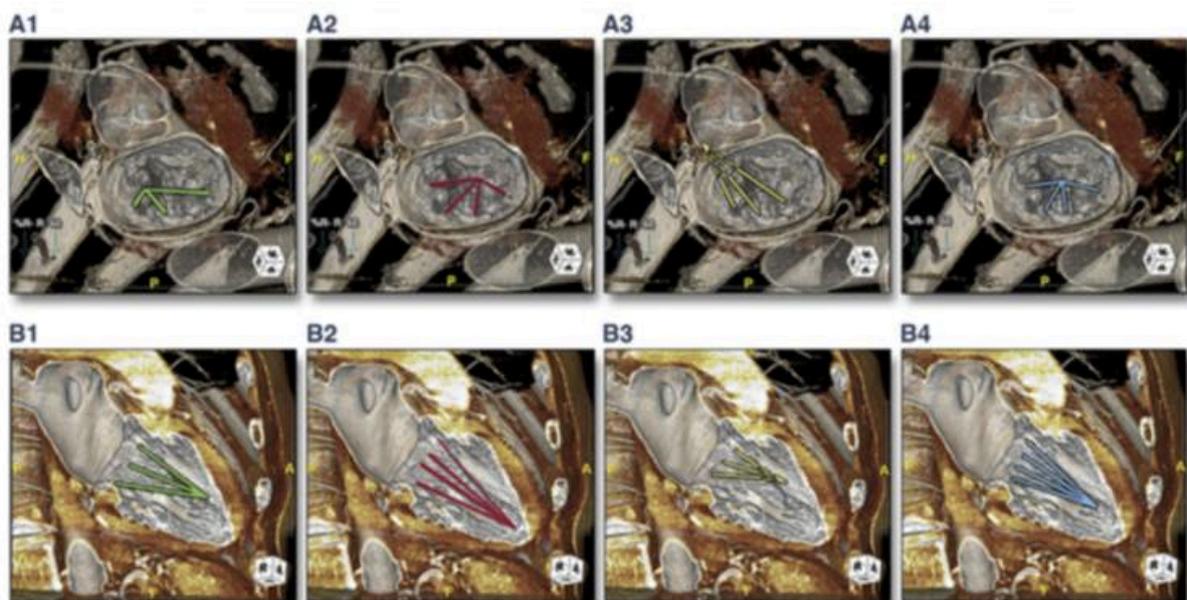


Figure 11 : Simulation d'accès ventriculaire pour implantation (Colli A., 2017)

Les dimensions minimales de l'anneau mitral sont mesurées en systole et les dimensions maximales sont mesurées en début de diastole. Il est important de garder en tête que la dynamique de l'anneau mitral d'un patient sain diffère de celle d'un patient ayant une pathologie mitrale, du fait du changement de l'environnement mitral, d'où l'importance d'en comprendre les mécanismes, grâce à un scanner cardiaque. Il est alors possible de planifier de façon optimale l'intervention (Colli A., 2017). Les conséquences des pathologies mitrales les plus fréquemment observées sont une diminution de la zone de coaptation des feuillets mitraux et un changement de l'angle de fermeture de la valve mitrale suite à une dilatation du ventricule gauche. Il est également important de garder en tête que ces modifications sont directement corrélées au type de pathologie sous-jacente, ce qui explique la nécessité de réaliser un état des lieux / bilan préopératoire (Alkadhi H., 2005)

Des calcifications de l'anneau mitral, qui se rencontrent chez 6% de la population de façon physiologique et également fréquemment avec l'âge et lors de pathologies rénales, peuvent empêcher un bon ancrage de la prothèse lors du relargage. Ces calcifications sont facilement identifiables au scanner permettant ainsi d'adapter la procédure qui va être suivie. Les calcifications sont le plus souvent localisées à la partie postérieure de l'anneau mitral (Messika-Zeitoun D., 2016).

Il est également possible par le biais d'algorithmes complexes de prédire le degré d'obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche en fonction du matériel choisi pour l'implantation (Mangold S., 2015).

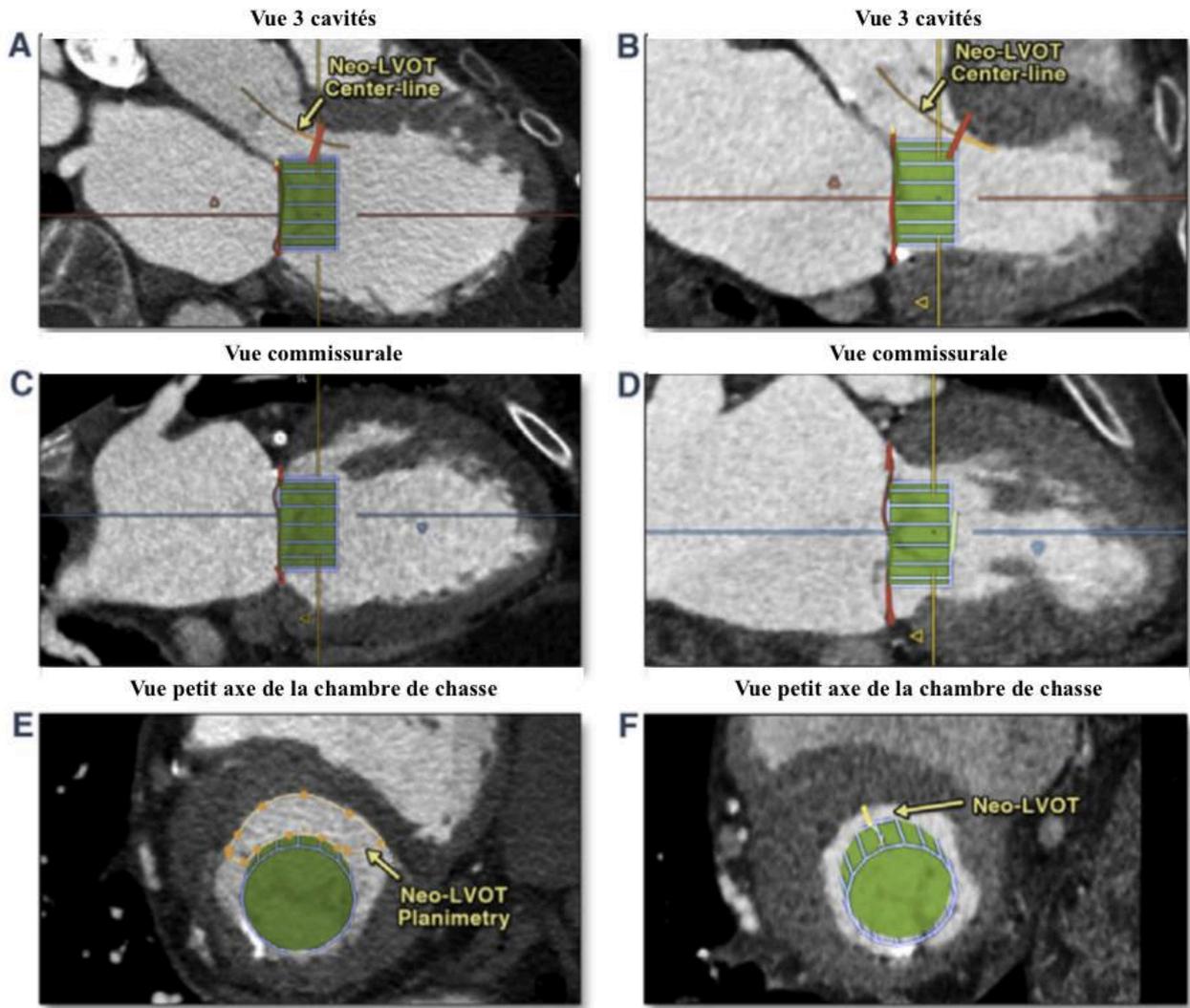


Figure 12 : Prédiction du degré d'obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche (Blanke P., 2015)

Images de scanner en fin de systole lors de régurgitation mitrale fonctionnelle. La vue trois cavités et les vues commissurales (C et D) indiquent la délimitation de l'anneau mitral et une simulation de matériel cylindrique (29 mm) orienté perpendiculairement à l'anneau mitral. La nouvelle chambre de chasse formée par le myocarde septal et le matériel est délimitée en orange. Les lignes rouges servent de repère pour les vues de la chambre de chasse du ventricule gauche en petit axe (E et F) ce qui permet de prédire la surface de la chambre de chasse néoformée (E) permettant de prédire ainsi les risques d'obstruction.

C. Imagerie peropératoire

Au cours de la procédure, l'utilisation de l'échographie trans-oesophagienne en parallèle de la fluoroscopie est la méthodes de référence (Blanke P., 2015). On peut alors avoir des images en temps réel de l'appareil mitral, et donc contrôler à tout moment le bon déroulement de la procédure.

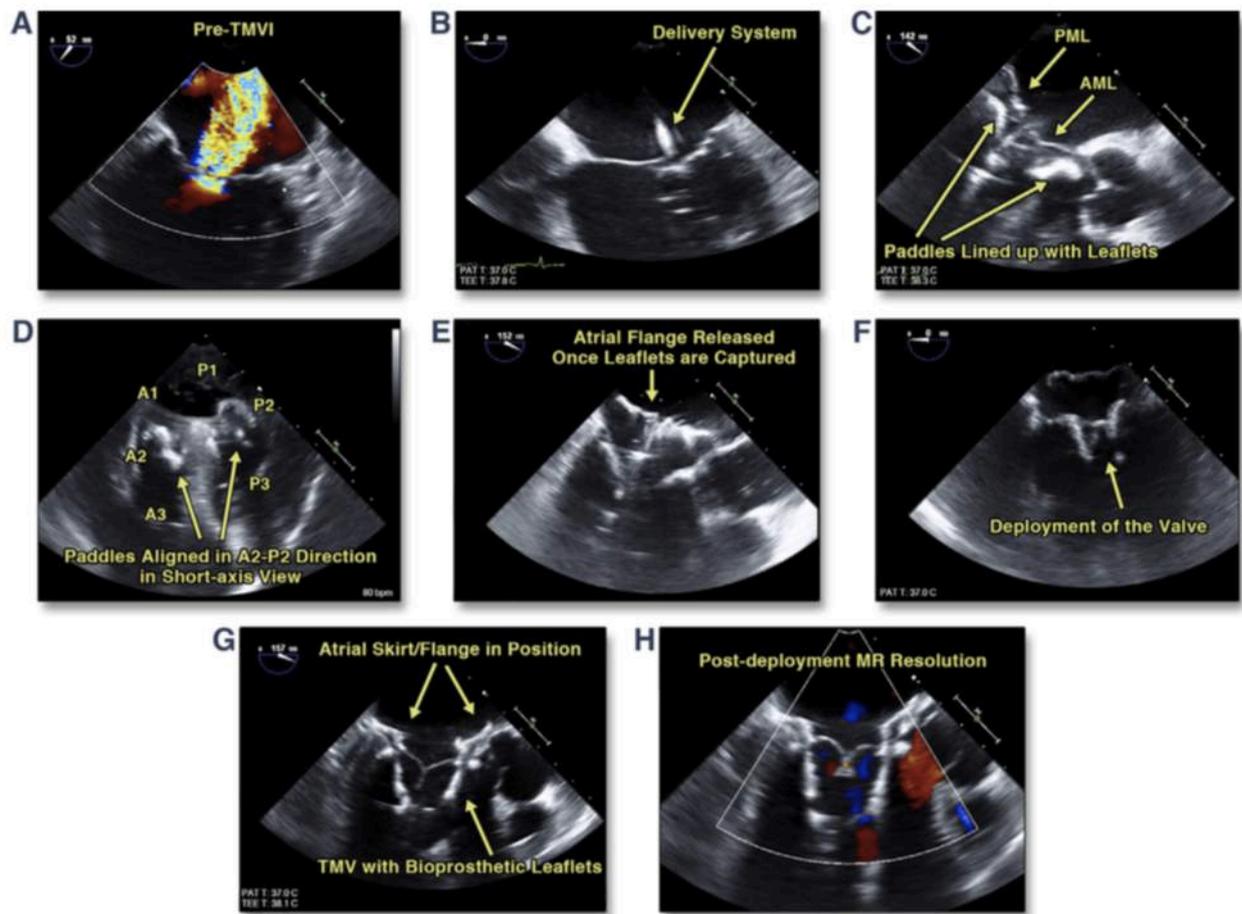


Figure 13 : Déploiement de prothèse par échographie trans-oesophagienne peri-opératoire (Blanke P., 2015)

Traitement de régurgitation mitrale sévère (A) avec la méthode TMVI (B-G). Résolution de la régurgitation mitrale (H).

D. Suivi post opératoire à court terme et à long terme

1. A court terme

Immédiatement après la fin de la procédure, un contrôle échographique est réalisé afin de détecter d'éventuelles fuites para-valvulaires, à l'aide du mode Doppler couleur. Les mêmes critères quantitatifs et qualitatifs, expliqués plus haut, sont utilisés afin de qualifier le fonctionnement de la nouvelle valve. Cependant, des artefacts liés au matériel implanté peuvent parfois compliquer l'évaluation de la nouvelle fonctionnalité mitrale. De plus, la diversité des matériaux implantés induisant des variations dans la géométrie du nouvel anneau mitral, rend

difficile la mise au point de « méthode de référence » (Blanke P., 2015). La caractérisation des nouvelles régurgitations mitrales est alors plus compliquée (Wierzbicki M., 2004). La caractérisation de la silhouette du flux pulmonaire et la vélocité entre la chambre de chasse du ventricule et le plan mitral peuvent être dans ce cas utiles (Kim J. H., 2017).

2. A long terme

L'échographie trans-thoracique reste la méthode de référence du suivi d'intervention de type TMVI. En effet, aucune sédation n'est nécessaire et l'examen peut être réalisé rapidement. Il est possible d'évaluer la taille du ventricule gauche ainsi que son fonctionnement. En revanche, cette méthode ne permet pas toujours une bonne évaluation de l'oreillette gauche, due à une fenêtre cardiaque parfois étroite.

E. Bilan : apport de l'imagerie multimodale

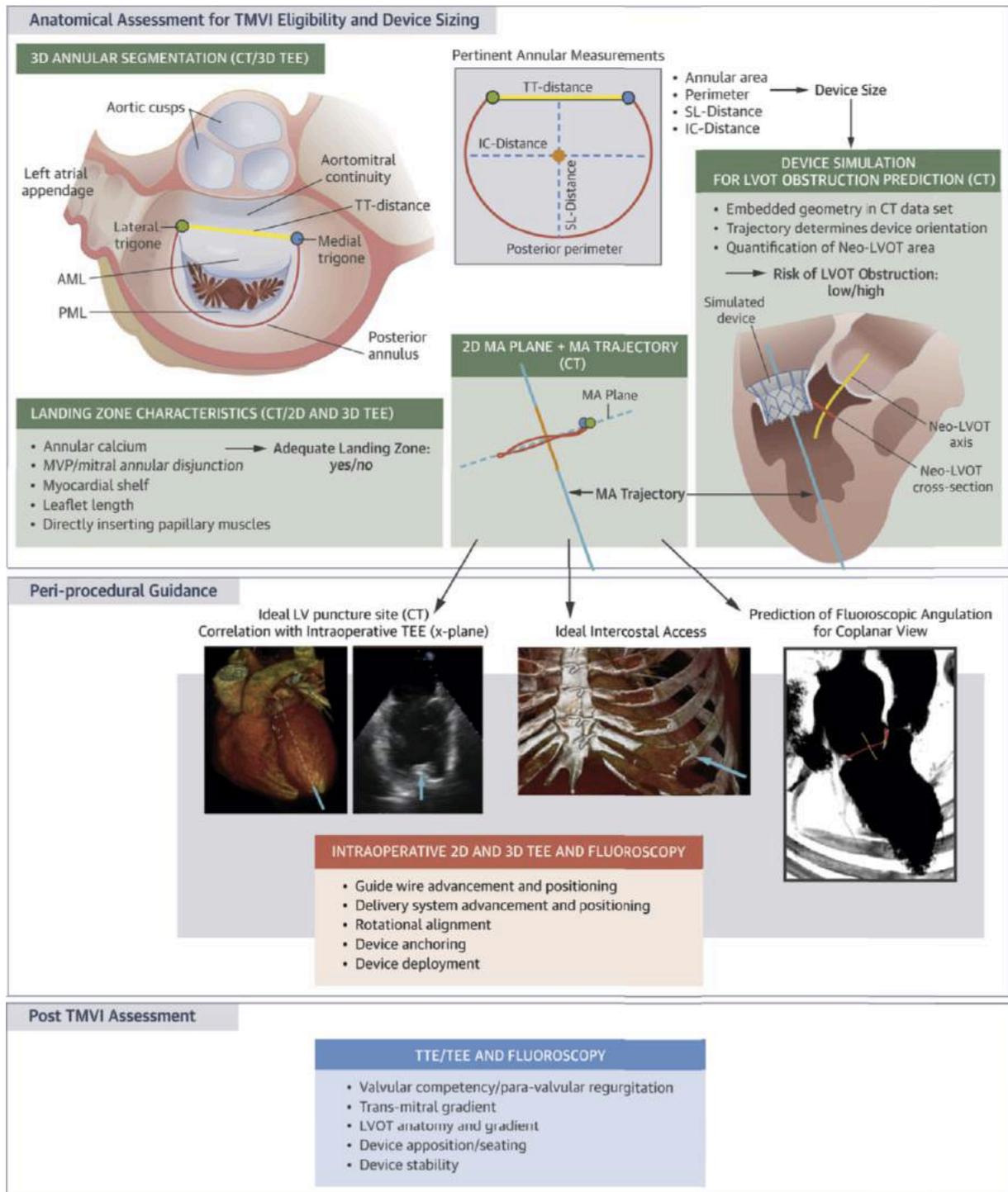


Figure 14 : Différentes étapes de l'imagerie mitrale multimodale (Blanke P., 2015)

III. La cardiologie interventionnelle : une alternative à la chirurgie cardiaque rendue possible par l'imagerie

La chirurgie de réparation ou de remplacement de la valve mitrale est la thérapie standard actuellement (Tribouilloy C., 2005). Cependant beaucoup de patients ne peuvent pas supporter ce type d'intervention extrêmement invasive. En effet, 10 à 15% des personnes atteintes de pathologie mitrale sont âgées de plus de 75 ans. C'est pourquoi de nouvelles techniques de réparation font aujourd'hui l'objet de nombreuses études (Maisano F., 2011). Notamment, l'implantation percutanée trans-diaphragmatique ou encore plus récemment l'implantation trans-catheter (TMVI), représentent un espoir de traitement pour ces populations à risque (Chiam P. T. L., 2011).

Ces techniques en plein essor sont en passe de devenir la méthode de référence de la réparation valvulaire cardiaque grâce à l'apport combiné des connaissances en chirurgie et en imagerie.

A. Développement de l'implantation valvulaire par voie transcathéter : TAVI

1. Apparition de la technique

La technique TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) a été utilisée pour la première fois par le Dr Alain Cribier en 2002 sur un cas de sténose aortique.

La sténose aortique est une pathologie extrêmement fréquente chez l'Homme, qui lors d'atteinte trop sévère ne peut être traitée à l'aide d'un ballonnet comme en cas de sténose pulmonaire. C'est alors que l'idée de remplacer la valve native défectueuse par une prothèse valvulaire est née. C'est en 1989 que Henning-Rud Andersen fabrique le premier stent valvé. Depuis, des stents de plus en plus performants, ont été fabriqués. L'armature était généralement constituée de platine et les feuillets fabriqués à partir de veines jugulaires.

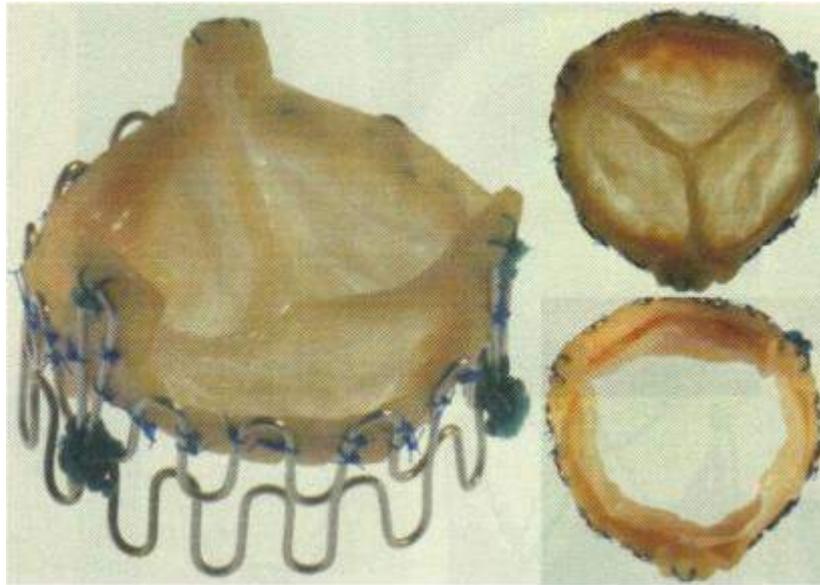


Figure 15 : Le premier stent valvé fabriqué à la main, la valve Andersen (Cribier A., 2012)

C'est à partir de ces prothèses de valves pulmonaires qu'Alain Cribier décide de mettre en place une prothèse pour soigner la sténose aortique.

Avant de pouvoir mettre en place des prothèses valvulaires chez l'homme, tout l'enjeu était de pouvoir fabriquer une prothèse suffisamment grande pour maintenir la valve native ouverte mais assez petite pour ne pas abimer l'environnement valvulaire comme le septum interventriculaire, l'ostium coronaire ou encore le feuillet antérieur de la valve mitrale. Après de nombreux échecs, la première stent intra-valvulaire fut validé en 1993. C'est la société Percutaneous Valv Technologies qui parvient à relever ce défi avec un stent de 16 mm de diamètre, constitué d'une valve tricuspide montée sur une structure en acier inoxydable.

C'est dans les années 2000, que les premiers essais sur les modèles expérimentaux animaux ont pu commencer, entre les murs de l'IMMR (section recherche expérimentale de l'Institut Mutualiste Montsouris Paris). Les modèles expérimentaux animaux alors utilisés étaient principalement des Porcs et des Brebis. Ces essais permettent de développer la technique d'implantation sur du vivant et de s'assurer de la fiabilité à long terme du matériel implanté (innocuité, réaction avec les tissus environnants, ...).

S'est d'abord posé la question de la voie d'abord, sachant que l'idée était d'être le moins invasif possible. Le but était de passer par de gros vaisseaux permettant de parvenir, en suivant leur trajet, jusqu'à la valve à réparer, c'est-à-dire ici, la valve aortique. Deux voies ont été retenues :

- Artère subclavière → Tronc brachiocéphalique → Valve aortique
- Artère fémorale → Aorte → Valve aortique

Le 16 avril 2002, la méthode TAVI est mise en œuvre pour la première fois chez l'Homme par le Dr Alain Cribier. Le patient était un homme de 57 ans, atteint de sténose

aortique grave qui ne pouvait être traitée par ballonnet. Le patient présentait des bifurcations anormales de l'artère fémorale et de l'athérosclérose ne permettant pas d'utiliser les deux voies d'abord citées précédemment. La cathétérisation de la veine jugulaire permit d'aborder la valve aortique depuis le ventricule gauche après passage trans-septal de l'atrium droit vers l'atrium gauche. Cette intervention fut un véritable succès : la pression était redevenue normale, seule une discrète fuite para-valvulaire fut détectée. Le patient est mort 4 mois après l'intervention. La cause de la mort était sans lien avec l'opération réalisée (ischémie d'un membre postérieur).

Cette intervention donna naissance au domaine révolutionnaire de la cardiologie interventionnelle, et la méthode TAVI devint une technique efficace pour traiter les patients atteints d'insuffisance aortique ne pouvant pas supporter une intervention chirurgicale trop invasive. De nombreux patients ont commencé à être traités par cette technique. L'Europe est alors pionnière dans ce domaine.

L'enjeu suivant cette révolution fut alors de standardiser la procédure et de diversifier les tailles des prothèses afin de traiter le plus de patients possible. Deux sociétés se démarquent alors :

-Edwards Lifesciences, avec la valve en péricarde de bovin, posée par un cathéter Retroflex™ (valve expansible par ballon)

-Corevalve, ensuite rachetée par Medtronic, avec la valve auto-expansible, faite avec une valve de porc.

Aujourd'hui, plus de 50 000 patients sont opérés par an dans le monde entier grâce à la méthode TAVI, dont plus de 2000 par an en France. L'utilisation de cette méthode à l'échelle mondiale et de façon fréquente ont permis de la faire évoluer et de l'améliorer très rapidement tout comme les prothèses implantées.

Les pistes d'amélioration qui persistent aujourd'hui concerne la taille du matériel d'implantation et de la valve afin de faciliter l'utilisation de la voie transfémorale. Certains patients, du fait de leur réseau vasculaire compliqué, ont permis le développement de l'abord trans-apical, beaucoup moins invasif que la chirurgie. Le matériel utilisé reste également un point d'amélioration car cela conditionne le bon fonctionnement de la valve.

2. Les différentes valves existantes

Les valves ont beaucoup évolué depuis le premier stent imaginé par Henning-Rud Andersen. Pour qu'une valve soit efficace, il est indispensable de connaître sa biomécanique et d'utiliser un matériel adéquat, pour cela les critères suivants sont déterminants : étanchéité à long terme, biocompatibilité, facilité de manipulation, large gamme de taille, provoquer peu ou pas d'infection et être non thrombogène. Aujourd'hui, bien qu'aucun ne soit parfait, une grande variété de matériaux est disponible et satisfaisante : prothèse mécanique, bioprothèse valvulaire, homogreffe, xéno greffe, stent valvé, valve cellularisée, conduit valvé avec valve de veine jugulaire, ...

Le cœur d'un homme bat en moyenne 40 millions de fois par an et chaque battement applique sur les valves cardiaques des pressions et induit des déformations importantes : flux unidirectionnel du sang avec des forces de cisaillement et élasticité permettant de retrouver sa forme initiale à chaque cycle. Une prothèse valvulaire doit être capable de répondre à ces contraintes. Ces caractéristiques indispensables sont permises, au niveau de la valve mitrale, grâce à deux types cellulaires : les cellules endothéliales valvulaires qui forment la couche cellulaire en contact direct avec le sang et les cellules interstitielles qui sont, elles, au repos et capables de se différencier en myofibroblastes en cas de contrainte afin de remodeler la valve.

Tableau III : Éléments constituant une valve cardiaque et lui conférant ses propriétés d'après Kalfa (Kalfa et al., 2012)

	Sous-structure	Fonction
Matrice extracellulaire (MEC)	Collagène	Résistance mécanique et rigidité, pour maintenir la coaptation pendant la diastole, lorsque les feuillets sont étalés à leur maximum
	Élastine	S'étend en diastole Se rétracte en systole pour minimiser la surface des feuillets
	Glycosaminoglycanes	Absorbent des chocs et des forces de cisaillement s'exerçant sur les feuillets pendant le cycle cardiaque
Cellules	Interstitielles	Synthétisent la MEC Expriment les métalloprotéinases (MMP) et leur inhibiteur (TIMP) qui permettent le remodelage matriciel
	Endothéliales	Maintiennent la non-thrombogénicité de l'interface sang-tissu Régulent les réactions immunes et inflammatoires
Vaisseaux sanguins		Rares ; les feuillets sont suffisamment fins pour être « nourris » par diffusion à partir du sang circulant
Autres principes	Ondulations (« corrugations »)	Plis macroscopiques en accordéon au sein des feuillets Permettent les variations des formes et dimensions des feuillets au cours du cycle cardiaque
	Frisures (« crimp »)	Plis microscopiques de collagène Permettent l'allongement des fibres de collagène à un stress minimal
	Cordons (« cords »)	Alignements macroscopiques de collagène Permettent le transfert des forces mécaniques des feuillets à la paroi vasculaire
	Anisotropie	Permet des propriétés mécaniques et d'extensibilité différentes dans les plans radial et circonférentiel

Le but des valves synthétiques est de se rapprocher le plus possible des propriétés de la valve native. Pour cela, les valves biologiques vont être façonnées par le flux sanguin, en revanche les valves synthétiques doivent subir ces flux par le biais d'une machine avant d'être implantées.

Initialement les valves étaient fabriquées à partir de valves de porc ou de bovin, qui pouvaient être tannées afin d'éviter les réactions immunitaires, portées sur une armature en métal inerte comme le nitinol. Ces valves sont qualifiées de biologiques. La génération à venir de valve est plus ingénieuse encore. En effet le but est d'avoir un matériel toléré de manière quasi parfaite par l'organisme et répondant aux contraintes individuelles de l'environnement valvulaire, d'où le projet d'utiliser directement les cellules souches du patient, prélevées dans la moelle osseuse ou dans le sang ombilical, qui pourront se différencier en cellules endothéliales valvulaires. Le principe de fabrication de ces valves est d'ensemencer une matrice avec les cellules souches puis de les faire mûrir dans un bioréacteur mimant les conditions

physiologiques. La valve serait ensuite implantée et continuerait d'évoluer dans l'environnement cardiaque du patient. La réaction inflammatoire serait alors nulle. La difficulté de fabrication de ces prothèses réside surtout dans la matrice qui est utilisée. Celle-ci peut être synthétique ou naturelle, cependant les matrices naturelles sembleraient plus intéressantes du fait de leur dégradation plus rapide pour laisser place à la valve néoformée. Dernièrement, un modèle de valve résorbable, sans préparation cellulaire, permettant l'implantation de cellule souches circulantes dans le sang du patient ; est en cours d'élaboration. Ces types de valve seraient une réelle avancée pour la science permettant de s'affranchir de beaucoup de limites auxquelles on se heurte aujourd'hui.

Tableau IV : Comparaison des propriétés des valves mécaniques, dites conventionnelles, avec celles de valves issues de l'ingénierie tissulaire d'après Kalfa D. (Kalfa D., 2012)

Caractéristiques	Valve conventionnelle (mécanique, bioprothétique)	Valve issue de l'ingénierie tissulaire
Fermeture des feuillets	Rapide et complète	Rapide et complète
Taille de l'orifice valvulaire	Inférieure à celle de la valve native	Identique à celle de la valve native
Propriétés mécaniques	Stables	Stables
Implantation chirurgicale	Simple et permanente Bonnes qualités hémostatiques	Simple et permanente Bonnes qualités hémostatiques
Risque thrombo-embolique	Oui ; surtout avec les valves mécaniques nécessitant une anticoagulation (risque hémorragique)	Non ; grâce à l'endothélialisation
Dysfonction structurelle (sténose, régurgitation)	Oui ; risque de dégénérescence et de calcifications des bioprothèses	Non
Risque infectieux	Risque toujours présent	Résistant aux infections car autologue et vivant
Viabilité	Non	Oui ; capacité à se réparer et se remodeler
Potentiel de croissance	Non	Oui

Ces valves ne sont pas encore implantées chez l'homme, mais la recherche avance vite. Des essais sur les modèles expérimentaux ont déjà débuté dans l'enceinte de l'IMMR et ont donné des résultats très satisfaisant laissant présager leur utilisation chez l'homme très rapidement.

B. Description de la technique pour les différentes valves

La transplantation trans-cathéter de valve est en plein essor aujourd'hui. En effet, beaucoup de patients atteints de pathologie mitrale ne pouvant pas supporter d'intervention chirurgicale peuvent être soignés et retrouver une vraie qualité de vie grâce à cette technique. Pour le bon déroulement de l'intervention, nous avons vu auparavant toute l'importance de l'imagerie et particulièrement du scanner pour pouvoir faire un état des lieux de la pathologie en cause, et de l'anatomie de la valve défectueuse ainsi que de son environnement.

L'imagerie est également indispensable pour faire un état des lieux du système vasculaire du patient afin de déterminer la voie d'abord optimale.

1. Valve aortique

Il s'agit de la technique de transplantation trans-cathéter de la valve aortique (TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation). Cinq voies d'abord principales ont été décrites en médecine humaine. La voie d'abord choisie pour chaque patient dépend de la taille du dispositif à mettre en place et du diamètre des vaisseaux principaux.

- Voie trans-fémorale : le cathéter est introduit dans l'artère fémorale, rejoint l'aorte et donc la valve aortique. C'est la méthode de référence aujourd'hui.
- Voie trans-axillaire ou subclavière : le cathéter est introduit dans l'artère sub-clavière et gagne la valve aortique en passant par l'aorte. Cette méthode est utilisée lorsque l'artère fémorale n'est pas exploitable.
- Voie trans-apicale : le matériel est passé directement par l'apex du cœur ce qui permet d'utiliser du matériel de plus gros calibre. En revanche cette méthode est plus invasive du fait de la nécessité d'une petite thoracotomie. Elle est également choisie lorsque les deux voies précédentes ne sont pas réalisables.
- Voie trans-aortique : l'accès direct à l'aorte se fait par le biais d'une incision para sternale. Le matériel y est alors introduit pour remonter jusqu'à la valve aortique. Cette méthode est utilisée lorsque les précédentes sont impossibles.
- Voie trans-septale : le cathéter est introduit dans la veine fémorale, remonte le long de la veine cave caudale pour déboucher dans l'atrium droit. Le cathéter passe ensuite au travers du septum inter atrial pour gagner l'atrium gauche. Il est alors possible de rejoindre la valve aortique par le biais du ventricule gauche (Guerrero M., 2017). Cette voie est en plein développement aujourd'hui car elle présente de nombreux avantages.

La combinaison des différentes voies et des différents matériaux utilisés permet de bénéficier d'un grand nombre de modalités d'intervention et de donc choisir la plus adaptée à chaque patient. Du fait de la large gamme de taille disponible et de l'efficacité de leur matériel de relargage les deux valves les plus couramment utilisées sont :

- La valve SAPIENTM de Edwards et son cathéter de délivrance par ballonnet RetroflexTM.
- La valve autoexpansible CorevalveTM de Medtronic et son cathéter de délivrance AccutrakTM.

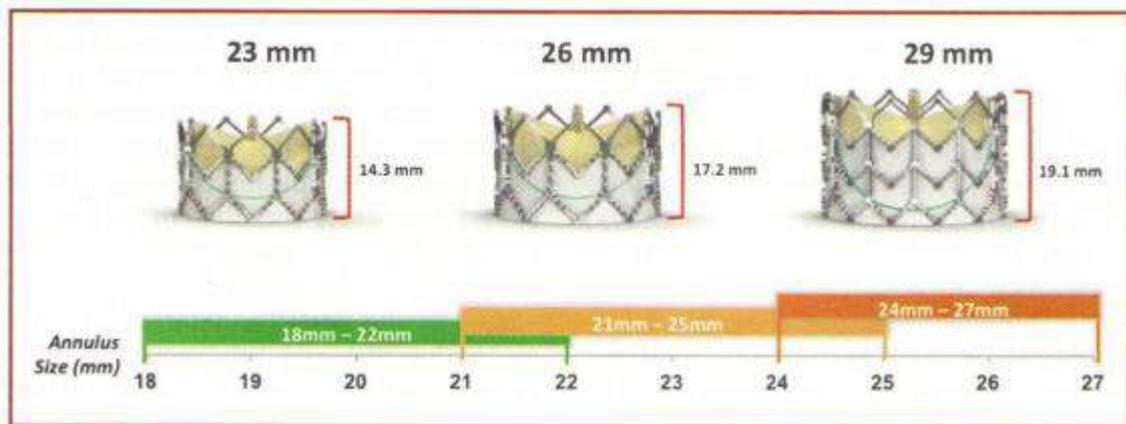


Figure 16 : Les différentes tailles de la valve SAPIENT™ de Edwards selon la taille de l'anneau aortique (Webb J. G., 2012)

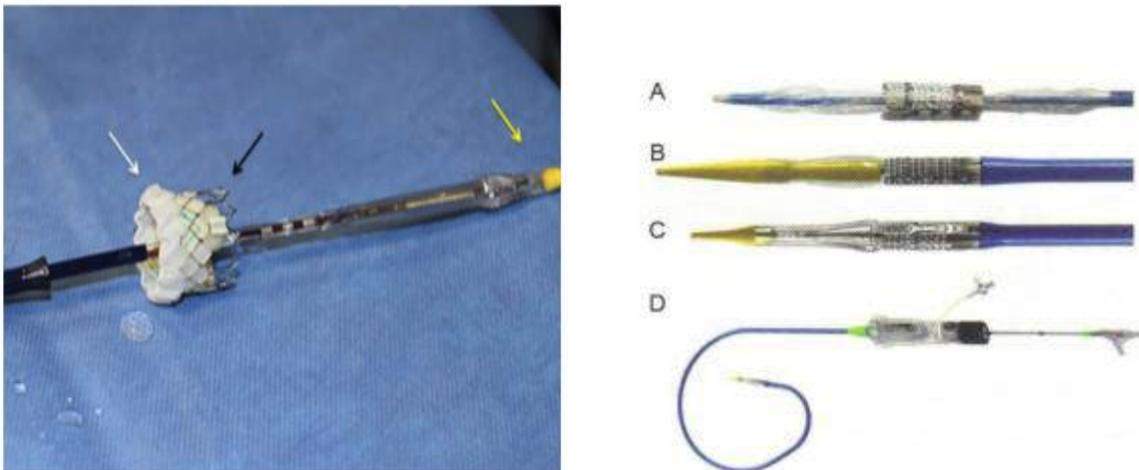


Figure 17 : Le cathéter de délivrance Retroflex™, libérant la valve en gonflant un ballon au centre du stent (Webb J. G., 2012)

A : Cathéter de délivrance Retroflex™ avec la valve Cribier-Edwards; *B* : Retroflex 3™ avec la valve SAPIEN; *C* : Novaflex™ avec la valve SAPIEN-XT; *D* : Novaflex plus™.

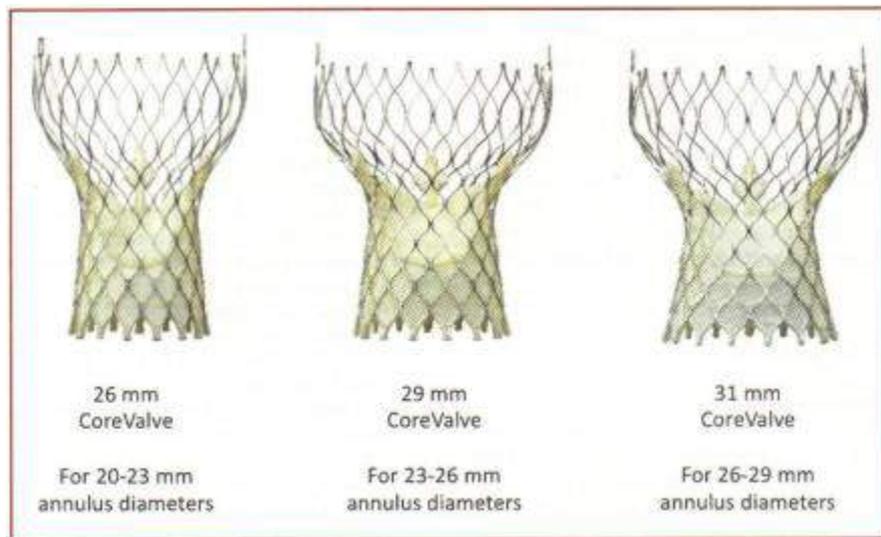


Figure 18 : Les différentes tailles de la valve Corevalve™ de Medtronic selon la taille de l'anneau aortique (Webb J. G., 2012)

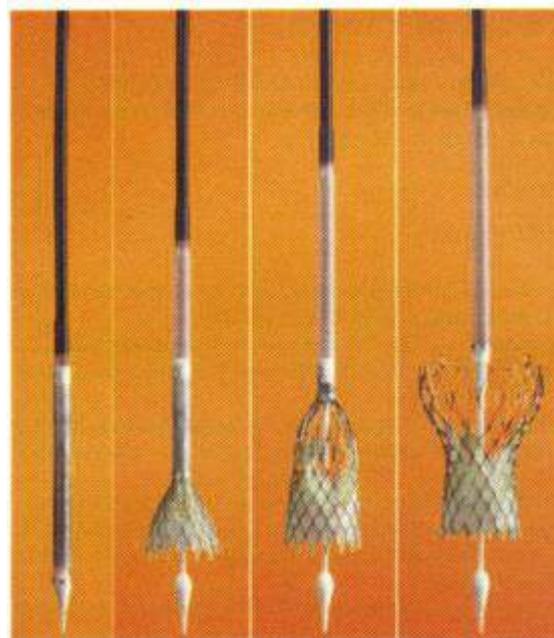


Figure 19 : Le cathéter de délivrance Accutrak™, libérant une valve auto-expansible (Webb J. G., 2012)

De manière pratique, les étapes de la mise en place d'une valve par voie trans-cathéter sont les suivantes :

- i. Préparation stérile de la zone d'implantation (aine ou zone brachiale selon la voie choisie)
- ii. Préparation stérile de la zone du thorax en cas de nécessité de thoracotomie
- iii. Introduction du cathéter jusqu'à la valve aortique
- iv. Acquisition d'un cliché de référence de l'anneau aortique après injection de produit de contraste
- v. Largage de la valve selon le protocole, chaque matériel disposant de son propre protocole
- vi. Contrôle de la valve et de son implantation par un nouveau cliché après injection de produit de contraste

La TAVI est une technique aboutie, standardisée et actuellement largement utilisée. La voie trans-apicale est une voie qui est facilement utilisable chez tous les patients et qui permet la mise en place de matériel de grande taille.

L'évolution de ces techniques se porte plutôt sur le type de matériel employé que sur la technique de mise en place. Les prothèses fabriquées aujourd'hui sont de plus en plus petites ce qui facilite leur introduction par des vaisseaux de petit diamètre. L'avenir sera aux valves d'ingénierie tissulaire comme décrit plus haut.

2. Valve pulmonaire

Le remplacement valvulaire pulmonaire était déjà décrit avant l'invention de la TAVI. En effet, la valve pulmonaire est plus facile d'accès et se trouve dans une zone de basse pression permettant une délivrance du matériel plus aisée. Cependant, une des difficultés de ce remplacement valvulaire est l'ancrage de la prothèse à l'anneau pulmonaire du fait du manque de rigidité de l'artère pulmonaire. Il est donc nécessaire de poser un conduit tapissant l'artère pulmonaire de manière chirurgicale ou par voie vasculaire, au préalable, avant de procéder à l'implantation de prothèse qui sera alors fixée sur ce dernier. Un contrôle grâce à l'injection de produit de contraste permet d'évaluer la qualité de la procédure notamment en détectant des éventuelles fuites.

Cette technique étant bien au point aujourd'hui, elle ne fait plus l'objet de recherche.

3. Valve mitrale

La voie trans-cathéter pour le remplacement mitral est une étape récente, sur laquelle de nombreuses équipes de recherche travaillent encore à l'heure actuelle.

Dans un premier temps, le but est de repérer précisément l'anneau mitral. Pour cela, un premier cathéter est introduit par voie trans-fémorale et est dirigé jusque dans le ventricule gauche. Il sert à injecter du produit de contraste dans le ventricule gauche et ainsi observer la valve mitrale. Un second cathéter est introduit dans la veine jugulaire et gagne l'atrium droit. Une fois dans l'atrium le but est de glisser le guide radio opaque dans le sinus coronaire. Le trajet sous fluoroscopie donné par ce guide sert de repère au cardiologue car il fait le tour de la valve mitrale dans le sinus.

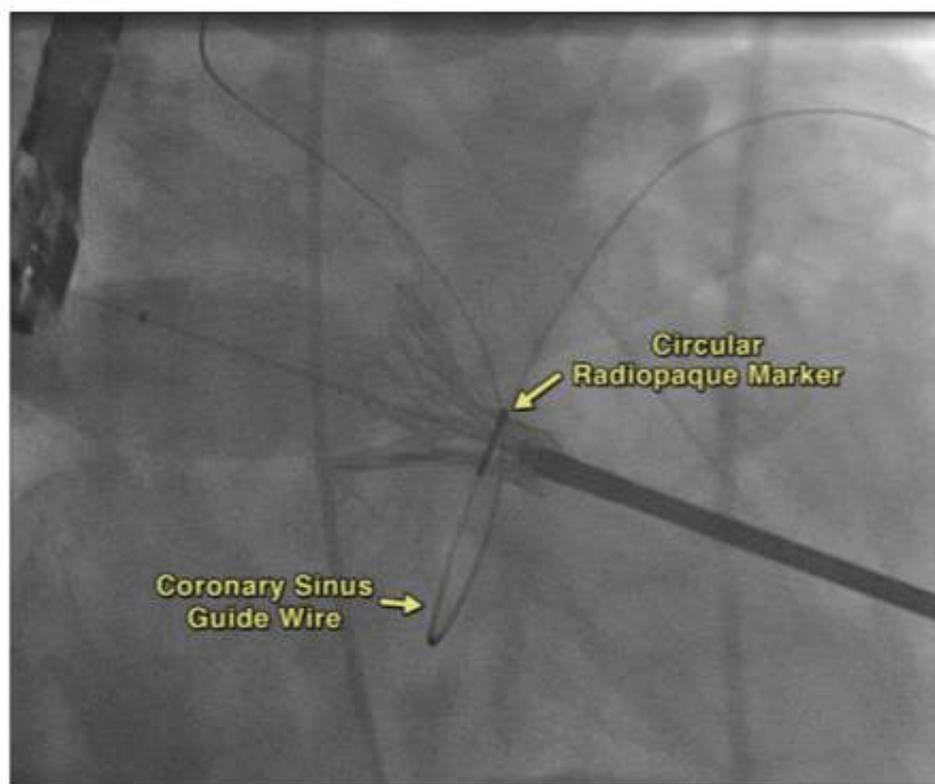


Figure 20 : Visualisation de l'anneau mitral par la mise en place d'un guide dans le sinus coronaire (Blank P., 2015)

Dans un deuxième temps, la voie trans-apicale est préparée et une suture en bourse est mise en place sur l'apex du cœur. Une fois ces étapes réalisées, le chirurgien peut introduire le dispositif de largage. Selon la prothèse utilisée, il est parfois nécessaire d'introduire préalablement, par voie trans-fémorale, des guides autour des cordages tendineux de la valve mitrale qui serviront à placer des stents de contention pour la prothèse.

Le positionnement de la prothèse est délicat et nécessite de nombreux clichés sous fluoroscopie et échographie afin de s'assurer d'une mise en place satisfaisante du dispositif. Une fois le positionnement validé, les guides de contention, si nécessaire, peuvent être relâchés afin de maintenir la valve en place. Le dispositif d'implantation est ensuite retiré et l'apex refermé. Un cliché de contrôle avec produit de contraste est de nouveau réalisé afin de détecter la présence de fuites.

Les structures environnantes de la valve mitrale, telles que l'appareil sous-valvulaire et l'anneau mitral en forme de selle de cheval, rendent l'exercice difficile pour les chirurgiens et cardiologues. L'enjeu aujourd'hui pour le remplacement de la valve mitrale n'est plus tant sur les matériaux des prothèses que sur leur forme et leur résistance.

On comprend donc ici toute l'importance de connaître la morphologie générale et individuelle de la valve mitrale et de son environnement. Le scanner semble être un excellent moyen d'enrichir ces connaissances.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

OBJECTIF DE L'ETUDE

Le remplacement valvulaire, par des prothèses, prend une part de plus en plus importante dans la réparation mitrale aujourd'hui. Pour le développement de tels matériaux, les modèles animaux jouent un rôle primordial. En effet, les tests de faisabilité et tolérance sont réalisés sur des modèles qui doivent être au plus proche de l'Homme. Cette proximité entre les modèles et l'Homme permettront de tirer des conclusions fiables de ces tests.

Notre projet s'inscrit dans un projet de plus grande ampleur, ayant vu le jour suite à l'engouement de la recherche sur la valve mitrale et plus particulièrement suite au développement des méthodes d'implantation transcathéter. Le but est de pouvoir aider les équipes de recherche en leur fournissant des données de base sur la valve mitrale des modèles animaux en particulier (Brebis et Porc, les plus utilisés en expérimentation à ce jour). Ici, nous nous sommes particulièrement intéressés aux paramètres accessibles grâce au scanner, notamment ceux permettant d'appréhender de manière précise l'anneau mitral (distance trigone-trigone, distance A2-P2, ...) de la Brebis et du Porc.

Le but ultime de cette étude globale est de comparer les différentes espèces entre elles, afin de définir le meilleur modèle vis-à-vis de l'Homme. Pour réaliser cette étude, l'IMMR a fourni les moyens nécessaires au bon déroulement du projet, soient le matériel, les animaux et l'équipe de recherche.

MATERIEL ET METHODE

I. Espèces choisies et obtention des données

A. Le choix des espèces

Dans cette étude, nous avons décidé d'étudier la Brebis, le Porc et l'Homme pour déterminer qui de la Brebis ou du Porc (modèles privilégiés en cardiologie) est d'un point de vue anatomique, morphologique et fonctionnel le plus proche de l'Homme en ce qui concerne la valve mitrale.

Nous disposions de 10 scanners de cœur entier de chacune des trois espèces. Les scanners ont été réalisés au service d'imagerie de l'École Vétérinaire d'Alfort, pour ceux de porc et de brebis, et à l'hôpital Américain de Neuilly sur Seine pour les cœurs humains.

1. Porc

Les Porcs étaient de race Largewhite x Landrace. Ces Porcs ont été choisis selon leur poids parmi ceux qui avaient passé un scanner préopératoire en vue d'essais expérimentaux de chirurgie cardiaque à l'IMMRecherche. Les animaux étudiés étaient tous des femelles. En effet, les femelles atteignent, en fin de croissance, le gabarit adapté pour les essais cliniques expérimentaux. Tous les porcs avaient un poids compris entre 65 et 80 kg.

2. Brebis

Les Brebis sont de race Ile de France et pesaient toutes entre 65 et 80 kg. Les images de cœur de Brebis ont été obtenues lors de scanner préopératoire pour des essais expérimentaux de chirurgies cardiaques réalisées à l'IMM Recherche.

3. Homme

Les images de cœurs d'Homme ont été traitées de façon anonyme, avec pour seule information la taille et le poids de chaque individu. Ces images ont été obtenues chez des personnes saines présentées pour un angioscanners dans la cadre d'un dépistage de maladies coronaires à l'Hôpital Américain à Neuilly sur Seine. Pour chaque individu, le poids était compris entre 49 et 100 kg, et la taille entre 1m62 et 1m95.

B. Acquisition des clichés tomодensitométriques

1. Chez l'homme

a. Préparation du patient

Le patient doit être préparé lorsqu'il s'apprête à passer un scanner. En effet, il est nécessaire que celui-ci soit à jeun depuis au moins trois heures afin d'éviter des nausées lors de l'injection de produit de contraste. Par ailleurs, afin d'essayer de stabiliser la fréquence cardiaque autour de 70 battements par minute, une prise, par voie orale, de β -bloquants est recommandée une heure avant l'examen. La molécule la plus fréquemment prescrite est de l'Atenolol.

Avant le début de l'examen, un cathéter dans la veine radiale, une ligne de perfusion glucosée, les électrodes de l'électrocardiogramme, ainsi qu'une oxygénothérapie sont mis en place. L'ECG permet une reconstitution rétrospective de chaque phase du cycle cardiaque lors de l'acquisition des clichés. L'oxygénothérapie sécurise et facilite le maintien de l'apnée ralentissant le rythme cardiaque.

Le patient est positionné en décubitus dorsal avec les membres thoraciques en extension maintenus le long de la tête. Le corps est discrètement décalé sur la droite de la table de manière à positionner le cœur au centre de l'anneau. Le patient est alors soumis à trois épreuves successives d'apnée afin de contrôler la variation du rythme cardiaque. Le protocole d'acquisition des images est conditionné sur ces modifications.

b. Acquisition des images

Lors de la réalisation des clichés, l'injection de produit de contraste se déroule selon un mode bi-phasique en alternance avec des injections de chlorure de sodium (NaCl 0,9%).

La ROI (Region Of Interest) est alors centrée sur l'aorte descendante. Lorsque le produit de contraste marque l'aorte, la densité est mesurée. L'acquisition débute quand la densité atteint 80 Hounsfield Unit (Morin R. L., 2003).

Le procédé est couplé à l'ECG permettant de reconstruire des images selon les différentes phases du cycle cardiaque ainsi que de limiter le flou cinétique.

2. Chez l'animal

L'acquisition des images se déroule au service d'imagerie de l'École Vétérinaire d'Alfort. L'appareil utilisé est un Brilliance 64.

a. Préparation de l'animal

L'animal, amené depuis le centre d'expérimentation jusqu'au service d'imagerie de l'école nationale vétérinaire d'Alfort, reçoit une prémédication par voie intramusculaire permettant ainsi de le calmer, de réduire le stress et de faciliter sa manipulation. Cette prémédication est composée de Midazolam et Kétamine pour les Porcs et uniquement de Midazolam pour les Brebis.

Une fois l'animal prémédiqué, une voie veineuse est mise en place. La voie veineuse est placée dans une veine auriculaire pour le porc, et dans une veine céphalique pour la brebis. Les électrodes de l'ECG sont mises en place ainsi qu'une perfusion à un débit d'entretien afin d'assurer un bon remplissage du système vasculaire. Puis l'animal est placé en décubitus dorsal pour l'acquisition des données.

L'induction est alors possible grâce à une injection intraveineuse de Midazolam et Kétamine. Une prise en charge par relais gazeux est effectuée avec de l'Isoflurane. L'animal est également mis sous respiration artificielle ce qui est nécessaire pour l'obtention d'image de bonne qualité.

Une voie veineuse centrale jugulaire à l'aide d'un cathéter « introducer Desilet 5Fr » est également mise en place. Cette voie est utilisée pour l'injection de produit de contraste (de l'iohexol : un polyol aromatique halogéné très hydrophile et dont l'élimination est urinaire).



Figure 21 : Schéma d'un cathéter introducer Desilet 5Fr

b. Acquisition des images

Une fois la préparation de l'animal terminée, une acquisition d'un cliché de face et d'un cliché de profil est réalisée. Ceci permet de placer la ROI centrée sur le cœur et de déterminer précisément la zone à étudier afin de limiter le plus possible l'émission de rayonnements.

Lorsque la zone d'intérêt est définie et centrée, l'animal est mis en apnée. Cette dernière est nécessaire à l'obtention d'images de qualité satisfaisante. En effet, à chaque mouvement respiratoire, un flou cinétique est surajouté à celui produit par les mouvements cardiaque, ce qui altère la netteté et la précision des clichés obtenus.

Le produit de contraste est alors injecté, permettant de souligner les différentes cavités cardiaques ainsi que leur vascularisation. L'iohexol (Omnipaque® 300 mg d'iode par ml) est injecté à la vitesse de 5 ml/s pour les Brebis et de 6 ml/s pour les Porcs. Lorsque la densité atteint 150 Hounsfield Unit l'acquisition peut démarrer.

Lors de l'acquisition des clichés, une fréquence cardiaque proche de 65 battements par minute doit être obtenue. Les Brebis et les Porcs, de nature anxieuse, sont sujets à de fortes tachycardies lors d'épisodes de stress. Pour pallier à ce problème, nous pouvons agir sur trois facteurs différents :

- Les molécules anesthésiques pour leurs effets cardiodépresseurs
- La perfusion de cristalloïdes permettant d'augmenter la volémie
- L'administration de β -bloquants notamment chez les brebis

3. Reconstruction des images

Une fois les données scanners acquises sur les cœurs des trois modèles, les images planaires acquises sont ensuite reconstruites en trois dimensions selon les différents pourcentages de phase de l'ECG pris sur l'intervalle R-R. L'incrément est de 10 ou de 5 selon les protocoles. On lit les phases 70% (pour le porc et la brebis) ou 75% (pour l'homme) pour cette étude, correspondant à la phase de diastole maximale.

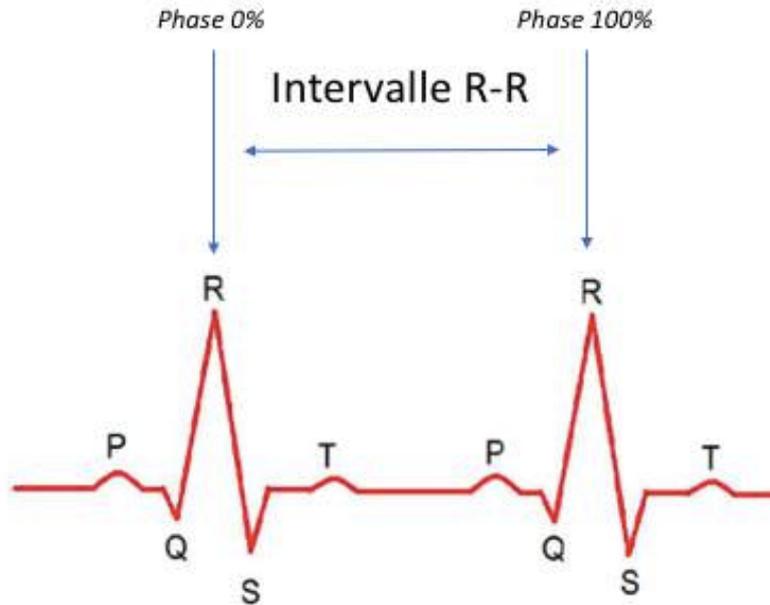


Figure 22 : Tracé ECG avec intervalle R-R

II. Terminologie et choix des paramètres mesurés

A. Terminologie

Dans cette étude nous nous sommes intéressés à la morphologie de l'anneau mitral, aussi bien dans l'espace que sur sa projection dans un plan. Pour comprendre les repères qui ont été utilisés, il est important d'avoir bien en tête l'anatomie globale de la valve mitrale. Comme expliqué précédemment, celle-ci est composée de deux feuillets : le feuillet antérieur et le feuillet postérieur. Ce dernier est festonné et se compose de trois « pétales » : P1, P2 et P3. De manière symétrique, trois zones ont été définies sur le feuillet antérieur : A1, A2 et A3, bien qu'elles ne soient pas anatomiquement délimitables sur le feuillet. P2 et A2 correspondent aux parties centrales des feuillets postérieur et antérieur respectivement. À l'intersection des deux feuillets se trouvent les commissures, antérieure (A1-P1) et postérieure (A3-P3). Ces points nous serviront de repère pour réaliser nos mesures. Nous utilisons également le terme de trigone, qui correspond à la zone de transition entre la paroi aortique et le myocarde. On compte deux trigones, situés sur le feuillet antérieur mitral au niveau de A1 et A3.

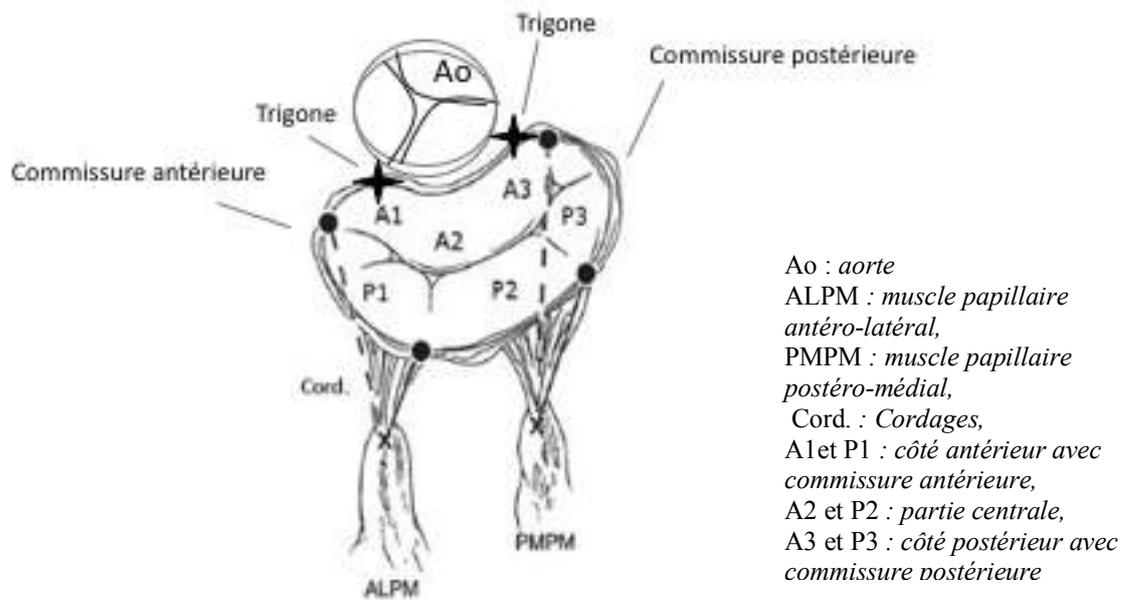


Figure 23 : Description des repères anatomiques des feuillets mitraux (Vedani S., 2015)

Par ailleurs, nous considérons que l'anneau mitral se définit par : l'ensemble des points situés sur la jonction entre le feuillet postérieur mitral et le myocarde pour ce qui est de la partie postérieure, et l'ensemble des points situés sur la jonction entre le feuillet antérieur mitral et la paroi aortique pour ce qui est de la partie antérieure. Ainsi, dans l'espace, l'anneau mitral a une forme de « selle de cheval ».

Nous avons décidé dans cette étude, pour des questions d'homogénéité, d'utiliser la terminologie anatomique humaine : antérieur pour crânial en anatomie vétérinaire et postérieur pour caudal en anatomie vétérinaire.

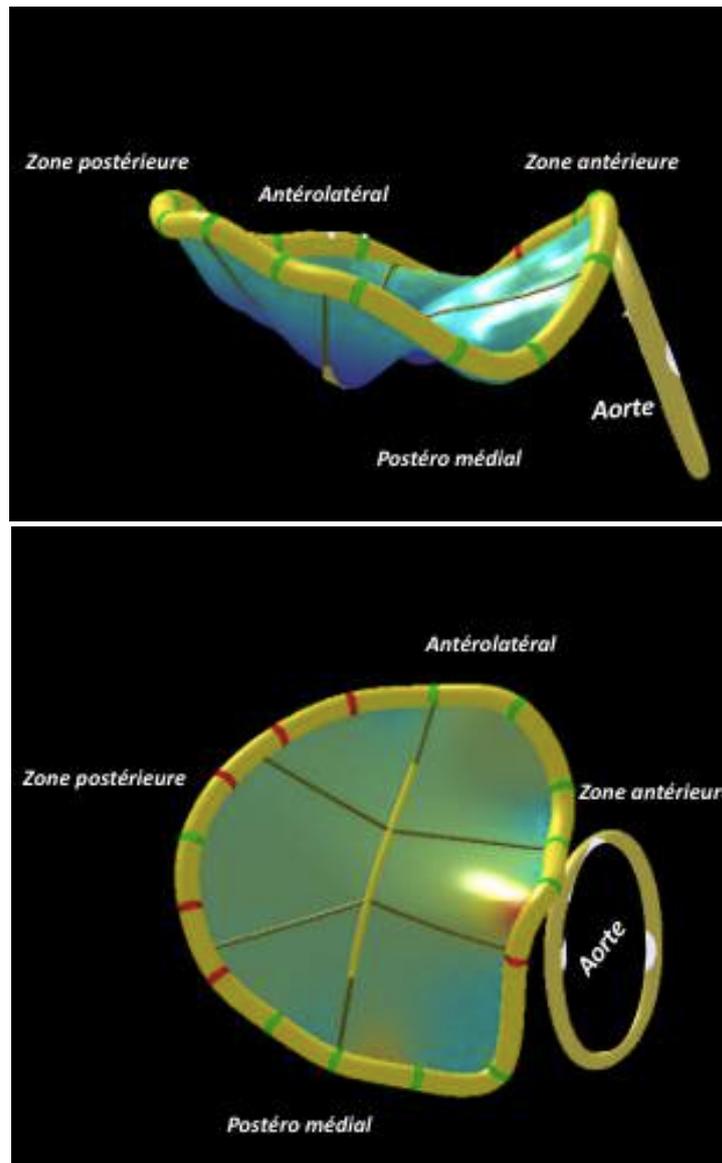


Figure 24 : Représentation 3D en forme de selle de cheval de l'anneau mitral (Antiochos P., 2016)

Nous nous sommes également intéressés à l'angle aorto-mitral qui est défini par l'angle formé par l'intersection des plans de l'anneau mitral et de l'anneau aortique. Cette information est primordiale pour pouvoir prévoir la trajectoire à emprunter pour l'implantation d'une prothèse mitrale ainsi que les interactions du matériel implanté avec la valve aortique.

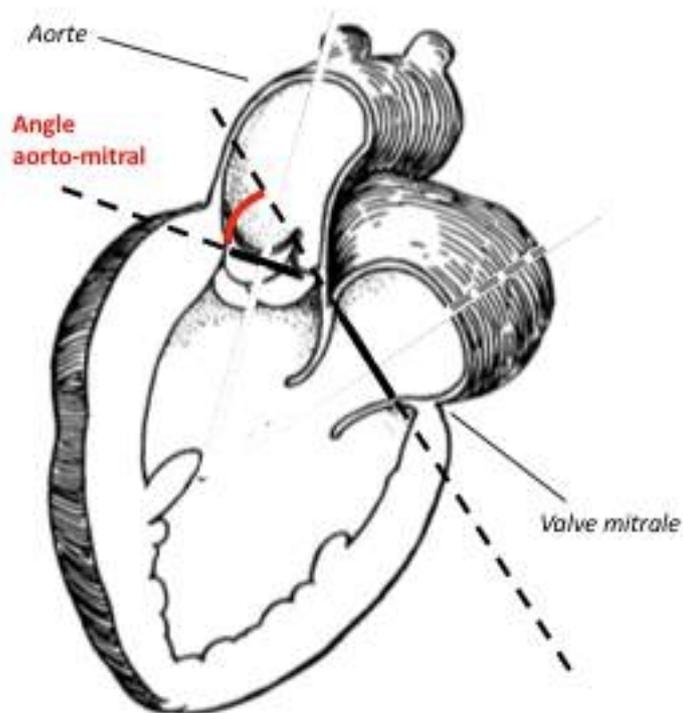


Figure 25 : Définition de l'angle formé par le plan de l'anneau mitral et le plan de l'anneau aortique (Du Plessis L. A., 1964)

A partir de ces connaissances anatomiques et des points de repères définis précédemment, nous avons pu définir précisément les paramètres que nous souhaitons mesurer dans notre étude.

B. Les paramètres étudiés

Nous avons choisi d'étudier la valve mitrale et plus particulièrement l'anneau mitral ainsi que sa relation avec la chambre de chasse aortique, à la fois dans l'espace et dans un plan. En effet, l'examen tomodensitométrique, de par la reconstitution en 3D à partir d'une succession d'images plan, nous permet de réaliser ces deux approches.

Les mesures effectuées sur chaque cliché étudié sont les suivantes :

- ✓ Surface de l'anneau mitral
- ✓ Périmètre de l'anneau mitral non projeté
- ✓ Périmètre de l'anneau mitral projeté
- ✓ Distance A2-P2
- ✓ Distance Trigone-Trigone
- ✓ Distance commissure-commissure
- ✓ Angle entre anneau mitral et anneau aortique

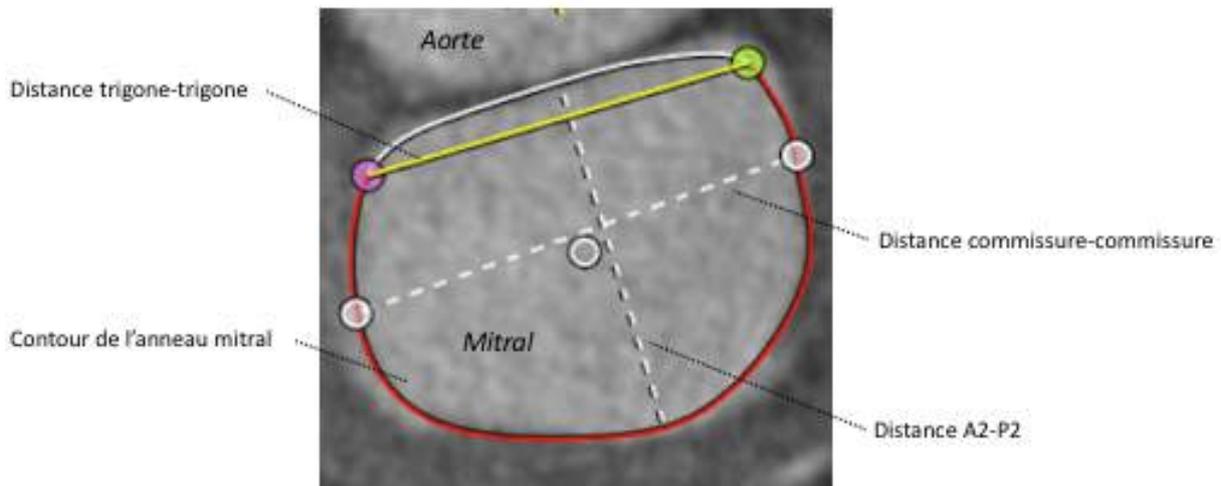


Figure 26 : Paramètres plans mesurés sur l'anneau mitral (scanner de Brebis obtenu à partir de 3Mensio® de Pie Medical Imaging)

Ces paramètres ont été choisis selon la méthode d'étude de l'anneau mitral utilisée en médecine humaine à l'heure actuelle. En effet, ces mesures nous permettent de bénéficier d'informations indispensables quant à la morphologie du support sur lequel la prothèse va être implantée. La connaissance de ces paramètres pour chaque patient susceptible de recevoir une prothèse mitrale constitue une étape clef et primordiale de la planification préopératoire de l'intervention. Dans ce contexte-ci, on comprend l'intérêt de comparer la valeur de ces paramètres chez nos animaux modèles (brebis et porc) à celle de l'homme, afin de pouvoir choisir le modèle le plus adapté lors des essais expérimentaux.

III. Méthode de mesure

Les mesures ont été réalisées grâce au logiciel 3Mensio® de Pie Medical Imaging. Ce logiciel est utilisé en médecine humaine pour les planifications de chirurgies cardiaques. En effet, il permet de réaliser de nombreuses mesures à partir de scanners cardiaques.

Pour réaliser nos mesures, nous avons suivi la procédure utilisée actuellement en médecine humaine lors des lectures de scanner en vue d'une implantation de prothèse de valve. Pour cela, nous nous sommes placés sur la phase du cycle cardiaque correspondant à la diastole maximale. Pour l'Homme, celle-ci correspond à la phase 75% pour des scanners avec reconstitution rétrospective sur un intervalle R-R. Pour ce qui est des scanners de Brebis et de Porcs, nous avons un incrément de 10% et non pas 5% comme pour les scanners d'homme. Nous avons donc consulté un radiologue expert en lecture de scanner possédant une grande expérience dans l'interprétation de scanner cardiaque, afin de déterminer quelle était la phase correspondant à la diastole maximale chez nos modèles sur l'intervalle R-R. Il s'agit de la phase 70%.

Une fois la phase d'étude sélectionnée, on se place sur une coupe longitudinale grand axe sur laquelle on observe distinctement le ventricule gauche, l'oreillette gauche et le départ de l'aorte.

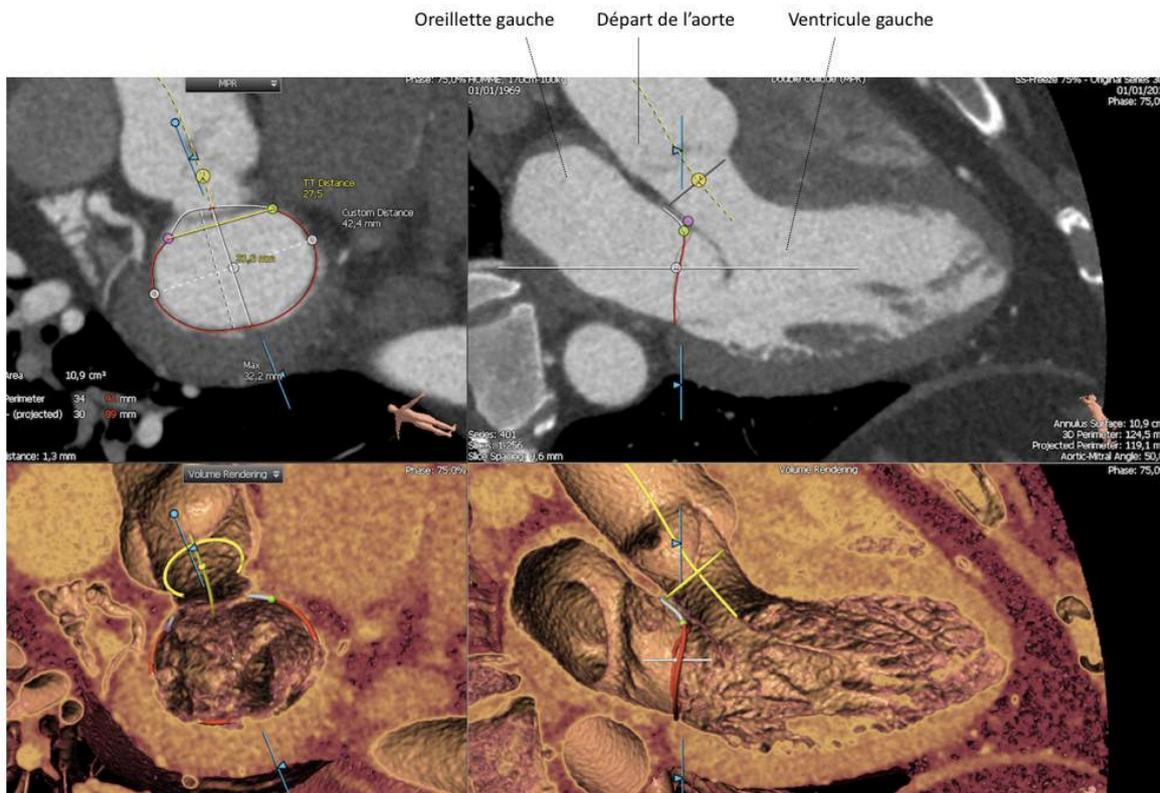


Figure 27 : Coupe longitudinale grand axe sur un scanner cardiaque d'homme en phase 75% (obtenu à partir de 3Mensio® de Pie Medical Imaging)

A partir de ce cliché, nous définissons une droite qui correspond à l'axe entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche, coupant perpendiculairement la valve mitrale. Cette droite constitue l'axe de rotation autour duquel nous définissons l'anneau mitral. Une fois cet axe défini, on place plusieurs points qui nous permettront de définir l'anneau mitral. Pour cela, on s'aide de la représentation en 3D du cœur qui permet de placer les points au niveau de la jonction entre le feuillet mitral et le myocarde ou la paroi aortique.

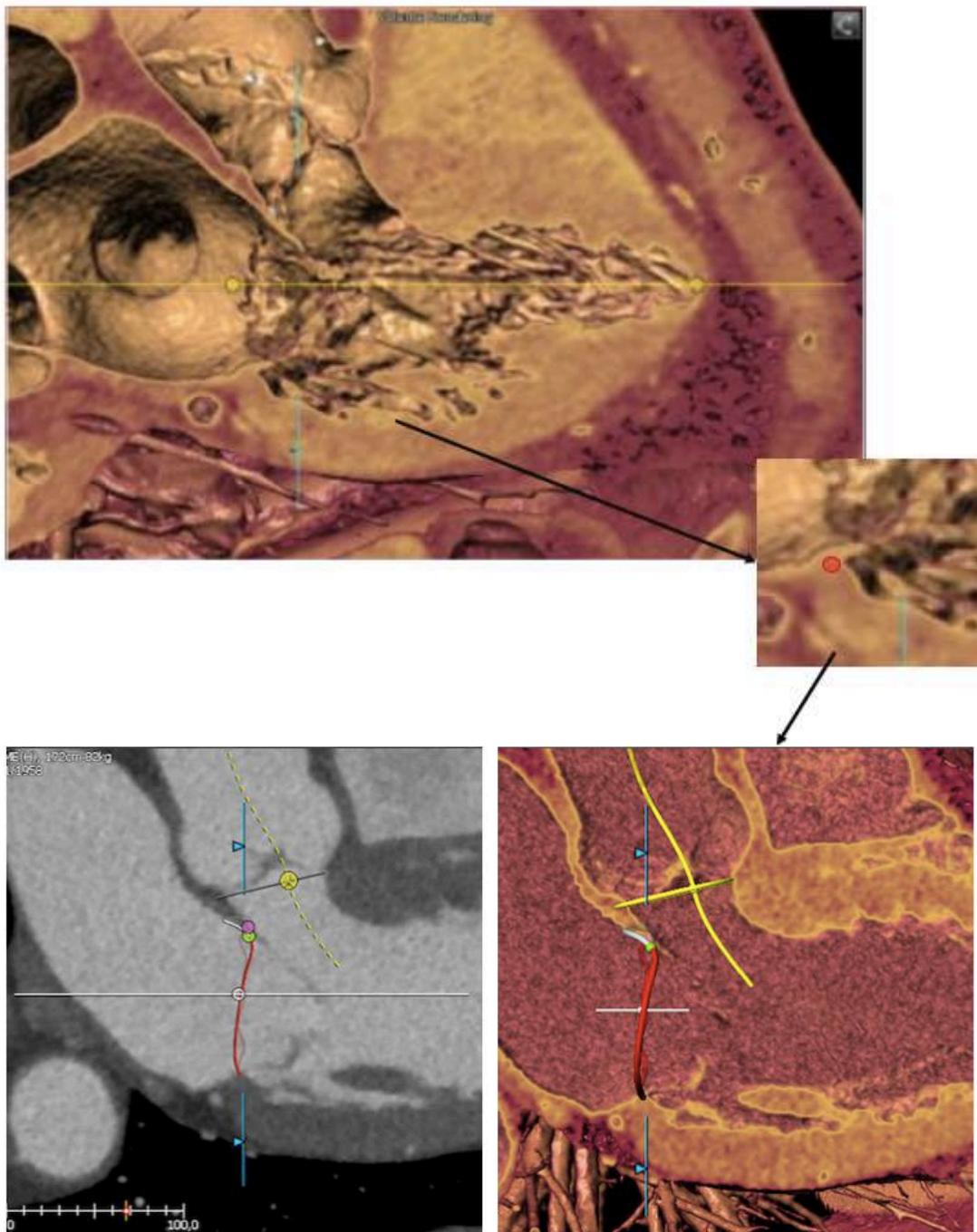


Figure 28 : Définition point par point de l'anneau mitral (scanner de Brebis obtenu à partir de 3Mensio® de Pie Medical Imaging)

Une fois l'anneau mitral défini, le logiciel calcule le périmètre de ce dernier à la fois dans l'espace et projeté dans un plan, ainsi que sa surface.

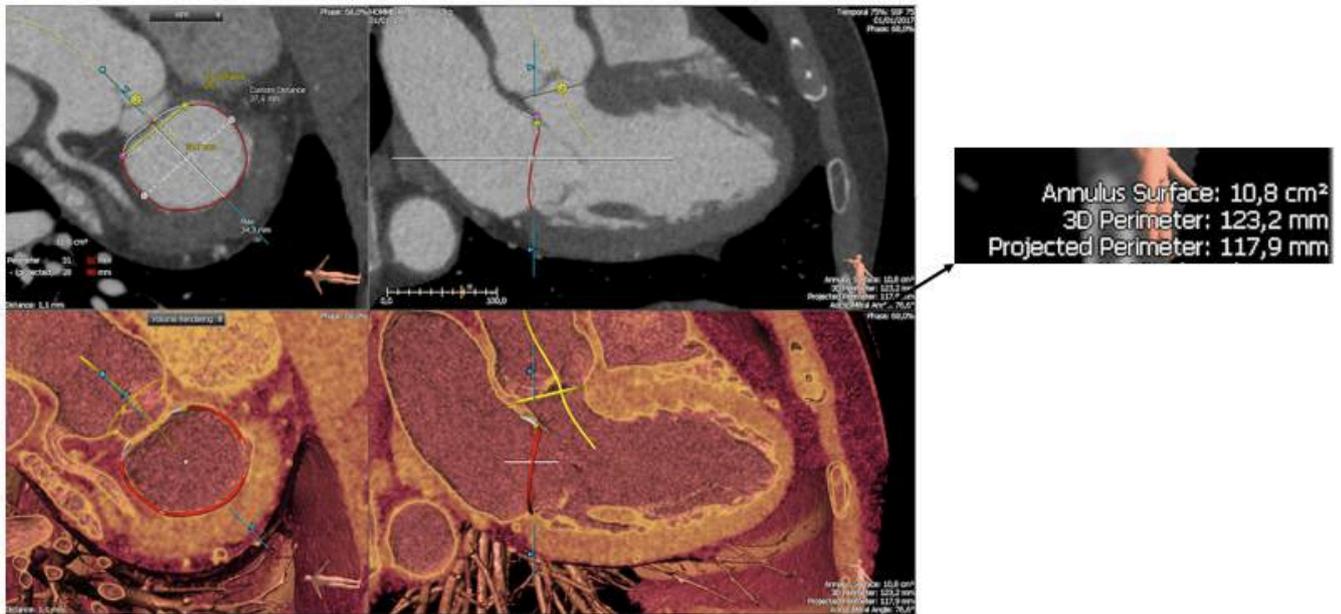


Figure 29 : Lecture des périmètres et de la surface de l'anneau mitral (scanner de Brebis obtenu à partir de 3Mensio® de Pie Medical Imaging)

Lorsque l'anneau mitral est défini, nous utilisons la coupe transversale pour mesurer les paramètres plans que nous avons décidé d'étudier. La distance trigone-trigone correspond à la portion de l'anneau mitral qui est commune avec la paroi aortique. Pour définir cette distance on place les deux points correspondant à l'épaississement de la paroi du myocarde, formant un triangle avant de s'amincir pour devenir la paroi aortique. La distance A2-P2 est mesurée entre le point correspondant au milieu de la paroi commune avec l'aorte et le point correspondant au milieu de l'arc myocardique opposé. Enfin la distance commissure-commissure correspond au plus grand segment perpendiculaire au segment A2-P2. Ces repères sur l'anneau mitral sont indispensables pour mesurer les paramètres cités précédemment car le scanner ne permet pas de visualiser les détails anatomiques de la valve tels que les découpes des différents feuillets.

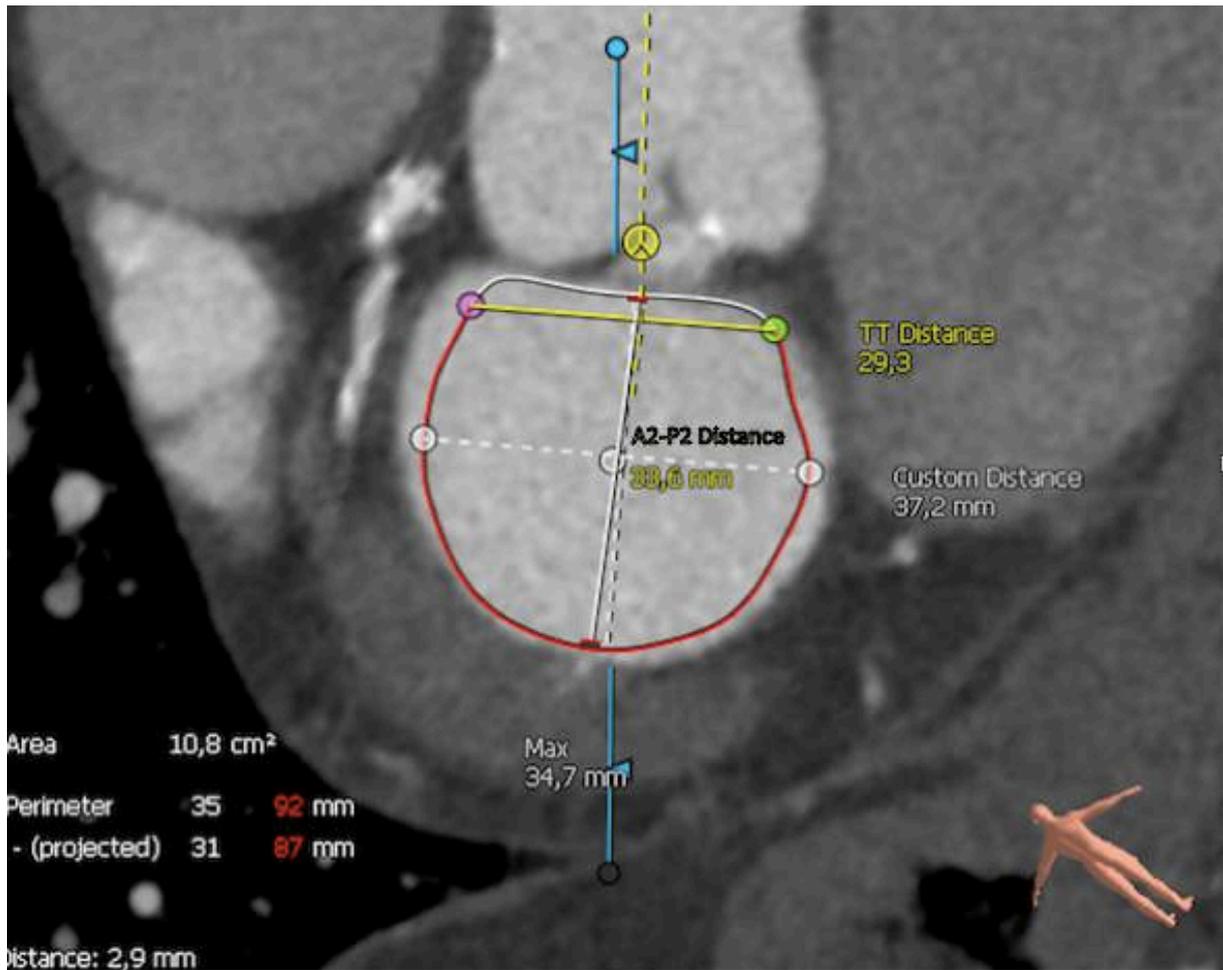


Figure 30 : Lecture de distance trigone-trigone, A2-P2 et commissure-commissure (scanner de Brebis obtenu à partir de 3Mensio® de Pie Medical Imaging)

Enfin, l'axe de l'aorte est défini en plaçant trois points distincts. Une fois l'axe aortique déterminé, il faut déterminer le plan de la valve aortique. Pour cela, il est nécessaire de placer les trois points correspondants au point maximal de concavité de chacune des trois cuspidés de la valve. Ainsi, une fois le plan de l'anneau mitral et le plan de la valve aortique défini, il est possible de connaître l'angle formé par ces deux derniers.

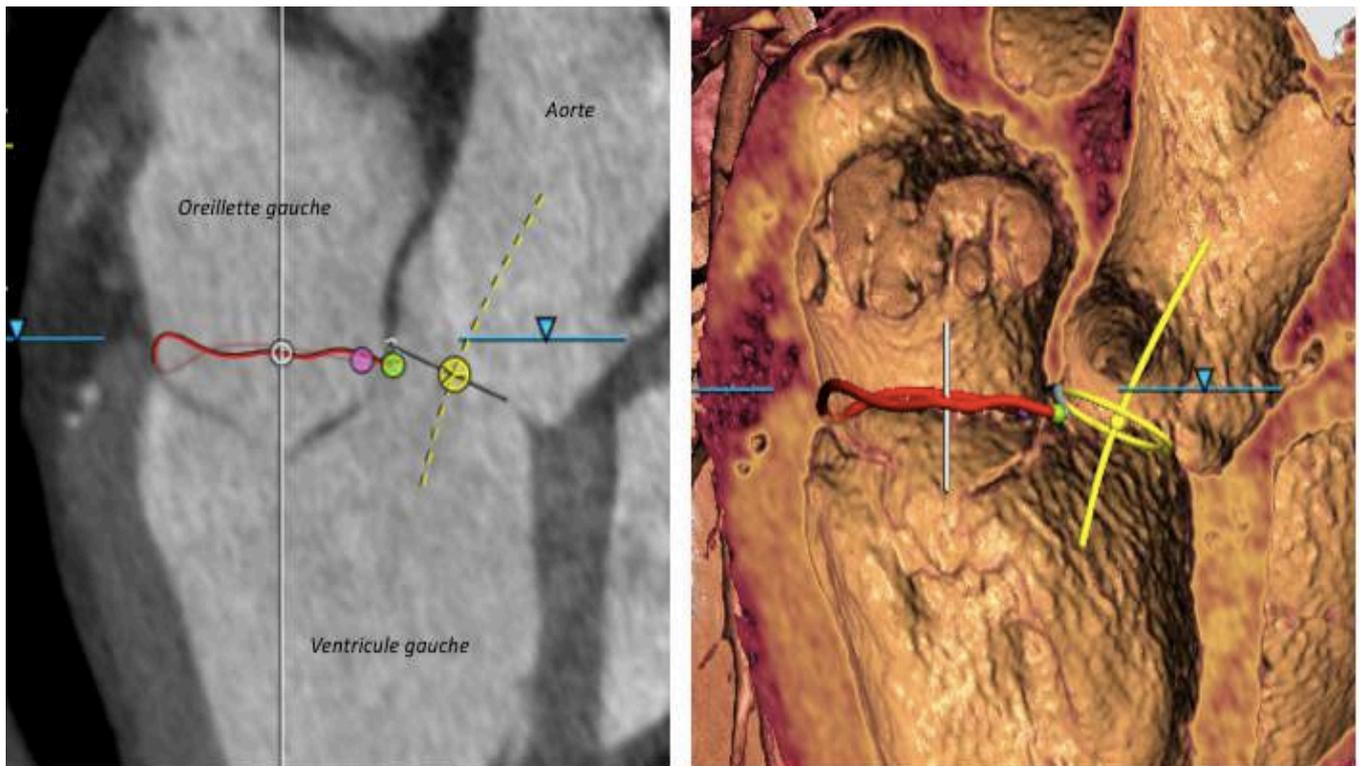


Figure 31 : Détermination du plan de l'anneau aortique (scanner de Brebis obtenu à partir de 3Mensio® de Pie Medical Imaging)

IV. Analyse des données et statistiques

Toutes les mesures ont été répertoriées dans des tableaux afin de pouvoir utiliser le logiciel de statistiques Rstudio®. Pour chaque espèce et pour chaque paramètre mesuré la moyenne et l'écart type ont été calculés.

- Étude morphologique

Les scanners ont permis d'observer et de comparer la forme globale des cœurs de chaque espèce, l'angle que ce dernier forme avec le sternum, la radio-opacité dans le ventricule gauche et donc par conséquent la quantité des cordages, la forme des différentes cavités et de la crosse aortique. Cette comparaison s'appuie sur des observations subjectives, mais les tendances qu'elle dessine peuvent être néanmoins confrontées aux différentes études anatomiques réalisées jusqu'à présent.

- Étude quantitative

Avant toute analyse statistique, des tests de concordance ont été effectués afin de prouver la reproductibilité des mesures réalisées avec la méthode décrite ci-avant. Pour cela, les 10 scanners de brebis furent numérotés de 1 à 10 par un assistant sans que l'opérateur ne le sache. Pour l'opérateur, chaque scanner possédait une lettre de A à J. L'opérateur réalisait une première fois toutes les mesures sur les 10 scanners. Ensuite l'assistant changeait les lettres sans changer les chiffres. L'opérateur effectuait de nouveau les mesures. Une fois le test terminé, les mesures pour chaque scanner étaient mises en commun et comparées grâce à un tableau Excel réalisant le test de concordance de Lin et un graphique de Bland-Altman pour chaque paramètre (Chetboul V., 2004 et 2003). L'interprétation du coefficient de concordance est présentée ci-dessous.

Tableau V : Interprétation de la valeur du coefficient de concordance de Lin

Coefficient de concordance	Interprétation
< 0.50	Inacceptable
0.51-0.60	Mauvais
0.61-0.70	Passable
0.71-0.80	Moyennement satisfaisant
0.81-0.90	Bon
0.91-0.95	Très bonne
> 0.95	Excellente

Ce test permet de s'assurer qu'un même opérateur pourra trouver des mesures identiques en répétant le protocole décrit précédemment. Le même test fut réalisé entre deux opérateurs différents afin de s'assurer que deux opérateurs différents pourront également trouver des mesures identiques selon cette méthode.

Dans la mesure où les modèles animaux utilisés en chirurgie expérimentale sont choisis selon des standards de poids, les valeurs trouvées pour chaque paramètre ont été directement comparées pour les 3 espèces. Pour les comparaisons un test ANOVA avec la fonction modèle linéaire sur Rstudio® a été réalisé, en prenant à chaque fois l'homme comme référence. Ainsi, pour chaque paramètre étudié, les comparaisons étaient faites deux à deux : homme/brebis et homme/porc.

RESULTATS

I. Étude morphologique

L'étude morphologique s'appuie sur l'observation globale des cœurs des différentes espèces grâce aux clichés de scanner.

A. Conformation globale des cœurs

La tendance morphologique globale a été comparée sur la phase 70% (pour la Brebis et le Porc) et sur la phase 75% (pour l'Homme), correspondant au maximum de la diastole, en coupe longitudinale grand axe. On observe que le cœur de la Brebis et de l'Homme sont allongés et que le contact avec le sternum est étroit. A l'inverse le cœur de Porc est plus rond, plus globuleux et de ce fait a un contact plus important avec le sternum.

La paroi du ventricule gauche est très épaisse chez le Porc, plus fine chez la Brebis et l'Homme. On peut distinguer de nombreux rameaux de muscles papillaires émanant de la paroi du ventricule gauche chez l'Homme, indiquant que ces derniers sont épais. En revanche, il est rapporté dans la littérature que le Porc présente de nombreux cordages, mais ceux-ci ne sont pas observés sur les clichés tomodynamométriques ce qui indique qu'ils sont fins.

Par ailleurs, on observe un départ de la crosse aortique formant un angle de 90° chez le Porc et la Brebis alors que chez l'Homme la crosse aortique présente une angulation différente du fait de la bipédie.

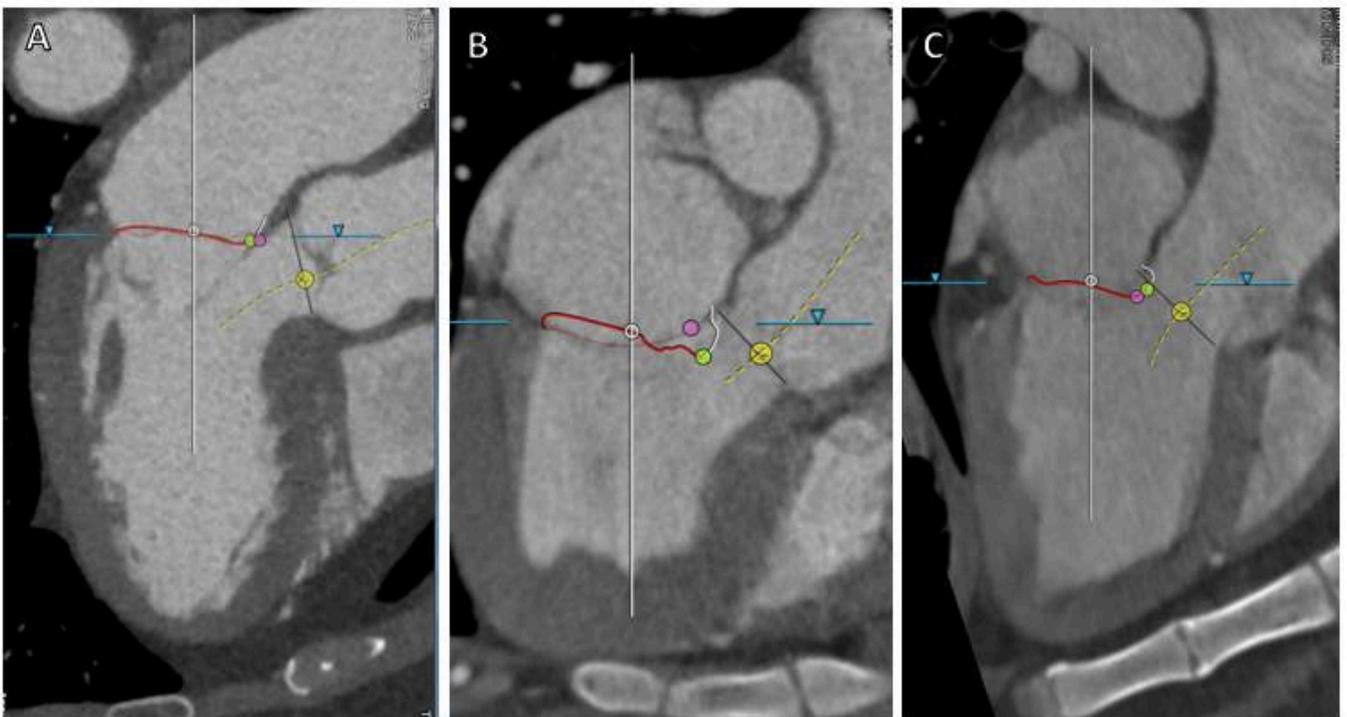


Figure 32 : Morphologie des cœurs d'homme (A), de porc (B) et de brebis (C) au scanner (obtenu à partir de 3Mensio® de Pie Medical Imaging)

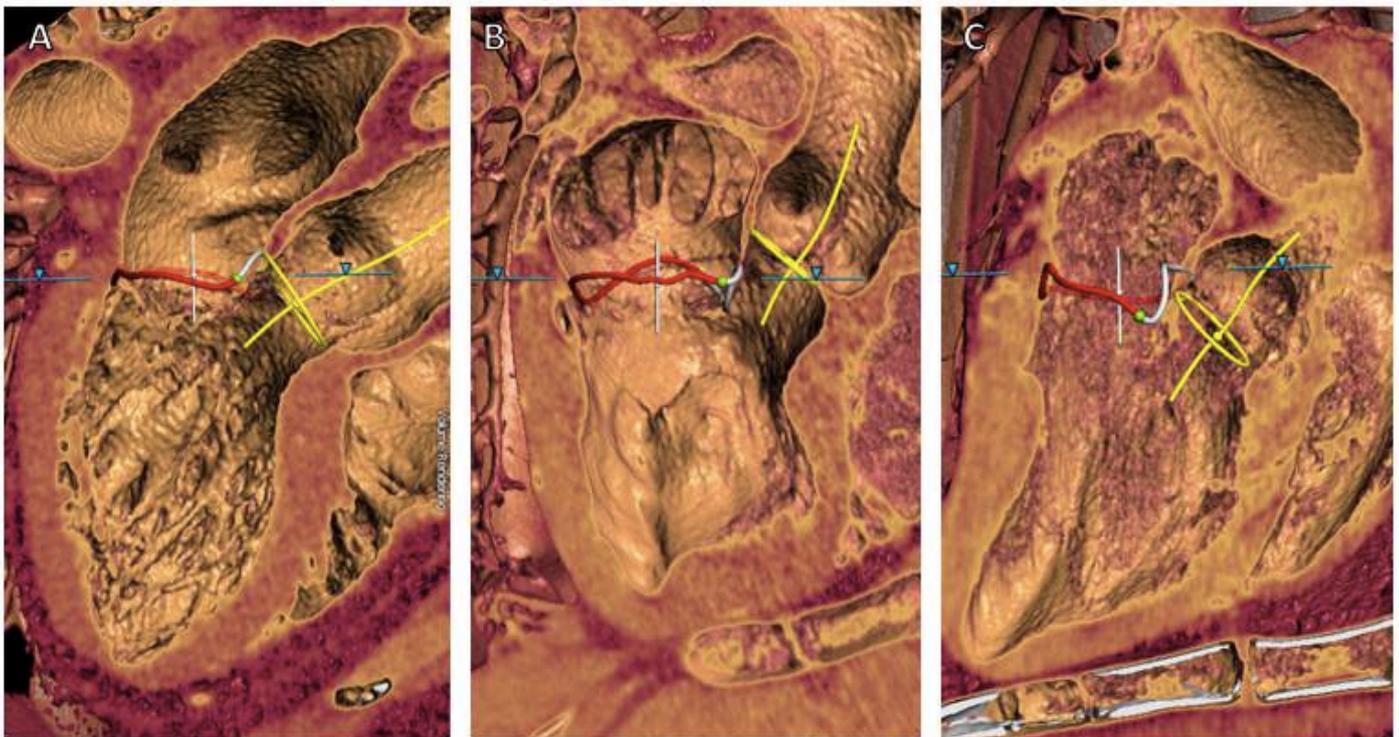
Contour de l'anneau mitral : trait rouge, Axe de l'aorte : trait jaune pointillé, Plan anneau aortique : trait noir

B. Les cavités entourant la valve mitrale

L'observation des clichés de scanner permet de prendre également connaissance de l'environnement de la valve mitrale et notamment des cavités qui l'entourent. En effet, on peut comparer la taille et la forme de l'oreillette gauche et du ventricule gauche entre les différentes espèces. Les tendances exposées ci-après découlent uniquement de l'observation subjective de l'opérateur lors des mesures.

Chez le Porc, l'oreillette gauche semble arrondie et de grande taille. Chez l'Homme, celle-ci semble également de grande taille mais plus allongée. Enfin, chez la Brebis, l'oreillette gauche paraît elle aussi arrondie mais de plus petite taille. La représentation en 3D indique également la présence de cryptes dans l'oreillette gauche du Porc, qui ne se retrouvent pas chez l'Homme et la Brebis. On peut alors facilement comprendre l'incidence de ces constatations sur la valve mitrale et plus particulièrement l'anneau mitral. Notamment, chez le Porc on remarque que le pommeau de la selle de cheval (partie commune avec la paroi aortique) formé par l'anneau mitral est souvent moins prononcé que chez les autres espèces étudiées.

Pour ce qui est du ventricule gauche, il apparaît allongé chez la Brebis et l'Homme mais beaucoup plus arrondi chez le Porc. Sur la représentation en 3D des cœurs humains, on peut observer le départ des nombreux piliers des cordages provenant de la paroi du ventricule.



**Figure 33 : Reconstitution 3D à partir de scanner de cœurs d'homme (A), de porc (B) et de brebis (C)
(obtenu à partir de 3Mensio® de Pie Medical Imaging)**

Enfin, la géométrie de l'anneau mitral est en forme de D pour les trois espèces, la partie arrondie correspondant à la partie myocardique et la barre du D correspondant à la zone commune avec l'aorte.

Suite à ces observations morphologiques, nous pouvons affirmer que les cœurs des trois espèces étudiées ont des morphologies différentes. En revanche, la morphologie de l'anneau mitral en tant que tel semble très proche entre ces trois espèces, ce qui en fait d'excellents modèles pour la chirurgie expérimentale s'intéressant à la valve mitrale et notamment à son remplacement prothétique.

II. Étude quantitative paramétrique

Les mesures de cette étude avaient deux objectifs bien distincts.

Le premier objectif était de comparer le Porc et la Brebis, modèles d'intérêts en cardiologie, à l'Homme, ceci dans le but d'aider les équipes de recherche en cardiologie interventionnelle dans le choix de leur modèle d'étude.

Le second objectif était d'établir un abaque de données concernant les paramètres fréquemment étudiés en cardiologie sur les espèces modèles afin d'aider les équipes de recherche dans le développement de nouvelles technologies. Un tableau regroupant l'ensemble des mesures est présenté en annexe de cette étude. Un test de concordance de Lin, intra et inter-opérateur, a également été réalisé afin de s'assurer de la reproductibilité de la méthode. Toutes les mesures ont été validées (coefficient de concordance de Lin >70%) sauf celle pour la mesure de l'angle entre le plan de l'anneau mitral et le plan de l'anneau aortique (coefficient de concordance de Lin <70%). (Exemple en annexe)

Tableau VI : Bilan des résultats des mesures en phase 70% (brebis et porc) et 75% (homme) (moyenne et écart-type)

	Porcs n=10 / P=70% Moy ± E-T	Brebis n=10 / P=70% Moy ± E-T	Hommes n=10 / P=75% Moy ± E-T
Angle anneau mitral/aortique (°)	49,9 ± 8,0	41,7 ± 4,7	65,5 ± 8,9
Surface anneau mitral (cm²)	12,7 ± 0,8	9,6 ± 1,4	10,3 ± 1,2
Périmètre anneau mitral P (mm)	128,9 ± 4,3	114,2 ± 7,6	116,2 ± 7,2
Périmètre anneau mitral NP (mm)	135,7 ± 5,2	119,8 ± 7,7	122,4 ± 7,7
Distance A2-P2 (mm)	35,3 ± 1,8	27,3 ± 3,1	31,0 ± 3,1
Distance commissure-commissure (mm)	42,1 ± 2,1	40,4 ± 3,1	39,8 ± 3,8
Distance trigone-trigone (mm)	28,9 ± 2,2	30,5 ± 2,1	39,8 ± 3,8

Afin de comparer les espèces entre elles, nous avons utilisé un test ANOVA avec la fonction modèle linéaire permettant de comparer les paramètres deux à deux, c'est-à-dire l'Homme avec le Porc et l'Homme avec la Brebis. Les résultats des mesures sont représentés sur la figure ci-dessous.

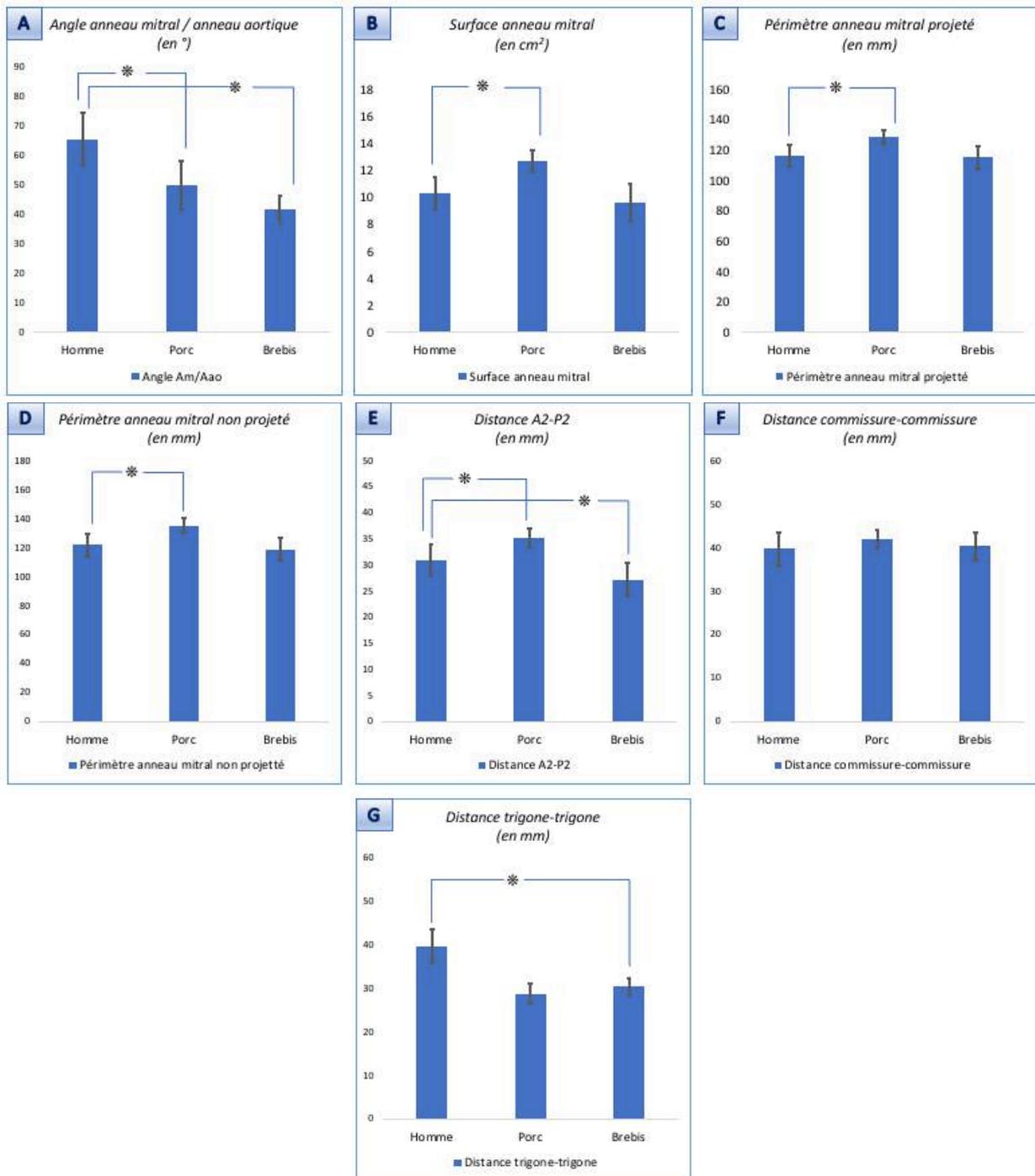


Figure 34 : Histogramme de comparaison interspécifique

* = significativement différent avec $p < 0,00015$, $n=10$ pour le porc, la brebis et l'homme, A = angle anneau mitral/anneau aortique, B = surface anneau mitral, C et D = périmètre anneau mitral projeté / non projeté, E = distance A2-P2, F = distance commissure-commissure, G = distance trigone-trigone

L'objectif était de pouvoir départager qui, de la Brebis ou du Porc, constitue le meilleur modèle pour la cardiologie interventionnelle, en particulier pour ce qui concerne la valve mitrale : c'est-à-dire laquelle des deux espèces a le moins de différence significative avec l'Homme.

Pour les paramètres : surface de l'anneau mitral et périmètres projeté et non projeté (graphes B, C et D), on remarque que les valeurs mesurées pour le Porc présentent une différence significative avec les valeurs mesurées pour l'Homme. En revanche entre la Brebis et l'Homme, il n'y a pas de différence significative observée. On peut donc en conclure, que la Brebis est plus proche de l'Homme concernant ces trois paramètres.

En revanche, le test de comparaison sur les mesures des distances trigone-trigone (graphe G) indique une différence significative entre la Brebis et l'Homme. Sur ce paramètre-ci il semble que le Porc soit plus proche de l'Homme.

La mesure des paramètres : angle anneau aortique/anneau mitral et distance A2-P2 (graphe A et E), indique une différence significative Homme-Porc et Homme-Brebis. En revanche, on peut voir de manière subjective que le Porc est plus proche de l'Homme que la Brebis.

Enfin, le graphe F, concernant la distance entre les deux commissures de la valve mitrale, indique que ni le Porc ni la Brebis n'est significativement différent de l'Homme. Malgré cela, il semble que la Brebis soit l'espèce la plus proche de l'Homme.

DISCUSSION

I. Limites

L'étude des clichés a été réalisée sur des patients sains, c'est-à-dire indemnes de maladies cardiaques. Cependant, en ce qui concerne les scanners réalisés sur l'Homme, une réserve peut être émise, car ceux-ci ont été réalisés dans le cadre d'un dépistage des maladies cardiaques, et donc de ce fait, les dix individus sont des patients à risque. On ne peut donc pas exclure que certaines modifications structurelles soient déjà présentes au niveau de leur cœur. Notamment, sur deux des cœurs d'Homme des oreillettes dilatées ont pu être observées.

Par ailleurs, les gabarits des modèles utilisés (Porcs et Brebis) étaient uniformisés sur le gabarit standard d'un Homme adulte, comme cela est fait de manière générale lors d'études expérimentales ainsi que pour des raisons pratiques d'élevage de ces animaux. En revanche, les 10 Hommes pour lesquels nous avons pu étudier les scanners cardiaques présentaient une grande hétérogénéité de poids et de taille donc de morphologie globale. Cette constatation constitue un des biais majeurs de cette étude.

De plus, l'étude aurait été plus précise encore si toutes les phases étudiées étaient exactement les mêmes, c'est-à-dire la phase 75% sur l'intervalle rétrospectif de l'électrocardiogramme R-R. Cependant, ceci n'a pas été possible car la méthode d'acquisition des clichés des Porcs et des Brebis ne pouvait être modifiée. Le nombre d'individus par espèce, est interprétable mais n'en reste pas moins faible. Un plus grand nombre d'échantillons par espèce apporterait aussi plus de précision à l'étude.

Enfin, nous avons comparé des individus qui ne présentaient pas un vieillissement identique de la valve mitrale. Les animaux étudiés étaient des jeunes pour les Porcs et des jeunes adultes pour les Brebis, alors que les Hommes étaient tous adultes à séniors. De plus, chaque espèce présente des modifications structurelles propres et non pathologiques, par exemple on peut observer chez la Brebis des calcifications de l'anneau mitral.

En revanche, on peut remarquer que les valeurs trouvées sur les clichés de scanner sont en adéquation avec les études anatomiques de référence, notamment celle menée par *Degandt et al* (Degandt A. A., 2007). Ainsi, on peut conclure que le scanner est un outil fiable pour l'analyse de la valve mitrale.

Pour finir, dans ce contexte d'étude, le bien-être animal reste un sujet éthique important au cœur des études expérimentales et impose un cadre réglementaire strict aux équipes de recherche. Nous avons respecté scrupuleusement ce cadre pour mener cette étude, sans que celui-ci n'influe sur les conditions nécessaires à la validation de l'étude.

II. Étude morphologique

L'étude morphologique des cœurs au scanner a permis de confirmer les connaissances anatomiques décrites dans des études précédentes. Ceci constitue un point important à connaître lorsqu'on envisage la chirurgie expérimentale cardiaque. En effet, chez le Porc, l'épaisseur du myocarde joue un rôle clef dans la préparation des interventions cardiaques car l'accès à la valve mitrale en sera souvent modifié par rapport à l'Homme qui possède une paroi ventriculaire plus fine.

Par ailleurs, bien que la morphologie globale présente quelques variations d'une espèce à l'autre, en ce qui concerne la valve mitrale, les différences inter-espèces sont moindres. Particulièrement, la forme en selle de cheval est bien présente chez nos trois espèces d'intérêt, ce qui font d'elles de réels modèles de choix pour l'expérimentation. De plus, la projection dans un plan de l'anneau mitral prend la forme de la lettre D chez les trois espèces étudiées.

III. Étude paramétrique de l'anneau mitral

Dans cette étude, certains paramètres étaient plus faciles à comparer que d'autres. En effet, le paramètre « angle anneau aortique / anneau mitral » est un paramètre que l'on peut aisément comparer entre les espèces. Mais pour les autres paramètres, notamment les distances, nous avons longuement réfléchi à la nécessité d'indexer nos mesures afin de s'affranchir des biais de poids ou de taille. Pour cela, nous avons testé l'indexation de nos mesures à la surface corporelle de l'individu. Cependant, nos objectifs premiers étaient de constituer des abaques et surtout de départager la Brebis ou le Porc en tant que modèle de choix pour l'Homme. Nous avons donc, pour cela, décidé de respecter les contraintes zootechniques qui nous étaient imposées. Le gabarit des animaux utilisés, dans un souci d'élevage, devait être compris dans une fourchette de poids standardisée. Sachant cela, il était important pour nous de comprendre lequel de ces modèles correspondrait le mieux à l'Homme.

Pour réaliser nos mesures, nous nous sommes placés en phase de diastole maximale. Ceci constitue un point original de notre étude par rapport aux études anatomiques réalisées jusqu'ici. En effet, lorsque'on réalise une étude anatomique, le cœur est figé en phase de repos, ce qui ne permet pas d'appréhender les modifications de la valve mitrale et plus particulièrement de son anneau lors des différentes phases du cycle cardiaque. En nous plaçant en diastole, on peut alors appréhender les mesures maximales des paramètres d'intérêt concernant l'anneau mitral. Ces mesures constituent une vraie aide pour les équipes de cardiologie interventionnelle, ainsi elles pourront gagner en précision dans le choix du matériel à implanter. Cette technique de mesure explique que l'on trouve des résultats proches, mais dans les limites supérieures, à ceux trouvés dans l'étude menée par *Degandt et al 2007*. Enfin, à l'issue de notre étude, il est difficile d'être catégorique dans le choix du meilleur modèle

animal, entre la Brebis ou le Porc. En revanche une tendance peut être observée. En effet, la Brebis semble plus proche de l'Homme, ce qui n'est pas forcément en adéquation avec les études anatomiques précédentes indiquant que le Porc semblait plus proche de l'Homme. Cette conclusion, différente de celle des études anatomiques, peut s'expliquer par le fait que les mesures n'ont pas été réalisées sur un cœur au repos. Ainsi, cela laisserait sous-entendre, que la variation de la valve mitrale et de son anneau mitral, au cours du cycle cardiaque chez la Brebis serait plus proche de celle de l'Homme, alors qu'anatomiquement le Porc semblait plus proche de l'Homme.

Il serait alors intéressant d'étudier cette variation au cours du cycle cardiaque. Ceci faisait partie de notre projet, mais pour des questions d'exposition aux rayonnement trop importante, il était trop compliqué d'obtenir des clichés sur chaque phase du cycle cardiaque chez l'Homme. Une étude de la variation de chaque paramètre étudié de ce type serait un complément intéressant à notre étude.

CONCLUSION

Ce travail avait pour but d'étudier la morphologie de la valve mitrale, en particulier l'anneau mitral, au travers de l'examen tomodynamométrique, part importante de l'imagerie multimodale, chez le Porc, la Brebis et l'Homme, afin d'en conclure quel serait le meilleur modèle animal. Nos résultats tendent à démontrer que la Brebis est le meilleur modèle animal, par rapport au Porc, pour l'Homme. Cependant certains biais ont été soulignés précédemment et amènent à moduler nos conclusions. De plus, de nombreuses contraintes zootechniques sont également à prendre en compte, pouvant orienter le choix du modèle vers le Porc ou la Brebis lors de l'élaboration d'un projet d'étude en cardiologie interventionnelle.

En outre, ce projet a également permis d'ouvrir de nouveaux horizons, notamment celui d'une étude dynamique sur de nombreuses phases du cycle cardiaque qui permettrait de comprendre les variations de morphologie de l'anneau mitral, toujours au moyen de l'examen tomodynamométrique.

Cette étude s'inscrit dans le cadre de la médecine humaine, mais une fois mise en place chez l'homme il serait alors imaginable de calquer ces techniques de transplantation de valve chez l'animal. En effet, les animaux de compagnies sont largement sujets aux maladies cardiaques et en particulier valvulaires. Seule l'étape de la conception des matériaux prothétiques, dans des tailles compatibles, reste à réaliser pour concrétiser l'adaptation à l'animal de compagnie. Ce sont surtout les moyens financiers qui ralentissent cette étape car la mise en place de ces prothèses est extrêmement coûteuse. Cependant la place affective de l'animal grandissante au sein du foyer ces dernières années, nous amène à penser que ce genre d'interventions seront amenées à se développer dans un futur proche. D'autant plus que certains traitements par voie transcathéter sont déjà réalisés chez l'animal tels que le traitement des sténoses pulmonaires ou de la persistance du canal artériel. Ce domaine constitue donc un vrai terrain d'avenir en médecine vétérinaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Alkadhi H., Bettex D., Wildermuth S., Baumert B., Plass A., Grunenfelder J., Desbiolles L., Marincek B., and Boehm T.. “Dynamic Cine Imaging of the Mitral Valve with 16-MDCT: A Feasibility Study.” *American Journal of Roentgenology* 185, no. 3 (2005): 636–646.
- Antiochos P., Muller O., Kirsch M., Agostini M., Qanadli S., Eeckhout E., Vogt P., Pretre R., Delbays A., Jeanrenaud X. and Monney P. “L’insuffisance mitrale : mise au point en 2016.” *Rev Med Suisse*, 12, (2016) 1042-8
- Barone, R. (1996). *Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 5, Angiologie*. Paris, Vigot, 904 p.
- Blanke P., Naoum C., Webb J., Dvir D., Hahn R. T., Grayburn P., Moss R. R., Reisman M., Piazza N., and Leipsic J.. “Multimodality Imaging in the Context of Transcatheter Mitral Valve Replacement: Establishing Consensus among Modalities and Disciplines.” *JACC: Cardiovascular Imaging* 8, no. 10 (2015): 1191–1208.
- Bouchard M. A., Côté-Laroche C., and Beaudoin J.. “Multi-Modality Imaging in the Evaluation and Treatment of Mitral Regurgitation.” *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 19, no. 12 (2017): 91.
- Brock R. C. “The Surgical and Pathological Anatomy of the Mitral Valve.” *British Heart Journal* 14, no. 4 (1952): 489.
- Chen J., Yang Z. G., Ma E. S., Zhang Q., Liu X., and Guo Y. K.. “Preoperative Assessment of Mitral Valve Abnormalities in Left Atrial Myxoma Patients Using Cardiac CT.” *Oncotarget* 8, no. 34 (2017): 57583.
- Chetboul V., Athanassiadis N., Concordet D., Nicolle A., Tessier D., Castagnet M., Pouchelon J. L., and Lefebvre H. P.. “Observer-Dependent Variability of Quantitative Clinical Endpoints: The Example of Canine Echocardiography.” *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27, no. 1 (2004): 49–56.
- Chetboul V., Concordet D., Pouchelon J. L., Athanassiadis N., Muller C., Benigni L., Munari A. C., and Lefebvre H. P. “Effects of Inter-and Intra-Observer Variability on Echocardiographic Measurements in Awake Cats.” *Transboundary and Emerging Diseases* 50, no. 6 (2003): 326–331.
- Chetboul V., Athanassiadis N., Carlos C., Nicolle A. P., Tissier R., Pouchelon J. L., Concordet D., and Lefebvre H. P. “Quantification, Repeatability, and Reproducibility of Feline Radial and Longitudinal Left Ventricular Velocities by Tissue Doppler Imaging.” *American Journal of Veterinary Research* 65, no. 5 (2004): 566–572.
- Chetboul V., Athanassiadis N., Carlos C., Nicolle A. P., Zilberstein L., Pouchelon J. L., Lefebvre H. P., and Concordet D. “Assessment of Repeatability, Reproducibility, and Effect of Anesthesia on Determination of Radial and Longitudinal Left Ventricular Velocities via Tissue Doppler Imaging in Dogs.” *American Journal of Veterinary Research* 65, no. 7 (2004): 909–915.
- Chiam P. T. L., and Ruiz C. E.. “Percutaneous Transcatheter Mitral Valve Repair: A Classification of the Technology.” *JACC: Cardiovascular Interventions* 4, no. 1 (2011): 1–13.
- Colli A., Zucchetta F., Kliger C., Bellu R., Francone M., Sedati P., Jelnin V., Ruiz C. E., Manzan E., and Besola L. “CT for the Transapical Off-Pump Mitral Valve Repair With Neochord Implantation Procedure.” *JACC. Cardiovascular Imaging* 10, no. 11 (2017): 1397.
- Cribier A. “Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey.” *Arch Cardiovasc Dis*, 105, (2012) 146-52.

- Degandt A. A., Weber P. A., Saber H. A., and Duran C. M. G. “Mitral Valve Basal Chordae: Comparative Anatomy and Terminology.” *The Annals of Thoracic Surgery* 84, no. 4 (2007): 1250–1255.
- Delgado V., Tops L. F., Schuijf J. D., de Roos A., Brugada J., Schalij M. J., Thomas J. D., and Bax J. J. “Assessment of Mitral Valve Anatomy and Geometry with Multislice Computed Tomography.” *JACC: Cardiovascular Imaging* 2, no. 5 (2009): 556–565.
- Du Plessis L. A., and Marchand P.. “The Anatomy of the Mitral Valve and Its Associated Structures.” *Thorax* 19, no. 3 (1964): 221.
- Greenwood J. P., Maredia N., Younger J. F., Brown J. M., Nixon J., Everett C. C., Bijsterveld P., Ridgway J. P., Radjenovic A., and Dickinson C. J.. “Cardiovascular Magnetic Resonance and Single-Photon Emission Computed Tomography for Diagnosis of Coronary Heart Disease (CE-MARC): A Prospective Trial.” *The Lancet* 379, no. 9814 (2012): 453–460.
- Guerrero M., Salinger M., Pursnani A., Pearson P., Lampert M., Levisay J., Russell H., and Feldman T. “Transseptal Transcatheter Mitral Valve-in-Valve: A Step by Step Guide from Preprocedural Planning to Postprocedural Care.” *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2017.
- Hwang J. S., Lee H., Lee B., Lee S. J., Jou S. S., Lim H. K., and Suh J.. “Estimation of Diastolic Filling Pressure with Cardiac CT in Comparison with Echocardiography Using Tissue Doppler Imaging: Determination of Optimal CT Reconstruction Parameters.” *Korean Journal of Radiology* 18, no. 4 (2017): 632–642.
- Kalfa D., Larghero J. and Menasche P. “Ingénierie tissulaire de valves cardiaques: où en sommes-nous?” *Journal de Chirurgie Thoracique et cardio-vasculaire*, 16, (2012) 20-32.
- Karlsson M. O., Glasson J. R., Bolger A. F., Daughters G. T., Komeda M., Foppiano L. E., Miller D. C., Ingels Jr N. B., (With the Technical Assistance of Carol W. Mead, and Terrence Tye). “Mitral Valve Opening in the Ovine Heart.” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 274, no. 2 (1998): H552–H563.
- Kim J. H., Kim E. Y., Jin G. Y., and Choi J. B.. “A Review of the Use of Cardiac Computed Tomography for Evaluating the Mitral Valve before and after Mitral Valve Repair.” *Korean Journal of Radiology* 18, no. 5 (2017): 773–785.
- Lam J. H. C., Ranganathan N., Wigle E. D., and Silver M. D.. “Morphology of the Human Mitral Valve: I. Chordae Tendineae: A New Classification.” *Circulation* 41, no. 3 (1970): 449–458.
- Maisano F., La Canna G., Colombo A., and Alfieri O. “The Evolution from Surgery to Percutaneous Mitral Valve Interventions: The Role of the Edge-to-Edge Technique.” *Journal of the American College of Cardiology* 58, no. 21 (2011): 2174–2182.
- Mangold S., Castillo-Sang M., Schoepf U. J., Leipsic J. A., Fuller S. R., Wichmann J. L., Muscogiuri G., and De Cecco C. N.. “Imaging in Minimally Invasive Mitral Valve Repair.” *Journal of Thoracic Imaging* 30, no. 6 (2015): 378–385.
- Messika-Zeitoun D., Serfaty J. M., Laissy J. P., Berhili M., Brochet E., Iung B., and Vahanian A.. “Assessment of the Mitral Valve Area in Patients with Mitral Stenosis by Multislice Computed Tomography.” *Journal of the American College of Cardiology* 48, no. 2 (2006): 411–413.
- Morin R. L., Gerber T. C., and McCollough C. H.. “Radiation Dose in Computed Tomography of the Heart.” *Circulation* 107, no. 6 (2003): 917–922.
- Morlet A. “Anatomie comparée de la valve mitrale chez l’Homme, le Porc, la Brebis et le chien.” *Thèse de doctorat vétérinaire Alfort*, (2015)

- Nkomo V. T., Gardin J. M., Skelton T. N., Gottdiener J. S., Scott C. G. and Enriquez-Sarano M. "Burden of valvular heart diseases : a population based study" *Lancet*, 368, (2006) 1005-11.
- Ranganathan N., Lam J. H.C., Wigle E. D., and Silver M. D.. "Morphology of the Human Mitral Valve: II. The Valve Leaflets." *Circulation* 41, no. 3 (1970): 459–467.
- Stanczak H. . "Aortic mitral curtain." [en ligne] <https://www.savae.org/aortic-mitral-curtain/> [consulté le 30 avril 2018] (2016)
- Tribouilloy C., De Gevigney G., Acar C., Chassignolle J. F., Cormier B., Habib G., Hanania G., Jung B., Leguerrier A., and Marchand M.. "Recommandations de La Société Française de Cardiologie Concernant La Prise En Charge Des Valvulopathies Acquises et Des Dysfonctions de Prothèse Valvulaire." *Archives Des Maladies Du Cø Eur et Des Vaisseaux* 98, no. 2 (2005).
- Vedani S., "Conception et développement d'un banc d'essai afin d'évaluer les différentes techniques de réparation de la valve mitrale" *Mémoire de maîtrise université de Lausanne*, (2015)
- Walmsley R. "Anatomy of Human Mitral Valve in Adult Cadaver and Comparative Anatomy of the Valve." *British Heart Journal* 40, no. 4 (1978): 351.
- Wierzbicki M., Drangova M., Guiraudon G., and Peters T. "Validation of Dynamic Heart Models Obtained Using Non-Linear Registration for Virtual Reality Training, Planning, and Guidance of Minimally Invasive Cardiac Surgeries." *Medical Image Analysis* 8, no. 3 (2004): 387–401.
- Webb J. G. and Binder R. K. "Transcatheter aortic valve implantation: the evolution of prostheses, delivery systems and approaches." *Arch Cardiovasc Dis*, 105, (2012) 153-9.
- Zwoliński R., Marcinkiewicz A., Szymczyk K., Drożdż J., Jaszewski R., and Jegier B. "Computed Tomography Angiography for Imaging Results of Neochordal Mitral Valve Repair." *Kardiochirurgia I Torakochirurgia Polska= Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 14, no. 2 (2017): 89.

ANNEXES

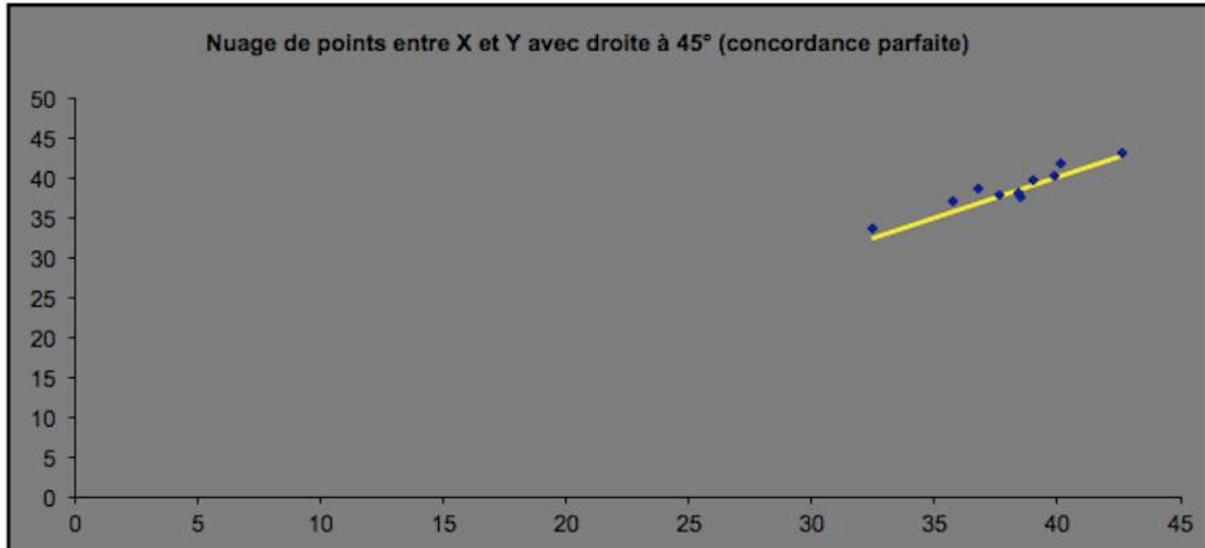
Annexe 1 : Exemple de tableau de mesure pour le paramètre : surface de l'anneau mitral, pour chaque espèce selon la phase du cycle cardiaque

P60% = Phase 60% du cycle cardiaque, P30% = Phase 30% du cycle cardiaque, P70% = Phase 70% du cycle cardiaque, P75% = Phase 75% du cycle cardiaque

Espèce	Surface anneau mitral (P60%) (cm ²)	Surface anneau mitral (P30%) (cm ²)	Surface anneau mitral (P70%) (cm ²)	Surface anneau mitral (P75%) (cm ²)
PORCINE 16185 (77kg)	11,3	12,2	11,8	
PORCINE 16185 (77kg)	11,3	10,5	11,6	
PORCINE 16185 (77kg)	12,3	11,4	12,3	
PORCINE 16185 (77kg)	11,2	11,2	13,3	
PORCINE 16185 (77kg)	13,8	10,6	12,7	
PORCINE 16185 (77kg)	14,6	12,6	12,9	
PORCINE 16185 (77kg)	13,1	11,9	13,9	
PORCINE 16185 (77kg)	13,4	12,2	13,7	
PORCINE 16185 (77kg)	11,2	10,1	11,2	
PORCINE 16185 (77kg)	12	10	12,6	
OVINE 11123 (70 kg)	8,4	8,3	8,4	
OVINE 22114 (68 kg)	9	8,7	8,7	
OVINE 50069 (75 kg)	8,3	7,7	8,4	
OVINE 50113 (75 kg)	9,9	8,3	9,7	
OVINE 50136 (77 kg)	8,4	8,3	8,5	
OVINE 50027 (78 kg)	9	7,3	9,4	
OVINE 50052 (67 kg)	9,8	7,7	9,5	
OVINE 50291 (80 kg)	8	8,1	9	
OVINE 21096 (80 kg)	9,5	10,4	10,2	
OVINE 30220 (79 kg)	11,9	11	13,5	
HOMME (170cm-100kg-H)				10,9
HOMME (162cm-84kg-F)				8,6
HOMME (163cm-49kg-F)				8,7
HOMME (183cm-97kg-F)				10,6
HOMME (172cm-82kg-H)				10,8
HOMME (176cm-80kg-H)				10,8
HOMME (185cm-74kg-H)				9,7
HOMME (186cm-90kg-H)				10,2
HOMME (188cm-95kg-H)				9,4
HOMME (195cm-95kg-H)				12,8

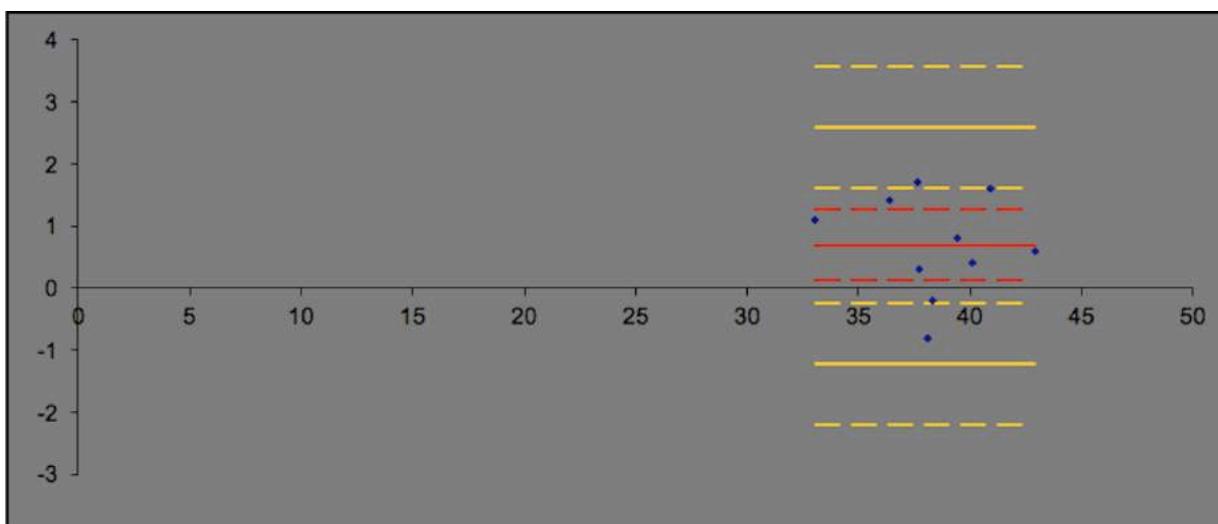
Annexe 2 : Exemple de concordance de Lin et de graphique de Bland-Altman montrant une bonne concordance entre deux mesures successives faites par le même opérateur (distance commissure-commissure)

Graphique de concordance représentant la concordance parfaite. Le coefficient de Lin = 0,8 avec un intervalle de confiance à 95% [0,7 ; 0,9] démontre une bonne concordance.



Coef de concordance de Lin (CC)
0,8
Intervalle de confiance du CC
[0,7 ; 0,9]

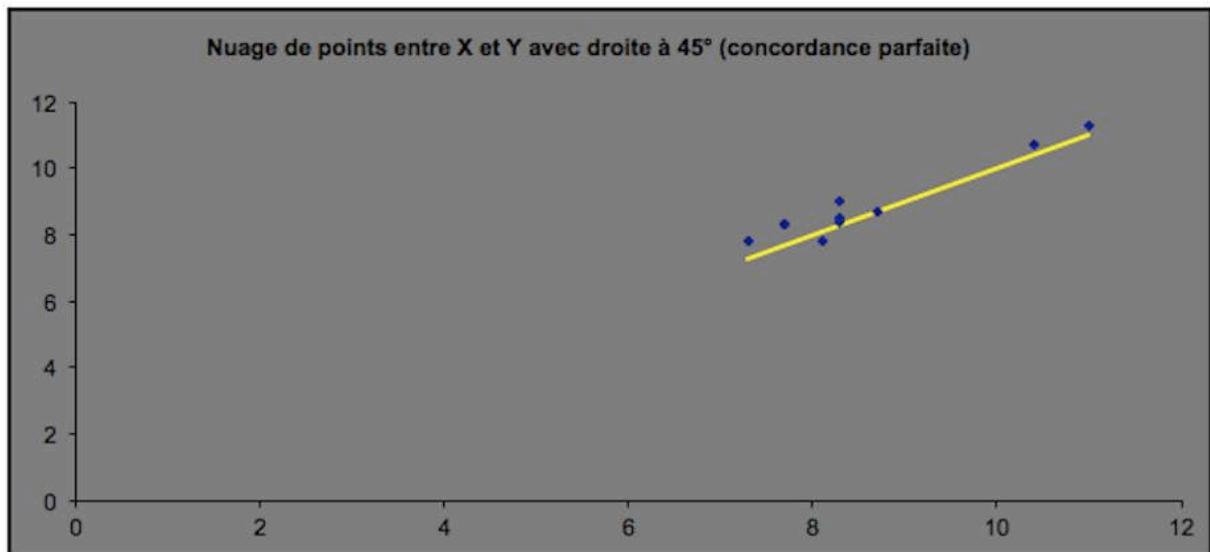
Graphique de Bland-Altman associé à ce coefficient de Lin. Le biais est dessiné en rouge, les limites d'agrément supérieure et inférieure en jaune. Les moyennes pour chacun sont représentées dans le tableau ci-dessous avec leur intervalle de confiance à 95%.



Biais	0,7 [0,1 ; 1,3]
Limite 95% inf d'agrément	-1,2 [-2,2 ; -0,2]
Limite 95% sup d'agrément	2,6 [1,6 ; 3,6]

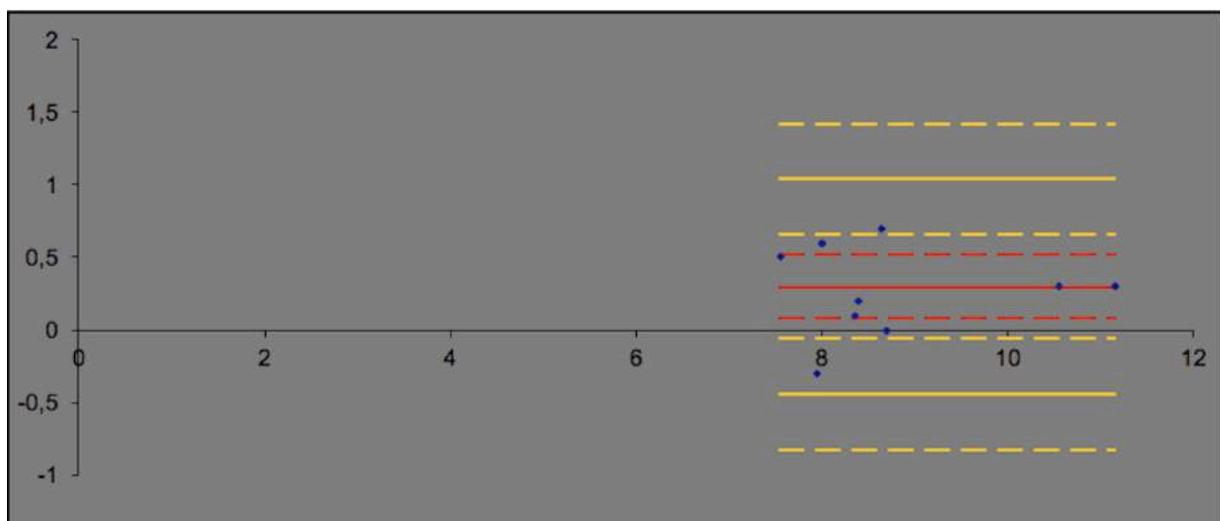
Annexe 3 : Exemple de concordance de Lin et de graphique de Bland-Altman montrant une mauvaise concordance entre deux mesures successives faites par le même opérateur (surface anneau mitral)

Graphique de concordance représentant la concordance parfaite. Le coefficient de Lin = 0,8 avec un intervalle de confiance à 95% [0,7 ; 0,9] démontre une bonne concordance.



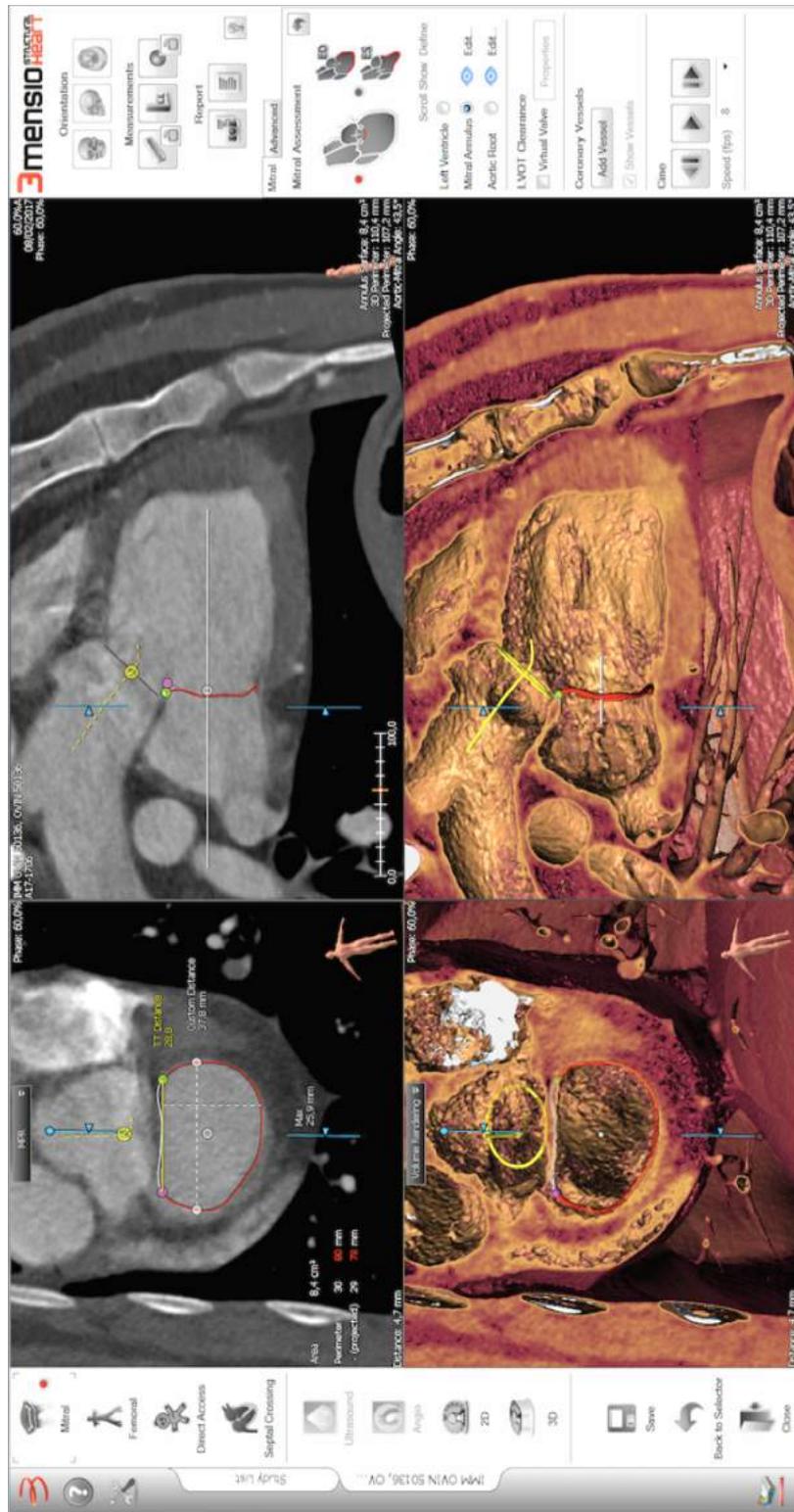
Coef de concordance de Lin (CC)	
0,8	
Intervalle de confiance du CC	
[0,7 ; 0,9]	

Graphique de Bland-Altman associé à ce coefficient de Lin. Le biais est dessiné en rouge, les limites d'agrément supérieure et inférieure en jaune. Les moyennes pour chacun sont représentées dans le tableau ci-dessous avec leur intervalle de confiance à 95%.

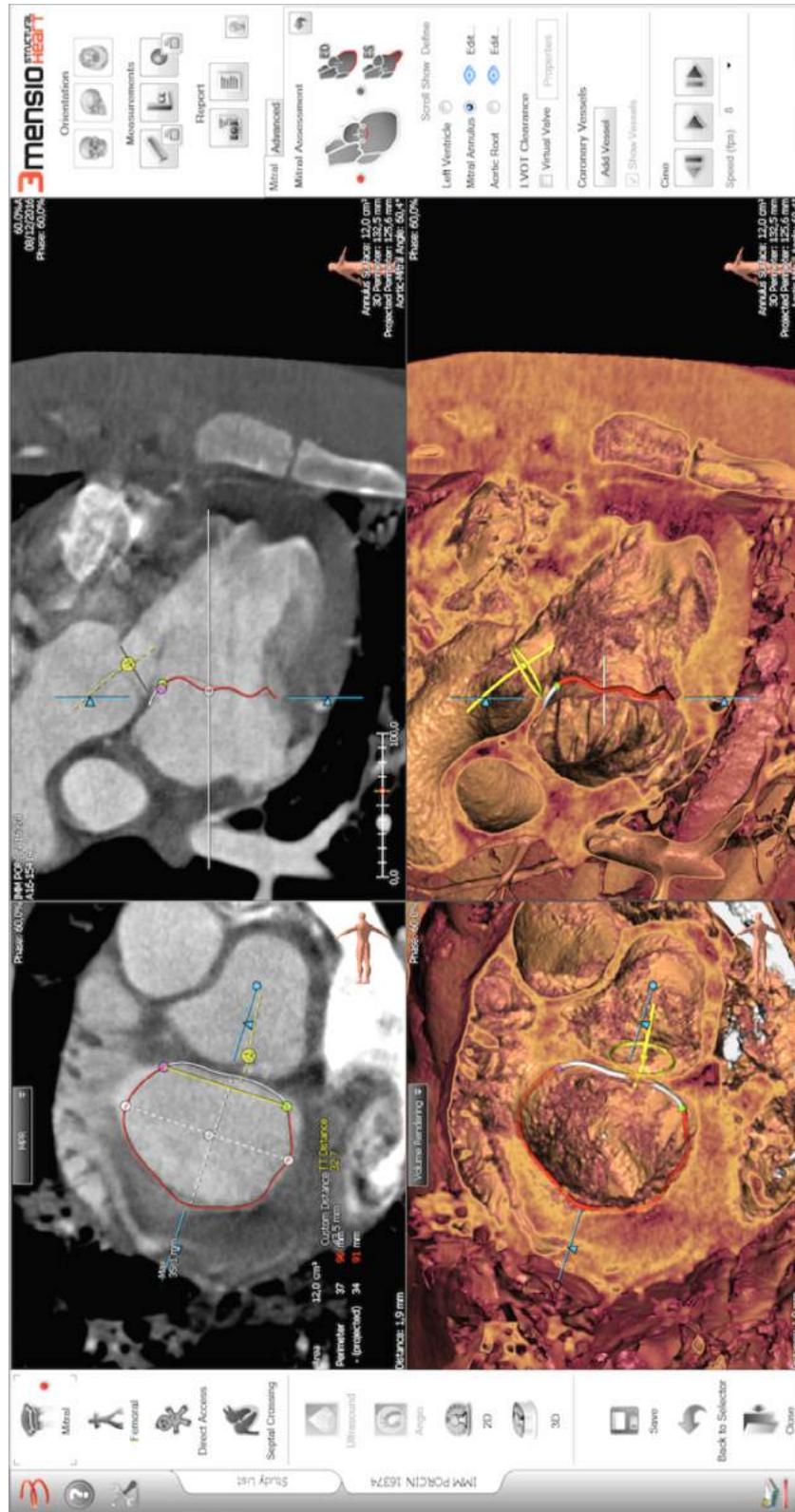


Biais	0,3 [0,1 ; 0,5]
Limite 95% inf d'agrément	-0,4 [-0,8 ; -0,1]
Limite 95% sup d'agrément	1 [0,7 ; 1,4]

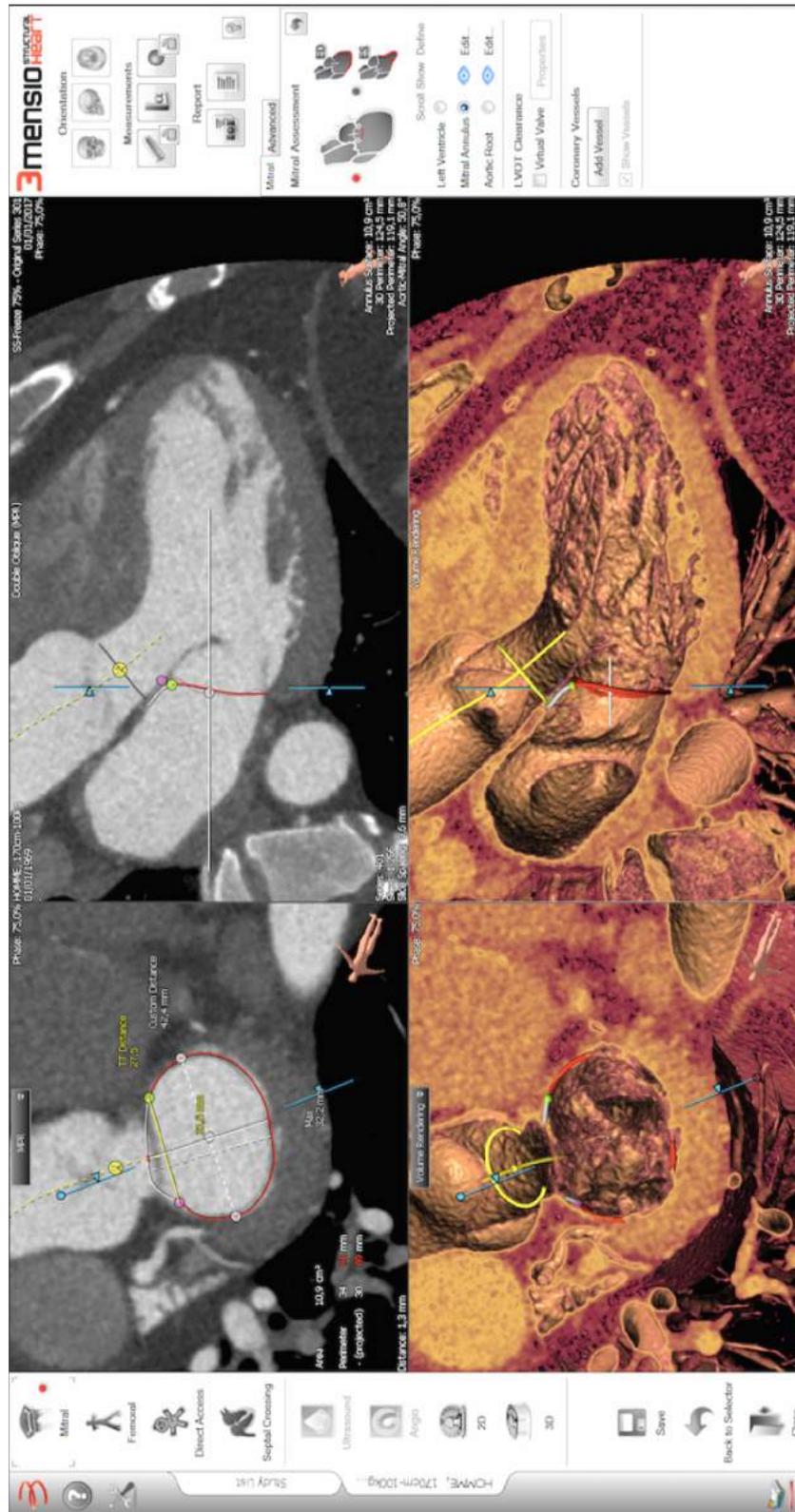
Annexe 4 : Exemple de mesures sur un scanner cardiaque de Brebis



Annexe 5 : Exemple de mesures sur un scanner cardiaque de Porc



Annexe 6 : Exemple de mesures sur un scanner cardiaque d'Homme



SIMMENAUER Liora

IMAGERIE COMPAREE DE LA VALVE MITRALE PAR TOMODENSITOMETRIE CHEZ LA BREBIS, LE PORC ET L'HOMME

Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Lyon, le 08 juin 2018

RESUME :

Ce travail a pour but d'étudier la morphologie de la valve mitrale, en particulier l'anneau mitral, au travers de l'examen tomodensitométrique, chez le Porc, la Brebis et l'Homme, afin d'en conclure quel serait le meilleur modèle animal. Nos résultats tendent à démontrer que la Brebis est le meilleur modèle animal, par rapport au Porc, pour l'Homme. Cependant certains biais ont été soulignés, qui amènent à moduler nos conclusions et invitent à des recherches complémentaires pour confirmer totalement le meilleur modèle.

En outre, ce projet a également permis d'ouvrir de nouveaux horizons, notamment celui d'une étude dynamique sur de nombreuses phases du cycle cardiaque qui permettrait de comprendre les variations de morphologie de l'anneau mitral, au moyen de l'examen tomodensitométrique.

Enfin, cette étude s'inscrit dans le cadre de la médecine humaine. Mais une fois mise en place chez l'homme, il serait alors tout à fait envisageable de calquer ces techniques de transplantation de valve chez l'animal de compagnie, qui est largement sujet aux maladies valvulaires. Seule l'étape de la conception des matériaux prothétiques compatibles en termes de taille restera à réaliser. La place affective de l'animal grandissant au sein du foyer ces dernières années, nous amène à penser que ce genre d'interventions seront amenées à se développer dans les prochaines années. D'autant plus que certains traitements par voie transcathéter sont déjà réalisés chez l'animal pour le traitement des sténoses pulmonaires ou de la persistance du canal artériel. Ce domaine constitue donc un vrai terrain d'avenir en médecine vétérinaire.

MOTS CLES :

- | | |
|------------------------------------|----------|
| - Imagerie | - Porc |
| - Valve atrio-ventriculaire gauche | - Homme |
| - Scanographie | - Brebis |

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur Gilles RIOUFOL
1er Assesseur :	Monsieur le Professeur Éric VIGUIER
2ème Assesseur :	Monsieur le Professeur Émilie KRAFT

DATE DE SOUTENANCE : 08 juin 2018