

# ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2005 - Thèse n° 055

## *ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES MODELES EXPERIMENTAUX CANINS EN CARDIOLOGIE COMPAREE*

# THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 8 Juin 2005  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*Andréas BACHELEZ*  
Né le 21 Septembre 1981  
à Paris XIV<sup>ème</sup>





Au Professeur Michel Ovize,  
De l'Hôpital Cardiologique de Lyon  
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.  
Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon plus grand respect.

Au Professeur Jean-Luc Cadoré,  
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon  
Pour nous avoir fait l'honneur de proposer, patiemment encadrer et encourager ce travail,  
Voici l'expression de ma très grande gratitude, mes remerciements les plus sincères et les plus cordiaux.

Au Professeur Thierry Roger,  
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon  
Pour avoir accepté de prendre part à ce jury de thèse,  
Et pour ces heures passées nous inculquer l'Anatomie  
Mes respects les plus sincères



A mes Professeurs de la Faculté de Médecine de Montréal,  
Avec une pensée toute particulière pour les Docteurs Chantale Pinard, Bertrand Lussier et  
Louis Huneault,  
Au Docteur Thomas Kern, de l'Université de Cornell

Pour m'avoir donné l'envie d'aller plus loin.

A Stéphanie et Chantal, pour leur aide constante et pour tous les pétrins administratifs – et  
autres – dont elles persistent à me sauver...  
Avec amitié.



A mes parents, pour tout. Et même plus.

A Marianne, en gage de chance et de réussite dans les études qui l'attendent, avec tout mon amour fraternel.



A toi Juju, qui as hébergé ce travail, son auteur, ses joies, son mal de vivre et ses gros chagrins pendant tant de mois. Frérot, je ne sais comment exprimer suffisamment mon amitié ni ma gratitude.

A Sandrine, pour toutes ces années d'amitié et de partage, de non-dits et de on-dits, de rire et de pleurs.

A vous Bertrand, Emilie, Freek, Hervé, Cécile, Céline, Agnès, Papy, Damien.  
Vous la vieille garde, toujours là comme une seconde famille. Pour tous ces moments merveilleux ou difficiles, pour ces cinq années de brouilles et de réconciliations, pour toutes nos fêtes passées et surtout, à venir !

A toi aussi Nanoue, pour ces trop courts moments délicieux, qui ont illuminé les longues semaines de travail.

A Marie-Do et nos autres enfants de clinique, pour une année pleine de joyeuses péripéties plus ou moins médicales.

A mes Barbares et Plumasseaux préférés Dorine, Spycke, Neige, Fanny, Lulu, Lucille, et tous les autres que je n'oublie que sur le papier !

A toutes mes amies et tous mes amis, ils et elles se reconnaîtront, merci, merci et merci d'avoir émerveillé ces cinq années d'école.

Pour tous les départs, pour toutes les fins ;  
mais surtout pour tous les retours et tous les débuts !



**DEPARTEMENTS ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON**

*Directeur : Stéphane MARTINOT*

Au 1er JANVIER 2005

DEPARTEMENT	PREX	IPN	PR2	MG	Contractés, Associés, IPAC Et ISPV	AERC	Chargés de cours, assistants et enseignants
<b>DEPART SANTÉ PUBLIQUE VÉTÉRINAIRE</b> Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale	Y. RICHARD		A. LACHERETZ M. AKTOIS	V. GUERIN-FAUBLEE 90 % A. KODJO D. GREZEL J. VIALARD			
Pathologie infectieuse				MP. CALLAIT CARDINAL L. ZENNER			
Parasitologie & Maladies parasitaires	MC. CHAUVÉ	G. BOURDOISEAU	P. DEMONT C. VERNOZY	A. GONTHIER	S. COLARDELLE	ISPV	
Qualité et Sécurité des Aliments		G. CHANTEGRELET	A. LACHERETZ	P. SABATIER M.L. DELIGNETTE 80 % K. CHALVET-MONFRAY			
Législation & Jurisprudence							
Bio-Mathématiques							
<b>DEPART DES ANIMAUX DE COMPAGNIE</b>							
Anatomie		E. CHATELAIN	T. ROGER	S. SAWAYA	R. DA ROCHA CARARO	MCC	
Chirurgie et Anesthésiologie		J.P. GENEVOIS	D. FAU E. VIGUIER D. REMY		G. CHANOT S. HINOT K. PORTIER C. DECOSNE-JUNOT	MCC MCC MCC MCC	RENREDOUANE K. N. GAY I. GOUDON
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie/ Hématologie		J.P. MAGNOL C. FOURNEL	C. FLEURY	T. MARCHAL	D. WATRELOT-VRIEUX P. BELLI D. PIN	MCC MCA MCA	I. BURLOT C. GALET C. ESCRIOU
Médecine interne		J.L. CADORE		L. CHABANNE F. PONCE	M. HUGONNARD	MCC	
Imagerie médicale				E. CAUVIN	J. SONET	MCC	F. DURIEUX
<b>DEPART DES PRODUCTIONS ANIMALES</b>							
Zoonoses, Élevage & Économie rurale		M. FRANCK		P. LETERME			
Nutrition et Alimentation		F. BADINAND	M. RACHAIL-BRETIN	D. GRANCHER L. ALVES de OLIVEIRA G. EGRON-MORAND S. BUFF P. GUERIN			L. MOUNIER
Biol & Patho de la Reproduction		P. BEZILLE	T. ALOGNINOUIWA	R. FRIKHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND	D. LAURENT	MCA	N. GERAUD P. DEBARNOT D. LAURENT
Patho Animaux de Production							
<b>DEPART SCIENCES BIOLOGIQUES</b>							
Physiologie/thérapeutique	R. BOVIN			J.J. THEBAULT J.W. BONNET-GARIN 90 % J. BOURGESSÉ V. LAMBERT			
Biophysique/Biochimie		F. GARNIER	E. BENOIT F. GRAIN				
Génétique et Biologie moléculaire		G. KECK	P. JAUSSAUD P. BERNY				
Pharmacie / Toxicologie Législation du Médicament					C. FARMER R. SULLIVAN	IPAC IPAC	
Langues							
<b>DEPART HIPPIQUE</b>							
Pathologie équine		J.L. CADORE O. LEPAGE	C. FLEURY	A. LEBLOND A. BENAGOU-SMITH			
Clinique équine							
Expertise nécropsique							



## **TABLE DES MATIERES**

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>14</b>
<b>I. HISTORIQUE SUCCINCT DE LA NAISSANCE DE LA CARDIOLOGIE, ET DE L'EXPERIMENTATION ANIMALE ASSOCIEE [1-3]</b> .....	<b>16</b>
A. LES ORIGINES .....	17
B. LA PERIODE HIPPOCRATIQUE .....	17
C. L'ERE GALENIQUE .....	18
D. LA RENAISSANCE MEDICALE DU XVI <sup>EME</sup> SIECLE.....	20
E. LA DECOUVERTE DE LA « VRAIE » CIRCULATION ET LA NAISSANCE DE LA CARDIOLOGIE .....	22
F. XVIII <sup>EME</sup> ET XIX <sup>EME</sup> SIECLES : AVANCEES CLINIQUES, ETHIQUES ET ACQUISITION DES DONNEES PHYSIOLOGIQUES EXPERIMENTALES ESSENTIELLES – ACQUISITION DU SAVOIR MODERNE .....	24
<b>II. MODELES NATURELS DE MALADIES CARDIAQUES</b> .....	<b>26</b>
A. INTRODUCTION .....	26
B. COMPARAISON SUCCINCTE DES CŒURS DE L'HOMME ET DU CHIEN .....	26
1. Poids et dimensions de l'organe [4].....	26
2. Forme et conformation intérieure [4] .....	27
3. Structure cardiaque [4] .....	28
4. Irrigation artérielle du cœur [4].....	29
5. Physiologie cardiaque .....	32
C. ABORD GENERAL DES MODELES NATURELS [7, 8].....	33
D. TROIS EXEMPLES DE MALADIES NATURELLES DU CHIEN, UTILISES OU UTILISABLES COMME MODELE POUR L'ETUDE DE MALADIES HUMAINES OU CANINES. ....	37
1. <i>Modèle de la cardiomyopathie associée à la Myopathie de Duchenne : utilisation d'une maladie         équivalente chez le Golden Retriever. [15, 16]</i> .....	37
2. <i>Modèles naturels d'arythmies cardiaques congénitales</i> .....	39
a) Exemple d'un modèle de mort subite due à des arythmies létales chez le Berger Allemand[17-20].....	40
b) Autres modèles naturels potentiels d'arythmies trouvés chez le Chien [18].....	42
(1) Un modèle de mort subite chez le Boxer (dysplasie ventriculaire droite arythmogène) [18, 21].....	42
(2) Le « sick sinus syndrome » du Schnauzer Miniature[18].....	43
(3) L'asystolie atriale (« atrial standstill ») de l'English Springer Spaniel[18] .....	44
3. <i>Un modèle naturel de la maladie valvulaire myxomateuse mitrale de l'homme et du vieux chien</i> .....	44
<b>III. MODELES EXPERIMENTAUX ARTIFICIELLEMENT DEVELOPPES DANS L'ESPECE CANINE EN CARDIOLOGIE</b> .....	<b>48</b>
A. INTRODUCTION .....	48
B. LES MODELES CANINS D'ISCHEMIE CARDIAQUE .....	50
1. <i>Modèles d'ischémie globale</i> .....	50
a) Généralités .....	50
b) Exemples de modèles d'ischémie globale .....	51
(1) Modèle de Serur et al : évaluation des conséquences dynamiques et mécaniques de l'ischémie globale [29] 51	
(2) Modèle de Ackemann et al : comparaison de deux solutions cardioplégiques[28] .....	53
2. <i>Les modèles de maladie coronaire : infarctus expérimental du myocarde chez le chien</i> .....	56
a) Introduction.....	56
b) Notions de base sur la maladie coronaire et l'infarctus du myocarde .....	56
(1) Maladie coronaire et ischémie myocardique .....	57
(2) Genèse de l'infarctus.....	57
(3) Les déterminants de la nécrose myocardique .....	58
(4) Conséquences de l'infarctus .....	60
(5) Effets de la reperfusion myocardique .....	61
(6) Conséquences sur l'utilisation du modèle canin d'infarctus du myocarde.....	62
c) Caractéristiques de l'infarctus du myocarde expérimental du chien.....	63
d) Principales modalités des protocoles expérimentaux utilisés chez le chien .....	64
(1) Modalités d'occlusion .....	64
a) Méthodes d'occlusion par voie externe .....	64
(i) Occlusion brutale.....	64
(ii) Occlusion progressive ou partielle.....	65
b) Méthodes d'occlusion par voie interne .....	67
(2) Variation de la durée d'occlusion.....	71
(3) Modèles avec ou sans reperfusion.....	71

(4) Modèles à thorax ouvert ou fermé.....	71
(5) Modèles conscients ou inconscients (anesthésiés).....	72
(6) Variation de la durée de survie.....	72
e) Problématiques posées par les études d'ischémie myocardique effectuées chez le chien.....	73
(1) Problème de similitude du modèle.....	73
(2) Problème de répétabilité et de comparaison des modèles.....	74
(3) Problème éthique.....	74
f) Quelques exemples de protocoles expérimentaux utilisés dans l'étude de l'infarctus du myocarde dans le modèle canin.....	76
(1) Les modèles validés par le NHLBI : modèles standards d'ischémie-reperfusion et d'infarctus aigu sans reperfusion [32].....	76
(a) Modèle d'ischémie-reperfusion à thorax ouvert.....	76
(b) Modèle d'ischémie soudaine sur animal conscient.....	77
(2) Un modèle de thrombose provoquée par injection locale coronaire de substances prothrombotiques [59].....	77
C. MODELES D'INSUFFISANCE CARDIAQUE DEVELOPPES CHEZ LE CHIEN.....	79
1. Introduction – importance des modèles canins.....	79
2. Notions de base sur l'insuffisance cardiaque chez l'homme.....	80
a) Activation neurohumorale et activation de cytokines [64, 66].....	81
b) Anomalies hémodynamiques [64].....	81
c) Altérations myocardiques.....	81
3. Modalités d'obtention de l'insuffisance cardiaque expérimentale par augmentation du travail ventriculaire.....	83
a) Modalités d'augmentation de la précharge (surcharge volumique, « volume overload »).....	84
(1) Shunts artérioveineux.....	84
(2) Création d'une surcharge volumique par perfusion de solutés.....	85
(3) Création d'un shunt ventriculo-auriculaire [6].....	85
b) Modèles d'insuffisance valvulaire.....	86
(1) Modèles d'insuffisance mitrale.....	86
(2) Modèle d'insuffisance tricuspидienne [6, 72].....	87
c) Modèles de sténoses.....	87
(1) Sténoses aortiques et pulmonaires d'installation « aiguë ».....	88
(2) Sténoses aortiques et pulmonaires d'installation « chronique ».....	90
(3) Sténose de la veine cave inférieure [5, 6, 64, 83].....	90
d) Création d'insuffisance cardiaque droite par embolisation pulmonaire de corps divers [5, 6].....	91
4. Modèles par agression directe des tissus cardiaques.....	92
a) Utilisation du courant électrique [5, 6, 84].....	92
b) Utilisation d'embolisations/occlusions coronaires.....	93
(1) Embolisation aiguë et soudaine.....	93
(2) Embolisations séquentielles multiples [66, 86, 87].....	93
c) Modèles d'atteinte toxique du myocarde.....	94
d) Modification réversible des performances du myocarde par des ultrasons à haute énergie [91].....	95
e) Modèles d'insuffisance cardiaque obtenus par bloc atrioventriculaire persistant et arythmies sévères.....	96
5. Modèle de défaillance cardiovasculaire par « tamponnade » cardiaque [5, 6, 95].....	97
6. Modèles de cardiopathie et d'ICC consécutive obtenus par pacing rapide.....	98
a) Modalités d'obtention du modèle.....	98
b) Caractéristiques physiologiques de la cardiopathie obtenue.....	99
c) Caractéristiques structurales de la cardiopathie.....	100
d) Pathogénie de la cardiopathie.....	100
e) Réversibilité du modèle.....	102
f) Utilisations et limites des modèles par pacing rapide.....	103
D. MODELES EXPERIMENTAUX D'ARYTHMIES DEVELOPPES CHEZ LE CHIEN.....	105
1. Généralités sur la genèse des arythmies.....	106
2. Modèles sur cœur, myocarde ou myocytes isolés.....	107
3. Modèles in vivo d'arythmie dans le modèle canin.....	109
a) Modèles in vivo d'arythmies ventriculaires.....	109
(1) Arythmies ventriculaires expérimentales d'origine ischémique – phase aiguë.....	110
(2) Arythmies ventriculaires expérimentales d'origine ischémique – phase chronique.....	111
(3) Moyens pharmacologiques d'obtention d'arythmies ventriculaires.....	113
(4) Modèles d'arythmie ventriculaire produits par action sur le système nerveux autonome.....	114
(5) Modèles d'arythmie ventriculaire par action directe sur le réseau de conduction cardiaque.....	114
(6) Modèles d'arythmie ventriculaire mettant en jeu une stimulation électrique directe du myocarde.....	115
(a) Obtention d'un substrat proarythmique par pacing ventriculaire rapide.....	115
(b) Stimulations électriques utilisées pour initier les arythmies ventriculaires.....	116
b) Modèles in vivo d'arythmies atriales.....	117
(1) Modèles chirurgicaux d'arythmie atriale.....	118
(a) Arythmie atriale provoquée par une lésion anatomique.....	118

(b)	Modèle de péricardite stérile [108, 120] .....	118
(c)	Régurgitation mitrale (associée ou non à un pacing atrial rapide).....	119
(d)	Autres modèles de production de l'arythmie par remodelage physique des atria .....	120
(2)	Modèles par stimulation vagale.....	120
(3)	Modèles induits par action chimique ou pharmacologique .....	121
(a)	Utilisation de substances ayant une action sur le système nerveux autonome .....	121
(i)	Arythmies induites par voie adrénergique.....	121
(ii)	Arythmies induites par voie cholinergique .....	121
(b)	Utilisation du chlorure de césium.....	122
(c)	Utilisation de l'aconitine topique.....	122
(d)	Application topique de phénol [123, 124].....	123
(4)	Modèles de fibrillation atriale induite par tachycardie .....	123
(5)	Modèles de fibrillation atriale induite par l'insuffisance cardiaque [98].....	125
E.	MODELES D'INTERVENTION EN CARDIOLOGIE DEVELOPPES CHEZ LE CHIEN – QUELQUES EXEMPLES .....	126
1.	<i>Modèle d'implantation de bioprothèse valvulaire mitrale [132]</i> .....	127
a)	Mode opératoire [132].....	127
b)	Principe et limites de la circulation extracorporelle [132, 134] .....	128
2.	<i>Modèle de contention cardiaque dans l'insuffisance cardiaque progressive .....</i>	131
3.	<i>Modèle de correction de la régurgitation mitrale par annuloplastie (système Coapsys) [135, 136]</i>	132
4.	<i>Modèle d'occlusion de défauts septaux ventriculaires congénitaux [137]</i> .....	133
5.	<i>Modèle d'occlusion par cathétérisme de l'auricule gauche [138]</i> .....	136
6.	<i>Modèle de réaction coronaire à un stent émetteur de particules <math>\beta</math> [139]</i> .....	137
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>138</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>140</b>

## Introduction

L'étude expérimentale en médecine humaine ou vétérinaire, est un sujet qui a de toute évidence depuis l'Antiquité déchaîné les passions les plus fortes chez ses adeptes comme ses détracteurs. Dans des contextes politiques et religieux souvent difficiles, puis de façon plus générale devant des considérations et des choix éthiques de plus en plus complexes au fur et à mesure que notre compréhension de la complexité du Vivant augmente, et au fur et à mesure que notre conscience de la souffrance de ce même Vivant se développe, il faut bien reconnaître que l'expérimentation animale a permis d'augmenter de façon remarquable le savoir humain. En réalité on doit sans doute envisager une évolution historique simultanée de la conscience éthique en médecine et de l'approfondissement des connaissances physiologiques, psychologiques et pathologiques humaines. Et bien entendu ces problématiques sociales et éthiques s'avèrent particulièrement importantes lorsqu'on se penche sur la médecine expérimentale moderne, avec l'apparition de modèles artificiellement produits de maladies diverses. Dans cette optique le chien, par la facilité de sa reproduction, ses liens anciens avec l'Homme, et sa ressemblance relative avec lui, tient une place prépondérante dans l'Histoire comme dans l'actualité scientifique. Les modèles les plus simples, par inoculation de substances à effet délétère ou physiologique, ou bien par application de stimuli divers, seront suivis de modèles plus construits reproduisant de façon de plus en plus fidèle les maladies rencontrées en médecine humaine d'abord, vétérinaire ensuite. Cette évolution et ces problématiques sont particulièrement évidentes en cardiologie, domaine de la médecine qui fascine depuis toujours puisqu'on s'attache à étudier un organe chargé d'importance physiologique, pathologique et surtout d'une aura psychologique et symbolique uniques.

Si je tiens à introduire un travail d'étude portant sur l'expérimentation animale par l'abord de certaines problématiques éthiques et historiques, c'est entre autres choses parce que l'étude des modèles d'atteintes cardiaques amène à se pencher sur des modèles qui du point de vue de la souffrance animale, des méthodes employées et parfois même des résultats obtenus engendrent des questionnements qui ne peuvent laisser indifférent lorsqu'on s'apprête à embrasser la profession vétérinaire. Qui plus est il me semble que dans notre système d'études scientifiques du vivant, l'apprentissage et la connaissance en tant que résultat a tendance à masquer la longue histoire des moyens utilisés pour l'obtenir, ainsi tout

simplement que l'Histoire de notre médecine actuelle, pourtant passionnante et dans certains cas, bouleversante.

J'entamerai donc cette étude bibliographique des modèles expérimentaux en cardiologie chez le chien par un abord relativement général de l'histoire de l'expérimentation animale, bien sûr axé plus fortement sur la découverte de la physiologie cardiaque et circulatoire, ensuite je présenterai une étude des modèles naturels de maladie cardiaque que l'on rencontre dans l'espèce canine. Cette partie nous conduira tout naturellement à considérer les très nombreux modèles artificiels de maladie cardiaque réalisés chez le chien.

# I. Historique succinct de la naissance de la cardiologie, et de l'expérimentation animale associée [1-3]

Je me limiterai ici principalement à la naissance de la science du cœur, et donc surtout à la découverte de la circulation et du vrai rôle du cœur dans celle-ci. La cardiologie est en effet une science touffue et complexe, les expériences et les hommes qui en ont fait ce qu'elle est aujourd'hui sont presque innombrables, décrire toute son histoire serait une œuvre à part entière et décrire de façon succincte son évolution à partir du XVIII<sup>ème</sup> siècle serait s'obliger à oublier des acteurs cruciaux et des découvertes marquantes. Quant aux modèles expérimentaux de dysfonction cardiaque en tant que tels, ils ont été développés avant tout dans la deuxième moitié du XX<sup>ème</sup> siècle avec la connaissance grandissante de la pathologie humaine et méritent d'être décrits comme c'est le but de ce travail, plutôt que d'être placés dans une perspective historique.

En abordant cette courte fresque, on ne peut que constater à quel point l'évolution de la médecine par le biais de l'expérimentation, est restée malgré son support objectif – l'expérience en soi, qu'elle soit dissection, vivisection ou d'une autre nature – entachée de préceptes et d'aveuglement subjectifs par la tradition ou bien la religion. Que d'idées faussées, que d'observations mal interprétées en dépit des qualités scientifiques personnelles des hommes les effectuant avec pour seule justification de ces erreurs, le respect d'un modèle précédemment établi quel qu'il soit, aristotélien, galénique ou autre...

Il est également difficile de réellement parler d'expérimentation en cardiologie avant l'apparition de la cardiologie en tant que telle – le premier traité consacré au cœur, le *tractatus de corde* de Richard Lower date de 1669 soit 41 ans après la découverte du vrai rôle du cœur et de la circulation sanguine – et l'on ne pourrait commencer là, effaçant d'un coup les siècles d'erreur liées aux théories aristotéliennes, hippocratiques, puis galéniques jusqu'au bouleversement apporté par Harvey avec son *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animali*. Et jusque-là, on ne pourra réellement distinguer la médecine du cœur tant les approches expérimentale et médicale sont globales, les théories explicatives de la pathogénie des affections restant liées à des modèles par trop simplistes et généraux tels que celui des « humeurs ».

## **A. Les origines**

Si l'on s'intéresse aux origines de la médecine, en restant plus particulièrement focalisé sur le cœur, on doit constater que les premiers écrits dont nous disposons (Papyrus *Ebers*, circa 1500 av. J.C., et tablettes de la bibliothèque du roi Assurbanipal de Ninive, 668-627 av. J.C.) montrent une approche et une anatomie assez fantaisistes. Si les Assyriens semblent prendre le pouls de leurs malades, ils donnent malgré tout une place essentielle au foie et, comme les Egyptiens d'ailleurs, semblent maintenir une certaine confusion entre le cœur et l'estomac, approximant ces organes dans une région de projection thoraco-abdominale « du cardia ». Le papyrus *Ebers* témoigne de cette approche anatomique erronée : « la tête de l'homme a vingt-deux vaisseaux... Il y a deux vaisseaux aux seins... quatre dans les narines, quatre qui vont au foie et six qui vont aux bras.. ». Si dans l'ensemble la physiologie cardio-vasculaire est primitive, d'autres phrases du papyrus *Ebers* demeurent assez troublantes de justesse : « l'air qui entre par le nez pénètre dans le cœur et le poumon, et c'est eux qui le distribuent à tout le corps ».

## **B. La période Hippocratique**

Hippocrate le Grand (né vers 460 av. J.C.) est considéré comme le Père de la médecine, bien que les écrits dits hippocratiques soient l'œuvre de plusieurs médecins et soient à cheval sur le V<sup>e</sup> et le IV<sup>e</sup> siècle avant notre ère. L'ère hippocratique de la médecine durera jusqu'à l'œuvre de Galien au 2<sup>e</sup> siècle de notre ère, et fera appel principalement à la dissection d'animaux, à quelques vivisections puis à la dissection du cadavre humain. Si les notions purement anatomiques et les descriptions de maladies cardiaques sont souvent assez justes, la physiologie des hippocratistes reste extrêmement fantaisiste, même une fois revue par Platon, Aristote qui donne une place centrale déterminante au cœur, le faisant origine de toutes les commandes de l'organisme, Hérophile (connu comme l'un des premiers à pratiquer la dissection de cadavres humains) ou Erasistrate de Ceos. Par exemple, les oreillettes sont des instruments par lesquels la nature attire l'air, il n'y a pas de sang dans le ventricule gauche ni les artères, les sigmoïdes la mitrale et la tricuspide ne sont pas hermétiques. Pour résumer, l'air pénètre les cœurs droit et gauche grâce aux oreillettes faisant office de « soufflets ». Du ventricule droit le sang est chassé dans l'artère pulmonaire pour nourrir le poumon, mais de l'air en revient puisque les sigmoïdes ne sont pas hermétiques... Dans les cavités gauches il

n'y a que de l'air puisque « sur un animal égorgé, ouvrez le ventricule gauche et tout y paraît désert » (traduction de Littré des écrits hippocratiques, 1839).

### ***C. L'ère Galénique***

Galien (131-v. 201) est reconnu pour sa place en tant que premier médecin moderne dans la mesure où, autant que théoricien, il sera un très grand expérimentateur : tant anatomiste que physiologiste et clinicien, son œuvre fera autorité pendant quinze siècles sous le chaperon de l'Eglise Catholique, et ne sera ébranlée qu'à la Renaissance par les grands expérimentateurs de ce temps, Vésale, Léonard de Vinci, Realdo Colombo... Galien doit pour nous surtout être reconnu pour l'importance de son œuvre en tant qu'anatomiste, en effet dans l'ensemble le système cardiovasculaire est bien décrit dans ses divers traités, notamment *De usu partium* (« De l'utilité des parties du corps »). Les valvules sigmoïdes, mitrale et tricuspide sont bien décrites et individualisées même si pour Galien les oreillettes ne font toujours pas partie du cœur. Malheureusement, l'interprétation physiologique de Galien est rendue totalement fantaisiste par la nécessité de se tenir au modèle de circulation qu'il définit, et par l'influence des doctrines antiques dont il s'inspire : il donne une importance particulière aux « esprits » : « esprit naturel » ou *pneuma physicon* élaboré dans le foie, « l'esprit vital » ou *pneuma zôticon* siégeant dans le ventricule gauche, « l'esprit animal » ou *pneuma psychicon* naissant de l'esprit vital porté dans les artères et les ventricules du cerveau.

Ce modèle fonctionnel le conduit d'ailleurs à commettre une erreur anatomique qui mettra treize siècles à être réfutée en Occident : celle de la perméabilité du septum interventriculaire. Je cite : « La cloison qui sépare les ventricules est percée de trous qu'on peut parfaitement voir comme des fosses, avec un orifice très large qui va toujours se rétrécissant de plus en plus. Cependant, il n'est pas possible de voir leurs dernières extrémités à cause de leur ténuité et parce que l'animal étant déjà mort, tout est refroidi et affaissé... » (*Des facultés naturelles*, III, chap. XV.). Le Maître de Pergame ne voyant pas et n'imaginant pas de passage gauche-droit dans les poumons, est obligé pour modéliser la circulation de le créer au sein du cœur. L'autre erreur majeure qu'il commettra, sera de considérer les valvules du cœur comme incontinentes, et la mitrale comme la plus perméable : « c'est avec raison qu'un seul orifice, celui de l'artère veineuse [veine pulmonaire], n'offre que deux épiphyses membraneuses. Lui seul en effet aurait avantage à ne pas être exactement fermé puisque lui seul, de préférence, avait mission de laisser passer du cœur dans le poumon les résidus

fuligineux que la chaleur naturelle de ce viscère y entretient nécessairement. » (*De usu partium*, chap. XV.). Le nom même des artères (du grec *aer terren*, « qui transporte de l'air ») témoigne des notions physiologiques problématiques de Galien. On pourrait disserter encore longtemps sur l'œuvre Galénique, caractérisée par tant d'observations justes et tant d'interprétations fausses. D'ailleurs sur le plan expérimental, il est bon de rappeler que Galien fut un expérimentateur assidu sur l'animal mort et vivant, pratiquant notamment la vivisection du porc et du singe, à une époque où la dissection du cadavre humain était interdite. Tant que cet interdit persista, de fait ou de droit – en réalité jusqu'à Vésale au XVI<sup>ème</sup> siècle – structure et fonctions du corps humain seront déduites exclusivement par analogie, de l'expérimentation animale. L'œuvre clinique de Galien en cardiologie est par contre très pauvre : « la clinique de Galien, comme l'hippocratique, ne connaît que les symptômes » (Rist.) et sa thérapeutique comprend essentiellement la saignée.

Les siècles qui vont suivre, jusqu'à la Renaissance médicale au XVI<sup>ème</sup> siècle, ne vont finalement faire que transmettre les préceptes de Galien, mâtinés de médecine antique et ce malgré les bouleversements politiques et la profusion de traités médicaux qui jalonnent le Moyen Age Occidental et l'évolution des médecines hébraïques et islamiques. Comme si cette explosion de l'enseignement n'avait pu s'accompagner de recherches équivalentes. Si Assaph de Tibériade (VI<sup>ème</sup> siècle), Maimonide (1135-1204), Avicenne ou Avenzoar (v. 1091 – v. 1162) décrivent de mieux en mieux certaines affections cardiaques (thromboses, péricardites...), il faudra attendre l'avènement des grands anatomistes et vivisecteurs de la Renaissance pour lézarder le monument galénique et envisager la cardiologie comme une branche s'individualisant au sein de la médecine.

Une exception pourtant à cette uniformité doit être citée : celle d'Ibn an Nafis (1210 – 1288), médecin-chef de l'hôpital Al-Mansouri du Caire qui découvre dans son *Commentaire anatomique du « Canon » d'Avicenne* : « Il n'y a point de passage entre les deux ventricules (...). L'opinion de celui qui prétend que cette partie est très poreuse est donc archifausse : il a été induit en erreur par son idée préconçue que le sang du ventricule droit serait passé à travers ces porosités, et cela est faux. Le passage du sang dans le ventricule gauche se fait par les poumons après que ce sang a été chauffé et est remonté du ventricule droit... ». Mais cette découverte tombe dans l'oubli et ne sera remise au jour qu'en 1933 par Meyerhof. Que de temps perdu...

## ***D. La Renaissance Médicale du XVI<sup>ème</sup> siècle***

Beaucoup d'auteurs du XVI<sup>ème</sup> siècle seront peu ou prou anatomistes et souvent expérimentateurs. Léonard de Vinci (1452 – 1519) lui-même peut être considéré comme un des précurseurs des progrès immenses effectués en anatomie au cours de ce siècle. Mais de Vinci sera artiste avant tout, et si ses planches sont d'une justesse étonnante, le manque de nomenclature et la non publication de ces œuvres ne permet pas d'en faire un véritable anatomiste.

C'est André Vésale (1514 – 1564) à Padoue en Italie qui marque la transition vers une expérimentation plus moderne et vers la découverte de la véritable circulation sanguine. Vésale participe en 1541 à une édition des œuvres de Galien mais en 1543, en publiant son célèbre *de corporis humani fabrica*, il rompt avec plus de mille ans de Galénisme et affirme que la connaissance de l'anatomie **humaine** passe par la dissection de cadavres **humains**. Si cette position emportera de nombreuses convictions et entraînera la généralisation de la dissection humaine dans l'étude médicale, nous nous devons de noter que Vésale n'est pas le premier à soutenir une étude sur le modèle original : la dissection est par exemple autorisée à Montpellier dès 1376. Vésale reste pourtant encore très proche de Galien, soutient encore que la plus grande partie du sang suinte de droite à gauche à travers le septum interventriculaire bien qu'il reconnaisse douter de la présence des canaux infinitésimaux de Galien. Selon Vésale les veines amènent le sang à tous les organes, les artères distribuent l'esprit vital. Si le système azygos est mal décrit, s'il fait naître les coronaires de la veine cave, s'il ne s'explique pas sur la terminaison des artères, il n'en demeure pas moins qu'André Vésale décrit remarquablement bien la structure du cœur et notamment l'arrangement de ses fibres. La renommée de la *Fabrica* éclipse de façon injuste d'ailleurs l'œuvre d'un grand nombre d'autres anatomistes de ce siècle : Eustachio Bartolomeo (1510 – 1574), Arantius (1530 – 1589), Fallope (1523 – 1562), Giovanni Battista Carcano (1536 – 1606) qui pourtant feront faire d'énormes avancées à l'anatomie cardiovasculaire.

Revenons-en cependant à Vésale, et de façon plus générale à ses successeurs. En effet à la suite du maître, Realdo Colombo (1516 – 1559) enseigne à Padoue, centre névralgique de l'avancée de la compréhension du système cardiovasculaire, la « petite circulation » étudiée grâce à la vivisection bien avant de publier son *De Re Anatomica* où il la décrit. La paternité de cette découverte reste difficile à attribuer de ce fait, bien que Michel Servet (1511 – 1553), martyr de la libre pensée brûlé vif pour ses écrits et notamment la *Christianismi*

*Restitutio*, ait publié dans ce dernier ouvrage la circulation pulmonaire et soit donc souvent considéré comme son découvreur. Servet, s'il ne soupçonne pas la « grande circulation », explique que l'esprit vital des artères pénètre dans les veines par des anastomoses et s'appuie sur le concept d'imperméabilité de la cloison cardiaque. Ces découvertes s'appuient sur de très nombreuses expériences et surtout de nombreuses vivisections : Colombo est connu pour ses expérimentations qu'il décrit d'ailleurs « *Après avoir rapidement ouvert le thorax du chien, prends le cœur dans ta main et fais suturer par ton assistant les quatre vaisseaux qui en émergent ; sectionne-les, sors le cœur de l'animal, libère-le des liens qui l'attachent, et mets-le debout. Cet animal sans cœur, tu l'entendras aboyer, tu le verras se déplacer, chose plus extraordinaire que toute autre* ». Avec enthousiasme, Colombo prouve par exemple ici que la notion aristotélicienne qui fait du cœur le centre des commandes de l'organisme et l'origine de tous les nerfs est fautive. Cependant l'absence de considérations éthiques est frappante, dans un monde où l'Homme domine ostensiblement l'animal parce que lui seul est doué de raison et possède une âme. Pourtant on doit reconnaître à la Renaissance l'utilisation des vivisections comme moyen de découvrir des phénomènes nouveaux et plus seulement comme les démonstrations de modèles préétablis qui jalonnent la période Galénique plus que toute autre. En ce sens l'expérimentation animale « renaît » également et devient moderne par son principe.

Le monument galénique s'effritant, les découvertes – et concomitamment les expérimentations – se multiplient : Andrea Cesalpino (1519 – 1603), élève de Colombo, dépossède enfin le foie, jusque-là considéré comme l'organe central responsable de la mise en mouvement du sang, de son rôle usurpé et attribue au cœur l'action principale dans ce qu'il est le premier à appeler la « **circulation sanguine** ». Il a de plus une compréhension parfaite du circuit pulmonaire, et en observant le sens du courant dans les veines prévoit déjà la grande circulation. La constatation essentielle qui différencie Cesalpino de ses prédécesseurs est que les bronches ne communiquent pas directement avec les veines mais, par le contact de l'air frais, qu'elles servent à rafraîchir les parois veineuses. Fabrizio d'Acquapendente (1533 – 1619) décrit en 1574 les valvules des veines des membres, et n'en comprend pas de suite le rôle exact, qu'il découvrira plus tard et publie en 1603 dans *De venarum ostioliis*, c'est l'année où Harvey quitte Padoue en emportant avec lui cette connaissance qu'il utilisera avec le succès que l'on sait.

## ***E. La découverte de la « vraie » circulation et la naissance de la cardiologie***

Ainsi après les découvertes de la fin du XVI<sup>ème</sup> siècle, l'élan est donné, les circulation et le rôle du cœur sont connus mais de façon imprécise, il faut en affirmer les modalités et effectuer une synthèse raisonnée et argumentée par l'observation et l'expérimentation : c'est ce que fit avec génie **William Harvey** (1578 – 1657), dont le nom marque la naissance de la physiologie cardiovasculaire moderne. Utilisant les données dont il dispose déjà, associées à une recherche expérimentale rigoureuse faite de dissections, d'observations « non-sanglantes » chez l'homme, de vivisections raisonnées (Harvey utilise par exemple beaucoup de modèles animaux à sang froid pour, par l'usage de la vivisection, visualiser la révolution cardiaque, leur fréquence cardiaque étant bien plus basse), le médecin Anglais annonce purement et simplement le 16 Avril 1616 au Collège Royal des Médecins à Londres qu'il a découvert la circulation du sang. Après un triomphe temporaire, les jalousies et les campagnes de dénigrement s'attaquent à son modèle ainsi même qu'à ses qualités médicales, mais la publication de l'ouvrage qui marque sa consécration à Francfort en 1628, le célébrissime *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*, fait taire la plus grande partie des critiques. Avec aplomb Harvey y annonce que « *Chez les animaux, le sang circule, animé d'un mouvement circulaire ; ce mouvement est incessant ; ceci est dû à l'action, ou mieux à la fonction du cœur, que celui-ci exerce par sa pulsation : pour tout dire, mouvement et pulsation du cœur en sont la cause unique.* » et que « *Désormais, il sera très difficile à quiconque, de donner une explication des raisons de cet arrangement et de cette organisation, à moins qu'il ne le fasse selon la nôtre.* ». Un tel bouleversement ne pouvait que lancer une grande polémique, et Harvey aura de grands partisans, Lower en Angleterre ou Vieussens à Montpellier, mais aussi de grands détracteurs, ayant à cœur de renverser le Maître Anglais et son modèle révolutionnaire : parmi les plus virulents se démarquent nettement les Français Jean Riolan le Fils (1577 – 1657), médecin de Louis XIII, et Gui Patin (1601 – 1672), doyen de la Faculté de Médecine de Paris qui sera le dernier bastion rétrograde résistant aux « *circulateurs* ». Tentant successivement de nier, d'accommoder la circulation de Harvey avec l'ancien modèle de Galien, de démontrer par des arguments spécieux l'erreur des circulateurs, prétendant même pour finir que si les Anciens semblent dans l'erreur, c'est que la nature même de l'être humain a du changer depuis l'Antiquité, ces apôtres des idées anciennes créeront d'intenses résistances, qui ne cesseront qu'à leur mort.

On a peine à imaginer l'importance qu'a pu prendre cette polémique au cours du Grand siècle, le plus bel exemple de l'échauffement des esprits associé à la Circulation nous est sans doute donné par l'implication des grands auteurs de ce siècle à la dispute dont voici trois exemples en France : Boileau dans son célèbre et ironique « *Arrêt burlesque donné en la Grand'Chambre du Parnasse* » en 1671 « *Enjoint au cœur de continuer d'être le principe des nerfs, et à toutes personnes de quelque condition et profession qu'elles soient, de le croire tel, nonobstant toute expérience à ce contraire... Fait défenses au sang d'être plus vagabond, errer ni circuler dans le corps, sous peine d'être entièrement livré et abandonné à la Faculté de Médecine.* ».

Molière dans son célèbre « *Malade Imaginaire* » (1673) lance la réplique bien connue du docteur Diafoirus faisant l'éloge de son fils : « *Ce qui me plaît en lui... c'est qu'il s'attache aveuglément aux opinions de nos anciens, et que jamais il n'a voulu comprendre ni écouter les raisons et les expériences des prétendues découvertes de notre siècle touchant la circulation du sang, et autres opinions de la même farine* ».

La Fontaine ne sera pas en reste dans son « *Poème du Quinquina* » (1682) :

*« Deux portes sont au cœur ; chacune a sa valvule,*

*Le sang, source de vie, est par l'une introduit ;*

*L'autre huissière permet qu'il sorte et qu'il circule,*

*Des veines, sans cesser, aux artères conduit »*

Toujours est-il que malgré les polémiques et les diatribes plus ou moins passéistes lancées ici ou là, rien n'arrêtera plus l'étude désormais moderne du système cardiovasculaire : le foie se voit bientôt dépossédé de tout rôle dans la « sanguinification » par le Danois Thomas Bartholin (1616 – 1680) dans son étude du trajet du chyle et par l'Anglais Richard Lower (1631 – 1691), auteur comme nous l'avons dit du premier traité entièrement dédié au cœur, le « *Tractatus de Corde* » (1669). Nous pouvons d'ailleurs, parlant de Lower, citer l'une de ses expériences : liant la veine cave inférieure d'un chien, il voit dans ce modèle drastique d'insuffisance de retour veineux l'animal mourir en quelques heures et trouve dans l'abdomen une grande quantité de liquide, « *comme si l'animal avait souffert d'ascite* ».

Il ne restait plus après que la circulation et le rôle du cœur dans celle-ci soient admis qu'à éclaircir la nature des anastomoses entre systèmes veineux et artériel, ce sera fait avec l'avènement du microscope par Marcello Malpighi (1628 – 1694) qui découvre les *capillaires*, chaînon manquant de la circulation. L'étude moderne cardiovasculaire est née.

## ***F. XVIII<sup>ème</sup> et XIX<sup>ème</sup> siècles : avancées cliniques, éthiques et acquisition des données physiologiques expérimentales essentielles – acquisition du savoir moderne***

Pour en revenir au moteur essentiel de l'avancée scientifique dont nous avons relaté quelques étapes, l'expérimentation animale et surtout la vivisection, elle évolue peu dans ses principes et ses interrogations jusqu'au XVIII<sup>ème</sup> siècle qui voit – enfin ! – poindre de vraies considérations éthiques et disparaître en partie le modèle cartésien de l'animal-machine. Ainsi au siècle des Lumières, l'auteur de l'article « Sensibilité » de l'*Encyclopédie* argumente qu'un animal qui saigne et qui souffre n'est pas susceptible de nous éclairer sur les fonctions normales de l'organisme. Voilà publiées en outre, au-delà de l'éthique, les premières considérations sur la similitude et l'intégrité physiologique d'un modèle expérimental, que nous pensons à présent si fondamentales dans l'étude de phénomènes physiologiques ou pathologiques. Et de rajouter, concernant les expériences assez primitives de stimulation physique du système nerveux central par Haller (1708 – 1777) : « *Il n'est point d'instrument de douleur, point de stimulus qui n'ait été employé pour varier les tourments d'un nombre infini d'animaux.* ». Haller lui-même, proche de la mort (1777), nous fait partager dans son journal des considérations qui nous convainquent de l'évolution de la pensée : « *J'ai maltraité les créatures de Dieu ; comment Dieu me traitera-t-il ?* ».

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, l'expérimentation animale biologique et médicale – en cardiologie comme dans tous les domaines – se développe considérablement, sur le plan instrumental comme sur le plan quantitatif. Comme l'écrit Georges Canguilhem « *Ayant exclu l'animal de l'usine, en tant que moteur dévalorisé, la science du XIX<sup>ème</sup> siècle lui ouvrait les laboratoires, en tant que machine à démonstration* » (1968). Ce sera l'âge d'or de la physiologie expérimentale, qu'en tant que médecins ou vétérinaires nous connaissons mieux puisque furent posées alors les bases de notre connaissance actuelle de l'Anatomie et de la Physiologie. L'évolution des connaissances cliniques et thérapeutiques est également exponentielle, la décrire dans le détail serait un sujet trop vaste pour être convenablement abordé ici, et ouvre la voie à la création, au vingtième siècle, de modèles de maladie le plus réalistes possibles tant pour l'évaluation de caractéristiques dynamiques des affections que pour l'évaluation de la thérapeutique associée. En effet nous ne pouvons encore aujourd'hui qu'acquiescer à l'argument de Legallois (1770 – 1814) « *Il y a l'infini entre l'animal mort et l'animal le plus faiblement vivant. Si le plus habile mécanicien ne peut connaître tout l'effet*

*d'une machine qu'après l'avoir vue en action, comment le plus savant anatomiste pourrait-il deviner par la seule étude des organes le jeu d'une machine aussi formidablement compliquée que l'est le corps animal ?* ». Soyons heureux cependant que si l'étude in vivo est nécessaire, et si la création de modèles à la limite de la barbarie peut parfois se justifier, l'évolution de notre conscience éthique s'est vue accompagnée de la mise en place d'instances de surveillance, de contrôle et de sanction ainsi que, par bonheur, de l'avènement de l'anesthésie et de méthodes efficaces d'analgésie. Je ne me lance pas ici dans un débat sur l'utilisation de la vie animale, qui sortirait du cadre de ce travail et soulèverait, comme il se doit de par la nature humaine et pour le bien de l'évolution de nos principes, un débat certainement assez vif.

## **II. Modèles naturels de maladies cardiaques**

### ***A. Introduction***

S'intéresser à ces modèles naturels nécessite bien entendu d'envisager deux volets : l'un concernant les modèles de maladies cardiaques humaines retrouvées chez le chien, l'autre les modèles canins naturels utilisables de maladies plus spécifiquement canines. Cependant dans ce cas comme dans le cadre plus vaste des modèles pathologiques d'origine artificielle, nous nous retrouvons ainsi que nous le verrons plus loin devant une prédominance écrasante de l'étude de la pathologie humaine sur l'étude pour elle-même de la pathologie canine.

Sans doute pour commencer cela vaut-il la peine de rappeler succinctement quelques qualités intrinsèques demandées à un modèle de maladie : il doit être fidèle bien sûr à l'affection qu'il prétend reproduire (c'est ce que nous appellerons le **critère de similitude** dans cette revue), il doit être reproductible, fiable, avoir un coût de revient supportable, et respecter les critères éthiques essentiels à toute expérimentation animale. Chacune de ces exigences, nous allons le voir, pose des problèmes souvent insurmontables à nos modèles naturels canins. Les ressemblances sont pourtant importantes entre l'Homme et le Chien, du point de vue cardiaque.

### ***B. Comparaison succincte des cœurs de l'Homme et du Chien***

#### **1. Poids et dimensions de l'organe [4]**

Chez l'Homme le cœur est un organe aplati dorso-ventralement, pèse environ 300g chez l'homme et 250g chez la femme, son grand axe mesure environ 12cm et sa base 8-9cm dans le sens transversal et 6 à 7cm dans le sens dorso-ventral.

Sa capacité ventriculaire est d'environ 120 mL.

Il y a chez le Chien de très grandes variations de taille et de format, son poids varie de 40g chez les plus petites races à environ 400g dans les plus grosses. Il mesure 6cm dans son

grand axe chez les petites races et jusqu'à 12-13 cm dans les plus grandes, pour une dimension crânio-caudale de la base de 5 à 11 cm.

La capacité ventriculaire est de 80mL environ pour un chien de taille moyenne.

En termes de poids relatif, le cœur constitue environ 1/130 du poids du corps du chien, et 1/250 du poids du corps chez l'Homme.

Ainsi les chiens utilisés en expérimentation, pesant en général entre 20 et 25 Kg, ont un cœur dont le poids (150 à 200g) et les dimensions sont un peu inférieures à ceux du cœur humain mais restent nettement plus comparables que les cœurs de rongeurs lagomorphes ou chats.

## **2. Forme et conformation intérieure [4]**

Chez le Chien le cœur est globuleux comme le prouvent ses dimensions de base et de grand axe. Son apex est court et obtus. Le sillon interventriculaire paraconal est très oblique et atteint le bord ventriculaire droit vers sa mi-hauteur. L'auricule gauche n'est presque pas découpée à son bord ventral et il n'y a qu'une veine azygos droite.

Sa conformation intérieure montre dans les deux ventricules de forts reliefs trabéculaires et des parois donc très anfractueuses surtout dans la région apicale. Dans le ventricule droit se trouvent trois muscles papillaires : le grand muscle papillaire est parfois divisé en 2 ou 3 lobes, et se trouve à la partie ventrale gauche du septum ; les petits muscles papillaires, forts, se trouvent à la jonction septo-pariétale opposée et le muscle subartériel est très faible. La trabécule septomarginale est faible mais accompagnée de deux ou trois trabécules accessoires plus distales. Dans le ventricule gauche le muscle papillaire subatrial est simple et le subauriculaire est fort et souvent lobé. La présence de muscles papillaires accessoires est courante.

Comme le montrent ses dimensions, le cœur de l'Homme est plus allongé que celui du Chien, moins globuleux. De plus sa conformation extérieure est régie par l'agencement particulier du thorax : le cœur est aplati dorso-ventralement et comprend donc une face diaphragmatique et une face sterno-costale ainsi qu'un bord droit épais et un bord gauche mince. la face diaphragmatique équivaut à une face atriale chez le Chien, mais où le ventricule

gauche occupe le double de surface du ventricule droit, ce qui est à l'inverse de la proportion observée chez le chien. La face sterno-costale est plus convexe, et son sillon paraconal arrive lui tout près de l'apex. Le cœur droit y occupe logiquement deux fois plus de place que le gauche. Le bord droit équivaut à la partie crâniale de la face atriale du cœur du Chien, et le bord gauche à la partie voisine du bord ventriculaire gauche de la face auriculaire du cœur des Carnivores domestiques. Les auricules sont découpées à leur bord coronaire par des incisures peu nombreuses.

La conformation intérieure du cœur de l'Homme est très comparable à celle du Chien, cependant la partie membraneuse du septum est beaucoup plus développée chez l'Homme. Le ventricule droit est rendu très anfractueux par de nombreuses trabécules allongées de l'apex vers la base, le grand muscle papillaire est fort et inséré sur le bord ventro-crânial de la paroi non septale. Les petits muscles papillaires sont représentés par un relief unique et fort sur le bord opposé de la même paroi. Le muscle subartériel est remplacé par plusieurs petits reliefs distincts, les muscles papillaires septaux. La trabécule septo-marginale est plus épaisse que chez le Chien. Le ventricule gauche est aussi anfractueux que le droit et ses trabécules charnues sont épaisses. Les muscles papillaires sont très variables, cylindroïdes à sommet simple, bifide ou bilobé.

### **3. Structure cardiaque [4]**

Chez tous les Mammifères la structure cardiaque est complexe et comprend une association délicate de tissus musculaires et conducteurs autour d'une structure fibreuse à fibrocartilagineuse voire ossifiée qui unit les anneaux valvulaires et sépare les étages ventriculaire et supraventriculaire du cœur.

Chez l'Homme comme le Chien la structure du cœur est très semblable, on ne note pas de différences de taille. Qui plus est, à la différence des Ruminants par exemple, le Chien montre, comme l'Homme, des trigones purement fibreux, dépourvus de tout cartilage et de toute ossification.

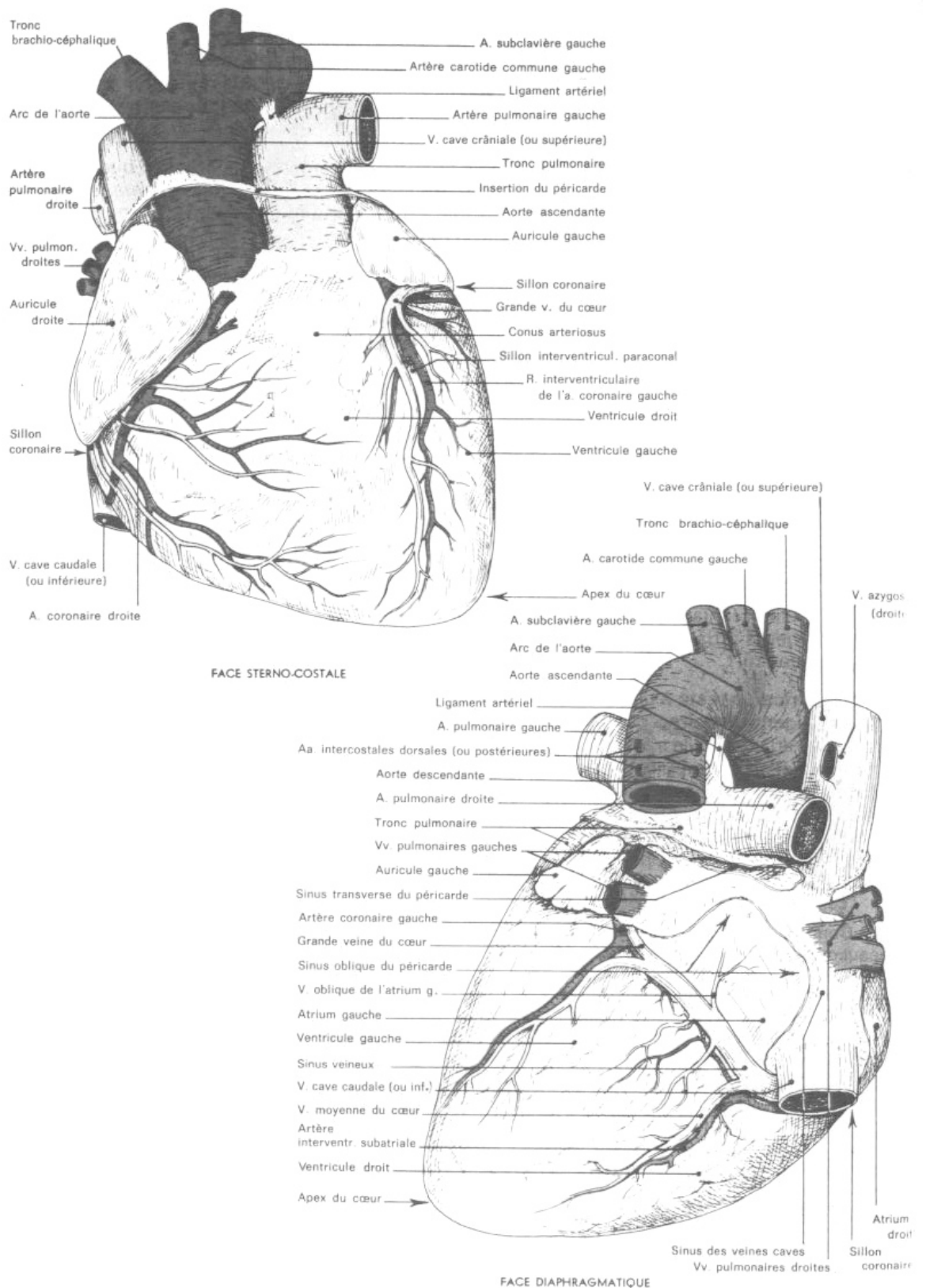
#### 4. Irrigation artérielle du cœur [4]

C'est dans ce domaine que se trouve la principale différence entre l'Homme et le Chien : en effet le système coronaire de l'homme est mixte, les artères coronaires gauche et droite présentent des rôles et des territoires d'irrigation équivalents, tandis que l'irrigation coronaire du chien est de type gauche.

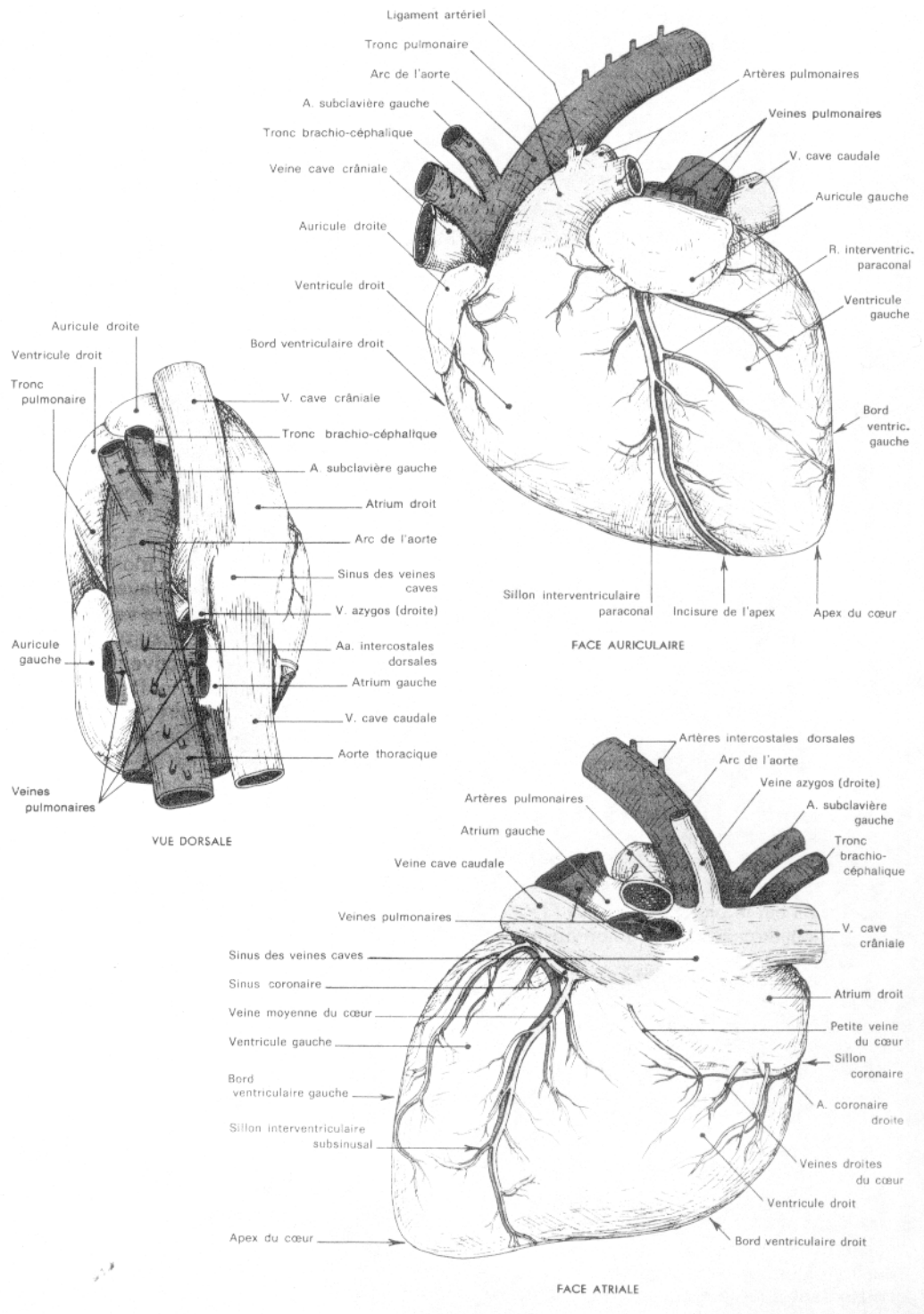
Chez le Chien l'artère coronaire gauche fournit les deux rameaux interventriculaires et irrigue tout le septum. L'artère coronaire droite est faible et relativement courte, elle n'atteint pas le sillon interventriculaire sinusal. L'artère coronaire gauche est elle deux fois plus grosse que la droite, le rameau interventriculaire paraconal fournit au ventricule gauche des rameaux très longs et de très forts rameaux septaux. Le rameau coronaire circonflexe très long supplée à l'insuffisance de la coronaire droite et fournit le rameau interventriculaire subsinusal.

Chez l'Homme les artères coronaires sont de calibre presque égal, la gauche étant toutefois un peu plus grosse. La droite, longue, se termine dans 2/3 des cas par un rameau interventriculaire postérieur (subsinsusal) parfois double et un ou deux rameaux destinés à la partie adjacente du ventricule gauche. La gauche fournit un fort rameau interventriculaire antérieur (paraconal) et un rameau circonflexe court. Dans un tiers des cas le rameau circonflexe est long et fournit le rameau interventriculaire postérieur (subsinsusal) l'artère coronaire droite étant courte.

Le réseau collatéral d'irrigation myocardique est également une différence importante entre chien et homme, en effet le chien dispose d'une circulation collatérale native assez importante et rapidement recrutée dont nous reparlerons plus avant, matérialisée par deux à trois assez grosses anastomoses subépicardiques. Chez l'homme au contraire la circulation collatérale native est quasi-inexistante, et c'est l'insuffisance chronique d'apport artériel coronaire qui semble être notamment dans la maladie coronaire le plus fort stimulus de recrutement de cette circulation. Ainsi le Chien peut représenter de façon assez fiable le cas du malade coronaire chronique humain, bien qu'il faille prendre en compte le fait que les différences individuelles sont très marquées chez l'homme comme chez le chien en termes de capacité de recrutement comme de capacité native de la circulation collatérale.



D'après Barone (1996) : anatomie externe et irrigation du cœur humain



D'après Barone (1996) : anatomie externe et vascularisation du cœur du Chien

## 5. Physiologie cardiaque

Dans l'ensemble la physiologie cardiaque des Mammifères reste très semblable entre espèces, et c'est vrai entre homme et chien. Si l'on peut rencontrer de faibles variations au niveau de la disposition des systèmes de conduction et de leurs caractéristiques propres (*i.e.* vitesse de conduction intrinsèque, homogénéité des vitesses de conduction locales...), le fonctionnement cardiaque au cours de son cycle reste identique. Change, par exemple, en fonction de l'espèce et de la taille des individus ou races, en fonction du sexe également, la fréquence cardiaque. Mais au final Homme et Chien sont quasi-identiques en termes de physiologie cardiaque. D'ailleurs un grand nombre d'études fondamentales anatomiques et physiologiques sont effectuées sur le cœur du chien, et extrapolées directement à l'Homme.

S'il faut citer une différence plus notable, c'est au sujet de la régulation et de l'adaptation du travail cardiaque aux changements de retour veineux, de post-charge et de résistance périphérique. En effet il semble que le chien réagisse à ces changements avant tout par des modulations du tonus parasympathique vagal, tandis que l'homme semble réagir à la fois par action des systèmes nerveux autonomes parasympathique et orthosympathique [5, 6].

### ***C. Abord général des modèles naturels [7, 8]***

Bien que la plupart des maladies cardiovasculaires existant naturellement chez l'homme ou des syndromes apparentés aient été identifiés chez une ou plusieurs espèces animales – dont bien souvent le chien – l'utilité de tous ces animaux en tant que modèles de recherche n'est pas aisée à établir. Beaucoup de ces défauts dits congénitaux sont également associés à des malformations atteignant d'autres systèmes, malformations s'accompagnant parfois d'infertilité, de stérilité pure et simple, ou d'autres problèmes rendant la reproduction et l'élevage de ces animaux d'intérêt impossible, notamment lorsqu'il s'agit d'obtenir des nombres d'individus suffisants pour la recherche. Par ailleurs il est difficile de faire la part entre défauts congénitaux possiblement héréditaires – et subséquentement susceptibles d'être reproduits – et influences tératogènes d'origines diverses et nombreuses dans nos environnements de travail et de recherche. Enfin, si la possibilité d'identifier des gènes spécifiques responsables de défauts spécifiques existe, entraînant la possibilité de créer des modèles transgéniques spécifiques de ces défauts, il semble surtout que les malformations d'intérêt – notamment chez le chien – soient liées à des influences polygéniques, et à notre connaissance aucun modèle transgénique canin de maladie cardiaque n'a été ainsi produit.

Des malformations cardiaques congénitales ont été reportées chez la grande majorité de nos espèces domestiques, néanmoins l'espèce canine est probablement la plus susceptible de permettre la création d'une colonie de sélection de défauts congénitaux.. D'ailleurs le Chien reste l'animal le plus utilisé dans le domaine de la recherche cardiovasculaire. Ses principaux atouts découlent surtout de la connaissance et de la maîtrise approfondies par rapport à d'autres espèces de sa reproduction, de ses maladies, mais également de la facilité que l'on a à trouver les locaux et le soutien logistique nécessaire à son élevage, ainsi que de la relative facilité à trouver des animaux porteurs de défauts d'intérêt et susceptibles d'être employés en tant que reproducteurs dans une espèce répandue et médicalisée.

Il est intéressant de se pencher sur la prévalence des anomalies congénitales retrouvées chez le chien : une étude rétrospective des cas rencontrés à l'Hôpital Vétérinaire Universitaire de l'Université A&M au Texas effectuée en 1983 [7, 8] a révélé chez le chien par ordre décroissant d'incidence :

1. Persistance du canal artériel
2. Sténose pulmonaire
3. Défauts septaux interventriculaires
4. Défauts septaux interatriaux
5. Tétralogie de Fallot
6. Divers défauts combinés

Les résultats obtenus sur 10 ans et 212 cas par Patterson en 1965 [9], puis sur 27 cas en 1965 par Detweiler et Patterson [10] sont compatibles avec l'étude Texane, et la palette de défauts congénitaux combinés relevés par Patterson est assez semblables à celle retrouvée chez l'Homme :

- 1 cas de persistance du canal artériel (CA) et du foramen ovale
- 2 cas de persistance du CA et sténose pulmonaire
- 3 cas de sténose pulmonaire avec défaut septal atrial
- 1 cas de sténose pulmonaire, défaut septal atrial et hernie péricardo-diaphragmatique
- 3 cas de sténoses pulmonaire et aortique
- 1 cas de défaut septal ventriculaire, persistance de la veine cave crâniale gauche et artère subclavière droite anormale
- 1 cas de défaut septal ventriculaire et persistance de la veine cave crâniale gauche
- 2 cas de persistance du CA et de l'arc aortique droit
- 7 cas de persistance de l'arc aortique droit et de la veine cave crâniale gauche
- 1 Tétralogie de Fallot avec persistance du CA
- 1 Tétralogie de Fallot avec persistance de la veine cave crâniale gauche

Si ces défauts, seuls ou combinés, peuvent représenter des modèles hypothétiques de affections humaines et bien sûr canines, et si l'on pourrait vouloir les reproduire pour l'étude plus poussée des anomalies intéressant la population canine, la faisabilité d'une sélection de lignées possédant ces caractères n'est pas évidente. Certes, la prédisposition apparente de certaines races dans l'espèce canine pour des malformations spécifiques suggère fortement un support génétique, et des anomalies chromosomiques ont été décelées dans certains cas (2 chiens sur 15 avec des malformations cardiovasculaires dans une étude). Ainsi, la sténose

aortique semble plus fréquente chez les Bergers Allemands et les Boxers, les Caniches sont prédisposés aux persistances de canal artériel et les Bergers Allemands aux persistances de l'arc aortique droit, la sténose pulmonaire est plus fréquente chez les Bouledogues Anglais et les Chihuahuas selon Patterson[9]. Une preuve convaincante de la transmission génétique de ces affections chez le chien a été fournie par Patterson[9], par reproduction raisonnée d'individus atteints. Ainsi :

- Chez des Caniches atteints de persistance du canal artériel, 10 accouplements résultèrent en 35 rejetons atteints à 82,9% de la même malformation
- Chez des Beagles atteints de sténose pulmonaire, 10 accouplements conduisirent à 35 rejetons atteints à 25,7%
- Chez des Terre-Neuves atteints de sténose aortique, 5 accouplements conduisirent dans une progéniture de 26 à une incidence de 38,5% de la lésion
- Quatre accouplements de Keeshonden atteints de Tétralogie de Fallot conduisirent à 90% d'incidence de la même lésion parmi les chiots obtenus (11).

Cependant bien sûr des mécanismes de transmission polygéniques de ces malformations congénitales peuvent rendre toute sélection très hasardeuse, et la présence d'une anomalie chromosomique n'est pas un gage de transmission à la descendance[7, 8]. Enfin des exemples de transmission liée aux chromosomes sexuels ou autosomale existent pour deux exemples de modèle naturel que nous verrons plus en détail plus loin.

Nous devons d'ailleurs souligner une autre problématique soulevée par la présence de modèles naturels de malformations congénitales chez le chien : de même qu'il existe des différences anatomiques entre le cœur de l'homme et celui du chien, certaines malformations portant le même nom montrent des différences significatives. Ainsi la sténose aortique chez l'homme, non content d'être bien plus rare que chez le chien, se différencie par sa situation : elle est valvulaire chez l'homme et subvalvulaire chez le chien, ce qui rend toute utilisation du défaut congénital du chien comme modèle pour l'homme assez hasardeuse[7, 8].

Nous n'avons parlé pour le moment que de modèles structuraux : notons également que le chien peut montrer des anomalies congénitales du rythme, retrouvées parfois chez l'homme. Des syncopes sino-atriales ont été relatées chez le Schnauzer miniature[11], avec une transmission génétique probable, et le syndrome de Jervelle et Lange-Neilsen (caractérisé par des intervalles Q-T augmentés) est décrit chez des Dalmatiens par ailleurs sourds et montrant des anomalies pigmentaires[8]. Emettons pourtant tout de suite une réserve sur la relation entre les affections - du rythme ou autres - chez l'homme et le chien : bien que l'on puisse établir des ressemblances entre syndromes humains et canins, leur attribuer d'emblée la

même pathogénie et la même origine peut être dangereux de même par conséquent que de leur donner trop vite le statut de « modèle » de l'une ou l'autre maladie. D'autant que le critère de reproductibilité du modèle est généralement bafoué par la transmission hypothétique ou polygénique du trouble observé.

L'évolution très rapide de la génétique moderne laisse présager – avec les possibilités de manipulation du génome – de l'apparition de modèles conçus, génétiquement induits, d'affection cardiaque. Cependant ce type de manipulation, s'il s'effectue maintenant assez couramment chez les rongeurs (hamsters, souris, rats) ne s'effectue pas encore chez le chien, et ne pourra sans doute pas être effectué de sitôt au vu du temps de génération trop long du chien, et du coût élevé des installations requises pour mener une opération d'une telle ampleur.

## ***D. Trois exemples de maladies naturelles du chien, utilisés ou utilisables comme modèle pour l'étude de maladies humaines ou canines.***

Le petit nombre de modèles naturels existants en pratique – car l'immense majorité de ceux dont nous avons parlé plus haut sont inutilisables – reflète la difficulté de répondre aux critères de similitude, de reproductibilité et d'efficacité financière et éthique pour un modèle quel qu'il soit, ce qui est d'autant plus vrai pour un modèle créé par la Nature. Seule exception que nous allons voir, l'utilisation chez le chien de sa propre maladie dans l'étude de la maladie valvulaire myxomateuse mitrale du vieux chien (« endocardiose » mitrale). [12-14]

### **1. Modèle de la cardiomyopathie associée à la Myopathie de Duchenne : utilisation d'une maladie équivalente chez le Golden Retriever. [15, 16]**

La myopathie de Duchenne est caractérisée chez l'homme par une nécrose progressive et continue des muscles concomitante à leur régénération constante, avec un remplacement au final du tissu musculaire par de la fibrose et des infiltrations graisseuses. La sévérité de la destruction musculaire entraîne des difficultés motrices marquées, qui conduisent le malade à être alité dès l'adolescence. La mort survient inexorablement, sa première cause étant la paralysie des muscles respiratoires.

La cause première de cette maladie est une déficience de la synthèse de la dystrophine, une protéine essentielle à la fonction des cellules musculaires. Le diagnostic de la myopathie de Duchenne peut se faire d'ailleurs par immunomarquage spécifique négatif de la dystrophine.

Cette maladie génétique est portée par un seul gène – responsable de la synthèse de dystrophine – chez l'homme, et sa transmission est liée au chromosome sexuel X. La maladie concerne donc essentiellement les hommes, mais des modèles canins et murins existent.

Le modèle canin découvert concerne des chiens dont le gène codant pour la dystrophine n'est pas transcrit, et ce défaut est également lié au sexe (chromosome X). Sur ces deux points il est donc semblable à l'homme ; de plus les études s'accordent pour dire que le

modèle canin est plus proche de la maladie humaine dans l'expression clinique que le modèle murin. Les signes cliniques apparaissent chez le chiot entre 6 et 9 semaines : trébuchements, faiblesse, anomalies de la démarche se mettent en place progressivement. Une atrophie musculaire marquée et des contractures apparaissent avant six mois. Les valeurs de la créatine kinase sérique sont élevées chez les chiens affectés.

Certes l'atteinte des muscles striés est très sévère et remarquable chez les malades atteints de myopathie de Duchenne, cependant le muscle cardiaque est également atteint du fait du déficit en dystrophine, et la mort survient parfois par défaillance cardiaque après insuffisance cardiaque congestive. Un facteur aggravant l'atteinte cardiaque lors de dystrophie musculaire est bien sûr l'absence de cellules souches permettant de régénérer ce muscle. Les études relatant l'incidence de l'insuffisance cardiaque congestive sont contradictoires, certaines désignent cet aspect de la maladie comme une cause commune de mort du malade tandis que d'autres n'envisagent qu'une faible fréquence de mortalité d'origine cardiaque. Reste que les malades les plus âgés sont les plus susceptibles d'avoir une fonction cardiaque compromise, et que la fonction diastolique semble être la première atteinte même chez des malades relativement jeunes. Des anomalies des mouvements pariétaux ainsi que des prolapsus de la valve mitrale sont également détectés chez l'homme.

Chez le chien atteint de cardiomyopathie liée à la dystrophie musculaire progressive, on observe au sein du muscle cardiaque une fibrose myocardique précédée de nécrose des myocytes et de leur minéralisation. Cette minéralisation apparaît vers six mois et diminue ensuite, nettoyée par les macrophages. Les régions minéralisées du cœur sont surtout la paroi ventriculaire gauche dans sa zone subépicardique ainsi que les muscles papillaires. Ces régions sont également celles qui subissent ensuite la fibrose la plus importante. Cette fibrose a de plus une distribution périvasculaire nettement marquée. Ces lésions sont proches de celles vues chez l'homme, ainsi que les modifications ultrastructurales observables.

De même, des modifications typiques de l'examen électrocardiographique, similaires chez l'homme et le chien, sont observables tôt dans l'évolution de la maladie, ainsi que des anomalies de conduction et des arythmies qui elles sont plus rares. Les modifications pathologiques du muscle cardiaque dans son ensemble sont bien sûr également visualisables par échocardiographie, on note surtout un amincissement des parois cardiaques, des cas de régurgitation mitrale et parfois une dilatation des chambres du cœur. Notons cependant que

l'atteinte des muscles striés des malades et le fait qu'ils soient alités diminue, dans une certaine mesure, l'expression clinique des lésions cardiaques et même leur importance.

Ce modèle est intéressant car l'évolution des thérapies géniques peut laisser envisager une voie d'attaque de cette terrible maladie, au moins dans le cadre de l'atteinte des muscles striés squelettiques. Cependant, le cœur ne pouvant se régénérer pose un problème capital, que ce modèle quasi-identique dans ses aspects génotypique comme phénotypique peut permettre d'approcher. De plus on peut grâce au chien rechercher des techniques de diagnostic et d'évaluation de la sévérité du stade de la maladie, ainsi Chetboul et al (2004) montrent l'intérêt de l'imagerie Doppler tissulaire dans la détection des anomalies fonctionnelles présentes dans les cas de cardiomyopathie encore asymptomatique [16]. Enfin, au-delà des critères de similitude avec la maladie humaine, de fiabilité et de coût, ce modèle de par sa transmission génétique simple est également très facilement reproductible, comme en témoigne la colonie de chiens atteints développée à l'Université de Cornell (NY, USA) par les Docteurs Beth Valentine et Barry Cooper. Pour finir et bien que ce ne soit pas son but, ce modèle permet indirectement de rechercher une approche thérapeutique adaptée au chien aussi bien qu'à l'homme : nous aurons le loisir de vérifier cela dans bien des cas, tant il est vrai que la connaissance vétérinaire s'inspire des avancées effectuées par la médecine humaine sur des modèles animaux – le chien en est le meilleur exemple. Encore qu'ici s'élève une différence éthique intéressante dans ce contexte entre l'humain et le canin : étant liée à un mécanisme génétique des plus simples, la dystrophie musculaire du chien est assez aisément éradicable par sélection des reproducteurs, ce que l'on ne peut se permettre dans l'espèce humaine.

## **2. Modèles naturels d'arythmies cardiaques congénitales**

Nous allons nous pencher succinctement dans ce paragraphe sur quelques types d'arythmie rencontrées chez le chien, et seulement susceptibles de constituer des modèles pour l'homme dans la plupart des cas. En effet ces modèles naturels ne reproduisent pas vraiment une maladie humaine en particulier, leur intérêt serait plutôt de permettre de dégager des mécanismes généraux de la formation, de la propagation et de l'évolution de ces arythmies, ainsi que les lésions primaires et/ou secondaires accompagnant ces phénomènes. Voir d'ailleurs d'évaluer des options thérapeutiques lorsque suffisamment de similitudes

existent entre chien et homme. La reproductibilité de ces modèles canins d'arythmie peut être un obstacle à leur étude, cependant il est maintenant connu et admis que des siècles de consanguinité au sein de nos races domestiques ont permis la sélection de lignées très nettement prédisposées à certaines maladies, et notamment à ces arythmies. En particulier nous le verrons, le modèle de mort subite due à des arythmies ventriculaires létales chez le Berger Allemand est bien isolé et reproduit au sein d'une lignée expérimentale sélectionnée et entretenue à l'Université de Cornell (Ithaca, NY, USA)[17-20]. Nous allons présenter ici quelques exemples d'arythmies primaires rencontrées chez le chien, dont le caractère héréditaire est soit prouvé soit extrêmement probable, et qui sont susceptibles d'être employées comme modèle d'affections humaines, tout en gardant en mémoire le fait que seul un modèle est réellement utilisé de nos jours. La littérature cependant a déjà cité les arythmies qui nous intéressent comme modèle et c'est pourquoi nous les incluons dans cette étude.

Il existe également des arythmies secondaires à des maladies héréditaires chez le chien, telles que celles associées aux cardiomyopathies dilatées des grandes races (Doberman, Irish Wolfhound, etc...)[7, 8], et que l'on rencontre dans des maladies humaines équivalentes, mais elles sortent du cadre de ce paragraphe car elles sont en réalité étudiées dans des modèles expérimentaux de la maladie primaire concernée et nous en parlerons donc plus loin dans cette étude.

### **a) Exemple d'un modèle de mort subite due à des arythmies létales chez le Berger Allemand[17-20]**

Des arythmies ventriculaires et la prédisposition à une mort subite ont été détectées chez des bergers allemands. Cette affection est héréditaire et des animaux atteints ont pu être produits de façon fiable, reproductible et en nombre suffisant à partir d'une colonie sélectionnée d'animaux reproducteurs.

La prévalence de ces arythmies est maximale à un âge de 22 à 26 semaines et la mort subite lorsqu'elle survient se produit généralement dans cet intervalle de temps. La plupart des sujets atteignant l'âge de 100 semaines ne présentent plus aucune arythmie, les cas le plus avancés montrent de façon épisodique des arythmies non létales. La mort survient principalement pendant le sommeil, notamment durant la phase de sommeil paradoxal (« Rapid Eye Movement phase »), ou bien durant une phase de repos suivant un exercice ou une période d'excitation. L'intervalle Q-T de l'électrocardiogramme n'est pas augmenté mais

une indentation marquée de l'onde T s'est avérée positivement corrélée avec l'affection. Le plus souvent l'arythmie consiste en une tachycardie ventriculaire polymorphe (>300 bpm) non soutenue, bradycardie-dépendante (elle fait suite à une prolongation des intervalles R-R) qui évolue en fibrillation ventriculaire létale. Toute perturbation qui diminue la fréquence cardiaque ou qui favorise une arythmie sinusale augmente ainsi l'incidence de l'arythmie ventriculaire. Des études par scintigraphie et par immunocyto-marquage ont mis en évidence une déficience régionale de l'innervation sympathique du cœur chez les malades, et cette implication du système nerveux autonome était déjà rendue probable par la corrélation des arythmies avec l'âge, le comportement et la fréquence cardiaque. La tachycardie ventriculaire semble initiée par une activité anormale des fibres de Purkinje du ventricule gauche, déclenchée par des dépolarisations prématurées. Il est de plus possible de provoquer des dépolarisations prématurées des fibres de Purkinje ainsi que des arythmies ventriculaires chez le chien par stimulation  $\alpha$ 1-adrénergique. L'apparition des dépolarisations prématurées pourrait être liée à l'hétérogénéité des courants de repolarisation chez les chiens affectés, et ce modèle donne l'opportunité de rechercher les interactions existantes entre anomalies de l'innervation autonome cardiaque et arythmies fatales.

Les anomalies de la repolarisation ventriculaire sous-tendent des mécanismes de réentrée et d'activité provoquée qui sont responsables de beaucoup des arythmies cardiaques létales. Ces arythmies peuvent se produire soit suite à des anomalies structurelles qui affectent la repolarisation des ventricules soit à la suite d'anomalies purement électrophysiologiques comme dans le cas qui nous intéresse. Ces dernières anomalies se rencontrent dans quatre maladies héréditaires chez l'homme : Le syndrome à intervalles Q-T prolongés (Long QT syndrome), le syndrome de Brugada, les tachycardies ventriculaires catécholaminergiques idiopathiques et certaines torsades de pointes. De plus des anomalies de la repolarisation ventriculaire ont été mises en évidence chez des nouveaux-nés appartenant à une sous-population sujette aux morts subites du nouveau-né.

Dans chacune de ces maladies humaines, le système nerveux autonome semble jouer un rôle dans le déclenchement de la mort subite. En plus de cela, des anomalies de l'innervation cardiaque sympathique ont été mises en évidence chez des humains atteints de syndrome de Brugada - qui comme dans notre modèle ne montre pas de prolongation de l'intervalle QT - et dans des cas de QT prolongé.

Bien que chacun de ces désordres pathologiques soit unique, ils ont en commun des anomalies de la repolarisation ventriculaire et l'influence du système nerveux autonome.

Le modèle du Berger Allemand ne correspond à aucune maladie spécifique, mais il partage avec certaines des éléments que nous avons vu, à ce titre il nous permettra sans doute, de façon un peu indirecte, de mieux comprendre dans leur causes et leur évolution des arythmies ventriculaires purement humaines.

### **b) Autres modèles naturels potentiels d'arythmies trouvés chez le Chien [18]**

Nous ne dresserons qu'un portrait très concis de ces modèles, ceux-ci étant potentiels et n'ayant, à notre connaissance, pas encore été utilisés.

#### ***(1) Un modèle de mort subite chez le Boxer (dysplasie ventriculaire droite arythmogène) [18, 21]***

L'analyse rigoureuse des arbres généalogiques de Boxers affectés ont révélé que ce type d'arythmie ventriculaire est hérité sous forme d'un caractère autosomique récessif.

L'arythmie en cause ici est une fibrillation ventriculaire fatale faisant suite à une tachycardie ventriculaire monomorphe, associée à un épisode d'exercice ou d'excitation – les deux étant difficile à dissocier dans cette race. En règle générale la mort subite est précédée d'épisodes de tachycardie ventriculaire paroxystique, cliniquement révélés par des syncopes associées. Les signes histologiques observés chez les malades comprennent variabilité augmentée de la taille des myofibrilles cardiaques, mort de cellules myocardiques, fibrose et infiltration graisseuse du myocarde.

Trois manifestations cliniques de la maladie sont connues : les arythmies (surtout des extrasystoles ventriculaires) sont détectée de façon fortuite lors d'examens de routine, ou bien le chien montre des signes de défaillance myocardique et d'insuffisance cardiaque gauche conduisant à la mort, enfin dans le dernier cas des syncopes sont observées ou bien la mort survient sans préavis. L'âge d'apparition des troubles du rythme est difficile à définir, il semble se situer entre 2 et 8 ans. Ainsi si la transmission autosomique dominante permet une

sélection aisée du modèle, la variabilité de l'âge d'apparition des symptômes compromet l'utilisation pratique de ce modèle.

Les caractéristiques électrocardiographiques et histologiques des Boxers sujets à mort subite sont très semblables à une affection humaine : la dysplasie ventriculaire droite arythmogène [21]. L'implication très commune chez le chien du ventricule gauche est une caractéristique rencontrée également chez certains malades humains. Ainsi l'étude de ce modèle permettrait peut-être de mieux comprendre la maladie humaine, cependant des études complémentaires demandent à être effectuées pour apporter d'autres preuves de la similitude du modèle.

## **(2) Le « sick sinus syndrome » du Schnauzer Miniature[18]**

Le mode d'hérédité de ce syndrome n'a pas été encore élucidé chez le Schnauzer Miniature, cependant il n'affecte que les femelles et une hérédité familiale est documentée.

Des femelles âgées de 6 à 12 ans présentent généralement des syncopes comme signe clinique, et ce sont des pauses sinusales qui sont la cause reconnue de ces syncopes. La perte de connaissance survient parce que les pacemakers subsidiaires ne parviennent pas à lancer un rythme d'échappement : lorsqu'ils surviennent, les complexes d'échappement sont plutôt ventriculaires que jonctionnels, et dans certains cas les pauses sinusales sont suivies d'épisodes de tachycardie supraventriculaire. Les animaux atteints souffrent également de façon quasi-systématique de maladie valvulaire myxomateuse mitrale, qui est souvent la cause de la mort par insuffisance cardiaque décompensée lorsque les syncopes sont maîtrisées par la pause d'un pacemaker.

Bien que cette affection du Schnauzer soit appelée « sick sinus syndrome », l'incapacité du tissu jonctionnel à générer un rythme d'échappement avant le myocarde ventriculaire et la présence de tachycardie supraventriculaire chez de nombreux chiens en font bien plus qu'une atteinte du nœud sinusal seul. Cela en fait une maladie similaire au syndrome du même nom rencontré chez l'homme.

### ***(3) L'asystolie atriale (« atrial standstill ») de l'English Springer Spaniel[18]***

Le mode d'hérédité de cette affection est inconnu, mais celle-ci est reconnue comme une maladie familiale dans cette race. Une bradycardie associée à des complexes d'échappement jonctionnels et ventriculaires caractérise cette arythmie, ainsi qu'une dilatation et une fibrose des oreillettes. La maladie affecte les jeunes adultes, de 1 à 3 ans. Les signes cliniques incluent syncope, léthargie et/ou insuffisance cardiaque congestive. Une atrophie facioscapulohumérale a été identifiée chez certains des individus atteints. Les animaux malades meurent en règle générale d'insuffisance cardiaque congestive, et ce malgré que l'on puisse augmenter leur espérance de vie par l'implantation de pacemaker.

Chez l'homme atteint de dystrophie musculaire facioscapulohumérale héréditaire, ou du syndrome d'Emery-Dreifuss (phénotypiquement similaire), il existe des paralysies atriales permanentes, des arythmies atriales et des anomalies de la conduction atrioventriculaire, ces quelques données permettent d'envisager cette dernière maladie du chien comme modèle potentiel d'une condition pathologique humaine.

### **3. Un modèle naturel de la maladie valvulaire myxomateuse mitrale de l'homme et du vieux chien**

Ce modèle est le seul à notre connaissance destiné d'abord à étudier la maladie du chien en soi puis ensuite seulement à modéliser une maladie humaine. Bien entendu le fait que soit étudiée la maladie dans son espèce d'origine remplit d'un coup les critères de similitude et de fiabilité du modèle pour le chien, reste à remplir les contraintes de coût, de reproductibilité et les contraintes éthiques, ainsi qu'à valider le modèle pour l'étude de l'affection humaine.

Cette maladie débute chez les chiens d'âge moyen à avancé, principalement dans les races de petite taille, et se caractérise par l'apparition progressive, lente, de lésions myxomateuses sur les bords libres des valvules atrioventriculaires et de façon prépondérante, sur la mitrale (la tricuspide est également atteinte dans environ un tiers des cas [22]), ainsi que sur les cordages tendineux de cette valve. Ces lésions, par ailleurs aseptiques, conduisent à un degré faible puis progressivement croissant de régurgitation mitrale et de prolapsus des

feuilletés valvulaires, à l'origine d'une surcharge volumique du cœur gauche qui elle-même conduit dans les cas avancés à une insuffisance cardiaque gauche. D'autres lésions rencontrées sont des lésions de flux dues à l'impact du flux régurgitant sur la paroi de l'atrium gauche allant jusqu'à la perforation atriale ou à la formation de défauts septaux atriaux [22]. Les signes cliniques associés sont d'abord un souffle classiquement décrit comme systolique apexien gauche, d'intensité variable mais corrélée à l'avancement de la maladie, puis des signes classiques d'insuffisance cardiaque gauche progressive : fatigue, essoufflement, intolérance à l'effort, toux, et finalement décompensation avec à la clef œdème pulmonaire cardiogénique et collapsus cardiovasculaire, voire rupture de l'oreillette gauche fragilisée et distendue. L'échographie cardiaque permet de mettre en évidence avec certitude les lésions et les troubles du flux sanguins associés à cette maladie [13]. Des facteurs génétiques sont sans doute aucun responsables des différences de susceptibilité que l'on note au sein de l'espèce canine vis-à-vis de cette maladie [14]. On note des différences interraciales, ainsi le Teckel et le Cavalier King Charles [13] sont particulièrement prédisposés au point que la grande majorité des chiens âgés présente des lésions « d'endocardiose mitrale ». Environ 50% des Cavalier King Charles montrent des signes cliniques à 5-6 ans, et quasiment 100% des chiens de cette race ayant plus de 11 ans montrent des signes cliniques de la maladie [12, 13]. Une autre étude française montre qu'entre 1 et 4 ans 35% des animaux montrent des anomalies échocardiographiques de la mitrale, 81% après 4 ans, et 100% passé 8 ans, avec une gravité croissante des atteintes en moyenne [23]. On note même des différences de prévalence entre lignées de la même race et une influence du degré d'atteinte de reproducteurs sur leur progéniture [14] – ce qui laisse sous-entendre une possibilité de sélection d'une lignée très atteinte comme modèle expérimental. En réalité on suppose un mode polygénique d'hérédité admettant des seuils d'expression, seuils abaissés par divers facteurs dont un faible poids corporel et une cage thoracique étroite [13].

Le modèle choisi est celui de « l'endocardiose mitrale » du Cavalier King Charles et du Teckel pour une raison évidente : la très forte prévalence de la maladie valvulaire myxomateuse mitrale dans ces races. La facilité d'élevage et d'entretien de chiens de petite taille comme ceux-ci, le mode d'hérédité que nous avons vu plus haut permettraient certainement – la littérature en convient – de sélectionner une ou des lignées à forte prévalence de maladie pour son étude, néanmoins cela n'a pas encore été fait à notre connaissance : les études effectuées l'ont été sur des sélections de chiens de propriétaires [14], ou bien de façon rétrospective [12].

Il n'y a bien sûr pas grand commentaire à apporter à un modèle tel que celui-là, disons simplement qu'il permet d'étudier de façon précise le développement et la pathogénie de la maladie – cette dernière restant encore mal comprise – et qu'il constitue comme de juste un modèle idéal pour l'évaluation d'options thérapeutiques ou diagnostiques [23]. On pourrait également bien sûr considérer ce modèle comme une insuffisance cardiaque volumique gauche par surcharge volumique du cœur gauche, mais il est inutilisable dans cette optique au vu du temps de développement des lésions qui se compte en années.

Ce modèle a également été proposé pour l'étude de la maladie myxomateuse équivalente rencontrée chez l'homme. Cette proposition est soutenue par des arguments tout à fait valables, et notamment les nombreuses similitudes rencontrées entre affection humaine et son équivalent canin :

- Anatomie pathologique macro- et microscopique identiques
- Sous forte influence génétique
- Influence marquée de l'âge sur la prévalence et la sévérité de la maladie
- Corrélation avec un faible poids corporel et l'étroitesse de la poitrine
- Progression lente
- Influence du sexe sur l'apparition de la maladie avec une apparition significativement plus précoce chez le mâle [24]
- L'auscultation du souffle associé à la maladie dépend beaucoup de l'effort physique effectué par le patient
- Souvent associé à des valeurs élevées de rénine sérique, basses d'aldostéronémie, à une arythmie sinusale respiratoire marquée, à une hypomagnésémie et à des anomalies plaquettaires.

Quelques différences existent néanmoins :

- Prévalence à peu près dix fois plus élevée chez le chien
- L'homme développe de façon bien plus commune que le chien des endocardites associées
- La régurgitation dans ses stades précoces est plutôt protosystolique chez le chien, télésystolique chez l'homme.

Au final, ce modèle naturel semble tout à fait adapté à une étude de l'affection équivalente humaine[13], cependant certains de ses avantages sont relatifs : sélectionner une lignée de chiens fortement atteints est une entreprise malgré tout coûteuse, et l'évolution de la maladie reste très lente dans l'optique de protocoles expérimentaux : de l'ordre de plusieurs années. Certes cela vaut mieux que les décennies nécessaires à l'évolution de la même maladie chez l'homme, mais cela reste une entreprise de longue haleine.

L'approche de cette maladie soulève par ailleurs un problème qui touche tous les modèles expérimentaux en cardiologie, qui approximent l'homme au chien : la prévalence « naturelle » en effet de « l'endocardiose mitrale » chez les chiens usuellement utilisés en vue des expérimentations reste élevée, de l'ordre de 20% chez le beagle d'expérimentation[13]. Ainsi la mesure dans laquelle une affection d'origine génétique, insidieuse difficile à détecter et mal comprise telle que celle-ci peut affecter la similitude des modèles expérimentaux à l'homme, est une question qui ne peut que nous interpeller, en tant que chercheurs comme en tant qu'humains soucieux de l'emploi à bon escient de l'expérimentation animale.

### **III. Modèles expérimentaux artificiellement développés dans l'espèce canine en cardiologie**

#### ***A. Introduction***

La recherche portant sur les atteintes spécifiques du cœur en général, s'est penchée au cours des années sur trois grands axes :

- L'identification, la caractérisation et la quantification par divers moyens, de l'histologie à la résonance magnétique, des tissus meurtris
- Le testage et l'évaluation d'une grande variété d'interventions d'intérêt thérapeutique – prouvé ou potentiel
- L'étude des caractères dynamiques, physiologiques, électrophysiologiques, et des mécanismes des défaillances cardiaques en elles-mêmes [6].

Ces différentes études requièrent bien sûr des modèles adéquats, fidèles et reproductibles voire standardisés d'atteinte cardiaque. Une incroyable variété de modèles a été créée – les expériences et les publications associées dans le domaine de la cardiologie expérimentale se comptent par milliers ! – mais chacun d'eux, dédié à mimer une phase ou une autre d'un processus pathologique, un type d'arythmie ou de défaillance myocardique, apporte avec lui son lot de limites et de contraintes.

Nous ne présenterons ici que des modèles sur le cœur entier en place à l'exception du cœur isolé utilisé comme modèle d'ischémie globale et dans un contexte bien précis. Il faut pourtant bien préciser que l'étude sur cœur isolé ou sur cellules isolées constitue une part prépondérante de l'expérimentation actuelle, d'ailleurs certaines études sont prévues notamment en pharmacologie en deux volets : l'un *in vitro* [25], l'autre *in vivo* [26]. Les études sur cœur isolé sont utilisées principalement pour l'étude de phénomènes métaboliques et biochimiques, et ne sont pas effectuées sur le chien, car le cœur des chiens d'expérimentation est trop gros pour être maintenu dans des conditions adéquates *ex vivo*, y compris en utilisant les systèmes de perfusion extra-corporelle existants (technique de Langendorff, technique de Neely et al.) [27].

Dans le cadre des expériences dédiées à la connaissance de la pathologie cardiaque de l'homme, le chien joue un rôle écrasant. Il est vrai que le rat ou le hamster sont utilisés dans

certaines études, mais dans leur grande majorité les expériences effectuées le sont sur le chien, qui en plus d'un organe de taille suffisante pour une imagerie médicale précise ne présente pas tout à fait les contraintes éthiques et logistiques liées à l'utilisation de primates ou du porc – encore que l'utilisation grandissante de porcs miniatures puisse à terme le supplanter[27].

En tout cas le grand nombre d'expériences réalisées dans l'espèce canine, et la longue histoire que cette espèce a comme animal de laboratoire, ne doivent pas nous faire négliger les problèmes éthiques et les contraintes associées à une utilisation aussi respectueuse que possible des modèles canins. Ainsi il est essentiel de reconnaître, d'évaluer et de traiter le cas échéant la douleur animale, d'effectuer toute expérience à bon escient, de conserver un animal d'expérimentation dans de bonnes conditions physiques et mentales. Ces quelques impératifs semblent évidents de nos jours, cependant l'étude historique de la recherche médicale nous montre combien leur application est récente, combien notre sens éthique actuel est récent, et combien il convient – à mon sens – de le renforcer encore.

La très grande majorité des malades humains confrontés à une maladie du cœur et dans certains cas à une défaillance partielle ou totale de cet organe sont atteints de maladie coronaire obstructive, elle-même quasiment toujours due à l'athérosclérose[27]. Dans ce cas bien sûr la lésion primaire observée est une ischémie du myocarde, pouvant conduire à un infarctus du territoire ischémique. L'importance de cette affection est telle que, nous le verrons, les modèles d'ischémie cardiaque prennent une place importante par le nombre et les publications associées dans la cardiologie expérimentale, et nous leur accorderons une place assez importante.

Néanmoins cette maladie n'est pas la seule à laquelle l'homme est confrontée, et nous nous intéresserons ensuite aux modèles d'insuffisance cardiaque développés par divers moyens, aux modèles de cardiomyopathies et notamment les nombreux modèles faisant appel à la pose de pacemakers (modèles par « pacing ») et aux modèles d'arythmie. Pour finir, nous pourrions aborder quelques cas particuliers, tels que l'évaluation de techniques chirurgicales ou l'utilisation du cœur sain.

Cette étude ne saurait bien sûr être exhaustive : le nombre de recherches et de publications basées sur un modèle expérimental chez le chien est tout simplement faramineux, le nombre de variantes du même modèle utilisées à des fins diverses sont également souvent incroyables, et tout relater de ce sujet serait une œuvre gigantesque. Une simple recherche électronique sur Pubmed utilisant les mots-clés « dog model » et « heart disease » (« modèle

canin » et « maladie cardiaque ») obtient plus de 3300 résultats... Nous tenterons donc d'être aussi efficaces que possible, afin de donner un aperçu clair et assez détaillé de ce qui a déjà été fait en termes de modèles expérimentaux canins artificiels en cardiologie, sans avoir la prétention de créer une revue exhaustive.

## ***B. Les modèles canins d'ischémie cardiaque***

Nous allons le voir, ces modèles comprennent deux types d'ischémie : l'ischémie globale, concernant l'organe dans son ensemble, et l'ischémie localisée à un territoire myocardique délimité dont le but est de mimer l'infarctus du myocarde humain. La première est principalement utile pour évaluer des protocoles permettant la survie et la protection à moyen terme de l'organe, notamment dans le cadre de la transplantation cardiaque qui nécessite de maintenir l'organe viable quelques heures après transplantation, dans une situation d'ischémie globale relative[28]. La seconde, vu l'importance de la maladie humaine, fait l'objet de recherches incessantes et d'une ampleur incroyable, que nous aborderons ici.

### **1. Modèles d'ischémie globale**

#### **a) Généralités**

Afin d'évaluer la résistance du cœur à une ischémie globale, et surtout l'efficacité de thérapeutiques destinées à augmenter cette résistance, deux techniques principales existent :

- Le clampage *in vivo* à l'aide d'une pince atraumatique de l'aorte ascendante, qui en interrompant le flux sanguin sortant provoque une ischémie globale immédiate[6].
- L'isolement du cœur après anesthésie du sujet et sa mise en place dans des conditions de conservation prédéfinies : système de Langendorff par exemple, circulation extracorporelle[29], ou solutions de conservation et de transport des organes destinés à la transplantation[28].

Dans les deux cas, ces modèles peuvent permettre de mesurer les conséquences mécaniques et biochimiques globales de l'ischémie, d'évaluer l'influence sur la survie myocardique de drogues ou de procédés appliqués à l'animal vivant dans les heures avant que l'ischémie ne soit mise en place. Cependant l'utilité de ce dernier type d'études est

contestable, étant donné que les organes de transplantation ne peuvent être protégés de la sorte de façon préventive, pas plus qu'un épisode d'ischémie ne peut être prévu par avance...

Du point de vue de l'ischémie globale, le chien constitue un bon modèle dans ce sens que sa physiologie et son histologie cardiaques sont extrêmement proches de celles de l'homme, et également du fait de la taille relativement importante de son cœur, plus proche bien évidemment de celle du cœur humain que ne saurait l'être celui d'un rongeur de laboratoire. Cette notion de taille est importante puisque ce paramètre influe notamment sur la capacité de fluides protecteurs et/ou nutritifs à pénétrer dans les couches profondes du myocarde, permettant ainsi à un gradient d'ischémie/nutrition myocardique de se mettre en place dans l'organe considéré. On considère ainsi que les cœurs de taille supérieure à celui du lapin ne peuvent survivre de façon convenable dans le système de perfusion coronaire rétrograde de Langendorff, pourtant l'un des meilleurs à notre disposition dans l'étude du cœur isolé. Cela nécessiterait l'ajout d'un système adéquat de transport de l'oxygène *i.e.* des cellules sanguines[6].

## **b) Exemples de modèles d'ischémie globale**

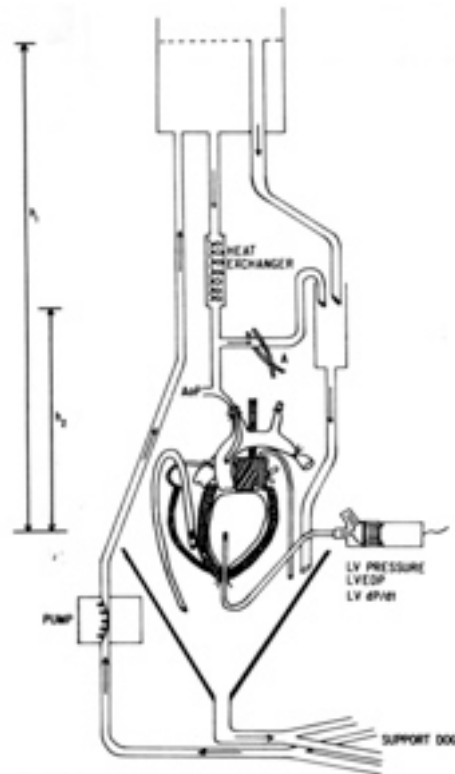
Nous présenterons ici deux modèles développés pour l'étude de l'ischémie globale du cœur du chien : la première est une étude des conséquences dynamiques et mécaniques de l'ischémie globale sur un cœur sous perfusion extracorporelle, le second est un modèle de conservation de l'organe de transplantation dans deux solutions cardioplégiques mises en concurrence.

### ***(1) Modèle de Serur et al : évaluation des conséquences dynamiques et mécaniques de l'ischémie globale [29]***

Ce modèle a été créé afin de mesurer, sur le cœur isolé à volume constant et perfusé par voie coronaire, les effets de l'ischémie globale sur la pression développée, la durée de la contraction et la relaxation diastolique pendant des périodes de réduction du flux coronaire.

Vingt-quatre bâtards des deux sexes, d'environ 20 Kg, ont été utilisés. Après anesthésie au pentobarbital sodique une ventilation artificielle à pression positive est mise en place. Une large thoracotomie est réalisée et une dose de 10000U d'héparine sodium est

administrée. Une canule de polyéthylène est placée dans le tronc brachio-céphalique, et reliée à un réservoir rempli de sang tiré des deux artères fémorales d'un deuxième chien donneur anesthésié et sous traitement anticoagulant. Un échangeur de chaleur maintient ce sang à 37°C. Une autre canule de polyéthylène est placée dans le ventricule droit par la veine cave crâniale pour collecter le sang des sinus coronaires qui retourne au chien donneur par des canules veineuses fémorales. Dès que le système de perfusion est en place, le tronc brachio-céphalique, l'aorte descendante, les veines caves et la veine azygos sont ligaturées. La perfusion est maintenue à pression physiologique. La fibrillation cardiaque est alors provoquée par un choc électrique et les poumons sont retirés. L'atrium gauche est largement ouvert et les cordages tendineux mitraux sont sectionnés. Un ballon de caoutchouc de 60 mL est introduit dans le ventricule gauche par une incision punctiforme apicale et rempli d'un volume déterminé de solution saline. Ainsi le cœur fonctionne à un volume constant, équivalent à son volume en fin de diastole. Un placement approprié du ballon évite toute régurgitation aortique lors de la perfusion rétrograde et la pression de perfusion est mesurée. La valve mitrale est suturée et son orifice occlus par un bouchon de 2cm de diamètre attaché à l'anneau fibreux mitral. L'excès de sang est retiré du ventricule gauche par une canule de polyéthylène insérée dans le bouchon. Le faisceau atrio-ventriculaire est sectionné par une atriotomie droite et des électrodes de pacing sont appliquées à sa portion distale. La pression ventriculaire gauche est continuellement mesurée.



D'après Serur et al (1976) [29] : schématisation du système expérimental.

Les mesures sont obtenues durant une période de perfusion à pression aortique physiologique, puis la pression de perfusion est rapidement diminuée en ouvrant le tube A (voir figure), puis on laisse la pression retourner aux valeurs de contrôle. Les périodes d'hypoperfusion ne sont pas répétées tant que l'activité cardiaque ne s'est pas stabilisée de nouveau. Pour éviter les arythmies durant la récupération, une fréquence constante de 180 bpm est maintenue durant toute l'expérience. A cette fréquence une relaxation incomplète est constatée.

## ***(2) Modèle de Ackemann et al : comparaison de deux solutions cardioplégiques[28]***

Le but de cette étude expérimentale est de comparer l'efficacité de la protection apportée par deux solutions cardioplégiques (Celsior et Custodiol). Les examens portent sur le métabolisme énergétique et sur la récupération à court terme après reperfusion, après 8 ou 12 heures d'ischémie à 5°C.

Trente-huit Fox-hounds de 28 à 35kg ont été utilisés pour cette étude. 19 sont affectés à chaque solution cardioplégique : 5 pour l'étude d'ischémie simple, 7 pour l'étude de reperfusion après 8h d'ischémie et 7 pour l'étude de reperfusion après 12h d'ischémie. Sous anesthésie générale gazeuse ( $N_2O$ ), une ventilation artificielle est mise en place et une sternotomie médiane est pratiquée. Un cathéter est introduit dans le sinus coronaire par voie jugulaire, un autre cathéter à lumière double est placé dans le bulbe aortique par voie subclavière. Une lumière sert de voie de perfusion, l'autre de voie de mesure de la pression de perfusion. 10000U d'héparine sont administrés par voie intraveineuse. La perfusion cardioplégique commence après occlusion des veines caves. L'aorte ascendante est ligaturée distalement au bulbe aortique et simultanément la perfusion par la solution cardioplégique refroidie à 5°C est commencée (30 à 50 mL/Kg) à une pression de 80 cm H<sub>2</sub>O. Les deux oreillettes et l'apex du ventricule gauche sont incisés pour permettre l'écoulement des effluents. Durant la perfusion des prélèvements de perfusats artériel et veineux coronaire sont pris chaque minute afin de déterminer les différences artérioveineuses en PO<sub>2</sub>, K<sup>+</sup> et lactates. La perfusion de la solution est complétée en 3 à 5 minutes, et la pression de perfusion descend à environ 55 cm H<sub>2</sub>O.

Dans le modèle d'ischémie pure, des prélèvements tissulaires transmuraux sont faits immédiatement après perfusion cardioplégique, puis les cœurs sont rapidement isolés et excisés et stockés dans un récipient de solution cardioplégique à 5°C. D'autres prélèvements tissulaires sont effectués à 8h et 12h d'ischémie, de la même façon que les premiers.

Dans le modèle d'ischémie-reperfusion, après perfusion cardioplégique les cœurs en position sont enveloppés d'un sac de matière plastique contenant la même solution cardioplégique maintenue à 5°C. Après 8h ou 12h d'ischémie, ils sont reperfusés par la méthode de Langendorff à 37°C par de la solution oxygénée de solution de Tyrode modifiée. Durant les 4 premières minutes de reperfusion les cœurs sont ramenés à une température de 34°C, puis ils sont défibrillés à 30J jusqu'à trois fois puis à 50J, au besoin. Afin de remplir les besoins en oxygène des tissus, le flux de perfusion est augmenté en fonction de la fréquence cardiaque. Durant les premières 11 minutes de reperfusion, le ventricule gauche est vidé par une sonde de succion introduite dans l'incision apicale. Durant la reperfusion des prélèvements de perfusats artériel et veineux coronaire sont pris chaque minute afin de déterminer les différences artérioveineuses en PO<sub>2</sub>, K<sup>+</sup> et lactates. Les mesures de la pression ventriculaire gauche sont effectuées par le biais d'un cathéter transducteur muni d'un ballonnet rempli de solution physiologique introduit dans le ventricule gauche par voie apicale.

L'incidence des arythmies (extrasystoles) est calculée, et la reperfusion est arrêtée au bout de 20 minutes, temps après lequel sont pris des prélèvements tissulaires transmuraux.

Ce protocole ne met pas en évidence de grands avantages d'une solution par rapport à l'autre, mais montre des différences en termes de valeurs énergétiques, de taux d'arythmies, de contractilité à la reperfusion, qui semblent donner l'avantage au Custodiol.

## **2. Les modèles de maladie coronaire : infarctus expérimental du myocarde chez le chien**

### **a) Introduction**

Nous allons nous pencher de façon attentive sur ces modèles d'ischémie myocardique locale développés chez le chien, en effet l'étude de la maladie coronaire de l'homme est une dominante capitale en cardiologie expérimentale. Depuis 1945, ce sont des milliers d'expériences qui ont été effectuées sur le modèle du chien, en utilisant des centaines de protocoles différents. Nous n'avons pas la prétention d'en faire une étude absolument exhaustive, et en réalité il existe un grand nombre de variantes d'un même modèle, qui expliquent également la profusion de modèles existants.

En effet l'infarctus du myocarde se situe au premier rang des causes de décès dans les pays occidentaux où les causes cardiovasculaires représentent jusqu'à 35% des causes de mortalité, et chaque année en France il y a environ 200 000 nouveaux cas d'infarctus. Ces chiffres impressionnants expliquent sans conteste l'intensité de la recherche dans le domaine de la cardiologie et particulièrement dans l'étude de la pathogénie, de la prévention, du traitement et du diagnostic de la maladie coronaire et de l'infarctus du myocarde[27].

A l'inverse de l'homme, dans l'espèce canine l'infarctus est rarissime et pour ainsi dire inexistant[30], il n'est donc pas question ici d'étudier un modèle naturel, mais bien de provoquer par diverses méthodes l'ischémie myocardique locale et ses conséquences, en respectant au maximum – critère de similitude du modèle oblige – la pathogénie de la maladie telle qu'on la connaît chez l'homme.

### **b) Notions de base sur la maladie coronaire et l'infarctus du myocarde**

On ne saurait trop insister combien la compréhension et l'étude en général de l'infarctus reposent sur, outre les études anatomopathologiques effectuées chez l'homme atteint, les modèles expérimentaux développés depuis la Deuxième Guerre Mondiale et notamment chez le chien.

### ***(1) Maladie coronaire et ischémie myocardique***

La maladie coronaire responsable de la très grande majorité des infarctus (plus de 90%), consiste en la formation de lésions d'athérosclérose dans une artère coronaire. Une plaque d'athérome s'accroît progressivement au sein de la lumière de l'artère sous l'influence de facteurs de risques tels que tabagisme, hypercholestérolémie et obésité. En sus de l'obstruction partielle ainsi créée, cette plaque peut dans certaines conditions s'ulcérer entraînant ainsi la formation d'un thrombus qui lui, entraîne une occlusion totale ou subtotale et provoque une ischémie drastique du territoire coronaire privé d'irrigation – territoire classiquement appelé « zone à risque ». Cette ischémie est à l'origine d'un déséquilibre durable entre l'apport d'oxygène – c'est-à-dire le flux sanguin coronaire – et la demande que constituent les besoins naturels du muscle cardiaque. [27]

### ***(2) Genèse de l'infarctus***

Or, à la différence du muscle strié squelettique, le myocarde ne peut fonctionner et vivre efficacement qu'en aérobiose. Ainsi la moindre interruption de l'apport artériel en dioxygène est suivie de profondes modifications biochimiques puis ultrastructurelles du territoire mal irrigué.

Ces altérations sont d'abord réversibles, puis deviennent irréversibles et entraînent la nécrose d'une portion de myocarde. C'est l'infarctus, que l'on définit comme une zone de nécrose (cellules mortes) qui apparaît dans une région de flux artériel réduit ou absent (zone à risque) résultant de l'obstruction partielle ou complète d'une artère coronaire.

Si l'occlusion n'est que partielle mais atteint 95% de la surface de coupe d'une artère, il se produit une vasodilatation réflexe des artères épicaardiques ; ainsi la pression de perfusion post-sténotique diminue fortement et même s'annule dans la région endocardique à chaque battement cardiaque sous l'effet de la compression externe systolique des vaisseaux coronaires les plus profonds, et l'infarctus se produit.

Entre ces phases de réversibilité et d'irréversibilité de la lésion existe un *seuil d'irréversibilité* qui dépend de différents déterminants.

La phase réversible de l'ischémie myocardique dure environ 20 minutes, et est caractérisée par l'utilisation rapide de toutes les réserves énergétiques par la cellule myocardique ischémique : le métabolisme cellulaire oxydatif s'arrête très rapidement, et fait place à la consommation des Phosphates à Haute Energie préalablement stockés. Puis, les réserves d'Adénosine Tri-Phosphate (ATP) diminuent, et le catabolisme de la créatine-phosphate ne dure que quelques minutes. Enfin les molécules d'Adénosine Mono-Phosphate (AMP) sont elles-mêmes dégradées de façon irréversible. Dans le même temps, les produits cytotoxiques de la glycolyse et de la glycogénolyse s'accumulent dans le myocyte puisque le flux sanguin ne permet pas leur évacuation... L'acidose entraîne alors la phase irréversible de nécrose cellulaire. Cette phase se caractérise par l'arrêt des pompes membranaires de transport ionique, conduisant à une accumulation de Sodium et de Calcium dans la cellule, responsables d'une contracture irréversible caractéristique et de la libération d'enzymes lysosomiales qui provoquent la destruction des membranes cellulaires.

Dans les cas où une faible perfusion existe encore, ou bien lorsque un débit sanguin minimal est apporté par la circulation collatérale, la dégradation membranaire est accélérée par la peroxydation due aux radicaux libres issus de l'oxygène apporté en quantités insuffisantes. Nous introduisons ici une notion capitale, surtout dans l'optique des phénomènes de reperfusion de l'infarctus, objet d'un grand nombre des études récentes.

L'irréversibilité des lésions se fait progressivement pour les cellules de la zone à risque, sur 3 à 6 heures, en commençant dans la zone endocardique, la première atteinte, puis progresse vers les couches sous-épocardiques, ce qui traduit le circuit préférentiel du sang vers les territoires sous-épocardiques lorsque celui-ci provient de la circulation collatérale en cas d'occlusion complète. La proportion de zone à risque qui passe de l'état réversible à l'état irréversible augmente entre 20 minutes et 4 heures d'ischémie, mais n'évolue plus au-delà. La zone infarctée est bien sûr incapable de contraction[27].

### ***(3) Les déterminants de la nécrose myocardique***

Ces facteurs présentent un intérêt dans cette revue pour plusieurs raisons : ils sont essentiels à la compréhension de la pathogénie de l'infarctus du myocarde humain, tous ont été étudiés, découverts et confirmés sur le modèle canin, et enfin ce sont des facteurs déterminants de la conception et de l'utilisation des modèles canins d'infarctus du myocarde.

La **zone à risque** (territoire myocardique vascularisé par l'artère occluse) est un facteur important de l'infarctus observé : ainsi chez le chien, la masse du tissu infarcté est proportionnelle à la masse de la zone à risque. Pour obtenir un infarctus expérimental chez le chien, une zone à risque d'au moins 20% de la masse ventriculaire gauche est nécessaire[31, 32]. En dessous de cette limite, la circulation collatérale et les échanges cellulaires par continuité inhibent la nécrose. A l'inverse une zone à risque trop vaste peut entraîner une fibrillation ventriculaire fatale quasiment d'emblée, c'est d'ailleurs une des limitations principales de nombreux modèles insuffisamment contrôlés et une cause courante de mort de l'animal étudié. C'est aussi une cause prépondérante de la mort subite du malade humain cardiaque.

Le **débit collatéral** est défini comme le débit sanguin myocardique résiduel de la zone ischémique après occlusion totale. Il dépend notamment d'anastomoses interartérielles et est très variable d'une espèce à l'autre, et d'un individu à l'autre. La circulation collatérale se développe dans une certaine mesure dans le cas d'obstruction partielle chronique, ce facteur est une des raisons qui font des modèles aigus d'infarctus chez le chien des modèles approximatifs, et qui ont entraîné le développement de modèles plus chroniques. Il est à noter que le débit collatéral natif chez l'homme est quasi-inexistant, à la différence du chien qui possède déjà un réseau d'anastomoses épicaudiques développé[5, 6, 27].

La **durée de** l'ischémie est bien entendu un facteur important de l'infarctus, nous l'avons évoqué plus haut.

Enfin la **demande métabolique myocardique** est un dernier facteur déterminant de l'importance de la nécrose observée : la demande en oxygène augmentant, augmente également l'ischémie relative de myocarde jusqu'à atteindre un niveau tel que l'infarctus en est le résultat. Cette demande dépend notamment de la fréquence cardiaque, de la tension pariétale systolique et de la contractilité myocardique.

La **pression systolique**, la **vasomotricité coronaire**, la **durée de la systole**, la **pression diastolique ventriculaire**, l'**hypertrophie myocardique** sont également des facteurs intervenant dans l'infarctus, sans que leur maîtrise soit réellement possible dans le

cadre d'un modèle expérimental mais néanmoins intéressants à prendre en compte le cas échéant[27].

Un cas particulier est celui du **préconditionnement myocardique**, phénomène observé suite à des périodes d'ischémie brève du myocarde ou à des fluctuations du flux coronaire [33] : en effet on constate alors une tolérance relative du myocarde à l'ischémie et une réduction de la taille de l'infarctus créée par occlusion coronaire prolongée [34]. Les mécanismes exacts par lesquels la protection relative se produit sont mal connus, mais semblent faire intervenir une déplétion moins rapide de l'ATP myocardique à la suite d'ischémies répétées, ainsi qu'une accumulation réduite de catabolites liés à l'ischémie. Ces phénomènes, qui font intervenir des mécanismes complexes de protection par des molécules endogènes et par activation de gènes codant pour des molécules cardioprotectrices [35], sont aussi probablement dus à un ralentissement du métabolisme cellulaire [36] et à l'activation de canaux ioniques stimulés par l'étirement du myocarde observé à la suite d'un épisode même court d'ischémie [37]. Par ailleurs il a été montré que le preconditionnement influe sur les phénomènes d'ischémie myocardique en deux phases : une phase précoce, 2 à 3 heures après l'ischémie initiale, de protection relative contre l'infarctus, et une phase tardive 12 à 24 heures après de protection contre l'infarctus et le « stunning » ou « myocarde abasourdi ». Enfin de nombreux stimulus et drogues diverses sont également susceptibles d'avoir un effet preconditionnant sur le myocarde [35]. Le phénomène de preconditionnement est très intéressant à étudier car il ouvre des options de protection du myocarde dans diverses situations, notamment la chirurgie cardiaque, le pontage coronarien et les transplantations d'organe [34].

#### ***(4) Conséquences de l'infarctus***

**A court terme**, l'infarctus résulte en la formation d'une zone nécrotique akinétique, affectant de manière plus ou moins importante selon la taille de l'infarctus la fonction ventriculaire. De plus des troubles du rythme sont liés à l'ischémie et à la nécrose tissulaire : les arythmies rencontrées sont les extra-systoles ventriculaires (isolées ou non), les tachycardies ventriculaires et la fibrillation ventriculaires, gravissime et le plus souvent fatale[17]. Enfin un choc cardiogénique peut se développer si la masse myocardique contractile est diminuée de façon excessive. La baisse de la fonction ventriculaire dans ce cas

limite la perfusion du myocarde lui-même dans une mesure telle que l'infarctus progresse jusqu'à ce que la masse contractile soit diminuée au point de causer une dissociation électromécanique.

**A long terme**, en fonction de la reperfusion ou non du territoire infarci, de la taille de ce territoire et de l'expansion ventriculaire conséquence de l'amincissement et de l'akinésie du myocarde nécrosé, la cicatrisation a lieu. Elle consiste en un nettoyage par les cellules de la lignée blanche du tissu nécrosé et en son remplacement par un tissu fibreux cicatriciel, mais elle peut s'accompagner de phénomènes de remodelage ventriculaire plus ou moins importants, associés ou non à des arythmies ou à une insuffisance cardiaque progressive. Les mêmes complications rythmologiques que lors de la phase aiguë de l'infarctus peuvent être rencontrées, et constituent la première cause de mort dans l'année suivant l'accident vasculaire chez l'homme[27].

### *(5) Effets de la reperfusion myocardique*

Le but de la reperfusion, effectuée par des méthodes pharmacologiques (thrombolytiques ou anticoagulants), mécaniques (angioplastie) ou chirurgicales (pontage coronarien), est bien entendu de rétablir la perfusion dans le territoire ischémique et de réduire la taille de l'infarctus. Cependant, la reperfusion du myocarde ischémié s'accompagne également d'effets délétères. Elle est essentielle dans les heures suivant l'infarctus (le gain est fortement diminué chez le chien au-delà de 3 heures d'occlusion) car elle permet alors, en éliminant les métabolites cytotoxiques et en rétablissant l'aérobiose tissulaire de réduire la taille de l'infarctus. Mais la reperfusion a également des effets assez néfastes : sur le plan structural on constate un éclatement des myocytes les plus ischémiés, une surcharge calcique qui s'accompagne d'une contracture du muscle atteint, de l'œdème cellulaire et parfois des hémorragies intrapariétales. La reperfusion génère également des arythmies, extrasystole tachycardies et fibrillations ventriculaires [17], dues à des mécanismes de réentrée et de dépolarisation spontanée des territoires ischémiés, qui répondent moins bien à la thérapeutique communément employée que les arythmies existant en cours d'infarctus. Enfin, la reperfusion laisse apparaître une dysfonction ventriculaire gauche dite « stunning » ou « myocarde abasourdi » : la contractilité du myocarde est affectée et l'efficacité de ses contractions diminue fortement. D'ailleurs ce phénomène entraîne également une expansion

passive du myocarde peu efficace pendant plusieurs jours à semaines. Cependant cette dysfonction ventriculaire est une conséquence des séquelles de la reperfusion mais elle est typiquement réversible avec le temps et contrôlable par voie pharmacologique puisque le myocarde abasourdi répond aux catécholamines. Les mécanismes responsables du « stunning » comprennent certainement la genèse de radicaux oxygénés, la surcharge calcique des myocytes et un découplage de l'excitation et de la contraction [38].

Ces effets néfastes sont essentiellement dus à la libération de radicaux libres de l'oxygène lors de la reperfusion, qui crée à la fois des lésions membranaires sévères par activation de phospholipases membranaires et entraîne le recrutement de populations de neutrophiles à l'origine de lésions aggravées par des phénomènes de digestion enzymatique [27].

#### ***(6) Conséquences sur l'utilisation du modèle canin d'infarctus du myocarde***

Le but de ce modèle a été initialement – et est encore – l'investigation de la pathogénie de l'infarctus humain et de ses conséquences, ainsi que des options thérapeutiques pharmacologiques ou chirurgicales susceptibles d'en diminuer la gravité. Un autre domaine d'intérêt est la détermination de la gravité et de l'étendue de l'infarctus par divers moyens, et notamment les moyens de plus en plus performants dont dispose l'imagerie médicale moderne [27, 39-41]. On peut même évaluer des méthodes de mise en évidence par imagerie les conséquences de l'ischémie-reperfusion [42]. La majeure partie des connaissances actuelles de l'infarctus, que nous avons succinctement développées, dérivent de l'étude du modèle canin. La recherche s'oriente à présent surtout sur le phénomène d'ischémie-reperfusion : l'intérêt de générer cette reperfusion a été démontré, reste à en maîtriser du mieux possible les conséquences néfastes, et le modèle du chien est essentiel dans le développement de techniques adaptées.

### **c) Caractéristiques de l'infarctus du myocarde expérimental du chien**

Les chiens utilisés pour les études qui nous intéressent, sont de deux types : les Beagles de colonies d'expérimentation, et des bâtards formant des lots de poids homogène. En règle générale, les chiens utilisés pèsent 20 à 30 Kg, pour une masse cardiaque oscillant entre 150 et 300g. Le Beagle présente la caractéristique d'avoir un réseau collatéral natif et une résistance aux arythmies ventriculaires un peu supérieures à ceux du bâtard. Le débit collatéral natif d'une zone myocardique chez le chien atteint 10 à 30% du débit normal, ce qui rend l'infarctus plus long à survenir que chez l'homme. Cette circulation collatérale provient d'anastomoses artérielles épocardiques, il n'y a pas de débit collatéral intramural. Ainsi la zone ischémique créée est homogène latéralement, et progresse dans le sens transmural de l'endocarde vers l'épicarde[43].

Le flux collatéral est distribué de façon homogène au niveau de l'épicarde, mais il se crée un gradient d'irrigation ; celle-ci diminuant progressivement vers l'endocarde. De sorte qu'il n'existe pas de zone de transition latérale dans le modèle canin comme on peut en retrouver chez l'homme, mais un front transmural de progression de la nécrose et donc une zone de transition parallèle à l'épicarde, à une distance de celui-ci qui varie selon l'importance individuelle du flux collatéral natif du chien utilisé[27].

On voit ici que le modèle canin ne reproduit pas à l'identique la maladie humaine, puisque chez l'homme les lésions d'athérosclérose sont généralement diffuses, et l'infarctus est entouré d'un tissu déjà compromis, hypoperfusé, qualifié de « zone de transition » ou « border zone ». Cependant une zone de transition de disposition différente existe grâce au gradient de perfusion transmural dont nous avons déjà parlé. Par ailleurs la circulation collatérale du chien est un argument en faveur de l'utilisation de ce modèle puisqu'elle mime la circulation collatérale dont le recrutement est stimulé chez le malade atteint d'athérosclérose par des épisodes d'ischémie successifs ou chroniques du myocarde.

Au final un modèle de toute façon ne peut être qu'une simplification d'une réalité pathologique, et est généralement dédié à l'étude d'un phénomène particulier, précis et circonscrit. Tout modèle présente ses limites, dont si l'on ne peut s'en défaire il faut avoir conscience, et qui doivent toujours nous faire tempérer les résultats obtenus de l'immensité des aléas que nous réserve la Nature, et de son infinie diversité.

## **d) Principales modalités des protocoles expérimentaux utilisés chez le chien**

Nous aborderons ici succinctement les principales manipulations expérimentales utilisées pour produire des ischémies myocardiques locales chez le chien. Ces différents protocoles sont dans la pratique combinés par les équipes de recherche de façon à obtenir un modèle aussi adapté que possible à leur objectif d'étude. En effet chaque technique employée a ses avantages et ses limites intrinsèques, dont il faut tenir compte de façon à ce que ces dernières ne mettent pas en péril la valeur des résultats obtenus.

Nous présentons ces protocoles que nous avons pu rencontrer dans la littérature de façon aussi complète que possible, cependant nous ne saurions être exhaustifs au vu de l'intensité des recherches menées dans le domaine qui nous intéresse.

### ***(1) Modalités d'occlusion***

L'occlusion d'une artère coronaire chez le chien doit toujours être effectuée de façon artificielle, nous l'avons déjà souligné. De très nombreuses méthodes existent, qui reflètent la nécessité de reproduire différents phénomènes. De plus la recherche portant sur les phénomènes de reperfusion demande le développement de modèles permettant cette dernière. Ainsi des méthodes d'occlusion partielle ou totale, progressive ou immédiate, définitive ou temporaire ont dû être élaborées.

L'occlusion tout d'abord, peut être effectuée par voie externe – après thoracotomie et ouverture du péricarde – ou interne, par le biais d'instruments de cathétérisme divers.

#### **(a) Méthodes d'occlusion par voie externe**

##### **(i) Occlusion brutale**

### **Ligature**

La principale méthode utilisée, et aussi la plus ancienne, est celle de la ligature. Classiquement cette ligature est mise en place sur l'artère interventriculaire antérieure (Left

Anterior Descending artery ou LAD dans la littérature anglo-saxonne), à 2-3 cm de la naissance de l'artère circonflexe gauche[32, 44-47]. Cette localisation est choisie pour la grande majorité des modèles d'occlusion coronaire parce qu'elle permet d'ischémier un territoire de taille suffisante pour obtenir un infarctus, mais également parce qu'elle limite l'apparition de complications arythmiques ou mécaniques (choc cardiogénique et fibrillation ventriculaire). Parfois le site d'occlusion choisi est l'artère circonflexe gauche, mais c'est plus rare. Le mode de ligature le plus classique est celui de Harris (1950) [45], qui s'effectue en deux étapes : une première ligature est posée autour d'une aiguille 20G, qui est retirée : ceci maintient un débit artériel minimal. 30 minutes plus tard la deuxième ligature est posée et crée cette fois-ci une occlusion complète. Cette méthode, en permettant une certaine préparation du myocarde à l'ischémie – probablement par stimulation de la circulation collatérale – cause moins d'accidents arythmiques létaux au cours de la procédure, et apporte la possibilité d'ischémier de façon plus sûre un territoire myocardique vaste. Une variante simple permettant la désocclusion de l'artère consiste à pratiquer, au lieu de la ligature classique, avec un système de boucle de fil passée dans un tube de nature variable : ce nœud coulant peut être resserré puis maintenu de la sorte par une pince hémostatique[27, 32, 48].

### **Clampage**

Cette autre technique très simple présente par rapport à la ligature l'avantage de ne pas être définitive. Par contre l'occlusion obtenue ne peut être que totale[32].

#### (ii) Occlusion progressive ou partielle

De très nombreuses modalités d'occlusion progressive ont été développées, toutes présentent des limites, et notamment le fait que l'occlusion progressive dans le modèle canin ne peut reproduire la lente progression de l'athérosclérose humaine : en effet l'occlusion progressive s'effectue sur un laps de temps qui au maximum peut se compter en heures. Aussi ce type d'occlusion, même s'il correspond mieux par exemple au temps de formation d'un thrombus occlusif humain, reste un modèle d'occlusion assez aiguë de l'artère coronaire.

### **Constricteur améroïde[27, 49, 50]**

Les constricteurs améroïdes sont des cylindres présentant une ouverture pour leur placement autour d'une structure compressible. Ils sont constitués d'un matériau hygrophile

expansible (caséine) contenu dans une coque indéformable généralement métallique. Cette coque ne permet au matériau qu'une expansion centripète, qui provoque l'occlusion de l'artère sur une période de plusieurs semaines. Cette méthode n'a cependant pas été très utilisée car malgré qu'elle semble séduisante pour reproduire un phénomène d'ischémie progressive chronique, la vitesse d'occlusion et son évolution sont relativement imprévisibles, on ne peut réellement préjuger de la réduction du flux sanguin ni de son évolution si ce n'est par l'emploi problématique d'une mesure du flux sur plusieurs semaines. Ce caractère imprévisible de la contraction des améroïdes est par ailleurs confirmé par de nombreuses études effectuées dans le cadre de leur utilisation dans la réduction de shunts porto-systémiques canins.

### **Granulation provoquée par le dicétyl phosphate[49]**

Du dicétyl phosphate placé sur un support absorbant (éponge ou coton hydrophile) qui lui-même entoure l'artère coronaire stimule le développement local de tissu de granulation qui provoque une occlusion graduelle du vaisseau. Le temps nécessaire à ce processus est de 4 à 6 semaines. Néanmoins ce système, comme celui des constricteurs améroïdes, présente une part d'incertitude – et notamment liée à la réaction individuelle – difficilement compatible avec les exigences de l'expérimentation moderne.

### **Occlusion partielle par un anneau plastique externe[49, 51]**

Un cylindre de plastique de 2,5 mm de longueur et de diamètre calculé de façon à produire une sténose de 60 à 80% du vaisseau coronaire. Ce modèle non pas d'infarctus mais plutôt de la maladie athéromateuse en cours d'évolution a permis de mettre en évidence des phénomènes de thrombose cyclique – et donc d'ischémie cyclique – probablement en grande partie responsables du développement de circulation collatérale chez les malades humains.

### **Systèmes occlusifs périphériques pneumatiques ou hydrauliques (« occluders »)**

Les occluders considérés ici sont en réalité des ballonnets gonflables, placés autour de l'artère, et la pression d'air injecté dans le système permet de maîtriser le degré de rétrécissement du vaisseau[5, 6, 49, 52, 53]. Cependant devant certains problèmes posés par les fuites potentielles du système, et devant la nécessité de maîtriser au plus haut degré la constriction de l'artère, dans les modèles de compression progressive, ont été développés deux types dérivés d'occluser : occluser hydraulique[5, 6, 49, 54, 55], et de façon plus anecdotique occluser à mercure[5, 6]. L'intérêt de ces deux derniers systèmes est bien

entendu de remplacer l'air par des fluides moins compressibles, ce qui permet de contrôler de manière très précise la réduction du flux artérielle – par ailleurs généralement mesurée par des appareils adaptés dans ce type d'études. Ce système a été très utilisé.

### **Variantes de ces systèmes**

Chaque expérimentateur utilise à sa discrétion les techniques dont nous avons parlé, en reprenant simplement le principe ou bien améliorant le système existant. Nous ne saurions être parfaitement exhaustifs, voici cependant quelques modifications apportées trouvées dans la littérature, visant à apporter un degré de constriction précis et/ou mesurable et variable.

Formation d'une boucle passant dans un tuyau rigide, dont les chefs libres sont reliés à une vis micrométrique[56]

Autres systèmes permettant de mesurer par une relation linéaire le rayon de la boucle par rapport à un mouvement connu des extrémités libres du matériau[5, 6].

Fabrication d'un outil de compression formé d'une base en U qui entoure l'artère, à laquelle est reliée une plaque associée à une tige filetée passant dans un pas de vis adapté : visser permet de rapprocher la plaque de la base et de comprimer l'artère et de réduire progressivement le débit coronaire[5, 6].

Autres outils plus complexes permettant de créer une constriction plus symétrique ou moins traumatique[5, 6].

Torsion progressive d'une boucle de fil de cuivre entourant l'artère. Ce dispositif crée une occlusion progressive, mais non mesurable. [5, 6]

### **(b) Méthodes d'occlusion par voie interne**

Dans ces méthodes, l'occlusion de l'artère coronaire est produite par introduction de matériel dans le vaisseau lui-même, ou bien par stimulation (électrique, thermique, pharmacologique) de la formation d'un thrombus occlusif. Dans ces techniques, la maîtrise des durées d'occlusion, ou bien de la reperfusion n'est pas toujours évidente voire impossible dans certaines manipulations, nous allons le voir.

### **Ballonnet d'angioplastie**

Sous contrôle radioscopique, de tels ballonnets montés sur un guide de cathétérisme et introduits depuis une grande artère (fémorale ou carotide en règle générale) jusqu'au vaisseau

coronaire considéré permettent une fois gonflés d'obstruer l'artère, et présentent l'avantage de pouvoir être ensuite retirés pour mimer un phénomène de reperfusion[27, 49].

### **Mise en place de spires dans la circulation coronaire**

Ces spires (ressemblant à de petits ressorts métalliques de 5-6 spires) peuvent être introduites de deux manières différentes : soit par embolisation après cathétérisme, soit par introduction en vissant à travers la paroi de l'artère d'une spirale dont l'extrémité a été aiguisée. Mais bien entendu cette dernière manipulation nécessite l'ouverture préalable du thorax. Initialement cette étude fut effectuée avec des spirales en alliage aluminium/magnésium, et de façon répétable il fut possible d'obtenir la formation d'un thrombus puis d'un infarctus en 8 à 10 jours. La survie des animaux impliqués s'élevait à 85%. Des études ultérieures suivant ce modèle comparèrent différents constituants pour les spirales et différentes longueurs de spirale, pour finalement établir des protocoles d'occlusion assez répétables et ajustables en terme de temps, en fonction du métal utilisé (le cuivre étant plus thrombogène que le magnésium) du nombre de spires (plus ce nombre est important et plus la thrombose survient rapidement) et de la localisation de l'implant. Trois spires ou plus de cuivre permettent de créer de façon assez prédictible un infarctus dans un délai d'une heure[49]. Au final nous constatons ici comme la standardisation d'un seul modèle peut être pénible et longue, alors même que la fidélité du modèle à l'affection initiale est douteuse : on peut se demander dans quelle mesure une thrombose artificiellement provoquée par de tels moyens peut ressembler à la thrombose coronaire humaine. Mais après tout il en va ainsi pour tout modèle, qui ne fait qu'approximer et demande une certaine foi de la part du chercheur...

### **Induction de thrombose par le courant électrique**

Cette méthode permet à l'aide d'une électrode introduite dans un cathéter coronaire, de provoquer la formation du thrombus en lésant l'intima du vaisseau et en déclenchant la cascade intrinsèque de la coagulation[46, 49, 55, 57]. L'électrode intrac coronaire est positive, et sa contrepartie négative est appliquée contre la paroi thoracique gauche. Un courant de 6V et 300 à 800  $\mu$ A suffit en 30 à 60 minutes à créer une thrombose dans les deux tiers des cas, et l'occlusion est réalisée à plus de 75% dans le tiers des animaux restant[49]. Ces résultats ne sont pas mauvais, mais rendent la prédictibilité de ce modèle assez relative et impliquent un suivi angiographique pour vérifier l'occlusion ou non du rameau artériel.

Une variante de ce système est, à thorax ouvert, d'implanter une électrode dans le vaisseau lui-même, et de faire passer un courant électrique ( $150\mu\text{A}$ ,  $9\text{V}$ ) pendant le temps nécessaire à la thrombose qui est contrôlée par mesure doppler du flux aval[58].

### **Induction de thrombose coronaire par une sonde thermique**

Cette méthode ressemble à la précédente, et consiste à passer par cathétérisme une sonde thermique dans l'artère coronaire, dont le bout est appliqué contre la paroi artérielle qui est alors chauffée et lésée pour provoquer la formation du thrombus[5, 6, 27].

L'avantage de ces méthodes de lésion locale de l'intima des vaisseaux est d'obtenir la formation d'un thrombus naturel assez crédible en tant que comparaison de la pathogénie de la maladie humaine.

### **Injection de substances thrombotiques dans un segment isolé d'un vaisseau coronaire**

Cette modalité de thrombose artificielle permet la formation d'un thrombus expérimental sans stimulus externe de lésion vasculaire, elle consiste à isoler par deux systèmes occlusifs un segment d'artère dans lequel on injecte de quoi stimuler la formation du caillot : thrombine, sang canin et chlorure de calcium. L'occlusion amont est libérée au bout de 2 minutes, l'occlusion aval au bout de 5 minutes, ce qui suffit à la formation d'un thrombus occlusif réaliste, sur lequel ont été effectuées des études d'action de thrombolytiques (activateur tissulaire du plasminogène recombinant humain par exemple)[5, 6, 59].

### **Utilisation de l'attraction par un aimant péricoronaire de limaille de fer**

Ce modèle ingénieux à défaut d'être très réaliste, réalisé par Elzinga et al (1969), consiste à placer dans un premier temps chirurgical un aimant ressemblant par la forme à un constricteur améroïde autour de l'artère coronaire, au site d'occlusion choisi. Puis dans un deuxième temps,  $0,2\text{ gm/Kg}$  de limaille de fer (taille moyenne des particules  $4\ \mu\text{m}$ ) sont injectés en suspension dans du sérum physiologique ( $1\text{g}/10\text{mL}$ ) et l'aimantation des particules conduit à l'occlusion du vaisseau. Bien que l'obstruction ne soit pas due à un processus plus ou moins naturel, ce modèle est relativement acceptable dans la mesure où les études de contrôle par simple injection de limaille ou par la seule mise en place de l'aimant n'ont pas montré de troubles myocardiques ischémiques[49]. Nous disposons néanmoins nous l'avons vu d'autres modèles nettement plus crédibles.

### **Autres modèles historiques d'occlusion coronaire**[5, 6, 49]

Ces quelques exemples viennent une fois de plus confirmer la très grande variété des modalités d'occlusion essayées pour modéliser la maladie coronaire humaine chez le chien.

Dans quelques études du début des années 1970, l'injection directe de mercure a été employée pour créer une occlusion coronaire plutôt diffuse, ce modèle s'est avéré être un modèle de choc cardiogénique plus qu'un modèle d'infarctus. En effet l'injection de 0,2 mL de Mercure provoque des signes électrocardiographiques d'ischémie myocardique (élévation du segment ST) bientôt suivis de défaillance cardiaque gauche et d'arythmies graves ; en présence d'un pacemaker limitant les arythmies néfastes, les chercheurs ont observé malgré tout la défaillance et l'incapacité du cœur à maintenir un débit adéquat. Ce modèle n'a pas fait l'objet d'un consensus même entre les équipes l'ayant utilisé, d'autre part il semble un peu excessif de manipuler un métal dangereux dans ce contexte, métal dont la toxicité propre ne peut être négligée dans la reconstitution d'une maladie.

D'autres études ont été effectuées en injectant des billes d'acier de taille assez importante (1,1mm de diamètre) dans des rameaux coronaires choisis, au nombre de 2-3 ou 4-5 billes/Kg. De larges infarctus furent observés à l'autopsie suivant l'application de ce protocole qui ne déclencha pas de défaillance cardiaque, cependant l'inconvénient du modèle est bien sûr ici l'impossibilité de maîtriser la localisation exacte des infarctus ni même la zone à risque. Il semble au final inutilisable pour les études actuelles, qui demandent précision et maîtrise des paramètres de l'infarctus. Nous ne détaillons pas ici l'embolisation par des microsphères ou d'autres matériaux très fins créant une ischémie assez globale du myocarde, ni des modèles d'embolisation séquentielle des artères coronaires, car ces modèles n'ont pas été développés en tant que modèles d'ischémie mais en tant que modèles de défaillance myocardique, d'insuffisance cardiaque.

Pour finir, des rétrécissements d'artères coronaires ont été obtenus par la mise en place de cylindres variés (polycarbonates, acier...) dans l'artère visée, qui dans d'autres études ont été obstruées par des bouchons en plastique, l'extrémité détachable de cathéters, voire dans le cas de rameaux de petite taille l'occlusion a été obtenue en laissant simplement en place l'extrémité du cathéter dans l'artère, jusqu'à infarctissement, pour le retirer ensuite et donner lieu à une reperfusion de la zone à risque.

Il existe d'autres facteurs de variation entre modèles d'étude, nous allons en citer encore quelques-uns.

## ***(2) Variation de la durée d'occlusion***

L'occlusion peut être permanente, dans les modèles par ligature ou thrombose définitive par exemple, ou bien peut n'être que temporaire : c'est ce type de schéma qui permet des études d'ischémie-reperfusion. La durée d'occlusion dans ce dernier cas peut également varier, selon que l'on s'intéresse à la reperfusion de l'infarctus vrai (il faudra attendre pour cela nous l'avons vu environ 30 minutes[27, 49]) ou à la réaction d'adaptation du myocarde à des épisodes successifs, brefs, d'ischémie (étude du « préconditionnement » myocardique), ce que la littérature anglo-saxonne appelle « stuttering ischemia ».

## ***(3) Modèles avec ou sans reperfusion***

Lorsque aucune reperfusion n'est effectuée, l'étude s'intéresse à l'infarctus en lui-même, à sa physiopathogénie et à son évolution en fonction de facteurs prédéterminés, qui peuvent être thérapeutiques, physiologiques...[32, 44, 47, 52-54, 56]

Lorsque la reperfusion est effectuée[51, 57, 59, 60], l'étude se porte sur la simulation d'un infarctus reperfusé, soit naturellement soit après traitement pharmacologique (thrombolytiques) ou mécanique (angioplastie, pontage). L'étude portant dans ce cas plutôt sur la physiopathologie de la reperfusion et de ses séquelles ou bien sur l'effet de telle ou telle substance pharmacologiques destinée à améliorer la réaction myocardique à la reperfusion.

## ***(4) Modèles à thorax ouvert ou fermé***

Il est certain que le fait de pratiquer une thoracotomie, et de modéliser l'infarctus à thorax ouvert comme c'est nécessaire pour de nombreux modèles d'occlusion externe, crée des différences physiologiques et hémodynamiques avec les conditions naturelles. Les modèles par occlusion interne induits après simple cathétérisme présentent l'avantage de respecter l'intégrité du thorax[46, 57]. Il est cependant possible de mettre en place certains moyens retardés d'occlusion externe[52, 53] et de laisser l'animal se remettre de la chirurgie avant de créer l'infarctus proprement dit. C'est le cas notamment des améroïdes, des ballonnets, des occluders hydrauliques qui peuvent être mis en place avec leur extrémité de gonflage ramenée à la surface de la paroi thoracique. Cependant il faut noter que dans le cadre de ce type d'expériences, le laps de temps de récupération fait que l'on agit sur un cœur dont

la circulation collatérale est totalement recrutée par l'inflammation post-chirurgicale. Par conséquent ces modèles ne peuvent être que des modèles s'apparentant au malade humain très chroniquement atteint.

Aujourd'hui encore la majorité des études sont conduites à thorax ouvert[51, 54, 56, 58].

### ***(5) Modèles conscients ou inconscients (anesthésiés)***

Etablir la différence entre ces deux types de modèle est utile afin de diminuer d'une part l'influence hémodynamique et psychologique de l'anesthésie sur le résultat de l'étude, d'autre part cela permet d'introduire dans la pathogénie de l'infarctus et dans la réaction de l'organisme à celui-ci une variété d'une bien plus grande finesse avec l'intervention de la douleur, du caractère individuel du sujet, de ses relations avec l'environnement. Cependant les modèles conscients nous posent un problème majeur. Bien que ces études passent par l'analgésie de l'animal pour respecter les règles éthiques de base, il n'en demeure pas moins que nous sommes en droit de nous demander s'il est juste de faire subir à un être conscient l'angoisse d'une défaillance organique aussi grave – et aussi douloureuse. Les modèles conscients sont généralement obtenus par instrumentation chirurgicale préalable de sujets, puis par réalisation de l'occlusion une fois que l'animal a récupéré.

### ***(6) Variation de la durée de survie***

Lorsque la durée de survie des animaux utilisés est inférieure à 24 heures, l'expérimentation ne peut s'intéresser qu'aux conséquences immédiates, « aiguës », de l'ischémie et/ou de la reperfusion : ce sont les phénomènes précoces qui précèdent la phase de cicatrisation et de remodelage.

Lorsque la durée de survie des animaux dépasse 24 heures, l'étude peut se rapporter aux phénomènes plus chroniques qui suivent l'infarctus : cicatrisation, évolution à long terme des capacités mécaniques du cœur, conséquences électrophysiologiques à long terme de l'ischémie, phénomènes mécaniques secondaires à la nécrose myocardique (expansion ventriculaire...), ou action thérapeutique réductrice de la taille et de la sévérité de l'infarctus.

## **e) Problématiques posées par les études d'ischémie myocardique effectuées chez le chien**

L'expérimentation que nous venons d'aborder dans ce paragraphe pose un certain nombre de problèmes, dont tant l'expérimentateur que le lecteur d'articles liés à ces modèles ou simplement l'humain soucieux de la façon dont avance et étudie la Science doivent selon nous être conscients.

### ***(1) Problème de similitude du modèle***

Je ne m'attarderai pas sur cet aspect, que notre lecteur aura bien compris à la lecture des paragraphes précédents. Disons pourtant encore une fois que les différences anatomophysiologiques entre le cœur du chien et celui de l'homme doivent tempérer les résultats obtenus dans l'espèce canine. D'autre part il est évident que les modalités d'occlusion existantes ne peuvent pas mimer de façon tout à fait réaliste l'infarctus humain, et surtout la chronicité – qui se mesure en années ! – de la maladie coronaire chez l'homme. En effet les occlusions les plus « chroniques » s'effectuent en l'espace d'une heure à l'aide de systèmes de constriction progressive (occluser hydraulique), et ne sont pas comparables à la longue ischémie relative et/ou fluctuante dont peut souffrir le patient humain atteint d'athérosclérose. Tout au plus, ces modèles peuvent reproduire un effet de préconditionnement ischémique à court terme du myocarde qui s'adapte ainsi aux niveaux cellulaire et biochimique et semble mieux résister à l'ischémie finalement obtenue (réduction de la taille de l'infarctus final). Pourtant le modèle canin reste bien adapté à cette recherche par sa taille d'une part, qui autorise des manipulations en imagerie notamment impossibles à réaliser chez de plus petits modèles, et par sa circulation collatérale native d'autre part, qui simule assez bien le développement collatéral observé chez le malade coronarien. Reste au chercheur à extrapoler ses résultats à l'espèce humaine et à la maladie humaine, exercice de style nécessaire mais, nous le comprenons, parfois périlleux.

## ***(2) Problème de répétabilité et de comparaison des modèles***

Nous l'avons vu, les modalités expérimentales d'ischémie myocardique sont extrêmement nombreuses, et leur association, leurs combinaisons possibles sont innombrables. La littérature reflète d'ailleurs cette profusion, les variantes utilisées dans les diverses expérimentations publiées sont légion. Par bonheur, les systèmes les plus simples et les plus réalistes prennent le pas sur les autres, et certains protocoles assez proches les uns des autres dominant les publications. Ceci est aussi la conséquence d'une certaine prise de conscience du problème de répétabilité des études et du problème posé par la comparaison de résultats obtenus par différents laboratoires sur des modèles éloignés. Devant ce problème, la communauté scientifique a décidé dans certains cas de standardiser des modèles pour faciliter une avancée plus globale des connaissances. C'est notamment le cas avec l'étude NHLBI [32], établissant en 1985 deux modèles standardisés, l'un d'ischémie-reperfusion chez le chien anesthésié après thoracotomie, l'autre d'ischémie permanente chez le chien conscient. Ces modèles ont été développés pour standardiser les études de protection thérapeutique du myocarde et de réduction de la taille de l'infarctus, mais sont applicables à d'autres études.

L'étude des arythmies ischémiques et de reperfusion – qui sont extrêmement dangereuses, souvent fatales, et la première cause de mort des animaux en cours d'expérience autant que des humains atteints d'infarctus myocardique – a aussi fait l'objet d'un consensus nécessaire. En effet le progrès des connaissances dans ce modèle est capital pour limiter les décès liés à ces arythmies, et la rapidité de ce progrès ne peut qu'être accrue par une comparabilité maximale des résultats entre laboratoires. Aussi ont été établies les conventions de Lambeth en 1988 [61] pour codifier les modalités d'étude des arythmies dans l'ischémie, l'infarctus et l'ischémie-reperfusion du myocarde.

## ***(3) Problème éthique***

L'utilisation de tout modèle animal pose des problèmes éthiques, et lorsqu'ils s'appliquent à un animal aussi proche de l'homme que l'est le chien, les problèmes se posent de façon encore plus vivace. Certes nous ne sommes plus au temps des vivisections de la Renaissance, et aucun scientifique – ne serait-ce que pour des raisons médiatiques – ne peut se prévaloir de la notion cartésienne de l'animal-machine. Cependant le modèle canin

d'ischémie myocardique est l'un de ceux qui nous amènent le plus à réfléchir, à cause premièrement du nombre impressionnant d'animaux utilisés dans cette expérimentation depuis les années 1950. Nous avons tendance, dans une sorte de réaction de protection émotionnelle inconsciente, à considérer l'animal comme un chiffre, à oublier le ou les sujets qui se cachent derrière chaque article. C'est un tort que nous ne pouvons redresser que par la réflexion et la connaissance de la longue histoire de l'expérimentation animale. Considérons également que suivre la réglementation en termes d'éthique expérimentale est une bonne chose [62], qui garantit de nos jours un certain respect de l'animal utilisé et de sa souffrance – qui ne peut être que réelle, nous avons déjà abordé le fait que porter une atteinte douloureuse à un fonctionnement organique vital ne peut qu'être une source de stress et d'angoisse du sujet conscient – mais que suivre ces garde-fous n'est pas suffisant. S'il est une notion dynamique au cours de l'histoire, et qui suit l'évolution de la conscience humaine, c'est bien le sens éthique, qu'il est à mon sens de notre devoir d'humain de faire évoluer. Parce que nos connaissances évoluent ainsi que par conséquent notre regard sur le monde.

En tout cas l'exemple de l'étude de l'infarctus souligne, au-delà de la profusion de modèles possibles pour une même étude, au-delà de l'intérêt de l'expérimentation animale tant il est vrai que la connaissance de l'ischémie myocardique a bénéficié de celle-ci, la nécessité lorsqu'un sujet de recherche est aussi crucial et monopolise de très nombreux laboratoires dans le monde d'une **standardisation** des modèles [32, 61].

Certes, l'idéal en termes d'éthique et de standardisation serait un modèle virtuel, informatique, mais au regard de la complexité de la physiologie et de l'anatomie du vivant, au regard de nos connaissances et de nos capacités techniques, ce modèle n'est encore qu'utopie, ou alors encore très simpliste.

## **f) Quelques exemples de protocoles expérimentaux utilisés dans l'étude de l'infarctus du myocarde dans le modèle canin**

Nous présenterons dans ce paragraphe quelques protocoles choisis, afin d'illustrer par un paragraphe un peu plus pratique les utilisations du modèle canin dans l'étude de l'ischémie myocardique et de ses conséquences.

### ***(1) Les modèles validés par le NHLBI : modèles standards d'ischémie-reperfusion et d'infarctus aigu sans reperfusion [32]***

Ces modèles ont été créés afin de développer des modèles animaux reproductibles pouvant être utilisés pour évaluer les interventions thérapeutiques visant à limiter la taille de l'infarctus et ses conséquences. En réalité au vu de l'intensité et de la répartition mondiale de l'étude des infarctus, il était important de présenter des modèles standardisés permettant les comparaisons entre laboratoires.

Les animaux choisis sont des bâtards des deux sexes, de 10 à 25 kg. Aucun beagle, femelle gravide, chien obèse ou malade ou parasité par des *Dirofilaria* n'est admis dans l'étude.

#### **(a) Modèle d'ischémie-reperfusion à thorax ouvert**

Les chiens sont anesthésiés au pentobarbital sodique, par bolus. Ils sont intubés et ventilés, la pression artérielle et les gaz artériels sont surveillés pendant l'expérience. Une thoracotomie de 6 à 8cm est pratiquée dans le 4<sup>ème</sup> espace intercostal à gauche et le cœur est suspendu dans un hamac péricardique. Le rameau circonflexe de l'artère coronaire est isolé à 1,5-2cm de son origine et entouré d'une boucle de fil de soie 00 de sorte que le vaisseau puisse être temporairement occlus à l'aide d'un clamp. Des cathéters de mesure de la pression et d'injection de microsphères (mesure du flux sanguin myocardique) sont introduits dans l'atrium gauche.

L'occlusion est effectuée de façon soudaine à l'aide d'un clamp atraumatique de Schwartz, maintenue trois heures, puis la désocclusion est réalisée en un seul temps. La

présence de reperfusion est confirmée par une recoloration du myocarde, et la thoracotomie est refermée plan par plan et l'air retiré de l'espace pleural.

#### **(b) Modèle d'ischémie soudaine sur animal conscient**

Les animaux sont anesthésiés au thiamylal, puis subissent une thoracotomie gauche au 4<sup>ème</sup> espace intercostal. Des cathéters de mesure sont placés dans la racine aortique, l'atrium gauche et une veine systémique. Un occluder mécanique ajustable de type nœud coulant est placé autour du rameau circonflexe de la coronaire gauche de façon à ce qu'une occlusion tentative entraîne une cyanose d'au moins 75% de la paroi inférieure du ventricule gauche. Les cathéters et l'extrémité du système occlusif sont placés dans une poche sous-cutanée à l'arrière du cou. 7 jours au moins de récupération sont accordés aux sujets. L'étude sur le chien conscient est effectuée dans une pièce silencieuse avec peu de lumière, l'animal étant soit couché sur une table soit suspendu dans un harnais. Après extériorisation des cathéters, 30 à 45 minutes sont laissées au chien pour qu'il s'habitue au laboratoire, et l'occlusion est effectuée soudainement sous analgésie morphinique.

#### ***(2) Un modèle de thrombose provoquée par injection locale coronaire de substances prothrombotiques [59]***

Dans ce modèle, destiné à reproduire un thrombus coronaire de façon à en étudier la lyse par de l'activateur du plasminogène tissulaire recombinant d'origine humaine, ont été utilisés des bêtards adultes anesthésiés au pentobarbital sodique, et maintenus pendant l'expérimentation sous thérapie anti-arythmique prophylactique (lidocaïne I.V.).

Les chiens anesthésiés sont placés sous respiration assistée, et une thoracotomie gauche par le 5<sup>ème</sup> espace intercostal est pratiquée, le cœur suspendu dans un hamac péricardique. Un segment de 1 cm de long de l'artère interventriculaire gauche est isolé distalement au rameau septal et à toute grosse branche diagonale. Un angiogramme de la coronaire gauche est réalisé. De l'héparine est administrée par voie intraveineuse. Le segment isolé d'artère est traumatisé par compression externe mousse au clamp afin d'en altérer l'endothélium. Deux occlusions temporaires sont réalisées de façon à isoler le segment coronaire traumatisé. 0,1mL de thrombine (100UI/mL) est injecté dans le segment isolé, de même que 0,3-0,4mL de sang frais canin citraté contenant 0,05M de chlorure de calcium.

Le thrombus formé a environ un volume de 0,3mL. L'occlusion proximale est retirée au bout de 5 minutes d'occlusion, la distale au bout de 7 minutes. Une angiographie de contrôle permet de vérifier la présence du thrombus.

Au bout de 2h d'occlusion par le thrombus, la substance dont on veut tester l'activité thrombolytique est administrée par voie I.V.

## ***C. Modèles d'insuffisance cardiaque développés chez le chien***

### **1. Introduction – importance des modèles canins**

Par définition, l'insuffisance cardiaque est l'incapacité du cœur à apporter un flux sanguin suffisant aux tissus de l'organisme (insuffisance cardiaque gauche) ou à la circulation alvéolaire pulmonaire (insuffisance cardiaque droite). Chez l'homme la défaillance cardiaque chronique implique également des modifications réflexes complexes de divers systèmes physiologiques. Des modifications de l'action du système nerveux autonome surviennent aussi bien que des variations de fonctionnement du système rénine-angiotensine et de la surrénale, dont le corollaire est la rétention de sels et d'eau et la vasoconstriction. L'insuffisance cardiaque est également associée avec des anomalies au niveau cellulaire, incluant déplétion des réserves de calcium intracellulaires, modifications de la myosine et de l'activité de nombreuses enzymes cellulaires. On note même une réduction du nombre et du fonctionnement des récepteurs myocardiques  $\beta$ -adrénergiques.

La complexité de la pathogénie de l'insuffisance cardiaque chez l'homme n'est plus à démontrer, et bien que de nombreuses données aient pu être recueillies par des mesures non invasives modernes et par l'étude post-mortem l'évolution de la maladie et de ses séquelles nous échappe par ces biais. Aussi les modèles animaux de défaillance cardiaque jouent-ils un rôle capital dans la recherche en cardiologie, ce qui explique également le nombre de modèles développés qui est nous le verrons important.

Les insuffisances cardiaques sont des maladies dont l'origine peut être congénitale (malformations valvulaires, sténoses, cardiomyopathie dilatée...) ou bien acquise (séquelles infectieuses, ischémie coronaire...), elles sont bien connues et étudiées depuis longtemps, mais leur étude a pris une tournure décisive dans la dernière décennie du siècle que nous venons de quitter. En effet dans les pays développés du fait de l'augmentation de l'espérance de vie, de la décroissance du nombre de décès liés aux infarctus aigus du myocarde et à certaines autres causes potentielles d'insuffisance cardiaque, la prévalence l'incidence, la mortalité et le coût économique et social de cette dernière maladie croissent de façon stable. La prévalence générale de l'insuffisance cardiaque congestive qui est de 1 à 2% chez les adultes d'âge moyen à mûr, atteint 2 à 3% chez les patients de plus de 65 ans et 5 à 10% chez les plus de 75 ans. L'espérance de vie des malades varie en fonction de la sévérité de la maladie, de sa durée, du sexe et des thérapeutiques mises en place. Dans une étude la survie à

5 ans varie de 25% pour les hommes à 38% pour les femmes[63]. Dans d'autres études la mortalité à 1 an atteint 35% des gravement atteints. La mort survient par mort subite (l'origine en est une arythmie fatale) dans 40% des cas, par aggravation de l'insuffisance en elle-même dans 40% des cas, par d'autres facteurs dans environ 20% des cas [64].

En France, la prévalence de l'insuffisance cardiaque est d'environ 500 000 cas, avec 120 000 nouveaux cas par an. Environ 3,5 millions de consultations et 150 000 hospitalisations sont imputables à l'insuffisance cardiaque.

L'insuffisance cardiaque est responsable de plus de vingt milliards de dollars par an de coûts directs et indirects aux Etats-Unis [65].

Ces quelques chiffres et ces quelques notions nous font comprendre sans peine l'engouement de la recherche en cardiologie dans ce domaine, et le nombre impressionnant d'expériences et de publications qui sont effectuées et publiées chaque année.

Nous aborderons ce chapitre en donnant d'abord quelques notions de base sur l'insuffisance cardiaque chez l'homme, puis nous parlerons des différentes modalités d'obtention de l'insuffisance cardiaque et de l'hypertrophie myocardique chez le chien, enfin nous présenterons quelques modèles choisis parmi l'abondante littérature scientifique à notre disposition.

## **2. Notions de base sur l'insuffisance cardiaque chez l'homme**

La fréquence d'occurrence des nombreuses causes de défaillance cardiaque humaine a considérablement évolué dans les dernières décennies. D'après l'étude Framingham, dans les années 1980 67% des insuffisances cardiaques congestives (ICC) étaient dues à une maladie coronaire, 10% à une maladie de type valvulaire et 20% à des maladies myocardiques primaires, dont pour la grande majorité des cardiomyopathies dilatées [63, 64].

Quelle que soit cependant l'anomalie cardiaque à l'origine de l'insuffisance, ce syndrome complexe implique de nombreux éléments pathologiques :

- Fonction myocardique anormale
- Remodelage ventriculaire
- Altérations hémodynamiques
- Activation de systèmes neurohumoraux

- Surexpression de cytokines
- Dysfonctionnements endothélial et vasculaire.

### **a) Activation neurohumorale et activation de cytokines [64, 66]**

Ces deux facteurs semblent jouer un rôle prépondérant dans le pronostic de l'ICC. Une activité adrénargique locale précède une activation généralisée du système orthosympathique chez les malades affectés d'ICC débutante. Ceci serait dû à une diminution du contrôle par les barorécepteurs cardiaques et artériels du tonus orthosympathique. De même la production de peptide atrial natriurétique est un marqueur précoce de l'insuffisance cardiaque ventriculaire gauche encore asymptomatique. L'activation du système rénine-angiotensine n'est elle mesurable que chez le malade symptomatique.

Des études récentes ont montré l'importance des cytokines comme médiateurs de la progression de la maladie par des mécanismes divers, de l'apoptose des myocytes à la fibrose myocardique en passant par la dépression myocardique fonctionnelle. Les niveaux sériques en précurseur du facteur vasoconstricteur endothéline-1 sont corrélés avec le pronostic des malades. De même l'implication du TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) dans le phénomène a été démontrée.

### **b) Anomalies hémodynamiques [64]**

Chez les malades avancés, ces anomalies incluent élévation des pressions de remplissage ventriculaire, diminution du débit cardiaque et résistances vasculaires pulmonaires et périphériques augmentées. Il semble que des dysfonctionnements endothéliaux soient impliqués dans le remodelage d'artérioles et de capillaires, de la synthèse augmentée d'endothéline, et de la diminution de production du facteur vasodilatateur qu'est le monoxyde d'azote.

### **c) Altérations myocardiques**

Des altérations caractéristiques aux niveaux fonctionnel, biochimique et moléculaire ont été décrits dans l'ICC avancée. Plusieurs études ont suggéré que des anomalies du

couplage excitation-contraction étaient à l'origine de l'altération du fonctionnement myocardique. Ceci pourrait être lié à des troubles du fonctionnement du réticulum endoplasmique, notamment à des anomalies du métabolisme myocardique du Calcium essentiel à une contraction efficace. De plus la teneur myocardique en myosine peut diminuer d'autant que 20% par remplacement par du tissu fibreux, en association avec des anomalies du cycle moléculaire de contraction. Des études chez les petits mammifères d'expérimentation ont suggéré l'existence d'une bascule dans la défaillance cardiaque entre la production des isoformes de la chaîne lourde de la myosine. Cette modification n'a pas été confirmée chez l'homme, ce qui confirme ici les limites du modèle animal. En revanche des altérations dans les synthèses de Troponine T et des chaînes légères de myosine sont avancées. Enfin un défaut de transduction de l'information de type  $\beta$ -adrénergique par déficit en récepteurs  $\beta$ -adrénergiques myocardiques a été mis en évidence, de même que l'augmentation de la teneur en tissu conjonctif du myocarde et des modifications dans la composition du collagène mis en place [64].

La complexité des mécanismes mis en jeu dans l'insuffisance cardiaque humaine, et l'existence confirmée de différences physiopathologiques entre l'homme et certains de ses modèles souligne bien la difficulté d'établir un ou des modèles fiables et similaires de cette affection. Cette difficulté nous est d'autant plus évidente aujourd'hui que la réalisation régulière de transplantations cardiaques nous donne accès à des cœurs malades humains encore vivants et permet donc de bien mieux comprendre l'ICC en tant que processus pathologique [64]. Nous allons le voir, de très nombreuses modalités – seules ou en association – existent pour créer cette maladie chez le chien, plus ou moins fiables et surtout plus ou moins comparables à la maladie humaine. En effet de très nombreux modèles se basent sur des sténoses, des anomalies valvulaires, qui n'existent que rarement et de façon congénitale chez l'homme.

### 3. Modalités d'obtention de l'insuffisance cardiaque expérimentale par augmentation du travail ventriculaire

Le titre de ce paragraphe pourrait induire à penser que les techniques que nous allons étudier conduisent toutes à l'insuffisance cardiaque vraie, il n'en est rien. L'intitulé doit simplement nous rappeler que toutes ces méthodes sont employées pour étudier soit l'insuffisance en elle-même soit les mécanismes et les évolutions pathologiques qui y conduisent.

L'augmentation du travail ventriculaire par diverses techniques est la technique historiquement la plus ancienne utilisée pour obtenir des modèles d'insuffisance cardiaque chez le chien. En effet, les modalités que nous allons voir dans ce paragraphe reviennent dans leur majorité à imiter par des moyens chirurgicaux des affections humaines le plus souvent congénitales. Ces malformations, qu'elles soient sténoses aortique ou pulmonaire, incompetence valvulaire, shunts artério-veineux, provoquent naturellement une insuffisance cardiaque à terme chez ceux qui en sont atteints, il était donc naturel de se tourner vers leur imitation pour créer la maladie artificiellement. Pourtant nous pouvons d'ores et déjà le dire, ces modèles ne peuvent imiter qu'une faible partie des insuffisances cardiaques vues chez l'homme où les malformations congénitales ne forment qu'une minorité des causes de ces maladies. Par contre ils présentent l'avantage de pouvoir être rapprochés des anomalies équivalentes rencontrées en médecine vétérinaire.

Trois grandes catégories de modes d'induction de l'insuffisance cardiaque par augmentation du travail ventriculaire existent dans la littérature [5, 6] :

- La **surcharge volumique** (« volume overload ») du cœur, par augmentation de la précharge
- La **surcharge de pression** (« pressure overload ») du cœur par augmentation de la postcharge
- La création d'**insuffisances valvulaires**

Chacune de ces modalités présente bien entendu ses propres limites et indications, mais elles ont été étudiées assez extensivement depuis les années 1950. Le cœur exposé à une augmentation du travail ventriculaire compense les contraintes nouvelles appliquées à sa paroi par dilatation et/ou hypertrophie, mais cela n'implique pas toujours une insuffisance cardiaque vraie, ce n'est que lorsque la compensation par dilatation/hypertrophie ne suffit plus

que la maladie en tant que telle survient. Toutes les méthodes que nous allons décrire sont à l'origine d'une dilatation/hypertrophie à des degrés variables mais dans la plupart des cas, l'évolution, la rapidité d'obtention de l'insuffisance et le degré d'insuffisance obtenus sont difficilement contrôlables par l'expérimentateur. Nous avons déjà eu l'occasion de dire que les modèles pathologiques que ces modèles imitent sont généralement congénitaux et rares chez l'homme.

Un dernier défaut des techniques que nous allons présenter est qu'elles ne suffisent pas toujours – intrinsèquement ou de façon individuelle – à entraîner une insuffisance cardiaque vraie. La compensation par l'organisme du trouble engendré est parfois trop efficace. Aussi un grand nombre de modèles canins de l'ICC en soi sont créés en associant plusieurs de ces modalités. Soit plusieurs modalités d'augmentation du travail ventriculaire, soit une modalité d'augmentation de ce travail et un pacing rapide atrial ou ventriculaire.

### **a) Modalités d'augmentation de la précharge (surcharge volumique, « volume overload »)**

#### *(1) Shunts artérioveineux*

Cette modalité est la principale technique – et la plus simple – pour créer une surcharge volumique chronique chez le chien [5, 6, 64, 66]. Elle existe de façon naturelle dans certaines malformations naturelles, telles que la persistance du canal artériel chez le jeune chien. Le shunt entraîne le passage anticipé d'une partie du flux artériel vers le cœur droit, ce qui entraîne à la fois une surcharge volumique droite et une hypoxie contrée par l'organisme par une tachycardie compensatoire. Les sites de shunt usités sont :

- Le shunt aorto-cave infrarénal, une communication artérioveineuse de 0,5 cm suffit à augmenter de façon significative le travail ventriculaire sans courir le risque de créer des lésions d'hypoperfusion rénale, et peut constituer un bon modèle d'insuffisance cardiaque gauche ou d'insuffisance valvulaire mitrale [5, 6, 64, 66, 67].
- Le shunt artérioveineux fémoral bilatéral est une autre option de réalisation possible et moins dangereuse (chirurgicalement moins difficile) que le shunt aorto-cave, qui conduit à des résultats équivalents [5, 6, 64]. On peut également envisager

un shunt unilatéral, mais seul il ne suffit pas à entraîner un effort cardiaque intéressant, il devra dans ce cas être associé à une autre procédure.

- Le shunt de Blalock-Taussig modifié joint par un conduit en Gore-Tex l'artère subclavière gauche et le tronc pulmonaire. En six semaines, des valeurs hémodynamiques et échocardiographiques typiques d'insuffisance cardiaque chronique sont obtenues, et ce modèle a permis d'étudier de façon intéressante l'hypertrophie myocardique post-résolutive observée lors de traitement par une procédure de Fontan (shunt cavopulmonaire) d'atrésie tricuspидienne [6, 68].

### ***(2) Création d'une surcharge volumique par perfusion de solutés***

Cette méthode a été employée en administrant des solutés hypertoniques (Dextran 10% dans du NaCl 0,9%) sur un temps très court (50 ml/Kg sur 5 à 10 minutes). Ceci ne suffit à créer des symptômes d'insuffisance cardiaque qu'en ajoutant à ce protocole un pacing augmentant de 40 bpm la fréquence cardiaque de base des animaux utilisés [5, 6]. Ce modèle ne peut par essence permettre d'étudier que des manifestations hémodynamiques et physiques de l'insuffisance cardiaque, en effet il ne reflète que de façon très brève ces symptômes et ne peut mimer la lente installation de la maladie et les modifications anatomiques et physiologiques qui l'accompagnent.

### ***(3) Création d'un shunt ventriculo-auriculaire [6]***

Ce modèle est en réalité une simulation de régurgitation mitrale, le flux sanguin revenant à l'oreillette gauche depuis le ventricule gauche mimant le flux régurgitant. On crée ainsi une hypertrophie et une insuffisance cardiaque gauche. Cependant, on ne peut de cette manière vraiment simuler toute la complexité des phénomènes hémodynamiques observés lors d'une régurgitation vraie, la chirurgie est exigeante, et la pression atriale gauche est très difficilement prédictible. D'ailleurs un des problèmes rencontrés par les auteurs de ce modèle fut l'apparition de congestion pulmonaire passive et d'œdème pulmonaire associé avant même l'installation de l'insuffisance cardiaque.

## **b) Modèles d'insuffisance valvulaire**

Les insuffisances valvulaires sont des affections naturelles, héréditaires ou parfois acquises (cf. maladie valvulaire myxomateuse mitrale du chien et régurgitation mitrale liée à la défaillance ventriculaire gauche) qui peuvent être à l'origine d'insuffisance cardiaque, en général par diminution de l'efficacité du travail cardiaque. Certains modèles d'insuffisance et/ou d'hypertrophie cardiaque ont été développés en créant artificiellement des insuffisances valvulaires. Le chien n'est bien entendu pas le seul animal à avoir été employé dans ce but, mais sa taille importante en fait un bon candidat à certaines interventions chirurgicales rendues difficiles par la petite taille d'autres animaux (lapin, cobaye...).

### ***(1) Modèles d'insuffisance mitrale***

Nous avons pu voir dans le paragraphe précédent une méthode de shunt reproduisant peu ou prou une régurgitation mitrale.

Cependant la méthode la plus simple – et la plus usitée – de création de cette insuffisance est la rupture de quelques-uns des cordages tendineux reliant la cuspside pariétale de la valve aux muscles papillaires [6, 69-71]. Historiquement cette opération a été réalisée de deux façons différentes. Par Morais et al (1957) en insérant après thoracotomie un instrument à travers l'apex du ventricule gauche, puis en palpant les cordages tendineux à travers la paroi, par Kleaveland et al (1988) [70] et Hamlin et al (1990) [69] en introduisant par voie jugulaire puis transseptale ou par voie carotide un outil de cathétérisme adapté pour arracher de petits morceaux des feuillets valvulaires et des cordages tendineux.

Ces manipulations sont effectuées en surveillant dans le même temps la pression artérielle pulmonaire diastolique. En effet si celle-ci dépasse 25mmHg le sujet meurt dans les heures qui suivent, si elle est inférieure à 16 mmHg l'insuffisance cardiaque ne se développe pas [69].

Ces manipulations permettent d'obtenir des signes cliniques d'ICC en 2 à 9 semaines. Ce modèle, dans la version plus récente de Hamlin [69], est assez facile à réaliser, donne des résultats rapides et reste stable durant environ deux mois, une durée suffisante pour de nombreuses études. De plus du point de vue éthique il est peu douloureux, et ne nécessite pas de chirurgie lourde. C'est de plus un modèle tout à fait adaptable, outre à la maladie humaine, à la maladie équivalente canine.

## **(2) Modèle d'insuffisance tricuspide [6, 72]**

Une méthode d'obtention d'insuffisance tricuspide a été développée par Kinney et al (1991), bien que d'autres moyens soient envisageables. Il s'agit d'un modèle « aigu » après thoracotomie : cela consiste à introduire à travers une suture en bourse une spirale en acier chirurgical dans l'oreillette droite, à la façon d'un tire-bouchon. Cette spirale est mise en place au travers de la valve tricuspide, sans léser les feuillets valvulaires qui obturent *a priori* de façon étroite l'espace laissé libre par le ressort. Ce modèle bien qu'il nécessite une chirurgie assez lourde, est intéressant car il est réversible et modulable : on peut jouer sur le diamètre de la spirale pour moduler la régurgitation valvulaire. Par ailleurs l'écart entre chacune des spires est important : trop grand il permet aux cuspides de s'y glisser, trop faible il crée un effet « tube » de direction du flux sanguin. Néanmoins cette méthode présente le très grand désavantage de ne pouvoir être aisément utilisable pour créer des insuffisances chroniques, on ne peut donc s'attacher qu'aux phénomènes hémodynamiques et biochimiques immédiats, sans avoir accès aux conséquences pathologiques qu'a une telle insuffisance à long terme.

### **c) Modèles de sténoses**

Différents types de sténoses sont susceptibles d'être à l'origine d'une insuffisance cardiaque. Les principales modalités consistent à reproduire par divers moyens des malformations valvulaires existant déjà de façon congénitale. Ainsi on peut reproduire des sténoses pulmonaires, aortiques, ou caves pour produire des insuffisances à post-charge augmentée ou à faible débit d'éjection.

La sténose peut être obtenue de façon immédiate par une constriction brutale, ou par une constriction graduelle et croissante étalée dans le temps. C'est dans ce sens que nous comprendrons les termes « aigu » et « chronique » dans ce paragraphe, en effet ces sténoses sont presque toujours laissées en place afin que puisse se mettre en place la pathogénie de l'hypertrophie/insuffisance cardiaque.

### ***(1) Sténoses aortiques et pulmonaires d'installation « aiguë »***

Ces sténoses sont obtenues après abord chirurgical par de nombreux moyens, dont nous avons déjà pu parler dans notre paragraphe consacré aux techniques d'occlusion coronaire. Cependant il existe certaines contraintes inhérentes à la sténose artificielle de gros vaisseaux tels que l'aorte et l'artère pulmonaire du chien.

Tout d'abord l'obtention d'une constriction suffisante de ces vaisseaux implique que le système périvasculaire exerce une pression importante sur l'artère considérée. Ainsi, bien que les systèmes d'occlusion pneumatiques et hydrauliques aient été utilisés (« occluders ») [6, 73, 74], il n'est pas envisageable de les utiliser à moyen ou long terme, en effet il est très difficile de maintenir une pression constante dans le système considéré au vu de la contrainte mécanique exercée par le flux sanguin artériel.

D'autre part l'utilisation de nœuds coulants [75], ou de bandes (Nylon, Dacron...) pour produire une sténose dont la contrainte mécanique sur la paroi vasculaire soit répartie est possible, et très populaire. Mais il est difficile de maîtriser réellement le degré exact d'occlusion créé par la tension de la bande. De plus la principale conséquence indésirable de ces techniques de « banding » ou de ligature temporaire [75] est la possible rupture du vaisseau. En effet, si la contrainte est mieux répartie par une surface plane, les limites latérales de la bande forment malgré tout – et malgré les mesures de protection par des structures tissées ou des tubes en silicone – des sites linéaires de pression susceptibles d'engendrer la rupture [5, 6].

On a associé bien sûr les techniques de « banding » avec des systèmes hydrauliques pour obtenir une constriction maîtrisée, voire graduelle [76].

Une autre difficulté rencontrée est le respect de certaines caractéristiques du modèle initial, c'est notamment le cas dans la sténose aortique. En effet chez l'homme, le site de sténose est presque toujours valvulaire, ainsi le système coronaire est alimenté à des pressions « normales ». Or, les sténoses produites chez le chien furent d'abord supracoronaires [77], ce qui engendrait des pressions de perfusion coronaire anormalement hautes, puis situées entre les sinus coronaires droit et gauche (« subcoronary banding » ou « supravulvar banding ») [78]. De la sorte, la perfusion du système gauche prédominant chez le chien reste normale, et seule la circulation coronaire droite, assez limitée, reçoit une perfusion à haute pression. La difficulté est en partie contournée par ce biais, mais il n'en reste pas moins que cette haute perfusion droite est une limite à la crédibilité du modèle. Les modèles par clampage soudain

d'une portion de l'artère (clamp de Satinsky) pour obtenir une sténose aiguë et limitée dans le temps, ou bien la réduction du diamètre aortique par excision et suture d'une portion longitudinale de paroi [79, 80] posent également des problèmes de ce type. L'excision-suture est une solution alléchante, mais la réduction de diamètre se fait de façon asymétrique et demande à négliger les effets hémodynamiques et pariétaux de cette asymétrie par exemple, parmi d'autres limitations telles que le risque élevé associé à la chirurgie.

On trouve néanmoins un modèle très réussi de sténose aortique développé par Su-Fan et al (1984) [81]. Celui-ci consiste à fixer dans les sinus de Valsalva, sous les abouchures des coronaires droite et gauche, des petits rouleaux de Teflon tissé, gorgés de sang et formant après thrombose des masses rigides, que l'on recouvre de patches de péricarde afin d'empêcher une thrombose totale de l'artère. Ainsi les cuspidés de la valve aortique sont maintenues en travers de la circulation, rigidifiées et épaissies par le corps étranger introduit. Ce modèle produit ainsi une sténose valvulaire vraie, assez fidèle à la réalité pathologique. Cependant la chirurgie nécessaire est extrêmement exigeante en termes financiers comme techniques, ce qui rend cette technique très coûteuse.

De même, certaines techniques donnent des résultats trop mitigés pour être utilisées encore de nos jours :

- La plicature par abord externe du sinus non coronaire de Valsalva de la racine aortique, dans l'espoir de créer une sténose, produit très souvent des gradients de pression faibles, inutilisables, et une insuffisance valvulaire aortique qui provoque l'effet contraire à celui recherché. Ce modèle a de plus un taux de survie des sujets de 54% dans une étude, ce qui économiquement et éthiquement est inacceptable [82].
- La suture à l'aide de points, d'agrafes ou de clips des valvules aortiques entre elles a été tentée. Outre l'abord chirurgical difficile, l'application de sutures crée des points focaux de stress mécanique importants qui eux-mêmes sont des sites courants de déchirure des valvules mises en jeu. Ainsi, dans de nombreux cas, le résultat obtenu à moyen terme était une insuffisance valvulaire et non la sténose escomptée [5, 6]. Qui plus est il est évident qu'il est quasi-impossible de développer un degré de sténose contrôlé par cette technique.
- La cautérisation au nitrate d'argent des valvules aortiques et/ou pulmonaires [5, 6] provoque une réaction inflammatoire responsable de fibrose et de sténose consécutive. Cependant, cette technique est très difficile à mettre en œuvre chirurgicalement parlant, et les variations individuelles dans la réaction à la cautérisation rendent le résultat absolument imprévisible, à un degré inacceptable pour l'expérimentation moderne.

## ***(2) Sténoses aortiques et pulmonaires d'installation « chronique »***

Nous avons déjà cité l'emploi d'occludeurs hydrauliques ou pneumatiques, associés ou non à du « banding » [73, 74, 76]. Cependant nous ne considérons pas ces modalités comme une application chronique de constriction croissante, en effet ces systèmes, s'ils permettent de mesurer le degré d'occlusion et la force mécanique apposée au vaisseau, ne peuvent pour autant pas être maîtrisés et progressivement gonflés sur des périodes compatibles avec une quelconque chronicité du modèle. Quelques autres méthodes méritent pourtant d'être citées.

L'utilisation de constricteurs améroïdes a montré ses limites, et notamment l'imprévisibilité de la rapidité d'expansion de la caséine, mais a été historiquement utilisée pour produire des sténoses aortiques à divers niveaux du vaisseau [5, 6, 50], et des sténoses pulmonaires [5, 6]. Nous ne nous étendrons pas sur ce sujet que nous avons envisagé dans les systèmes d'occlusion coronaire. De même, bien que nous n'ayons pas trouvé de références à ce sujet, il doit être possible de provoquer par application locale de substances pro-fibrosantes des sténoses progressives (par exemple du dicétyl phosphate).

Le seul modèle convaincant de sténose progressive vraie à notre connaissance qui a pu être au final développé utilise la croissance de jeunes animaux : en pratiquant un « banding » pulmonaire et/ou aortique chez de jeunes chiots, leur croissance provoque une sténose relative progressive jusqu'à apparition des symptômes d'insuffisance cardiaque [78, 80]. Cependant l'âge des chiots utilisés a une grande importance : Carabello et al (1981) [78] ont en effet montré que des manifestations hémodynamiques de sténose (apparition d'un gradient de pressions) apparaissent si les chiots sont opérés dans la 5<sup>ème</sup> semaine, mais pas si la chirurgie a lieu entre la 8<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> semaine. Et comme tout modèle, celui-ci a ses limites propres, notamment le fait que les sujets étant très jeunes et en pleine croissance, il est difficile d'extrapoler la pathogénie de la maladie obtenue à celle de l'adulte. Que ce soit sur les plans cellulaires, biochimiques ou même organique d'ailleurs.

## ***(3) Sténose de la veine cave inférieure [5, 6, 64, 83]***

Ce modèle d'insuffisance cardiaque à faible débit a été mis en place afin d'obtenir une insuffisance cardiaque telle que les pressions atriales ne soient pas élevées, ainsi après

« banding » de la veine cave caudale dans sa portion thoracique réduisant son diamètre d'environ 50% Underwood et al (1992) [83] ont pu étudier l'influence des facteurs atriaux natri-urétiques sur la mise en jeu de l'endothéline-1 grâce à ce modèle. Cependant on ne peut vraiment associer ce modèle à une maladie naturelle, ce qui contraint à ne l'utiliser que dans un cadre très précis et dans des utilisations restreintes.

#### **d) Création d'insuffisance cardiaque droite par embolisation pulmonaire de corps divers [5, 6]**

Cette dernière méthode a été historiquement utilisée par de nombreux expérimentateurs, elle consiste par l'injection de matériaux divers dans la circulation pulmonaire à créer une hypertension pulmonaire telle que l'insuffisance cardiaque droite s'installe. Les matériaux les plus divers ont été employés : de la poudre de pierre ponce, des spores de *Lycopodium*, des grains d'amidon, des billes de verre, des emboles autologues de gras, des endotoxines, des ballonnets, des plombs de chasse... Ces matériaux divers peuvent d'ailleurs avoir des actions spécifiques autres que leur action simplement obstructive : ainsi les billes de verre ont une action stimulante de coagulation intravasculaire, que n'ont pas les ballonnets. A titre d'exemple, un modèle d'hypertension pulmonaire chronique a été établi chez le chien en injectant de façon répétée des microsphères de Sephadex, résultant en une insuffisance cardiaque droite. Cependant il est à noter que cette procédure demande beaucoup de temps : 16 à 30 semaines, ce qui la rend très coûteuse. De plus la répartition des corps étrangers dans la circulation pulmonaire n'est pas toujours homogène en fonction de leur taille et de leur masse, et le degré d'hypertension obtenu est difficile à prévoir.

Nous l'avons vu, de nombreux modèles ont été créés pour augmenter le travail myocardique. Pourtant, ces modèles ne reproduisent chacun qu'une cause isolée de cette augmentation, qui ne suffit pas toujours à provoquer une réelle insuffisance de la pompe cardiaque. C'est pourquoi dans de nombreux cas plusieurs de ces modalités sont associées s'il s'agit d'étudier la défaillance en elle-même (par exemple une insuffisance valvulaire et un shunt artério-veineux) tandis que les modalités que nous avons vues servent, isolées, à étudier une caractéristique précise de l'affection mimée.

Pour autant, l'augmentation du travail ventriculaire n'est pas la seule modalité d'obtention de l'insuffisance cardiaque, un certain nombre d'autres modèles ont été créés par divers moyens, et notamment par diminution de la portion myocardique fonctionnelle : en d'autres termes, par agression directe du myocarde.

#### **4. Modèles par agression directe des tissus cardiaques**

Différents moyens physiques ou chimiques ont été tentés pour diminuer la portion contractile du myocarde chez le chien, et de ce fait provoquer l'apparition de l'insuffisance cardiaque, ou bien pour altérer les fonctions de l'endothélium endocardique. Ces moyens incluent d'abord des atteintes physiques, avec l'emploi du courant électrique et d'ultrasons, des atteintes toxiques avec l'emploi de substances plus ou moins spécifiquement cardiotoxiques, des atteintes ischémiques enfin, destinées cette fois non pas à reproduire les phénomènes intrinsèques à l'ischémie myocardique mais bien à entraîner le dysfonctionnement de la pompe cardiaque.

##### **a) Utilisation du courant électrique [5, 6, 84]**

Ce modèle a été développé par Carlyle et al (1983) [84] pour obtenir un modèle fiable et reproductible de dysfonction myocardique ventriculaire gauche. Il consiste, chez le chien anesthésié, à introduire une électrode par cathétérisme artériel dans le ventricule gauche, contre le septum interventriculaire, juste en dessous de la valve aortique. La zone de contact de l'électrode mesure environ 5 mm. La masse est positionnée contre le zone de projection cardiaque à gauche, et des chocs répétés d'énergie définie (80 Joules) sont imposés au myocarde. L'effet de ce traumatisme électrique est double : il se forme une zone de nécrose myocardique localisée, témoin de l'action nocive du courant, et il se crée un bloc atrioventriculaire complet et persistant. La conjonction de ces deux facteurs entraîne une dysfonction myocardique et une dilatation progressive du ventricule gauche, vérifié à 8 et 12 semaines après l'intervention.

Si la genèse de ce modèle ne reflète pas plus que la plupart des modèles de ce paragraphe une pathogénie spécifique existant chez l'homme ou l'animal, il permet pourtant de produire de façon fiable un dysfonctionnement susceptible d'être utilisé au moins pour ses paramètres hémodynamiques et mécaniques.

## **b) Utilisation d'embolisations/occlusions coronaires**

### *(1) Embolisation aiguë et soudaine*

Divers corps étrangers ont été utilisés pour provoquer de façon aiguë, soit une insuffisance cardiaque progressive par perte de myocarde fonctionnel, soit une défaillance brutale *i.e.* un choc cardiogénique ou une arythmie fatale (fibrillation ventriculaire) [49]. On trouve dans la littérature des modèles d'embolisation par des grains d'amidon (Roos & Smith, 1948), par des spores de *lycopodium* pour obtenir un choc cardiogénique (Guzman et al, 1962), par des billes de verre (0,1mL, 400 à 600 $\mu$ m de diamètre) sous perfusion de lidocaïne pour éviter que le sujet ne meure subitement par arythmie [85]. 9 sujets sur 20 meurent néanmoins en péri-opératoire dans cette étude. L'obstruction coronaire simple est également susceptible d'engendrer un processus de remodelage et de fibrose ventriculaires à l'origine d'insuffisance cardiaque.

Si le modèle de microembolisation par l'amidon et celui de l'infarctus simple conduisant à l'ICC sont des modèles à rapprocher de l'ICC humaine après infarctus du myocarde ou maladie athéromateuse diffuse, il n'en reste pas moins que les dommages myocardiques causés sont assez incontrôlables, et que ces modèles ont un taux de mortalité à court terme qui les rendent dispendieux et éthiquement inadéquats. Il est très difficile également de prévoir la dose létale d'emboles pour chaque individu, en raison des nombreux facteurs individuels jouant sur la nature l'étendue et la localisation des dommages myocardiques causés.

### *(2) Embolisations séquentielles multiples [66, 86, 87]*

Cette technique a été développée par Sabbah et al (1991) [87] afin de pallier à l'absence d'un modèle fiable, étudiable à long terme, de dysfonction cardiaque due à la perte de myocarde contractile. En effet les modèles d'ischémie précédemment étudiés provoquaient soit des zones infarciées trop petites et une dysfonction insuffisante, soit des mortalités péri-infarctus inacceptables autant du point de vue éthique que du point de vue économique.

La méthode consiste à injecter une dose de microsphères (77-102  $\mu$ m,  $\approx 8 \times 10^4$  particules par injection) dans la circulation coronaire gauche par semaine, jusqu'à obtenir une

fraction d'éjection systolique gauche inférieure à 35%. 3 à 9 injections furent nécessaires selon les chiens pour obtenir des valeurs hémodynamiques et biochimiques caractéristiques de dysfonction cardiaque, en trois mois. Ce modèle présente donc l'avantage d'être reproductible, relativement rapide à mettre en place pour un modèle « chronique » et la mortalité associée est acceptable (30% pour 45% à 70% dans certaines études d'embolie aiguë). Il demande néanmoins un investissement important en temps et en matériel au vu du nombre d'interventions pratiquées.

### **c) Modèles d'atteinte toxique du myocarde**

Ces modèles ne sont utilisables que dans des buts précis, et restreints. Ils permettent bien sûr de mieux connaître l'action cardiotoxique des composés étudiés, ou bien par les lésions et les conséquences mécaniques/hémodynamiques qu'ils ont offertes la possibilité d'observer l'évolution dynamique de la défaillance cardiaque ou de pratiquer des interventions chirurgicales correctrices. La pathogénie de ces toxicités ne peut en effet refléter la réalité de la majorité des insuffisances cardiaques relatées chez l'homme, ou chez le chien.

Le seul toxique couramment utilisé est la Doxorubicine, composé cardiotoxique utilisé dans de nombreux protocoles de chimiothérapie anticancéreuse. Cette même cardiotoxicité qui limite l'emploi de cette substance (toxicité dose-dépendante) en cancérologie a pu être utilisée pour provoquer une insuffisance cardiaque par plusieurs auteurs [88-90]. Dans le modèle développé par Vaynblat et al (1997) [88], une dose de 1 mg/kg de doxorubicine par voie intracoronaire permet sur un intervalle de 12 semaines d'obtenir une défaillance cardiaque présentant toutes les caractéristiques mécaniques et hémodynamiques d'une insuffisance cardiaque d'évolution accélérée. L'insuffisance cardiaque est mise en évidence par la diminution progressive de la fraction d'éjection systolique ventriculaire gauche, ainsi que par une augmentation significative des pressions et volume ventriculaire gauche en fin de diastole. A l'échelle tissulaire et cellulaire on observe une hypertrophie des cellules myocardiques, associée à une vacuolisation du cytoplasme et à une perte en myofibrilles, qui explique la perte de capacité contractile progressive du myocarde. Un modèle plus récent (Monnet et Orton, 1999) [90] utilise 4 injections sur 4 semaines de 15mg de Doxorubicine injectée par cathétérisme intracoronaire (introduction par voie fémorale) pour obtenir des signes d'insuffisance cardiaque en 10 semaines. Il est à noter que la toxicité de la

Doxorubicine se manifeste également par des effets sur le rythme cardiaque, avec apparition de blocs atrioventriculaires et de tachyarythmies ventriculaires, voire de morts subites [90].

Historiquement deux autres toxiques ont été employés : l'alcool éthylique [69] et le chlorure de cobalt [5, 6, 69].

L'alcool éthylique, per os, permet d'engendrer une insuffisance cardiaque globale à hautes doses. Mais la quantité d'alcool nécessaire et la durée de mise en place du modèle (3 à 4 mois) le rendent coûteux et peu pratique. De plus il est contestable du point de vue éthique, l'alcool ayant bien des effets secondaires autres que cardiaques...

Quant à l'irradiation par le chlorure de cobalt, certes elle engendre une cardiomyopathie, mais ce n'est là qu'un des nombreux effets délétères qu'a ce composé. De plus, le mécanisme d'action de cette irradiation n'a pas été clairement défini et les résultats n'étaient pas suffisamment reproductibles. Les lésions associées étaient très étendues, impliquant outre d'autres atteintes organiques des affections des plèvres, des poumons, des péricardites et des tamponnades cardiaques par effusion péricardique. L'étendue des lésions, le manque de contrôle du modèle, et la douleur associée rendent ce modèle clairement inhumain et expliquent son abandon définitif à notre connaissance.

#### **d) Modification réversible des performances du myocarde par des ultrasons à haute énergie [91]**

Gillebert et al (1992) [91], ont évoqué la possibilité de considérer ce modèle comme une reproduction de phénomènes d'altération de l'efficacité du myocarde par atteinte de l'endocarde. En effet suite à l'application d'ultrasons à haute fréquence et à haute énergie (0,9MHz, 25W) par une sonde introduite par voie apicale transmyocardique dans le ventricule gauche on crée une altération spécifique de l'endothélium de l'endocarde. Le myocarde en lui-même n'est pas atteint, mais ses performances sont altérées de façon modérée pendant un court laps de temps. En réalité l'expérience a surtout l'intérêt de permettre l'étude du rôle de l'endocarde dans la contraction du myocarde, car les modifications hémodynamiques observées sont de très courte durée – de l'ordre de quelques minutes – et donc difficilement exploitables.

### **e) Modèles d'insuffisance cardiaque obtenus par bloc atrioventriculaire persistant et arythmies sévères.**

Les arythmies artificielles permettent de provoquer une insuffisance cardiaque expérimentale chez le chien : notamment, le bloc atrio-ventriculaire du troisième degré [5, 6, 25, 26, 92-94].

Les modèles d'obtention de bloc atrio-ventriculaire du troisième degré (BAV III) sont nombreux, et entraînent de façon fiable une insuffisance cardiaque globale, accélérée ou déclenchée par une mise à l'exercice quotidienne des sujets. La mise en place d'un rythme d'échappement ventriculaire – par définition lent – est à l'origine de l'incapacité du cœur à remplir sa fonction de façon convenable. Dans la littérature, on retrouve les modalités d'obtention du BAV III suivantes :

- Après thoracotomie et auriculotomie, destruction mécanique du nœud atrioventriculaire par section [92] ou écrasement à la pince
- Après thoracotomie et auriculotomie, interruption de la conduction par ligature du nœud atrioventriculaire ou du faisceau de His
- Après thoracotomie et auriculotomie ou ponction auriculaire à travers une suture en bourse, destruction du nœud atrioventriculaire par injection locale de formol, alcool, ou autres
- Après thoracotomie et auriculotomie ou ponction auriculaire à travers une suture en bourse, électrocautérisation ou cryocautérisation du nœud atrioventriculaire
- De même, les méthodes de cautérisation et de nécrose chimique peuvent être employées par cathétérisme sous fluoroscopie, ce qui limite les complications opératoires [25, 26]
- Des blocs temporaires ont été réalisés par ligature des rameaux coronaires irriguant la zone nodale et injection dans ces rameaux d'agents pharmacologiques.

Ces modèles sont intéressants, car ils sont relativement peu invasifs avec nos techniques modernes de cathétérisme, et permettent d'étudier l'évolution du myocarde en dysfonction sans altération expérimentale autre que celle de la conduction électrique. Ils permettent de plus d'étudier de façon précise le mode d'action et l'efficacité de drogues inotropes.

## **5. Modèle de défaillance cardiovasculaire par « tamponnade » cardiaque [5, 6, 95]**

Le phénomène de « tamponnade » cardiaque se produit dans le cadre d'une effusion péricardique, en effet le sac péricardique étanche s'emplit de liquide d'effusion, et l'augmentation de pression dans l'espace péricardique limite les capacités hémodynamiques du cœur, notamment à partir du moment où la pression dans le sac péricardique dépasse les pressions de fin de diastole du ventricule droit. Ce dernier phénomène entraîne un collapsus ventriculaire droit en fin de diastole, et limite ainsi la précharge du cœur droit. Dans une dysfonction très avancée ce même phénomène peut s'étendre au ventricule gauche, et causer une insuffisance cardiaque globale grave.

L'évolution exacte du phénomène de tamponnade cardiaque, et ses conséquences hémodynamiques, ont pu être étudiées chez le chien avec précision dans un modèle simple d'effusion péricardique. Il s'agit bien évidemment uniquement d'investigations physiologiques et hémodynamiques, puisque l'effusion en elle-même peut être d'origines variées, difficiles à reproduire, et reste dans la majorité des cas idiopathique chez le chien.

Ce modèle consiste, chez le chien anesthésié, à placer après thoracotomie deux cathéters péricardiques, ainsi que les instruments nécessaires aux mesures hémodynamiques voulues. Les instruments de mesure et d'instillation liquidienne sont placés, accessibles, dans un drain thoracique ouvert sur l'extérieur, et l'on laisse le chien se remettre de l'intervention.

Le jour de l'expérience, le chien – conscient – est placé dans un hamac de contention, et de la solution physiologique (NaCl 0,9%) à température corporelle est instillée dans l'espace péricardique (10mL/minute). On obtient ainsi une tamponnade accélérée et très répétable, ainsi que très similaire au phénomène pathologique imité par le modèle. Cette dernière similitude parfaite est, bien entendu, due au fait que la tamponnade est un phénomène exclusivement physique, qui ne demande pas la mise en jeu d'une pathogénie complexe. Étant probablement la maladie cardiaque la plus simple dans son principe, elle est également la plus aisément modélisable.

Soulignons aussi que ce modèle est l'un des moins dérangeants du point de vue éthique que nous aurons l'occasion d'aborder : en effet lorsque la tamponnade est décompensée (chute de plus de 70% par rapport aux valeurs de départ de la pression aortique moyenne), il est possible de réaspirer le liquide introduit dans la cavité péricardique, et de faire revenir les valeurs hémodynamiques du chien à des valeurs normales. Ainsi ce modèle

peut être employé plusieurs fois, ce qui restreint le nombre d'animaux employés, et ne provoque pas de traumatisme létal ni même infirmant pour l'animal.

## **6. Modèles de cardiopathie et d'ICC consécutive obtenus par pacing rapide**

Les modèles de cardiopathie expérimentale induite par tachycardie ont été pour la première fois proposés et décrits par Whipple et al (1962). Bien qu'ayant été créés dans le but d'imiter la cardiomyopathie induite par tachycardie persistante chez l'homme, ce modèle s'est avéré incontournable et d'une grande valeur dans l'étude générale de l'insuffisance cardiaque [66]. En effet il permet d'obtenir un modèle prédictible fiable et stable (mortalité en cours d'expérimentation faible) de défaillance cardiaque globale. De plus ce modèle présente le très grand avantage d'être réversible, puisque les effets du pacing disparaissent en quelques semaines même dans les cas où l'on a provoqué un syndrome avancé d'ICC.

Ce modèle s'inscrit donc parfaitement dans la logique de la recherche cardiovasculaire actuelle, qui s'intéresse de façon poussée à l'insuffisance cardiaque congestive du fait de sa prévalence croissante, et aux cardiomyopathies en tant que cause importante de ces insuffisances [64]. Le terme de cardiomyopathie est un terme général utilisé pour définir un certain nombre de maladies idiopathiques résultant en des lésions myocardiques non directement liées à un état pathologique d'une autre structure cardiaque. Cependant, les modèles par pacing rapide se sont également révélés être d'une grande aide dans l'étude des arythmies cardiaques [96-99], et notamment dans l'étude des arythmies consécutives aux cardiomyopathies dilatées.

### **a) Modalités d'obtention du modèle**

Le principe de cette technique est de mettre en place chez le sujet une électrode de pacing, par voie jugulaire rétrograde ou bien par cathétérisme de la carotide, et de la fixer soit dans l'atrium droit (pacing atrial) soit dans la région apicale de l'un des ventricules. Puis, une fois l'animal remis de la mise en place chirurgicale, le pacing est appliqué, pour obtenir une fréquence cardiaque de 200 à 250 bpm. Au bout de 24 heures de pacing, on observe déjà une réduction de la pression artérielle systémique et une diminution du débit cardiaque. A la suite de cela, les pressions de remplissage et la pression artérielle pulmonaire continuent

d'augmenter tandis que la pression systémique diminue, et ces paramètres atteignent un plateau vers 1 semaine ; le débit cardiaque la fraction d'éjection et le volume des cavités cardiaques se détériorent eux progressivement jusqu'à l'obtention, en 3 à 5 semaines, d'une insuffisance cardiaque congestive avancée. L'insuffisance est biventriculaire, et on note une dysfonction à la fois systolique et diastolique à la fin de la période d'induction du modèle. Il est également intéressant de constater qu'en imposant une fréquence cardiaque plus faible ou en jouant sur la durée d'induction du modèle on obtient des degrés variables et prévisibles de dysfonction ventriculaire gauche [66, 100].

### **b) Caractéristiques physiologiques de la cardiopathie obtenue**

La cardiopathie obtenue par pacing rapide est caractérisée par des pressions de remplissage élevées, ainsi que par des fonctions ventriculaires systoliques droite et gauche fortement diminuées. Une régurgitation mitrale modérée apparaît également de façon tardive dans l'évolution de cette insuffisance cardiaque expérimentale. Le débit cardiaque est fortement diminué et les résistances vasculaires systémiques sont anormalement élevées, notamment à cause des phénomènes humoraux consécutifs au développement de l'insuffisance cardiaque. De même que dans toute autre forme d'insuffisance cardiaque et surtout de même que dans les défaillances cardiaques naturelles, de très nombreux et intenses phénomènes d'activation neurohumorale ont lieu, avec des élévations marquées des taux plasmatiques de facteur atrial natriurétique, d'adrénaline et noradrénaline [101], et activation du système rénine-angiotensine-aldostérone [64, 66, 100].

La dysfonction systolique marquée de ce modèle résulte d'une perte de contractilité du myocarde [102]. La réserve de contractilité pouvant répondre à l'administration d'agents inotropes est d'ailleurs diminuée à absente lorsque l'induction du modèle est suffisamment avancée [100, 103]. La réponse du cœur aux stimulations sympathiques est diminuée, et pourrait être due à des diminutions de densité en récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques ainsi qu'à des anomalies du métabolisme cellulaire de transduction du message sympathique (adénylate cyclase) [104] et des anomalies cellulaires du métabolisme du calcium [105].

Les dysfonctionnements diastoliques constatés dans ce modèle sont eux moins clairs. Des études ont démontré qu'au niveau de l'organe entier les index de fonction diastoliques pouvaient être normalisés par des agents inotropes ou bien en agissant sur la précharge, mais

les recherches sur myocyte isolé montrent une atteinte directe des capacités de relaxation myocardiques à l'échelle cellulaire [100].

### **c) Caractéristiques structurales de la cardiopathie**

Le pacing excessivement rapide imposé dans ce modèle induit une cardiopathie avec augmentation des dimensions de toutes les cavités cardiaques, très ressemblante à la cardiomyopathie dilatée observée chez l'homme.

La dilatation du ventricule gauche est plus marquée en fin de systole qu'en fin de diastole, et on note une importante déformation de la géométrie cardiaque avec une chambre ventriculaire de forme quasi-sphérique. Cette très importante dilatation cardiaque est caractérisée par un amincissement ou une conservation de l'épaisseur des parois myocardiques, sans augmentation significative de la masse de l'organe. Cependant on note dans certains cas une réponse différente des deux ventricules, avec une hypertrophie ventriculaire droite sans hypertrophie gauche associée.

Aux niveaux tissulaire et cellulaire, ont été notés des remodelages du myocyte et de la matrice extracellulaire. La désorganisation de la matrice extracellulaire et de l'interface membrane cellulaire/sarcolemme compromet l'alignement cellulaire, la transmission et le couplage des forces de contraction, même la perméabilité des capillaires sanguins. Ainsi apparaissent amincissement et dysfonction contractile caractéristiques. Des changements morphologiques du myocyte en lui-même sont également reportés, tels qu'allongement cellulaire, mauvais alignement des myofibrilles et même mort cellulaire. En réalité la dilatation ventriculaire et l'amincissement pariétal en l'absence de perte de poids du myocarde semble résulter d'un remodelage comprenant mort cellulaire et hypertrophie des myocytes encore présents [64, 100].

### **d) Pathogénie de la cardiopathie**

Les mécanismes exacts entraînant l'apparition de la maladie expérimentale sont mal compris encore à présent, les pistes de recherche pour l'instant ont été principalement :

- Une déplétion des réserves énergétiques du myocarde ou une diminution de l'efficacité de leur utilisation
- L'ischémie myocardique

- Des anomalies du métabolisme myocardique du calcium ou de sa régulation
- Le remodelage cellulaire et matriciel du myocarde

La diminution des réserves énergétiques du myocarde a été montrée, ainsi que des altérations structurales des mitochondries et des anomalies du fonctionnement de ces organites, mais il n'est pas certain que ces constatations soient à l'origine de la dysfonction cardiaque, il peut ne s'agir que d'une conséquence du protocole de pacing[100].

L'ischémie myocardique a été avancée comme une cause de la cardiopathie expérimentale, se basant sur le rythme cardiaque supraphysiologique imposé, la diminution de la pression artérielle systémique et l'augmentation des pressions ventriculaires diastoliques. Bien que des anomalies morphologiques et fonctionnelles du système coronaire aient été mises en évidence (par exemple flux sanguin subépicardique diminué), ni l'ischémie ni la déplétion des réserves énergétiques ne semblent être des explications satisfaisantes de la maladie observée [100, 102].

Des anomalies importantes de l'activité des canaux calcium cellulaires ainsi que des transporteurs de calcium du réticulum sarcoplasmique apparaissent dans les 24 premières heures de pacing et persistent jusqu'à plusieurs semaines après arrêt de la tachycardie expérimentale. En effet on note une diminution de la quantité de calcium stockée dans le réticulum, ainsi qu'une diminution de l'efficacité de la récupération calcique par le réticulum. On constate de la sorte une diminution des courants calciques nécessaires à la contraction efficace, et des anomalies du couplage excitation/contraction susceptibles d'expliquer la défaillance du myocarde. Ces anomalies sont par ailleurs identiques à celles retrouvées à l'échelle cellulaire dans les cœurs humains défaillants, et constituent un argument de poids de l'intérêt de ce modèle. Par contre le lien exact entre anomalies du couplage excitation/contraction et anomalies du métabolisme du calcium n'a pas encore pu être défini [100, 105].

Les altérations structurales du myocarde sont également avancées comme une cause possible de la dysfonction diastolique, qui serait alors due à la fois aux morts et déformations cellulaires ainsi qu'à la désorganisation de la matrice extracellulaire, mais le mécanisme de ces dernières modifications reste peu clair. Notons que les altérations de la matrice extracellulaire sont une limite de ce modèle dans la mesure où les altérations du collagène et

sa diminution dans la matrice sont différentes des caractéristiques retrouvées dans les cas humains. Ceci découle sans doute de l'origine très spécifique du modèle, ou bien de caractéristiques d'espèce [64, 100].

Un dernier phénomène d'intérêt dans ce modèle concerne l'implication des arythmies, et notamment de la fibrillation atriale, dans sa pathogénie. En effet ce modèle malgré ses nombreuses autres utilisations prétend avant tout ressembler aux insuffisances cardiaques par tachycardie observables chez l'homme, notamment dans les cas de fibrillation atriale entraînant une réponse tachyarythmique des ventricules [100]. De plus Li et al (1999) [98] ont pu montrer que l'insuffisance cardiaque en elle-même, et notamment celle induite par le modèle qui nous intéresse, influe sur les phénomènes atriaux électrophysiologiques (par altération de la structure tissulaire et fibrose) et est un promoteur de fibrillation atriale. Cette dernière arythmie étant une des complications les plus courantes chez l'homme de l'ICC, ce modèle gagne encore en similitude.

Au final, un grand nombre d'expériences ont été effectuées sur ces modèles par pacing, et beaucoup de données ont été recueillies sur les modifications et les événements qui ponctuent le processus d'obtention de l'insuffisance cardiaque expérimentale, cependant la pathogénie exacte de ce modèle demande encore à être élucidée, ce qui permettra sans nul doute de mieux relier ce modèle à la maladie – ou aux maladies – qu'il prétend imiter.

### **e) Réversibilité du modèle**

Nous l'avons déjà dit cette réversibilité est une caractéristique fondamentale des modèles de pacing, en effet sur le plan éthique elle permet à l'arrêt d'une expérience peu invasive de ne pas rendre le chien infirme à vie et sur le plan expérimental elle constitue une limite intrinsèque du modèle.

La cardiopathie obtenue par pacing rapide est par définition instable, le processus pathogène étant rapidement réversible. Dans les 48 heures après arrêt du pacing, les pressions artérielles moyennes et les résistances vasculaires retrouvent des valeurs proches des valeurs initiales de contrôle ; la fraction d'éjection systolique gauche se normalise en 1 à 2 semaines [66, 100]. Une dysfonction contractile résiduelle est encore démontrable – mais sur myocyte isolé – encore 4 semaines après l'arrêt de la tachycardie imposée, et il en est de même pour les

dysfonctionnements diastoliques. Les volumes en fin de systole et de diastole demeurent élevés assez longtemps (jusqu'à 12 semaines) mais c'est à l'image du remodelage important des cavités cardiaques qui s'effectue au cours du pacing rapide [100].

Ainsi en quelques semaines le modèle n'existe plus, et c'est pourquoi des protocoles de stabilisation de l'insuffisance cardiaque ont été mis au point, bien qu'ils ne soient pas encore couramment utilisés : Takagaki et al (2002) [106] ont proposé un modèle où le pacing rapide est maintenu à 230bpm pour 4 semaines, ce qui conduit à l'insuffisance cardiaque congestive clinique, puis la fréquence cardiaque est diminuée à 190bpm, ce qui est insuffisant pour créer l'ICC mais semble pouvoir stabiliser le modèle pour au moins 4 semaines.

### **f) Utilisations et limites des modèles par pacing rapide**

Ces modèles sont utiles pour de nombreuses investigations. Citons-en quelques-unes :

- La ressemblance des phénomènes neurohumoraux observés avec ceux enregistrés chez l'homme fait de ce modèle un candidat idéal à l'étude de ceux-ci, et à l'étude des thérapies susceptibles d'en limiter les effets néfastes (Inhibiteurs de l'Enzyme de conversion de l'Angiotensinogène par exemple) [64].
- Le syndrome de l'insuffisance cardiaque gauche puis globale obtenu est une aubaine pour étudier les conséquences hémodynamiques et les implications mécaniques (telles que déformation de la géométrie ventriculaire et régurgitation mitrale) de ce type de cardiomyopathie dilatée, que l'on observe notamment de façon idiopathique chez l'homme comme chez le chien. Les options thérapeutiques éventuelles destinées à améliorer une fonction cardiaque diminuée peuvent également être étudiées et évaluées [64, 107]. La présence de cette affection chez nos animaux domestiques (*cf.* cardiomyopathie dilatée du Doberman) rend d'ailleurs ce modèle et les expérimentations effectuées dessus très intéressantes pour la médecine vétérinaire, quand ce ne serait que par extrapolation des résultats d'expériences toutes dédiées à l'étude de la pathologie humaine.
- La dilatation et les phénomènes de remodelage myocardiques s'accompagnent d'anomalies de la conduction et de l'excitabilité électrophysiologique du myocarde que l'on retrouve également dans les maladies naturelles, et qui conduisent à des arythmies parfois fatales [99]. Il est donc très intéressant de disposer d'un modèle présentant ces anomalies, afin d'étudier leur genèse exacte et d'envisager des

options thérapeutiques appropriées. Cela a notamment été fait de façon extensive pour la fibrillation atriale engendrée ou facilitée par pacing atrial rapide [108].

Les principales limites de ce modèle sont, nous l'avons déjà dit, sa pathogénie encore incertaine, le fait que les modifications structurales observées, et notamment les altérations de la matrice extracellulaire, ne reproduisent pas exactement les caractéristiques de l'affection humaine, enfin son instabilité relative. Cependant ces défauts sont à tempérer au regard de la reproductibilité, et de l'excellente appréciation des phénomènes mécaniques, électrophysiologiques et neurohumoraux qu'il nous apporte.

Une dernière limite assez importante de ce modèle est son coût, en effet il demande malgré tout du temps (au moins 3 à 5 semaines d'induction de l'ICC) et une instrumentation délicate avec l'implantation d'un pacemaker. Ce dernier matériel de précision est par ailleurs très coûteux, bien que lors d'expérimentations le matériel soit le plus souvent usagé – une expérience ne nécessite pas une durée de batterie importante – et à bas prix ou donné.

Notons également que les complications associées au pacing chez le chien sont nombreuses, on note en effet dans une étude 55% de complications sur 154 pacemakers implantés, et 31% de complications majeures (décrochage de l'électrode, arrêt du générateur, arrêt cardiaque à l'implantation et infection post-opératoire). Ainsi même des points de vue médical et éthique les protocoles de pacing ne sont pas anodins bien que leur emploi soit très généralisé [109].

D'autres animaux que le chien ont bien évidemment subi des expériences de pacing rapide, avec des résultats similaires, notamment le chien et le porc. Le chien reste néanmoins, pour des raisons de taille, de similitude à l'homme et de facilité d'entretien, un compromis compétitif parmi ces espèces, et est donc de très loin le modèle le plus utilisé.

## ***D. Modèles expérimentaux d'arythmies développés chez le chien***

Les arythmies cardiaques sont par définition des perturbations du rythme cardiaque dans sa fréquence sa régularité et l'égalité des contractions cardiaques. Ce sont des phénomènes extrêmement complexes, dont l'ensemble des mécanismes sont loin d'avoir été élucidés. En effet leurs origines – ou les maladies auxquelles elles sont associées de façon plus ou moins constante – sont nombreuses.

Il s'agit d'un domaine de recherche particulièrement choyé par la cardiologie expérimentale, et notamment depuis une vingtaine d'années : les études portant sur les arythmies, et particulièrement sur les arythmies atriales, sont légion de même que les options thérapeutiques investiguées pour les contrôler. Cet intérêt se justifie facilement, ne serait-ce que par le nombre de personnes atteintes : par exemple, des études suggèrent que 9% des plus de 80 ans sont atteints de fibrillation atriale, et 30 à 40% des malades cardiovasculaires de plus de 65 ans en sont également atteints [108]. Quant aux arythmies ventriculaires responsables de mort subite du patient humain cardiaque (« Sudden Cardiac Death »), elles sont responsables de la grande majorité des décès liés aux maladies ischémiques du myocarde et à leur conséquence fréquente : l'infarctus [27]. En plus de cela, un nombre important d'arythmies est généré par les traitements antiarythmiques : en effet les molécules utilisées agissent sur les propriétés électrophysiologiques du myocarde, et sont donc susceptibles de générer des accidents alors même qu'elles sont sensées les prévenir [96, 108, 110].

Ainsi l'étude des arythmies cardiaques à travers des études de modèles expérimentaux s'avère primordiale pour leur compréhension intrinsèque ainsi que pour maîtriser leur traitement et les conséquences adverses du dit traitement.

Nous ne traiterons dans ce paragraphe la pathogénie des arythmies que de façon succincte, car elle est très complexe, met en jeu des phénomènes parfois variables pour un même type d'arythmie, et d'ailleurs est encore dans bien des cas sujette à controverses et études.

Par ailleurs, deux types principaux d'arythmie existent : arythmies supra-ventriculaires, et arythmies de l'étage ventriculaire. Nous les aborderons successivement bien qu'elles ne soient pas toujours si aisément dissociables, parce que les modèles s'y intéressant sont consacrés à l'un ou l'autre type.

## 1. Généralités sur la genèse des arythmies

Qu'elles soient ventriculaires ou atriales, les arythmies correspondent à des anomalies de la genèse et/ou de la conduction du message électrique au sein du myocarde et partant de là, à des anomalies de la contraction myocardique. Deux mécanismes principaux peuvent être responsables de la genèse de ces accidents du fonctionnement cardiaque :

- Des phénomènes de réentrée, correspondant à la propagation anormale du message électrique par une zone qui, dans le cadre d'un cycle cardiaque normal, aurait dû être en période réfractaire
- Des phénomènes de dépolarisations ectopiques, initiées dans des foyers indépendants du circuit « normal » de la dépolarisation cardiaque

Chacune de ces deux modalités d'apparition principales admet des causes variées, et les mécanismes mis en jeu par leur genèse sont complexes et pas toujours bien expliqués. De façon générale, l'apparition d'arythmies fait suite à des anomalies structurelles ou électrophysiologiques du myocarde, et de ses structures dédiées à la genèse et à la conduction des automatismes cardiaques.

Ainsi des anomalies structurelles peuvent faire obstacle à la conduction du message électrique : fibrose, cicatrice ou zone nécrotique issue d'un infarctus par exemple, et le ralentir, lui faire suivre des trajets anormaux, éventuellement à l'origine de circuits de réentrée auto-entretenus [108, 111] responsables d'une activité anormale. La présence de tels circuits auto entretenus en nombre suffisant est la théorie actuellement la plus suivie en ce qui concerne la genèse de la fibrillation atriale.

Néanmoins, des anomalies purement électrophysiologiques sont capables de produire des effets semblables : le message électrique transmis au sein du myocarde est dû à des mouvements ioniques à l'échelle des cellules, de même que la contraction des myocytes : ainsi des anomalies à l'échelle du métabolisme ionique des cellules myocardiques sont susceptibles d'altérer la genèse et la nature même des potentiels d'action transmis : une repolarisation trop rapide des cellules par exemple peut être responsable de réentrées, de même que l'allongement du potentiel d'action et le ralentissement de la conduction. On comprend bien d'ailleurs que les drogues antiarythmiques, qui agissent sur les mouvements ioniques au sein du myocarde par blocage ou ouverture de canaux ioniques plus ou moins spécifiques, puissent être responsable en cas de dosage ou d'utilisation inappropriés d'arythmies potentiellement dangereuses [96, 110].

L'existence de zones capables d'automatisme au sein du cœur est bien connue, d'ailleurs ces foyers ectopiques, inhibés lors du fonctionnement normal du myocarde, peuvent naturellement être activés lorsque le besoin s'en fait sentir, d'où l'existence possible – et salvatrice – de rythmes d'échappement par exemple. Par contre, la genèse de messages électriques anormaux par des zones d'automatisme ectopiques est une source d'arythmies. Notamment, dans le cadre de la genèse de tachycardies et fibrillations ventriculaires dans le cas d'ischémie myocardique, il semble que outre les anomalies de conduction déjà évoquées plus haut des dépolarisations prématurées spontanées de cellules en souffrance soient en grande partie responsables des arythmies potentiellement létales observées [27]. Par ailleurs la présence de foyers de dépolarisation à haute fréquence au niveau des veine/ligament de Marshall et des veines pulmonaires est évoquée comme un mécanisme possible d'apparition de flutter et fibrillation atriales. De même que dans le cadre de la conduction, la genèse de potentiels d'action et des modifications des seuils de dépolarisation/repolarisation ou d'autres paramètres électrophysiologiques peuvent être induites par des drogues influant sur le métabolisme ionique des cellules myocardiques.

Notons également que des modifications/altérations de la structure des cellules myocardiques par des actions diverses ( altération du Réticulum sarcoplasmique par les protocoles de pacing rapides par exemple) peuvent également jouer sur l'apparition de troubles de la genèse, de la conduction du message nerveux et de la contraction myocardique.

Enfin le système nerveux autonome joue un rôle très important dans la régulation du fonctionnement cardiaque et partant, dans les altérations de ce fonctionnement. Ainsi on a pu montrer l'action arythmogène directe des stimulations cholinergiques ou vagales (à l'origine de modèles expérimentaux que nous étudierons) et indirecte des catécholamines et des stimulations de type orthosympathiques [112, 113]. De même dans certains modèles on a pu montrer l'existence d'une hétérogénéité de répartition de l'innervation autonome fortement soupçonnée d'être un facteur causal prépondérant des arythmies engendrées [113].

## **2. Modèles sur cœur, myocarde ou myocytes isolés**

De très nombreuses études sont réalisées sur des cœurs isolés [96], sur des morceaux de myocarde isolé [114], ainsi qu'à l'échelle de la cellule myocardique [25, 115]. Néanmoins si certaines de ces expérimentations sont effectuées sur le cœur du chien, ce dernier cas est

assez rare de nos jours car, comme nous avons pu le dire déjà parlant des ischémies myocardiques, le chien est loin d'être le candidat idéal pour ce type d'études.

Des raisons de coût, de taille de l'organe, et des raisons éthiques sont à l'origine de la préférence marquée de l'expérimentation sur organe isolé pour les rongeurs et le lapin.

Néanmoins on peut trouver quelques exemples dans la littérature d'études sur cœur isolé de chien, ainsi que sur portion de myocarde isolé : ainsi Kimura et al (2003) ont créé un modèle de syndrome de Brugada (caractérisé par une surélévation et un profil particuliers du segment ST de l'électrocardiogramme ainsi que par l'apparition de tachycardie ventriculaire potentiellement létale) sur portion de myocarde isolé par application de substances arythmogènes (Pilsicaïnide et Pinacidil) [114]. Cet exemple d'ailleurs montre bien les limites du modèle canin : en effet pour fonctionner de façon crédible ce modèle nécessite une perfusion sanguine concomitante de l'étude de la portion de myocarde isolée. Pour cela un chien apportant par dérivation ce flux sanguin est nécessaire, et pour cette étude réalisée sur 12 isolats, 24 chiens ont été nécessaires...Cependant ce dernier type d'études, de même que des protocoles de cartographie électrophysiologique sur isolats, nécessitent l'emploi d'une masse critique de myocarde ou d'une surface suffisante d'étude, et donc d'organes de plus grande taille (la notion de masse critique est particulièrement mise en évidence dans la littérature concernant le phénomène de fibrillation atriale [111] : cette masse doit être suffisante pour qu'un nombre suffisant de circuits de réentrée se mettent en place et créent l'arythmie expérimentale). L'emploi du modèle canin s'inscrit dans ce contexte.

Enfin, les phénomènes d'arythmie cardiaque font appel à des mécanismes cellulaires précis, potentiellement différents entre espèces, et leur caractérisation est parfois difficile ou liée à des variations morphologiques minimales de l'électrocardiogramme. Le chien de façon générale est accepté comme un modèle acceptable du fonctionnement humain et sa taille permet l'étude détaillée de certains phénomènes (*i.e.* cartographie électrophysiologique). Là où un cœur isolé de rongeur ne permettra qu'une évaluation globale des modifications métaboliques observables sur un cœur arythmique, le chien pourra dans certains cas offrir un modèle d'étude plus précis.

Nous ne nous appesantirons pas plus sur ces modèles particuliers d'arythmie, parce que le chien n'est pas concerné de façon majeure par ceux-ci, et également parce que même les modèles d'origine canine ne se distinguent guère des autres espèces. Par contre ceci n'est pas vrai pour les modèles *in vivo* d'arythmie cardiaque, parmi lesquels le chien joue un rôle primordial dans l'expérimentation animale.

### **3. Modèles *in vivo* d'arythmie dans le modèle canin**

Ces modèles s'intéressent à la genèse, au maintien et à l'évolution des arythmies et se cantonnent généralement à l'étude d'un type – supraventriculaire ou ventriculaire – d'arythmie.

Il existe trois grands schémas expérimentaux visant à l'obtention d'arythmies expérimentales, ils consistent à :

- Induire directement sur un organe sain l'apparition de l'arythmie par divers moyens déclenchants (stimulations électriques, drogues arythmogènes...)
- Induire sur l'organe sain l'apparition d'un substrat favorable aux arythmies, c'est-à-dire un état pathologique favorable à l'apparition spontanée d'arythmies ; il faut dans ce cas que ledit substrat soit suffisamment arythmogène pour que l'arythmie recherchée apparaisse avec une fréquence suffisante à l'étude.
- Induire sur l'organe sain l'apparition d'un substrat favorable aux arythmies, puis induire l'apparition de l'arythmie par divers moyens déclenchants.

#### **a) Modèles *in vivo* d'arythmies ventriculaires**

Les arythmies ventriculaires – notamment les tachycardies ventriculaires et fibrillations ventriculaires – sont particulièrement dangereuses, et responsables de toutes les morts d'origine cardiaque puisque le point final de ces phénomènes est la fibrillation, hémodynamiquement inefficace et mortelle. Il est donc tout à fait compréhensible que l'on se soit intéressé à elles et que de nombreux modèles aient été développés surtout chez le chien. L'étude des arythmies ventriculaires vise avant tout à mieux comprendre, prévenir et traiter les processus conduisant à la mort subite du malade cardiaque (« Sudden Cardiac Death »), qui correspond précisément à une fibrillation fatale.. D'ailleurs l'utilisation du chien de façon extensive dans l'étude de l'ischémie, de l'infarctus et de la reperfusion myocardique est pour beaucoup responsable de l'implication des modèles canins dans l'étude des arythmies ventriculaires, en effet la majorité de celles-ci sont chez l'homme liée aux ischémies et infarctus [17, 27].

Par ailleurs les arythmies ventriculaires peuvent également être la conséquence des remodelages myocardiques lors d'affections myocardiques diverses, cardiopathies d'origine

physique (insuffisances valvulaires, sténoses, insuffisance cardiaque congestive) ou cardiomyopathies.

Enfin des syndromes ou des phénomènes particuliers d'ordre électrophysiologique existent chez l'homme et peuvent être délétères, c'est notamment le cas des torsades de pointes, cas particulier de tachycardie ventriculaire polymorphe, et des syndromes dits à intervalle QT prolongé auxquelles elles sont associées et sont intensément étudiés. Obtenir des modèles de tels cas particuliers n'est pas aisé alors que les mécanismes qui y mènent ne sont pas bien compris, et leur compréhension passe par l'obtention fortuite ou non de ces anomalies dans des modèles animaux et souvent canins [96].

### ***(1) Arythmies ventriculaires expérimentales d'origine ischémique – phase aiguë***

Dans la droite ligne de l'intérêt porté aux ischémies myocardiques, un très grand nombre d'études ont été effectuées sur ce phénomène. Pour faire une distinction grossière, un type d'études est effectué avec enregistrement de divers paramètres électrophysiologiques dans le but de comprendre le mécanisme exact de ces arythmies, un autre type correspond à la seule mesure de l'incidence d'arythmies létales (fibrillation) observées et au testage de drogues antiarythmiques.

Les arythmies observées sont des tachycardies ventriculaires, évoluant ou non en fibrillation fatale. Elles apparaissent en deux phases différentes :

La première phase d'apparition des arythmies (dite IA) se produit après 8 à 10 minutes d'occlusion, et est due à altérations de conduction des territoires en souffrance. L'acidification anaérobie, la mort cellulaire et l'accumulation extracellulaire de potassium provoquent dépolarisation rapide, perte de l'amplitude du potentiel d'action et augmentation de la période réfractaire du myocyte. Des blocs de conduction se forment ainsi au sein du myocarde ischémique et sont à l'origine circuits de réentrée qui causent tachycardie et fibrillation.

La deuxième phase, dite IB, se produit 10 à 15 minutes après le début de l'ischémie, et est due, elle, à un découplage électrique partiel des myocytes en souffrance. Ce découplage cause l'apparition de circuits de réentrée de plus petite taille.

Les facteurs déterminants de l'apparition des arythmies ventriculaires dans les modèles canins d'ischémie myocardique sont :

- La taille de la zone ischémisée (« zone à risque »)

- Le flux sanguin collatéral
- La fréquence cardiaque
- L'utilisation de drogues (anesthésiques)
- L'influence du système nerveux autonome
- L'influence du stress du sujet
- La présence d'un infarctus ancien
- L'hypertrophie ou tout remodelage physique ou électrophysiologique du myocarde [17]

Nous ne reviendrons pas sur les méthodes de création de l'ischémie myocardique, nous les avons déjà abordées en détail plus haut, dans ce domaine des arythmies les études sont effectuées sur des modèles d'ischémie locale du myocarde, et consistent donc en l'occlusion partielle ou totale d'une portion de la vascularisation coronaire. Ici encore on étudie l'incidence des arythmies ou leurs mécanisme et propagation avec reperfusion ou non, sur un substrat sain ou non...

Ce dernier aspect est important en effet on s'intéresse à une maladie complexe chez l'homme, généralement la maladie coronaire, ou l'ischémie aiguë n'est qu'un aspect d'un phénomène réunissant également des atteintes ischémiques voire mécaniques diffuses et chroniques du myocarde. Les modèles canins d'ischémie brutale ne couvrent en général qu'une partie de la pathogénie des arythmies humaines. C'est d'ailleurs, nous l'avons également déjà dit, une caractéristique du modèle d'imiter un aspect d'un phénomène complexe et non sa globalité. C'est pourquoi des modèles complexes de maladie cardiaque et d'ischémie aiguë ont été développés, à partir des modèles plus précis que nous avons déjà pu aborder de maladies diverses, par exemple :

Création d'un infarctus par ligature de l'artère interventriculaire antérieure, puis après cicatrisation de celui-ci création d'une dysfonction ventriculaire gauche par microembolisation coronaire répétée, enfin occlusion aiguë du rameau circonflexe par un occluder préalablement mis en place pendant un effort submaximal. Ce modèle a notamment permis de mettre en évidence l'importance du substrat nerveux autonome de l'individu sur sa susceptibilité aux arythmies ventriculaires [86].

## ***(2) Arythmies ventriculaires expérimentales d'origine ischémique – phase chronique***

Ces modèles consistent à provoquer un infarctus expérimental par une des méthodes présentées plus haut, puis à étudier soit l'incidence d'apparition des arythmies, soit leur mécanisme précis et l'implication de paramètres divers dans leur genèse. On peut ainsi provoquer les arythmies en soumettant le sujet à un exercice submaximal après infarctus, ou bien induire tachycardie et/ou fibrillation par stimulation électrique programmée prématurée (la stimulation est appliquée par utilisation d'un pacemaker programmable). Du fait de l'emploi massif du chien dans l'expérimentation concernant les infarctus, quasiment toutes les études concernant les arythmies dues à l'infarctus du myocarde ont été effectuées dans ce modèle, qui par ailleurs est très ressemblant à la maladie humaine sur le plan électrophysiologique.

On observe plusieurs phases de susceptibilité accrue aux arythmies ventriculaires, autant chez le malade humain que chez le modèle canin, lors d'infarctus.

- Une phase subaiguë (de quelques heures à quelques jours après infarctus), qui correspond à l'apparition de rythmes idioventriculaires accélérés et de tachycardies modérées évoluant très rarement en fibrillation et mort subite. Mais cette phase présente un intérêt limité pour la médecine humaine et du point de vue thérapeutique car le patient humain au cours de cette phase est en général bien surveillé et en milieu hospitalier.
- Une phase plus chronique, allant d'une à plusieurs semaines selon la durée de l'étude. Cette phase met en évidence une différence importante entre le modèle canin et l'homme : dans l'infarctus humain, des arythmies sont aisément induites chez 10% des patients dès la première semaine mais cette proportion augmente notablement dans les semaines qui suivent pour atteindre 20 à 50% trois semaines après infarctus. Chez le chien au contraire, la proportion de sujets chez qui les arythmies ventriculaires sont facilement induites diminue de façon importante au cours du temps au point que parfois en quelques semaines les arythmies ne sont tout simplement plus inductibles [17].

Le modèle canin d'arythmies post-infarctus présente un défaut important cependant du point de vue de sa similitude à l'homme, en effet – du fait entre autres de la différence de circulation collatérale interspécifique – les arythmies canines naissent dans la zone subépicaire survivant dans la zone infarctée, tandis que les arythmies humaines naissent plutôt dans la zone subendocardique de la zone de transition en bordure de la lésion. Cependant, le chien reste un important modèle de la maladie humaine du fait de ses très

nombreuses similitudes, qui pèsent plus dans la balance que ses quelques imperfections au demeurant inhérentes à la modélisation in vivo.

### ***(3) Moyens pharmacologiques d'obtention d'arythmies ventriculaires***

De nombreuses drogues sont susceptibles de susciter des accidents du rythme cardiaque, et la plupart de celles que l'on utilise pour créer les modèles qui nous intéressent sont également employées dans le traitement de maladies cardiaques et appartiennent à la classe des antiarythmiques. En effet nous avons déjà eu l'occasion de le dire plus haut, ces médicaments ont une action directe sur les processus électrophysiologiques cardiaques et peuvent donc altérer le rythme de façon notable.

Les drogues peuvent provoquer les arythmies par elles-mêmes, ou bien créent simplement un substrat propice à l'induction par d'autres moyens (en général une stimulation électrique programmée) de l'arythmie recherchée.

La liste des composés utilisés est longue :

- Digitalique : Ouabaïne, 40 $\mu$ g/kg iv puis administration de 10 $\mu$ g/kg de plus toutes les 20 minutes. 60 à 80  $\mu$ g/kg sont nécessaires à l'obtention de tachycardie ventriculaire, qui reste stable pendant 60 minutes et peut être prolongée au besoin en ajoutant des bolus de produit [116, 117].
- Adrénaline : iv, 2 à 2,5 $\mu$ g/kg/minute pour 18 minutes. La tachycardie ventriculaire est stable mais disparaît à la cessation de la perfusion [116, 117].
- Aconitine : cet alcaloïde, appliqué topiquement après thoracotomie et ouverture du péricarde, provoque une activité électrophysiologique locale anormale qui est la source des tachycardies/fibrillations observées.
- Flécainide : antiarythmique de Classe I, à 1mg/Kg/minute jusqu'à élargissement du QRS de 50%, 75% ou 100%, des tachycardies ventriculaires (observées dans un contexte clinique lors de surdosage chez le patient humain) apparaissent naturellement ou peuvent être induites par stimulation électrique programmée [110].
- Anthopleurine-A : Neurotoxine, utilisée pour mimer certains aspects des syndromes à QT prolongé et la genèse des Torsades de Pointes [96].

- Chlorure de césium : prolonge le temps de repolarisation myocardique et facilite ainsi les réentrées [96].
- Quinidine, érythromycine, almokalant, bupivacaïne, ont également été utilisées pour produire des modèles d'arythmies ventriculaires [96]...

En réalité, nous ne citons ici que les drogues que nous avons vues citées de façon spécifique dans la littérature pour la production de modèles canins, en effet la liste ici pourrait inclure toutes les substances ayant une activité proarythmique, et elle serait alors démesurée.

#### ***(4) Modèles d'arythmie ventriculaire produits par action sur le système nerveux autonome***

Le système nerveux joue un rôle très important dans la genèse des arythmies cardiaques, aussi bien dans sa composante sympathique que dans sa composante parasympathique. Si son rôle exact n'est pas aussi bien défini que dans le cadre des arythmies atriales, des arythmies ventriculaires semblent dépendre d'une hétérogénéité de répartition de l'action nerveuse autonome au sein du cœur, ou bien d'un déséquilibre de l'action autonome sur le cœur. Ainsi l'intensité des baroréflexes est corrélée à la susceptibilité de chiens aux arythmies [86].

Deux modèles de mort soudaine du malade cardiaque par fibrillation ventriculaire ont été produits par action directe sur le système nerveux autonome, bien que cette technique ait également été associée à d'autres modalités de genèse des arythmies : ces deux modèles passent par la stimulation de l'action orthosympathique sur le cœur ainsi que par la favorisation d'une hétérogénéité de cette action. Cela consiste à stimuler le ganglion stellaire gauche par perfusion de NGF (« nerve growth factor », facteur de croissance nerveux) ou bien par stimulation locale électrique continue par un courant infraliminal. Le seuil de stimulation du ganglion stellaire est défini comme l'intensité de courant pour laquelle on observe une augmentation brutale de pression artérielle systémique et une fréquence cardiaque augmentée de >20% par rapport aux valeurs de départ (Swissa et al, 2004) [113].

#### ***(5) Modèles d'arythmie ventriculaire par action directe sur le réseau de conduction cardiaque***

Troubler directement la conduction du message électrique au sein du myocarde est une option pour créer des arythmies qui ne pouvait échapper aux expérimentateurs. La seule

option utilisée en pratique est la création d'un bloc atrioventriculaire du troisième degré (les techniques utilisables sont citées plus haut). En effet ce bloc engendre une bradycardie avec la mise en place d'un rythme d'échappement idioventriculaire, et par suite de cela des altérations structurelles (hypertrophie excentrique), hémodynamiques (à long terme insuffisance cardiaque congestive) et électrophysiologiques. Outre bien sur l'interruption de la conduction atrioventriculaire, on observe un allongement de la durée du potentiel d'action myocardique, ainsi que l'apparition d'une hétérogénéité dans cette durée entre les ventricules droit et gauche. Ceci semble être la cause des tachycardies ventriculaires et fibrillations obtenues grâce à ce modèle – le plus souvent en association avec d'autres modalités expérimentales liées aux arythmies (stimulation électrique programmée, ischémie...) [93, 94, 115, 118].

### ***(6) Modèles d'arythmie ventriculaire mettant en jeu une stimulation électrique directe du myocarde***

#### **(a) Obtention d'un substrat proarythmique par pacing ventriculaire rapide**

Nous avons déjà eu l'occasion de souligner que le modèle canin de cardiomyopathie obtenu par tachycardie prolongée s'accompagne de remodelages et altérations cellulaires, extracellulaires (matrice notamment) et électrophysiologiques du myocarde. Ces altérations sont à l'origine d'une susceptibilité accrue du cœur aux accidents arythmiques. Ainsi Pak et al (1997) ont mis en évidence le fait que 25% des sujets subissant un pacing rapide prolongé (250 bpm) meurent de complications arythmiques (mort subite d'origine cardiaque) avant que l'insuffisance cardiaque congestive ne puisse être la cause du décès de l'animal [99]. Li et al (1992) cependant ont montré que, de même que chez l'homme, l'insuffisance cardiaque par pacing rapide ne prédispose pas aux arythmies induites par stimulation électrique programmée [119]. Ainsi, bien que le modèle par pacing ventriculaire rapide montre une incidence d'arythmies malignes assez importante (25%) mais elles ne sont pas inducibles par stimulation électrique, ceci rend ce modèle en l'état peu adéquat pour l'étude pure des arythmies ventriculaires. En revanche cette incidence de mort soudaine cardiaque est un argument de plus en faveur de sa ressemblance aux cardiomyopathies humaines et aux insuffisances cardiaques humaines [99].

### **(b) Stimulations électriques utilisées pour initier les arythmies ventriculaires**

Les stimulations programmées (« programmed electric stimulation » PES) sont employées seules ou bien en présence d'un substrat proarythmique pour induire l'apparition d'accidents du rythme : tachycardies ou fibrillations. Par le biais d'un système de pacing épicaudique ou transveineux, ou bien par une électrode de défibrillation, des impulsions électriques supraliminales sont appliquées au myocarde selon divers protocoles.

- Le plus simple consiste à imposer au cœur un courant alternatif (30V, 60Hz). Ceci permet d'induire une fibrillation ventriculaire immédiate [97].
- On peut également procéder en administrant 8 à 15 impulsions à un intervalle de pacing initial (S1S1) d'environ 300ms ou 600ms, puis 1 à 3 extrastimulations à des intervalles (S1S2) plus courts que l'intervalle (S1S1). Cet intervalle (S1S2) est progressivement diminué jusqu'à ce que l'arythmie se développe, ou jusqu'à ce qu'aucune contraction hémodynamiquement efficace ne soit observée : c'est alors que les mécanismes de réentrée provocateurs de l'arythmie se mettent en place. Il est évident que les arythmies obtenues seront bien plus durables et faciles à provoquer sur un substrat sensibilisé [110, 116].
- Un dernier protocole est utilisé pour induire les Torsades de Pointes, type particulier très étudié de tachycardie ventriculaire polymorphe : il s'agit de reproduire une séquence d'activation particulière, observée lors de l'initiation de la tachycardie chez l'homme, par une séquence de stimulation à intervalles court-long-court : des stimulus séparés de 400 et 800ms, puis une stimulation prématurée à intervalle plus court ; 4 stimulations séparées de 600ms, une 1200ms plus tard et un extrastimulus. Ces protocoles sont effectués sur un cœur à rythme idioventriculaire, après destruction du nœud atrioventriculaire [93, 96].
- Historiquement, ont été utilisés des chocs répétés à fréquence élevée (10 à 20 chocs/seconde) et d'intensité coissante, des chocs supraliminaux de fréquence croissante, et l'application prolongée de courant galvanisant pour induire des arythmies [49].

On voit bien là que ces protocoles d'induction par stimulation électrique visent à produire un accident rythmique plus ou moins semblable à l'initiation naturelle d'une

tachycardie/fibrillation ventriculaire par une extrasystole ventriculaire ; ou bien à désorganiser l'activité électrique ventriculaire par un stimulus plus violent.

## **b) Modèles *in vivo* d'arythmies atriales**

Avec le vieillissement progressif de la population et l'augmentation subséquente de personnes exposées aux problèmes cardiovasculaires, il est compréhensible qu'un nombre croissant d'arythmies atriales soit observé chaque année. Ces anomalies sont la fibrillation atriale, qui se caractérise par l'activité désorganisée et indépendante de nombreux foyers de dépolarisation atriaux, et le flutter, qui correspond à un rythme de contraction atrial très rapide (200-350bpm) et hémodynamiquement inefficace. Ainsi, dans une étude sur un nombre important (>100000 personnes) de personnes âgées, la fibrillation atriale est documentée chez 22% des sujets. De plus, il a été montré que la fibrillation atriale est une complication courante de l'infarctus du myocarde, et influence la mortalité des malades humains. La fibrillation est de plus ressentie de façon désagréable par le malade (palpitations...), peut entraîner des accidents graves du rythme ventriculaire, et est un facteur important dans l'apparition du choc thrombo-embolique et des accidents vasculaires cérébraux. En effet, l'inefficacité hémodynamique de l'oreillette en cours de flutter ou de fibrillation est à l'origine d'une stase veineuse, et l'auricule est alors un site privilégié de formation de thrombus [108, 111].

Il est donc intéressant de disposer de modèles d'arythmie atriale, pour la compréhension de ces phénomènes bien sûr, mais également pour établir des thérapies efficaces et contrer les effets néfastes de tels accidents du rythme de l'étage supraventriculaire. Les modèles de fibrillation/flutter atriaux sont légion, nous ne tenterons pas d'être exhaustifs mais de présenter les grandes modalités de création de ces modèles : de nombreuses variantes et associations de ces techniques existent, et c'est à l'expérimentateur, en fonction de ses buts et de ses moyens de construire un modèle adéquat.

## **(1) Modèles chirurgicaux d'arythmie atriale**

### **(a) Arythmie atriale provoquée par une lésion anatomique**

La fibrillation ou le flutter atriaux, d'après la théorie des réentrées, dépendent de la possibilité pour un influx au moins de circuler de façon circulaire dans le myocarde atrial par un phénomène de réentrée. Pour obtenir ce type de transmission électrique, il est possible de créer un obstacle non conducteur autour duquel peut se créer un circuit de réentrée. Cet obstacle peut être créé en écrasant les tissus de la région intercavale de l'atrium droit, et le cycle de réentrée obtenu peut être rallongé en étendant la lésion vers l'auricule. Avec un tel obstacle anatomique très peu de stimulation électrique est nécessaire pour engendrer l'arythmie.

Une méthode équivalente plus récente consiste à créer une incision en forme de Y, dont les branches atteignent l'orifice de la veine cave caudale, l'orifice de la veine cave crâniale, et l'auricule droite. Les tissus sont clampés de façon atraumatique puis incisés et suturés. L'induction de la fibrillation ou du flutter se fait par une courte période de pacing atrial. Ce modèle a pu de façon satisfaisante être utilisé pour des études sur l'action des antiarythmiques de classe I et III entre autres [108].

Ce modèle présente de plus l'avantage de pouvoir être utilisé sur chien conscient, après que le sujet ait récupéré de la chirurgie initiale.

### **(b) Modèle de péricardite stérile [108, 120]**

L'induction de fibrillation/flutter atrial par une lésion anatomique ou par des drogues correspond à des modèles intéressants, fiables, mais assez éloignés de la situation clinique. Or lors de chirurgies cardiaques, on observe souvent des arythmies atriales post-opératoires. Ainsi Pagé et al (1986) ont postulé que l'inflammation – normale – post-opératoire pouvait prédisposer le cœur des patients humains ayant subi une chirurgie aux arythmies atriales.

Le modèle développé consiste, à thorax ouvert, à ouvrir le péricarde, à saupoudrer les oreillettes de poudre de talc stérile, à apposer une couche unique de gaze stérile sur la paroi externe des oreillettes, puis à mettre en place les électrodes nécessaires à une induction électrique avant de refermer les plaies et de laisser le sujet récupérer.

L'induction du flutter atrial se fait en appliquant un stimulus prématuré après un train de 8 battements atriaux imposés, ou bien en imposant une tachycardie atriale croissante sur 10-30secondes.

Les premiers 4 jours ce modèle est très fiable, mais la proportion de chiens chez qui l'arythmie est encore inductible au septième jour post-opératoire tombe à 1 pour 5.

Ce modèle n'est donc pas un modèle utilisable de manière chronique, mais est une bonne imitation des arythmies post-opératoires et permet de tester des thérapies susceptibles de juguler de telles complications.

### **(c) Régurgitation mitrale (associée ou non à un pacing atrial rapide)**

Ce modèle en réalité se sert d'un ou deux phénomènes proarythmiques : le pacing rapide en lui-même entraîne une myopathie et des altérations électrophysiologiques, la régurgitation mitrale accentue les pressions subies par l'atrium gauche et le travail cardiaque, provoquant ainsi un remodelage (dilatation chronique atriale) et une activité anormale accrue.

La valve mitrale est rendue incompétente par avulsion des cordages tendineux selon une méthode dont nous avons parlé plus haut, et si le pacing est associé un pacemaker est relié à l'auricule droite.

- Cas du pacing associé : le pacing est maintenu à 640 bpm pendant 6 semaines, puis diminué à 120 bpm pendant 24 heures. Ce modèle est intéressant et très fiable, puisque lors de l'arrêt de l'induction, Mitchell et al (1998) mettent en évidence une fibrillation atriale chez 15 chiens sur 16. Le temps et l'intervention chirurgicale font partie de ses limites, ainsi que le fait que ce modèle utilise le pacing rapide, dont l'action exacte sur le myocarde est encore mal comprise et qui ne peut exactement correspondre à aucun processus pathologique connu chez l'homme – ou le chien [121].
- Cas de la régurgitation mitrale seule : la fibrillation atriale n'apparaît pas spontanément, mais lorsque les signes de dilatation atriale sont présents (en moyenne un mois post-opératoire) par « burst pacing » la fibrillation soutenue est induite chez 10 chiens sur 19 [122]. Cependant les changements atriaux engendrés par la régurgitation sont obtenus sur une période courte (1 mois) contre plusieurs années chez le malade humain, ce qui limite la ressemblance du modèle.

#### **(d) Autres modèles de production de l'arythmie par remodelage physique des atria**

De même que dans le cas de l'insuffisance mitrale – utilisée dans de nombreuses expériences – toute opération conduisant à un remodelage et une dilatation des ou d'un atrium est susceptible de créer un modèle de fibrillation atriale. Citons dans ce contexte le cas d'un modèle de flutter atrial obtenu par sténose pulmonaire (« banding » de l'artère pulmonaire) associée à une régurgitation tricuspide chirurgicale [17] : mais là aussi, la surcharge de pression et de volume subie par l'oreillette droite est subite, et peut difficilement être rapprochée des changements chroniques subis par les atria de personnes souffrant de maladie cardiaque.

#### ***(2) Modèles par stimulation vagale***

Nous avons déjà évoqué l'action du système nerveux autonome sur les arythmies cardiaques, ce modèle s'inscrit dans ce contexte. En réalité, il a été montré que l'action parasympathique est promotrice de fibrillation atriale, et cette action est potentialisée par le système orthosympathique (catécholamines).

Les nerfs vagues de l'animal sont sectionnés dans leur portion cervicale, et des électrodes de stimulation sont implantées dans l'extrémité cardiaque de chacun des deux nerfs. Ainsi le nerf efférent peut être électriquement stimulé. Les anses subclavières sont également isolées et sectionnées, puis par « burst pacing » atrial (pacing très rapide appliqué pendant une très courte période, les stimulations sont données à des intervalles de 90 à 120 ms, ou dans un autre cas à 1200bpm, sur 6 à 12 secondes) en présence de stimulation vagale, l'arythmie est induite [108].

Ce modèle est intéressant par sa relative facilité de création, pour des études de phénomène aigu. Cependant, ses limites sont importantes : s'il est vrai qu'il existe des malades humains souffrant de fibrillation atriale paroxystique induite par le tonus vagal ou induite par voie adrénérergique, la grande majorité des arythmies atriales dépend d'une altération chronique des atriums, par des processus de dilatation et d'insuffisance progressive. Cependant, dans le cadre d'études de cartographie électrophysiologique, il a été mis en évidence une action stimulante du système vague sur la production de décharges répétées au niveau des veines pulmonaires, qui sont soupçonnées comme étant une origine de certaines arythmies atriales [112].

Un modèle aussi aigu et aussi spécifique peut par contre donner des résultats erronés ou non applicables dans le cadre par exemple d'études pharmacologiques, puisqu'il ne représente pas fidèlement le cas commun d'apparition chronique des arythmies atriales [108, 123].

### ***(3) Modèles induits par action chimique ou pharmacologique***

De même que nous avons pu le voir dans le cadre des arythmies ventriculaires, de très nombreuses drogues ou substances sont susceptibles d'altérer le rythme atrial, en général par action sur les mouvements ioniques cellulaires et donc sur la conduction ou la genèse des potentiels d'action myocardiques.

#### **(a) Utilisation de substances ayant une action sur le système nerveux autonome**

##### **(i) Arythmies induites par voie adrénérique**

La perfusion de l'artère irrigant le nœud sinusal par une solution d'adrénaline (effets  $\alpha$ -adrénériques et  $\beta$ -adrénériques) ou d'isoprotérenol ( $\beta$ -adrénérique pur) donne des effets similaires : induction de contraction atriale prématurée et de fibrillation atriale dépendants de la concentration et du flux de perfusion. Par contre cette action est antagonisée par l'atropine, ce qui confirme l'action primordiale de la stimulation cholinergique vagale. L'induction des arythmies (fibrillation atriale paroxystique) peut aussi être faite par stimulation électrique (« burst pacing ») [112]. Bien que dans ces expériences la section des nerfs vagues ait été effectuée, la présence d'une innervation autonome intrinsèque au cœur peut suffire à apporter le tonus cholinergique nécessaire.

##### **(ii) Arythmies induites par voie cholinergique**

La perfusion d'acétylcholine dans l'artère sinusale engendre également des arythmies atriales, ce qui mime la stimulation vagale vue plus haut. L'administration d'anti-

adrénergiques (propranolol) ne fait qu'augmenter le seuil cholinergique d'apparition des arythmies.

Ainsi les systèmes ortho- et parasympathique ont tous deux une action utilisable pour provoquer les arythmies atriales, cependant l'action arythmogène principale semble être parasympathique tandis que les influences adrénérergiques semblent moduler l'apparition et la durée des arythmies obtenues. Ces modèles permettent donc d'envisager pourquoi chez le malade humain les fibrillations ou tachycardies atriales paroxystiques sont plus longues le jour (tonus adrénérergique fort) que la nuit (tonus vagal fort) ; et pourquoi les épisodes de fibrillation les plus longs sont initiés par une accélération du rythme cardiaque s[112].

#### **(b) Utilisation du chlorure de césium**

Ce composé prolonge la durée de la repolarisation ventriculaire, et des essais ont été effectués pour engendrer également des arythmies atriales par Satoh et al (1998).

La tachycardie puis fibrillation atriale peuvent ainsi être induites chez 6 sujets sur 9, néanmoins l'occlusion de l'artère irrigant le nœud sinusal étant occluse pour administrer localement le CsCl, l'ischémie locale est une cause non éliminable de l'arythmie observée [108, 123].

#### **(c) Utilisation de l'aconitine topique**

De même que dans le cas des arythmies ventriculaires, l'application locale d'aconitine sur les atria provoque des arythmies (fibrillation) atriales aiguës, suivant le même mode d'action : en entraînant des dépolarisations locales anarchiques et rapides. Bien que la plus grande partie des études effectuées sur les arythmies atriales favorisent la théorie de l'existence de « vaguelettes » de réentrée sur plusieurs circuits, certaines arythmies atriales sont apparemment induites par des foyers ectopiques source de dépolarisations rapides (Veine et ligament de Marshall, veines pulmonaires) [123].

#### **(d) Application topique de phénol [123, 124]**

L'application locale et hétérogène de phénol à 88% sur l'atrium droit engendre, par son action toxique et fibrosante, des fibrillations atriales qui apparaissent soit naturellement soit après induction par « burst pacing » en moyenne deux semaines après application.

Il semblerait que ce produit produise une dénervation orthosympathique locale hétérogène à l'origine de l'arythmie, cependant l'implication limitée du système orthosympathique dans la genèse des arythmies atriales peut laisser supposer que le phénol a également d'autres effets locaux, peut-être de dénervations autres. Ce modèle ne semble pas très ressemblant à une maladie naturelle.

#### ***(4) Modèles de fibrillation atriale induite par tachycardie***

Ces modèles correspondent en réalité à une utilisation localisée aux atria de la cardiopathie induite par pacing rapide.

L'utilisation de cette modalité d'obtention d'arythmie atriale a été proposée par Morillo et al (1995) [125] afin d'obtenir un modèle « chronique » de fibrillation atriale et d'étudier les altérations du myocarde et des phénomènes électrophysiologiques associées à ce type de progression à moyen terme.

La première étape consiste, sous fluoroscopie et sous anesthésie générale, à introduire une électrode de pacing transveineuse, par voie jugulaire, et de la fixer dans l'auricule droite. L'électrode est alors reliée à un pacemaker programmé pour obtenir les fréquences très rapides nécessaires, et l'appareil est fixé dans une poche cervicale sous-cutanée.

On laisse à l'animal le temps de récupérer et à l'électrode le temps de se stabiliser (environ 24 heures) puis un pacing atrial rapide est mis en place (400 bpm) et maintenu pour le temps voulu par l'expérimentateur (quelques semaines à mois). En six semaines, la fibrillation atriale est induite chez 80% des sujets [125, 126].

A l'arrêt du pacing, la fibrillation atriale obtenue disparaît assez vite, et un rythme sinusal est rapidement récupéré. Par contre, l'arythmie est encore aisément déclenchée par « burst pacing ». Et les myocytes isolés ou des portions de myocarde atrial peuvent être conservés et étudiés par diverses méthodes *ex vivo* [125, 126].

Le pacing atrial rapide donne des résultats équivalents à ceux du pacing rapide ventriculaire, mais transposés au myocarde atrial : modifications ultrastructurales,

morphologiques [127], électrophysiologiques, de l'innervation sympathique [128] et du métabolisme ionique et moléculaire myocardique.

Ainsi on observe un raccourcissement de la période réfractaire et du potentiel d'action, une diminution de la vitesse de conduction, une hétérogénéité de la période réfractaire au sein du myocarde atrial, une disruption du réticulum sarcoplasmique, une augmentation du nombre et de la taille des mitochondries, une dilatation atriale bilatérale, et de très nombreuses et complexes anomalies du métabolisme ionique et biochimique des myocytes. Ces dernières altérations sont d'ailleurs certainement en grande partie responsables des altérations électrophysiologiques du myocarde et partant, de l'arythmie.

L'avantage majeur de ce modèle d'obtention d'arythmie atriale, est qu'il reproduit de façon assez proche les modifications chroniques de la structure atriale que l'on retrouve cliniquement. Bien que les causes de fibrillation soient nombreuses chez l'homme, on observe souvent dilatation atriale, fibrose et désorganisation du réticulum sarcoplasmique. De plus ce modèle peut permettre d'étudier les événements physiopathologiques sous-jacents à la fibrillation atriale, chose que ne permettent pas les modèles aigus d'arythmie, ainsi que la phase de guérison. De plus ce modèle prend du sens puisque l'on a montré que la fibrillation atriale en elle-même induit des modifications électrophysiologiques favorables à son maintien [111, 123].

Par contre, la pathogénie exacte des myopathies induites par pacing n'est pas encore bien comprise, et lorsque des mesures de base doivent être effectuées après pacing hors fibrillation, la fibrillation est justement très aisément induite par le moindre stimulus lié à l'expérimentation ce qui peut rendre ces mesures difficiles. De plus les altérations électrophysiologiques observées peuvent être liées à la tachycardie et au pacing plus qu'à la fibrillation elle-même, même si l'on sait que les tachycardies atriales favorisent les réentrées et donc la fibrillation [123]. Enfin, les études de cartographie électrique après pacing atrial ont montré la présence de foyers de dépolarisations rapides ectopiques dans les veines pulmonaires et le ligament de Marshall [129-131], dont on peut supposer qu'ils influencent la genèse de l'arythmie dans ce modèle.

Citons un modèle de pacing particulier, mis au point par Wu et al (2001) [130], qui représente un intermédiaire entre le pacing rapide classique et une fibrillation auto-entretenu : il consiste à appliquer des périodes courtes de « burst-pacing » atrial gauche à des intervalles proches (3V, 1200bpm, pendant 5s, à des intervalles de 2s), jusqu'à obtention de la

fibrillation. La fibrillation soutenue apparaît chez les sujets canins en 23 +/- 7 jours. Néanmoins cette arythmie semble liée fortement aux foyers de dépolarisation des veines pulmonaires.

### ***(5) Modèles de fibrillation atriale induite par l'insuffisance cardiaque [98]***

Ce modèle est également un modèle obtenu par un protocole électrophysiologique : il consiste à obtenir par pacing rapide ventriculaire une insuffisance cardiaque globale telle que vue précédemment. Associées à la dysfonction et à la cardiopathie ventriculaire apparaissent des altérations structurales et électrophysiologiques des atria.

Un protocole classique de pacing ventriculaire (220-240 bpm, 5 semaines) permet d'obtenir des signes cliniques d'ICC, et augmente la durée de la fibrillation atriale inducible par « burst pacing ». cette insuffisance cardiaque semble donc être un promoteur de la fibrillation atriale. Mais à la différence du pacing atrial, ce protocole n'a pas d'action directe sur les caractéristiques électrophysiologiques cellulaires : en effet Li et al (1999) [98] ne mettent pas en évidence d'altération de la période réfractaire ni de la vitesse de conduction. En réalité l'ICC expérimentale induit une fibrose interstitielle du myocarde atrial qui interfère avec la conduction locale et est à l'origine des réentrées et de l'arythmie observées.

En définitive de très nombreux modèles d'arythmie existent dans l'espèce canine, tous dirigés vers l'étude des maladies humaines. Cependant, aucun n'est très proche d'un phénomène pathologique particulier, au contraire la plupart des modèles visent à reproduire un seul type d'événement arythmogène, et sont donc éloignés de la réalité complexe des maladies cardiaques. Mais il s'agit là d'une propriété intrinsèque à la modélisation. Pourtant, on constate également qu'une grande partie des modèles étudiés sont produits par des moyens qui n'ont que peu de rapports avec la pathogénie des arythmies humaines ou canines naturelles, et que le très grand nombre d'arythmies obtenues par action pharmacologique ne reflète pas la majorité des accidents du rythme vus en clinique.

Aussi l'avenir passe-t-il sans doute par la modélisation sur des animaux génétiquement modifiés, ou bien sur des maladies naturelles telles que celles évoquées plus haut dans ce travail.

## ***E. Modèles d'intervention en cardiologie développés chez le chien – quelques exemples***

Le cœur du chien peut servir comme modèle d'évaluation d'interventions en cardiologie, ces interventions pouvant être plus ou moins invasives. Il est évident que du fait de sa disponibilité, de sa relative facilité d'entretien et de sa taille importante, le cœur du chien se prête aisément à la pratique et à l'évaluation d'interventions destinées aux malades humains. Ces interventions, chirurgicales ou bien par cathétérisme, peuvent être effectuées en guise de test ou d'exercice, sur chien sain, ou bien peuvent parfois faire appel à des modèles de maladie cardiaque que nous avons vu plus haut.

Nous allons présenter ici quelques modèles récents d'intervention, tout en gardant à l'esprit que toute intervention destinée à l'homme est préalablement évaluée dans sa faisabilité et ses résultats sur des modèles animaux. Parmi ces modèles, le chien est prépondérant de par toutes les qualités que nous avons déjà énumérées. Aussi le nombre d'expériences effectuées sur le chien est bien plus important que celles présentées ici qui sont récentes, et englobe l'ensemble des procédures classiquement effectuées sur le patient humain.

Les interventions choisies ici montrent à la fois l'action sur des maladies cardiaques acquises, visant à en atténuer les effets délétères (prothèse valvulaire, contention cardiaque externe par matériaux artificiels ou par contention mixte), à corriger des défauts congénitaux ou acquis (système Coapsys et occlusion de défauts septaux), à contrecarrer les conséquences secondaires de maladies acquises (occlusion de l'auricule gauche), enfin à améliorer des techniques existantes par évolution des matériaux employés (stents émetteurs de particules  $\beta$ ).

## **1. Modèle d'implantation de bioprothèse valvulaire mitrale [132]**

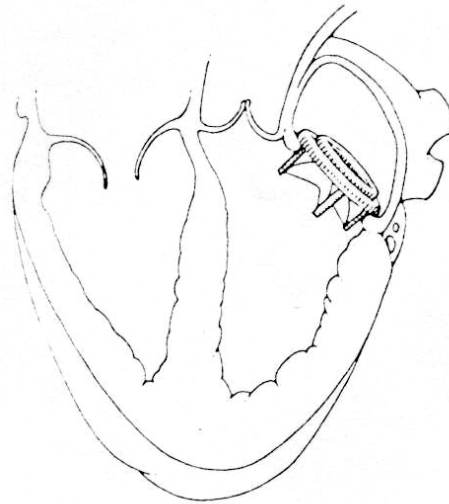
### **a) Mode opératoire [132]**

Ce modèle permet de tester la technique opératoire permettant à cœur ouvert de remplacer une valve mitrale incompétente par une bioprothèse, ainsi que les résultats à plus long terme de cette prothèse.

Après établissement d'une circulation extracorporelle (CEC), une atriotomie gauche donne accès à la valve mitrale, dont la résection est pratiquée. La bioprothèse valvulaire est alors implantée et fixée par un surjet continu (polypropylène 4-0). Le diamètre de la bioprothèse est choisi d'après la mesure échocardiographique préopératoire du diamètre de l'anneau mitral. Notons que cette forme de choix de la prothèse est désormais remplacée par des mesures plus précises (mesure de « effective orifice area », mesure de l'aire efficace de l'orifice valvulaire), une des complications les plus importantes de cette chirurgie étant l'inadéquation entre l'hémodynamique du patient et le diamètre de la prothèse (« patient-prosthesis mismatch ») [133].

Une fois la valve en place, le réchauffement de l'animal est entrepris et l'oreillette gauche est refermée par un surjet continu de polypropylène 4-0. La CEC est progressivement arrêtée en prenant soin de bien vidanger l'air des ventricules. Les canules de la CEC sont retirées et leur site d'implantation, selon la localisation, est refermé par suture ou bien le vaisseau utilisé est ligaturé de façon définitive. La défibrillation ventriculaire est effectuée au besoin.

Le péricarde est refermé par quelques points espacés, puis des drains thoraciques sont posés, les lobes pulmonaires déplissés, la paroi thoracique reconstituée et le vide pleural rétabli.



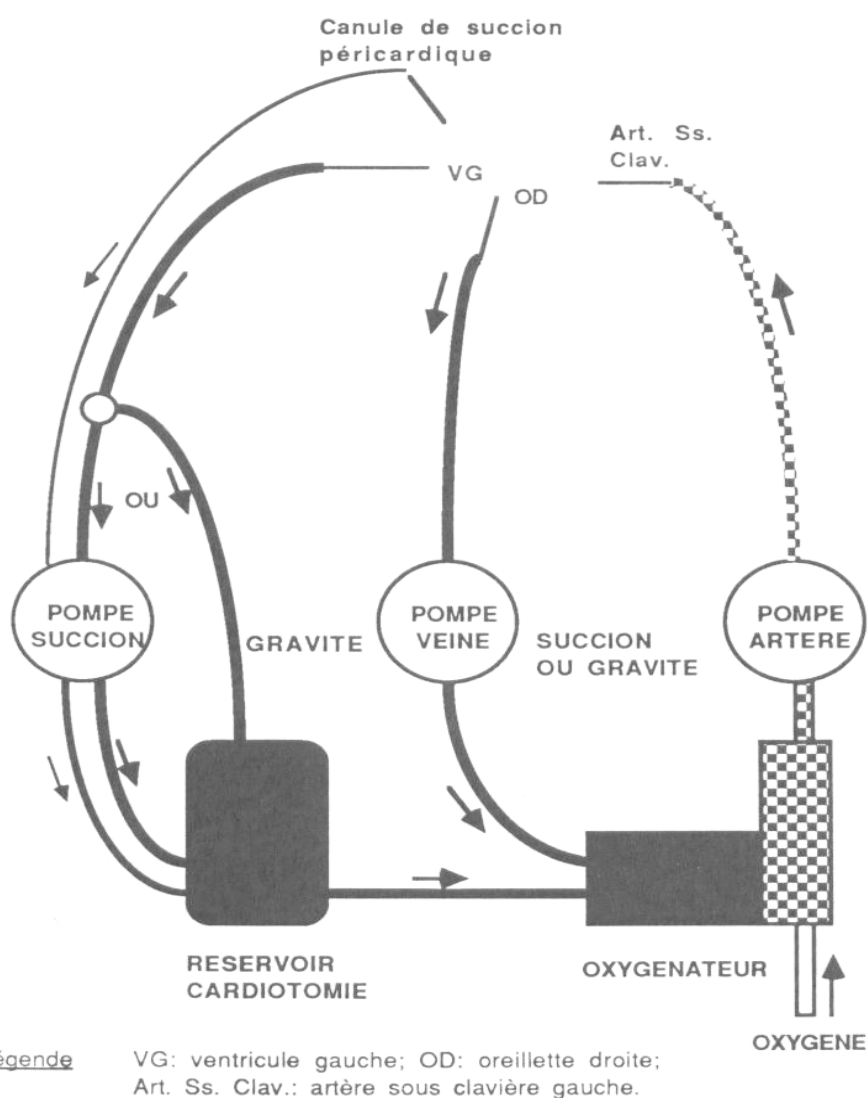
**D'après Pibarot (1990) : prothèse valvulaire en place**

Il est à noter que la circulation extracorporelle est un procédé complexe, et comportant de nombreux risques et effets secondaires potentiels.

### **b) Principe et limites de la circulation extracorporelle [132, 134]**

Par définition dans le domaine qui nous intéresse, la CEC est l'ensemble des techniques qui remplacent temporairement la fonction de pompe du cœur et la fonction d'oxygénation des poumons, durant les interventions chirurgicales sur le cœur ou les gros vaisseaux.

Chez le chien comme chez l'homme cette procédure commence par une thérapie anticoagulante (héparine) afin d'éviter toute thrombose, extracorporelle ou interne. Puis la connexion du système constitué par la pompe artificielle et l'oxygénateur (qui peut être à bulles ou à membrane) est effectuée par canulation de gros vaisseaux. Un système possible est l'implantation d'une canule artérielle dans l'artère subclavière en direction de l'aorte, d'une canule veineuse dans l'oreillette droite, et d'une canule ventriculaire gauche dite « vent ». Un autre système employé consiste à canuler l'artère fémorale à la place de la subclavière, les deux veines caves au lieu de l'oreillette, et d'implanter la canule ventriculaire par voie veineuse pulmonaire. Dans les deux cas une dernière canule de succion permet de récupérer éventuellement le sang s'écoulant dans le thorax.



**D'après Pibarot (1990) : schéma de principe de la CEC**

Enfin le circuit extracorporel doit être amorcé avec une solution cristalloïde isotonique (Ringer Lactate par exemple) complétée en bicarbonates, potassium, calcium, et magnésium, additionnée ou non de sang frais. On utilise par exemple : 1500 mL de Ringer Lactate, ou 900 mL de sang frais et 500 mL de Ringer Lactate. Le débit de la pompe amorcée est fixé de sorte à maintenir une pression artérielle moyenne supérieure à 60 mmHg. Le chien est alors refroidi à une température oesophagienne de 29°C de façon à diminuer ses besoins basaux en oxygène, et la cardioplégie est réalisée par injection d'une solution cardioplégique (froide, 4°C, et riche en potassium) dans la racine aortique ou bien dans le sinus coronaire après clampage de l'aorte. Elle induit l'arrêt des activités électriques et mécaniques du cœur et réduit le métabolisme du myocarde. Ceci protège le myocarde de l'ischémie qui lui est imposée et facilite le travail du chirurgien.

On conçoit déjà par ce paragraphe les limites intrinsèques de la CEC : seuls de grands centres médicaux peuvent l'offrir à leurs patients du fait de la lourdeur de l'appareillage et de la technique mise en œuvre, de la difficulté de l'anesthésie et de la complexité du suivi post-opératoire en soins intensifs. Qui plus est le prix d'une telle intervention, hors programme de recherche, est prohibitif dans le cadre de la médecine vétérinaire.

Les complications de la CEC sont nombreuses et potentiellement graves, citons-en les principales :

- Complications techniques telles qu'embolie gazeuse, dissection d'un gros vaisseau, débit de la pompe mal adapté entraînant œdème cérébral...
- Troubles de la coagulation : l'amorçage de la pompe s'accompagne d'une hémodilution importante et d'une hémolyse notable chez le chien, et l'héparinothérapie peut ne pas être parfaitement annulée par l'injection post-opératoire de protamine. De plus le nombre et la fonction des plaquettes sont affectés par la CEC et l'adhésion des plaquettes au circuit extracorporel
- Troubles électrolytiques associés à l'hémodilution et notamment hypokaliémie
- Activation excessive du complément par les surfaces étrangères extracorporelles
- Forte diminution des taux sanguins d'insuline et hyperglycémie postopératoire (l'insuline, en plus du phénomène d'hémodilution, reste adhérente à la tubulure)
- Baisse de la pression oncotique due à l'hypoprotéinémie d'où hyperhydratation interstitielle et diminution du volume sanguin efficace.

Ainsi, les troubles liés à la CEC sont nombreux, et si certains peuvent avoir un effet plutôt positif (cf. hémodilution et son effet hémodynamique par augmentation du débit cardiaque) ils sont en général néfastes, et expliquent la grande complexité de mise en place et de suivi de cette méthode.

## **2. Modèle de contention cardiaque dans l'insuffisance cardiaque progressive**

La procédure chirurgicale initiale destinée à contenir le muscle cardiaque et à aider son action a été mise au point dans les années 1980, elle consiste à entourer le cœur défaillant dans un lambeau musculaire prélevé dans le muscle grand dorsal, et ce manchon contentif musculaire peut être stimulé ou non de façon à aider la contraction myocardique. Si les études ont montré une amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients humains subissant cette intervention, aucune réelle amélioration hémodynamique à long terme n'a pu être mise en évidence et les complications cardiovasculaires post-intervention sont importantes (liées à l'inertie du muscle mis en place).

Aussi a-t-on suggéré que les effets bénéfiques de la cardiomyoplastie sont essentiellement contentifs et de prévention de la dilatation cardiaque, et la contention du cœur par une feuille de matériau artificiel a été proposée, et testée récemment par Vaynblat et al (1997) [88] et Shah et al (2000) [89].

Dans ces deux cas, l'expérience a été effectuée en créant l'enveloppe contentive dans un matériau artificiel[88], ou mixte : dans ce même matériau mais en incluant une bande de péricarde afin de prévenir tout effet de constriction myocardique en permettant un étirement de la section péricardique[89]. Puis l'insuffisance cardiaque est induite par administration de doxorubicine (voir modèles d'insuffisance cardiaque). De façon intéressante ce modèle montre une prévention de la dilatation cardiaque, une amélioration de la survie du sujet, mais pas de conséquences hémodynamiques notables. Ce qui conduit ses auteurs à suggérer de tenter cette méthode – et plutôt la contention mixte – en association avec une autre intervention en cours d'évaluation clinique celle-ci : la ventriculoplastie. Cette dernière procédure chirurgicale consiste par ventriculectomie partielle gauche à rétablir une géométrie ventriculaire gauche subnormale et par là à améliorer l'hémodynamique cardiaque. La contention mixte du cœur semble donc prometteuse pour éviter une récurrence de la dilatation ventriculaire, complication observée après cette chirurgie[89].

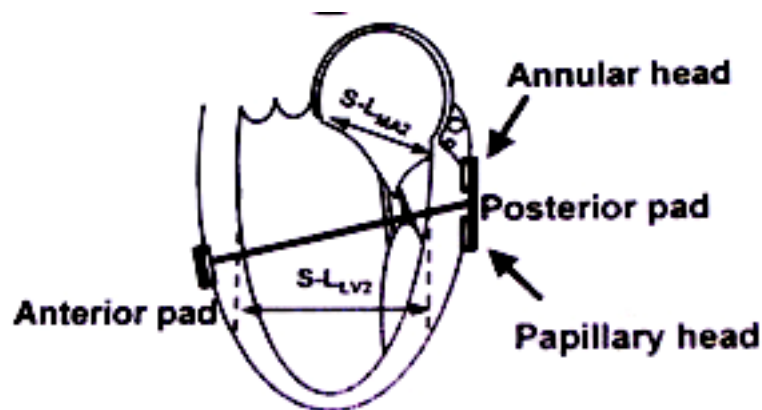
Cependant une limite importante des modèles utilisés pour l'évaluation seule de la contention est l'induction de l'insuffisance cardiaque après mise en place de l'enveloppe contentive, qui valide plus facilement cette technique comme prévention que comme résolution du problème cardiaque visé [88, 89].

### 3. Modèle de correction de la régurgitation mitrale par annuloplastie (système Coapsys) [135, 136]

Les interventions visant à corriger l'insuffisance mitrale fonctionnelle dans les cas de dysfonction ventriculaire gauche sont pour la plupart dépendantes d'une atriectomie et donc d'une procédure de dérivation (« bypass ») cardiopulmonaire.

Aussi plusieurs techniques sont à l'essai pour tenter de réduire ces insuffisances fonctionnelles, dues à l'altération de la géométrie du ventricule gauche, par des méthodes moins invasives, par cathétérisme ou tout au moins sans shunt ni atriectomie.

L'une d'entre elles est l'utilisation du système Coapsys, destiné à influencer sur la géométrie de l'anneau valvulaire mitral de façon à rapprocher le feuillet valvulaire pariétal et les muscles papillaires du septum interventriculaire.

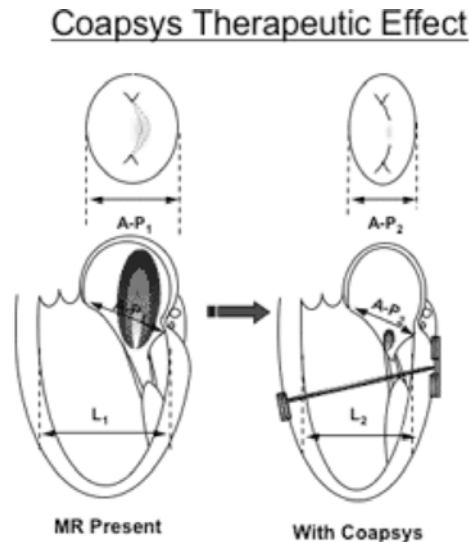


**D'après Inoue et al (2004) :** ventricule gauche et système Coapsys en place (*anterior pad* : plaque antérieure ; *posterior pad* : plaque postérieure ; *annular head* : tête annulaire ; *papillary head* : tête papillaire ; S-L<sub>MA2</sub> : distance annulaire mitrale septopariétale après mise en place, S-L<sub>LV2</sub> : distance septopariétale ventriculaire gauche après mise en place).

Ainsi, le système est composé de deux plaques d'appui reliées par un cordon sous-valvulaire, la plaque antérieure se trouve juste sous la naissance du ventricule droit, la plaque postérieure est placée de façon à exercer un point de pression sur l'anneau valvulaire avec sa portion annulaire et un autre entre les muscles papillaires par sa portion papillaire. Le fonctionnement de ce système est simple, et la mise en place se fait à cœur battant.

La mise en place et les effets à moyen terme de ce système ont été évalués sur un modèle canin de myopathie induite par pacing rapide. Une première étude a montré la faisabilité de sa mise en place, une deuxième ses effets sur la régurgitation et en général sur le fonctionnement cardiaque pendant 8 semaines après mise en place (l'insuffisance cardiaque

étant maintenue par un protocole de pacing ventriculaire chronique tel que décrit par Takagaki et al (2002). Les résultats obtenus sont très encourageants, avec une amélioration très notable de la régurgitation, au point que les essais cliniques de ce système sont en cours outre-Atlantique



**D'après Myocor Inc. ([www.myocor.com](http://www.myocor.com)); effet thérapeutique du système Coapsys (MR present : régurgitation mitrale présente ; With Coapsys : avec système Coapsys ; A-P<sub>1</sub>, A-P<sub>2</sub> : dimension antéro-postérieure de l'anneau mitral avant et après mise en place du système ; L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> : dimension antéro-postérieure du ventricule gauche avant et après mise en place du système)**

Pourtant le modèle utilisé présente une limite assez importante : les jets régurgitants dans le modèle par pacing rapide sont notés aux commissures de la valve mitrale, tandis que chez les malades humains ou canins souffrant de maladies affectant la fonction ventriculaire gauche le jet régurgitant est typiquement central et unique...

#### **4. Modèle d'occlusion de défauts septaux ventriculaires congénitaux [137]**

Les défauts septaux congénitaux entraînent des shunts sanguins ventriculaires, qui nécessitent d'être corrigés. Or la fermeture chirurgicale d'un tel défaut peut être laborieuse, et nécessite une ventriculotomie dont les effets délétères peuvent être extrêmement graves. Aussi des systèmes d'occlusion par cathétérisme ont-ils été mis en place, dont le système Amplatz. Ce système occlusif est en réalité une construction en fils de nitinol tressé associé à des fibres de polyester prothrombosant. Il est pliable – le nitinol étant un alliage à forte mémoire – et a la forme de deux disques reliés par une section de plus petit diamètre (la

« taille » du système). Ainsi la taille générale du système doit être adaptée à la taille du défaut à boucher et la taille de la section intermédiaire doit correspondre à la largeur du septum.

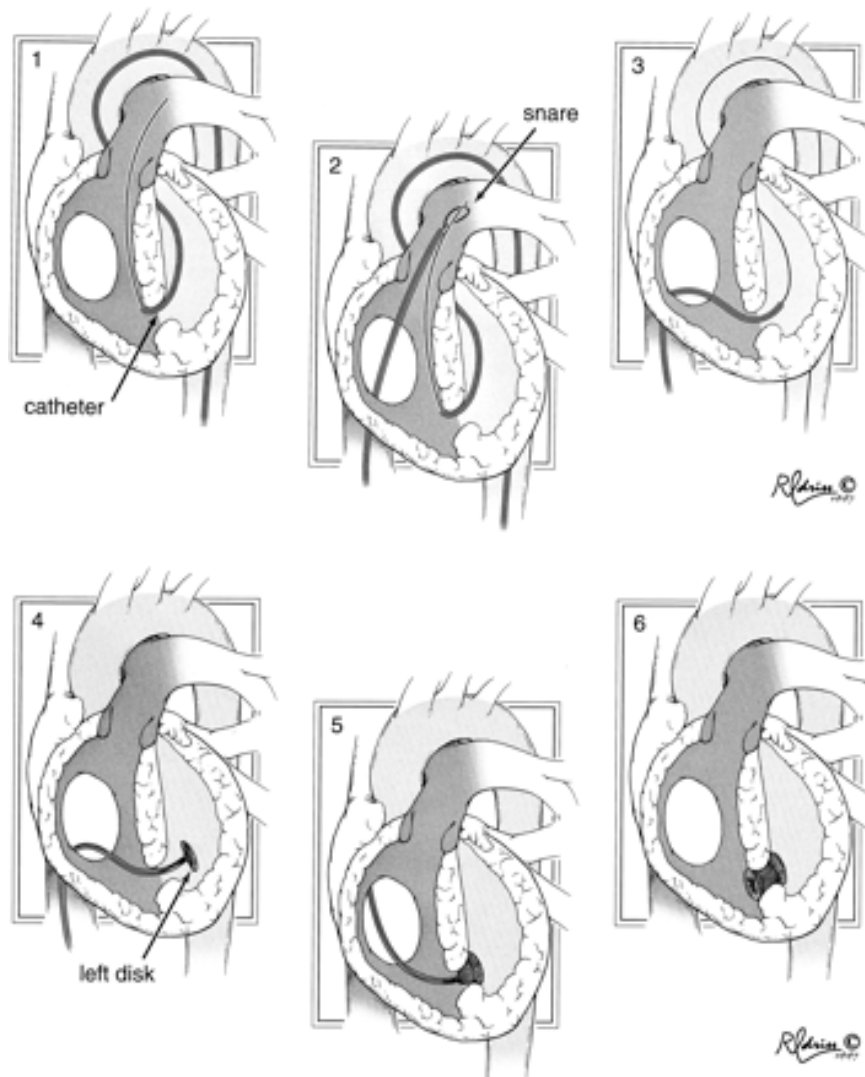
Ce système occlusif – plié et relié par une microvis à un système de cathétérisme et d'ouverture – a été testé par Amin et al (1999) [137] dans un modèle canin de défaut septal créé chirurgicalement.

Sous anesthésie générale, une atriectomie gauche permettant au chirurgien de passer un doigt dans le ventricule gauche et une petite ventriculotomie gauche permettent d'introduire un punch à biopsie et de maîtriser sa course à partir du ventricule gauche. A l'aide de ce punch, des défauts circulaires de 10 et 12 mm ainsi que des défauts ovales (en procédant à deux perçages du septum) peuvent être produits. 3 à 6 jours après cette chirurgie, la mise en place du système Amplatz est tentée.

Cette mise en place se fait en plusieurs étapes :

1. Passage d'un guide de cathétérisme par voie artérielle fémorale jusqu'au défaut puis jusqu'à l'artère pulmonaire
2. A l'aide d'un nœud coulant introduit par voie veineuse fémorale controlatérale, le guide est capté puis guidé jusqu'à le ressortir par la veine fémorale utilisée.
3. Ce guide sert ensuite à amener le système Amplatz et son cathéter de mise en place dans le défaut septal
4. L'ouverture de l'extrémité distale du système occlusif est ouverte...
5. Puis sa portion intermédiaire...
6. Enfin la portion proximale est ouverte et le cathéter retiré.

Les résultats de ce modèle ont été très intéressants – hormis les accidents arythmiques (fibrillation ventriculaire létale) compréhensibles étant donné les manipulations du myocarde effectuées – puisque 100% des défauts créés ont pu être refermés de façon satisfaisants, 30% des fermetures étaient parfaites en post-opératoire immédiat, 100% l'étaient au bout de 7 jours. Enfin après 3 mois de suivi, aucune complication majeure n'a été constatée et les systèmes occlusifs sont totalement recouverts par l'endocarde.



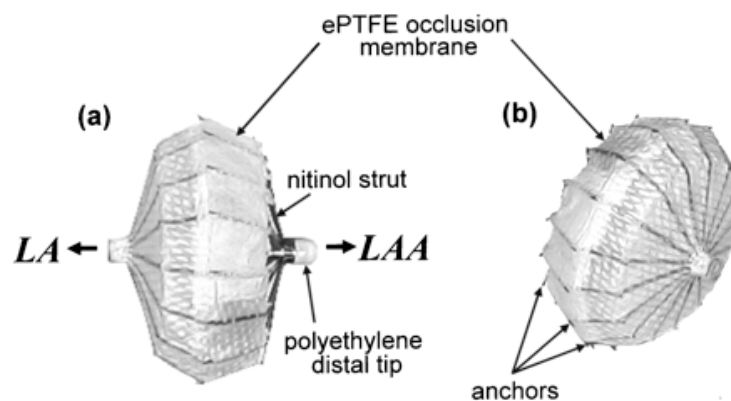
**D'après Amin et al (1999) : mise en place du système occlusif Amplatz**

Cependant ce modèle présente des limitations importantes : celles-ci dépendent surtout de la simplicité des lésions créées puisque dans la réalité, les défauts septaux congénitaux admettent des formes très complexes, serpentineuses, ovales, avec présence de trabécules musculaires... Autant dire que la mise en place et le maintien en place des systèmes Amplatz ne sont pas aussi évidents dans un contexte clinique. De plus des zones de fibrose superficielle de la paroi du ventricule droit ont pu être observées, qui peuvent correspondre à un frottement du disque droit contre cette paroi, les conséquences cliniques d'un tel frottement sont à évaluer.

## 5. Modèle d'occlusion par cathétérisme de l'auricule gauche [138]

La fibrillation atriale, liée à de nombreuses conditions cardiaques, est tenue pour responsable de 20% des accidents thromboemboliques chez l'homme. Nous avons déjà évoqué l'inefficacité hémodynamique de l'oreillette comme facteur prothrombosant plus haut. Par ailleurs il est connu depuis longtemps que la majorité des caillots se forment dans les cas de fibrillation atriale dans l'auricule gauche. Aussi l'ablation par ligature de cette auricule a-t-elle été suggérée depuis les années 30 comme opération prophylactique lors de nombreuses opérations visant à reconstruire la valve mitrale ou à annihiler une fibrillation chronique. Certains suggèrent même de procéder à l'ablation lors de toute chirurgie cardiaque, y compris pontage coronarien. Trouver un système d'occlusion nécessitant une mise en place moins invasive est un problème sur lequel les chercheurs – parmi lesquels Nakai et al (2002) [138] – se sont penchés.

Ce modèle, qui consiste en la mise en place d'un système autodéployant dans l'auricule gauche, s'inscrit dans la droite ligne du modèle précédent. Cependant dans ce cas le chien n'est utilisé que comme porteur d'un cœur sain, en effet aucune autre manipulation que cette mise en place n'est faite. Ce système est une sorte de cage en nitinol comportant des aspérités d'ancrage, recouverte d'une membrane synthétique.



D'après Nakai et al (2002) [138] : système d'occlusion ; (a) : vue latérale ; (b) : vue de la face opposée à l'atrium gauche (*nitinol strut* : armature en nitinol ; *polyethylene distal tip* : extrémité distale en polyéthylène ; *anchors* : pointes d'ancrage ; *ePTFE occlusion membrane* : membrane occlusive en polytétrafluoroéthylène expansé ; *LA* : atrium gauche ; *LAA* : auricule gauche).

Cette expérience a donné des résultats encourageants, puisque l'auricule put être obturée dans tous les cas, et aucun thrombus ne fut mis en évidence qui ait pu être associé à l'implantation. Le recouvrement épithélial du système et surtout de sa face libre atriale était complet à 3 mois et de 90% à 1 mois post mise en place. Aucun mouvement des implants ne fut mis en évidence.

Bien sûr le modèle présenté ici n'a rien de commun avec une quelconque atteinte cardiaque, il ne s'agit que d'un support canin de mise en place. Cependant le modèle du chien a ici un intérêt : les contraintes effectuées sur le système occlusif par les contractions atriales sont plus importantes chez le chien que chez l'homme, ainsi cela peut laisser préjuger d'une bonne résistance du système chez l'homme. Mais des études à plus long terme sont nécessaires pour approcher ne serait-ce que de loin la réalité d'une mise en place chez une espèce à longue durée de vie : l'homme.

## **6. Modèle de réaction coronaire à un stent émetteur de particules $\beta$ [139]**

L'amélioration du matériel utilisé lors d'opérations déjà consacrées par l'usage passe également en cardiologie comme ailleurs par l'expérimentation de nouveaux outils chez des sujets animaux. Nous avons choisi celui des stents émetteurs de particules  $\beta$ . En effet on a pu montrer chez le lapin une inhibition de la formation de néointima vasculaire par ce type de stent radioactif. Ceci est intéressant dans le but de limiter une sténose cicatricielle du vaisseau que l'on essaie de dilater. Or chez le porc des effets adverses, stimulateurs de néoformation intimale, ont été notés. Il était donc intéressant de connaître les effets des particules  $\beta$  dans une autre espèce, ne fut-ce que pour confirmer l'existence de variabilité interspécifique dans la réaction aux stents radioactifs.

Le résultat de l'implantation de stents intracoronaires tentée chez le chien montre à 15 semaines une formation de néointima très importante, ainsi qu'un retard à la cicatrisation dose-dépendant marqué – un stent s'avéra même être totalement obturé.

Le modèle canin normal apporte ainsi ici la confirmation que la plus grande prudence est de rigueur dans l'évaluation de nouvelles technologies, et en particulier dans ce cas précis d'utilisation des particules  $\beta$ .

## Conclusion

A l'image de la complexité et de la profusion des maladies du cœur humain ou canin, les modèles animaux en cardiologie expérimentale sont extrêmement nombreux, et mettent en jeu des techniques et des modalités d'obtention parfois très exigeantes sur plusieurs plans. Parmi ces modèles, le Chien se crée une place prépondérante par la proportion des expériences qui l'utilisent comme par la confiance que lui accorde le monde scientifique, pour sa relative ressemblance à l'homme mais également pour la connaissance profonde que son utilisation massive a permis d'accumuler à son sujet. C'est d'ailleurs le caractère pléthorique des modèles étudiés, et de leurs variations, qui rend l'étude des modèles canins en cardiologie expérimentale à la fois vaste, et difficile à synthétiser.

Pourtant, le nombre et la qualité des modèles obtenus chez le « meilleur ami de l'homme » ne doit pas nous cacher la réalité de la modélisation expérimentale, que notre sujet reflète à chaque instant : tout modèle demande une part de foi, ne peut refléter qu'une partie ou un aspect de la maladie ou du phénomène qu'il prétend mimer, et doit être vu par son auteur même avec humilité et recul. On ne crée pas de miroir, simplement des ressemblances plus ou moins proches.

L'immense somme de connaissances que les modèles dans l'espèce canine ont apportées dans des domaines très divers, bien que tous relatifs à cette science tentaculaire qu'est la Cardiologie, ne peut que nous emplir d'humilité et de gratitude pour cette espèce, et doit nous rappeler à chaque instant nos devoirs moraux et éthiques vis-à-vis de l'animal : le chemin parcouru depuis les vivisections antiques, nos moyens de protection du chien-modèle, et le chemin à parcourir encore. De toute évidence ce sujet d'étude me convainc à chaque instant de la nécessité de l'évolution conjointe de la science et de l'éthique.

Enfin cette revue nous a permis de montrer que de très nombreux modèles existent dans l'espèce canine, variés et touchant de très nombreux domaines de la pathologie du cœur. Cependant le processus d'acquisition de connaissances auquel nous assistons ici est à la fois quelque peu paradoxal et entrelace de façon quasi fusionnelle la cardiologie du Chien et celle de l'Homme. Le Chien en effet s'est avéré très proche de l'Homme sur suffisamment d'aspects pour être utilisé de façon extensive tant pour l'acquisition de données fondamentales que thérapeutiques, et c'est par l'étude de reproductions de problèmes humains que la plus grande partie du savoir

au sujet du chien a été obtenue dans le même temps où cela apportait d'immenses progrès physiologiques et médicaux à l'humanité. Ainsi la cardiologie du chien est née et tire sa substance de la même expérimentation qui a apporté par extrapolation une grande partie des connaissances, thérapies et techniques de la cardiologie humaine. Ceci souligne bien à la fois le concept de cardiologie comparée, ainsi que la qualité qu'a eu celle-ci d'apporter ses fruits aux cardiologies humaine et vétérinaire malgré sa finalité foncièrement axée sur l'Homme. De plus soulignons que le modèle façonne également les études que l'on lui consacre : ainsi l'utilisation maximale du Chien coïncide avec un engouement fort de la médecine humaine pour l'étude des maladies ischémiques et de l'infarctus qu'il reproduit à merveille, tandis que l'utilisation d'autres modèles plus sujets aux arythmies par exemple – c'est le cas du porc – conduit vers d'autres chemins d'étude. Les relations entre l'Homme et son modèle sont fortes, et complexes...

En définitive, il est également intéressant de constater que l'utilisation du Chien dans l'expérimentation cède petit à petit le pas à d'autres modèles dont la physiologie et la taille sont moins facilement assimilable à l'Homme, pour des raisons de respect de contraintes éthiques et de coûts associés. C'est alors que nous nous rapprochons le plus de notre modèle animal, par ses caractéristiques expérimentales ou plus affectives, que nous nous voyons peu à peu contraints à limiter son utilisation.

**Le Professeur responsable  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**

Professeur Jean-Luc Cadore  
Département des Animaux de Compagnie  
Médecine Interne  
Dipl. E.C.V.I.M. (C.A.)

**Vu : Le Directeur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**



**Le Président de la thèse**

Professeur Michel OVAZE  
Hôpital Louis Pradel  
Service d'Explorations Fonctionnelles Cardiovasculaires

**Vu et permis d'imprimer**

Lyon, le 7 MAI 2005

Pour le Président de l'Université,  
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,  
Professeur G. VITAL-DURAND



## Bibliographie

1. Bouchet, A. *Histoire de la découverte de la circulation du sang*. in *Conférences d'Histoire de la Médecine*. cycle 1995-1996. Université Claude Bernard, Lyon I: Fondation Marcel Mérieux.
2. Dreifuss, J.J. *Expérimentation animale de la Renaissance au début du XIXème siècle*. in *Conférences d'Histoire de la Médecine*. cycle 1988-1989. Université Claude Bernard, Lyon I: Fondation Marcel Mérieux.
3. Rullière, R., *La Cardiologie jusqu'à la fin du XVIIIème siècle*, in *Histoire de la Médecine, de la Pharmacie, de l'Art Dentaire et de l'Art Vétérinaire. Tome III, A*. Michel/Laffont/Tchou, Editor. 1978. p. 275-324.
4. Barone, R., *Chapitre Premier: Coeur*, in *Anatomie comparée des Mammifères domestiques. Tome 5. Angiologie, V*. Editions, Editor. 1996: Paris. p. 5-97.
5. Gross, D.R., *Iatrogenic models for studying heart disease*, in *Animal models in cardiovascular research*. 1985, Nijhoff; Kluwer Academic Publishers: Boston; Hingham, MA, USA. p. xiii, 616 p.
6. Gross, D.R., *Iatrogenic models for studying heart disease*, in *Animal models in cardiovascular research*. 1994, Kluwer Academic: Dordrecht; Boston. p. 421-461.
7. Gross, D.R., *Naturally occurring models of cardiovascular disease*, in *Animal models in cardiovascular research*. 1985, Nijhoff; Kluwer Academic Publishers: Boston; Hingham, MA, USA. p. xiii, 616 p.
8. Gross, D.R., *Naturally occurring models of cardiovascular disease*, in *Animal models in cardiovascular research*. 1994, Kluwer Academic: Dordrecht; Boston. p. 403-419.
9. Patterson, D.F., *Congenital heart disease in the dog*. Ann N Y Acad Sci, 1965. **127**(1): p. 541-69.
10. Detweiler, D.K. and D.F. Patterson, *The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs*. Ann N Y Acad Sci, 1965. **127**(1): p. 481-516.
11. Hamlin, R.L., D.L. Smetzer, and E.M. Breznock, *Sinoatrial syncope in Miniature Schnauzers*. J Am Vet Med Assoc, 1972. **161**(9): p. 1022-8.
12. Chetboul, V., et al., *Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, echo-doppler de l'endocardiose mitrale chez le Cavalier King Charles en France: étude retrospective de 451 cas (1995 à 2003)*. Can Vet J, 2004. **45**(12): p. 1012-5.

13. Pedersen, H.D. and J. Haggstrom, *Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man*. Cardiovasc Res, 2000. **47**(2): p. 234-43.
14. Swenson, L., et al., *Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring*. J Am Vet Med Assoc, 1996. **208**(12): p. 2009-12.
15. Moise, N.S. *Duchenne cardiomyopathy in a canine model*. in *8th ACVIM Forum*. 1990. Washington DC.
16. Chetboul, V., et al., *Tissue Doppler imaging detects early asymptomatic myocardial abnormalities in a dog model of Duchenne's cardiomyopathy*. Eur Heart J, 2004. **25**(21): p. 1934-9.
17. Janse, M.J., T. Opthof, and A.G. Kleber, *Animal models of cardiac arrhythmias*. Cardiovasc Res, 1998. **39**(1): p. 165-77.
18. Moise, N.S., *Inherited arrhythmias in the dog: potential experimental models of cardiac disease*. Cardiovasc Res, 1999. **44**(1): p. 37-46.
19. Moise, N.S., R.F. Gilmour, Jr., and M.L. Riccio, *An animal model of spontaneous arrhythmic death*. J Cardiovasc Electrophysiol, 1997. **8**(1): p. 98-103.
20. Moise, N.S., et al., *Age dependence of the development of ventricular arrhythmias in a canine model of sudden cardiac death*. Cardiovasc Res, 1997. **34**(3): p. 483-92.
21. Basso, C., et al., *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy causing sudden cardiac death in boxer dogs: a new animal model of human disease*. Circulation, 2004. **109**(9): p. 1180-5.
22. Haggstrom, J., *Chronic valvular disease in Cavalier King Charles Spaniels. Epidemiologie, inheritance and pathophysiology*. 1996, Doctoral Thesis: Uppsala.
23. Loeï, S., *Etude échocardiographique de la maladie mitrale chez le cavalier King Charles*. 1995, Thèse de Doctorat Vétérinaire: Lyon. p. 87.
24. Raynaud, S., *Epidémiologie de l'endocardiose de la valve mitrale chez le Cavalier King Charles. Etude échocardiographique d'une population française*. 2000, Thèse de Doctorat Vétérinaire: Lyon. p. 52.
25. Sosunov, E.A., E.P. Anyukhovskiy, and M.R. Rosen, *Effects of quinidine on repolarization in canine epicardium, midmyocardium, and endocardium: I. In vitro study*. Circulation, 1997. **96**(11): p. 4011-8.

26. Anyukhovskiy, E.P., et al., *Effects of quinidine on repolarization in canine epicardium, midmyocardium, and endocardium: II. In vivo study*. Circulation, 1997. **96**(11): p. 4019-26.
27. Renaudin, C., *Infarctus du myocarde expérimental: intérêt du modèle canin*. 1992, Thèse de Doctorat Vétérinaire: Lyon. p. 158.
28. Ackemann, J., et al., *Celsior versus custodiol: early postischemic recovery after cardioplegia and ischemia at 5 degrees C*. Ann Thorac Surg, 2002. **74**(2): p. 522-9.
29. Serur, J.R., et al., *Experimental myocardial ischemia: dynamic alterations in ventricular contractility and relaxation with dissociation of speed and force in the isovolumic dog heart*. Circ Res, 1976. **39**(4): p. 602-7.
30. Longchamp, H., *L'Infarctus du Myocarde chez le Chien*. 1969, Thèse de Doctorat Vétérinaire: Lyon.
31. Jennings, R.B. and K.A. Reimer, *Factors involved in salvaging ischemic myocardium: effect of reperfusion of arterial blood*. Circulation, 1983. **68**(2 Pt 2): p. I25-36.
32. Reimer, K.A., et al., *Animal models for protecting ischemic myocardium: results of the NHLBI Cooperative Study. Comparison of unconscious and conscious dog models*. Circ Res, 1985. **56**(5): p. 651-65.
33. Ovize, M., et al., *Coronary cyclic flow variations "precondition" ischemic myocardium*. Circulation, 1992. **85**(2): p. 779-89.
34. Ovize, M., et al., *Le preconditionnement ischémique: concept d'une protection myocardique endogène*. Arch Mal Coeur Vaiss, 1995. **88**(6): p. 869-77.
35. Bolli, R., *The late phase of preconditioning*. Circ Res, 2000. **87**(11): p. 972-83.
36. Murry, C.E., et al., *Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode*. Circ Res, 1990. **66**(4): p. 913-31.
37. Ovize, M., R.A. Kloner, and K. Przyklenk, *Stretch preconditions canine myocardium*. Am J Physiol, 1994. **266**(1 Pt 2): p. H137-46.
38. Bolli, R., *Mechanism of myocardial "stunning"*. Circulation, 1990. **82**(3): p. 723-38.
39. Derumeaux, G., et al., *Tissue Doppler imaging differentiates transmural from nontransmural acute myocardial infarction after reperfusion therapy*. Circulation, 2001. **103**(4): p. 589-96.

40. Ovize, M., et al., *Quantitation of reperfused myocardial infarction by Gd-DOTA-enhanced magnetic resonance imaging. An experimental study.* Invest Radiol, 1991. **26**(12): p. 1065-70.
41. Vedrinne, C., et al., *Effect of trimetazidine on postischemic regional myocardial stunning in the halothane-anesthetized dog.* J Cardiovasc Pharmacol, 1996. **28**(4): p. 500-6.
42. Derumeaux, G., et al., *Assessment of nonuniformity of transmural myocardial velocities by color-coded tissue Doppler imaging: characterization of normal, ischemic, and stunned myocardium.* Circulation, 2000. **101**(12): p. 1390-5.
43. Hearse, D.J. and D.M. Yellon, *Therapeutic approaches to myocardial infarct size limitation.* 1984, New York: Raven Press. xvi, 255 p.
44. Gepstein, L., et al., *Electromechanical characterization of chronic myocardial infarction in the canine coronary occlusion model.* Circulation, 1998. **98**(19): p. 2055-64.
45. Harris, A.S., *Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion.* Circulation, 1950. **1**(6): p. 1318-28.
46. Lynch, J.J., Jr., et al., *Antiarrhythmic efficacy of selective blockade of the cardiac slowly activating delayed rectifier current, I(Ks), in canine models of malignant ischemic ventricular arrhythmia.* Circulation, 1999. **100**(18): p. 1917-22.
47. Peters, N.S., et al., *Disturbed connexin43 gap junction distribution correlates with the location of reentrant circuits in the epicardial border zone of healing canine infarcts that cause ventricular tachycardia.* Circulation, 1997. **95**(4): p. 988-96.
48. Pirzada, F.A., et al., *Experimental myocardial infarction. XIII. Sequential changes in left ventricular pressure-length relationships in the acute phase.* Circulation, 1976. **53**(6): p. 970-5.
49. Eichler, O. and J. Schmier, eds. *Experimental production of diseases Part 3: heart and circulation.* Handbook of experimental pharmacology, ed. G.V.R. Born, et al. Vol. XVI/3. 1975, Springer-Verlag: New York, Berlin, Heidelberg. 600.
50. Berman, J.K., et al., *Gradual vascular occlusion.* Surgery, 1956. **39**(3): p. 399-410.
51. Folts, J.D., E.B. Crowell, Jr., and G.G. Rowe, *Platelet aggregation in partially obstructed vessels and its elimination with aspirin.* Circulation, 1976. **54**(3): p. 365-70.

52. Huddleston, C.B., et al., *The effects of RO-22-4679, a thromboxane synthetase inhibitor, on ventricular fibrillation induced by coronary artery occlusion in conscious dogs*. *Circ Res*, 1983. **52**(5): p. 608-13.
53. Murdock, R.H., Jr., et al., *Transitional blood flow zones between ischemic and nonischemic myocardium in the awake dog. Analysis based on distribution of the intramural vasculature*. *Circ Res*, 1983. **52**(4): p. 451-9.
54. Grunwald, A.M., et al., *Myocardial thallium-201 kinetics in normal and ischemic myocardium*. *Circulation*, 1981. **64**(3): p. 610-8.
55. Mitchel, J., et al., *Identification of coronary thrombus with a IIb/IIIa platelet inhibitor radiopharmaceutical, technetium-99m DMP-444: A canine model*. *Circulation*, 2000. **101**(14): p. 1643-6.
56. Gould, K.L., K. Lipscomb, and C. Calvert, *Compensatory changes of the distal coronary vascular bed during progressive coronary constriction*. *Circulation*, 1975. **51**(6): p. 1085-94.
57. Siegel, R.J., et al., *Noninvasive, transthoracic, low-frequency ultrasound augments thrombolysis in a canine model of acute myocardial infarction*. *Circulation*, 2000. **101**(17): p. 2026-9.
58. Benedict, C.R., et al., *Correlation of plasma serotonin changes with platelet aggregation in an in vivo dog model of spontaneous occlusive coronary thrombus formation*. *Circ Res*, 1986. **58**(1): p. 58-67.
59. Gold, H.K., et al., *Coronary thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator*. *Circulation*, 1984. **70**(4): p. 700-7.
60. Horrigan, M.C., et al., *Reduction in myocardial infarct size by basic fibroblast growth factor after temporary coronary occlusion in a canine model*. *Circulation*, 1996. **94**(8): p. 1927-33.
61. Walker, M.J., et al., *The Lambeth Conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischaemia infarction, and reperfusion*. *Cardiovasc Res*, 1988. **22**(7): p. 447-55.
62. Institute of Laboratory Animal Resources (U.S.). Committee on Care and Use of Laboratory Animals., *Guide for the care and use of laboratory animals*, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service: Bethesda, Md. p. v.
63. Ho, K.K., et al., *Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects*. *Circulation*, 1993. **88**(1): p. 107-15.
64. Hasenfuss, G., *Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy*. *Cardiovasc Res*, 1998. **39**(1): p. 60-76.

65. Borenstein, N., *Cardiomyoplasties cellulaires*. Cahier du Vetomecum - compte rendu du symposium "Le coeur de l'Avenir", Mars 2004: p. 21-30.
66. Vanoli, E., et al., *Experimental models of heart failure*. European Heart Journal Supplements, 2004. **6 (supplement F)**: p. F7-F15.
67. Porter, C.B., et al., *Differential effects of diltiazem and nitroprusside on left ventricular function in experimental chronic volume overload*. Circulation, 1983. **68(3)**: p. 685-92.
68. Gewillig, M., et al., *Abolishment of chronic volume overload. Implications for diastolic function of the systemic ventricle immediately after Fontan repair*. Circulation, 1992. **86(5 Suppl)**: p. II93-9.
69. Hamlin, R.L., et al. *Iatrogenic mitral regurgitation - A model of left-sided congestive heart failure*. in *8th ACVIM Forum*. 1990. Washington DC.
70. Kleaveland, J.P., et al., *Volume overload hypertrophy in a closed-chest model of mitral regurgitation*. Am J Physiol, 1988. **254(6 Pt 2)**: p. H1034-41.
71. Matsuo, T., et al., *Mechanisms of cardiac hypertrophy in canine volume overload*. Am J Physiol, 1998. **275(1 Pt 2)**: p. H65-74.
72. Kinney, T.E., et al., *Acute, reversible tricuspid insufficiency: creation in canine model*. Am J Physiol, 1991. **260(2 Pt 2)**: p. H638-41.
73. Crozatier, B., D. Caillet, and O. Bical, *Left ventricular adaptation to sustained pressure overload in the conscious dog*. Circ Res, 1984. **54(1)**: p. 21-9.
74. Sasayama, S., et al., *Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload*. Circ Res, 1976. **38(3)**: p. 172-8.
75. Griggs, D.M., Jr., C.C. Chen, and V.V. Tchokoev, *Subendocardial anaerobic metabolism in experimental aortic stenosis*. Am J Physiol, 1973. **224(3)**: p. 607-12.
76. Koide, M., et al., *Premorbid determinants of left ventricular dysfunction in a novel model of gradually induced pressure overload in the adult canine*. Circulation, 1997. **95(6)**: p. 1601-10.
77. Gerbode, F. and A. Selzer, *Experimental cardiac hypertrophy: the acute effects of pulmonic and aortic stenosis*. Surgery, 1948. **24**: p. 505-511.
78. Carabello, B.A., et al., *Contractile function in chronic gradually developing subcoronary aortic stenosis*. Am J Physiol, 1981. **240(1)**: p. H80-4.

79. Blalock, A. and R.A. Gaertner, *Experimental coarctation of the ascending aorta*. *Surgery*, 1956. **40**(4): p. 712-7.
80. Kleinman, L.H., et al., *A reproducible model of moderate to severe concentric left ventricular hypertrophy*. *Am J Physiol*, 1978. **234**(5): p. H515-9.
81. Su-Fan, Q., et al., *A new technique for producing pure aortic stenosis in animals*. *Am J Physiol*, 1984. **246**(2 Pt 2): p. H296-301.
82. Allard, J.R., M.J. O'Neill, Jr., and J.I. Hoffman, *Valvar subcoronary aortic stenosis in dogs*. *Am J Physiol*, 1979. **236**(5): p. H780-4.
83. Underwood, R.D., et al., *Endothelin in thoracic inferior vena caval constriction model of heart failure*. *Am J Physiol*, 1992. **263**(3 Pt 2): p. H951-5.
84. Carlyle, P.F. and J.N. Cohn, *A nonsurgical canine model of chronic left ventricular myocardial dysfunction*. *Am J Physiol*, 1983. **244**(6): p. H769-74.
85. Franciosa, J.A., et al., *Progressive myocardial dysfunction associated with increased vascular resistance*. *Am J Physiol*, 1980. **239**(4): p. H477-H482.
86. Adamson, P.B. and E. Vanoli, *Early autonomic and repolarization abnormalities contribute to lethal arrhythmias in chronic ischemic heart failure: characteristics of a novel heart failure model in dogs with postmyocardial infarction left ventricular dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **37**(6): p. 1741-8.
87. Sabbah, H.N., et al., *A canine model of chronic heart failure produced by multiple sequential coronary microembolizations*. *Am J Physiol*, 1991. **260**(4 Pt 2): p. H1379-84.
88. Vaynblat, M., et al., *Cardiac binding in experimental heart failure*. *Ann Thorac Surg*, 1997. **64**(1): p. 81-5.
89. Shah, H.R., et al., *Composite cardiac binding in experimental heart failure*. *Ann Thorac Surg*, 2000. **69**(2): p. 429-34.
90. Monnet, E. and E.C. Orton, *A canine model of heart failure by intracoronary adriamycin injection: hemodynamic and energetic results*. *J Card Fail*, 1999. **5**(3): p. 255-64.
91. Gillebert, T.C., et al., *Intracavitary ultrasound impairs left ventricular performance: presumed role of endocardial endothelium*. *Am J Physiol*, 1992. **263**(6 Pt 2): p. H857-65.
92. Starzl, T.E. and R.A. Gaertner, *Chronic heart block in dogs; a method for producing experimental heart failure*. *Circulation*, 1955. **12**(2): p. 259-70.

93. van Opstal, J.M., et al., *Electrophysiological parameters indicative of sudden cardiac death in the dog with chronic complete AV-block*. Cardiovasc Res, 2001. **50**(2): p. 354-61.
94. Vos, M.A., et al., *Enhanced susceptibility for acquired torsade de pointes arrhythmias in the dog with chronic, complete AV block is related to cardiac hypertrophy and electrical remodeling*. Circulation, 1998. **98**(11): p. 1125-35.
95. Leimgruber, P.P., et al., *The hemodynamic derangement associated with right ventricular diastolic collapse in cardiac tamponade: an experimental echocardiographic study*. Circulation, 1983. **68**(3): p. 612-20.
96. Eckardt, L., et al., *Experimental models of torsade de pointes*. Cardiovasc Res, 1998. **39**(1): p. 178-93.
97. Huang, J., et al., *Improvement of defibrillation efficacy and quantification of activation patterns during ventricular fibrillation in a canine heart failure model*. Circulation, 2001. **103**(10): p. 1473-8.
98. Li, D., et al., *Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort*. Circulation, 1999. **100**(1): p. 87-95.
99. Pak, P.H., et al., *Repolarization abnormalities, arrhythmia and sudden death in canine tachycardia-induced cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(2): p. 576-84.
100. Shinbane, J.S., et al., *Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(4): p. 709-15.
101. Armstrong, P.W., et al., *Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure*. Circulation, 1986. **74**(5): p. 1075-84.
102. Wilson, J.R., et al., *Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects*. Circulation, 1987. **75**(4): p. 857-67.
103. Wolff, M.R., et al., *Alterations in left ventricular mechanics, energetics, and contractile reserve in experimental heart failure*. Circ Res, 1992. **70**(3): p. 516-29.
104. Calderone, A., et al., *Dysfunction of the beta- and alpha-adrenergic systems in a model of congestive heart failure. The pacing-overdrive dog*. Circ Res, 1991. **69**(2): p. 332-43.
105. O'Rourke, B., et al., *Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, I: experimental studies*. Circ Res, 1999. **84**(5): p. 562-70.

106. Takagaki, M., et al., *Induction and maintenance of an experimental model of severe cardiomyopathy with a novel protocol of rapid ventricular pacing*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **123**(3): p. 544-9.
107. Takagaki, M., et al., *Determinants of the development of mitral regurgitation in pacing-induced heart failure*. Circ J, 2003. **67**(1): p. 78-82.
108. Friedrichs, G.S., *Experimental models of atrial fibrillation/flutter*. J Pharmacol Toxicol Methods, 2000. **43**(2): p. 117-23.
109. Oyama, M.A., D.D. Sisson, and L.B. Lehmkuhl, *Practices and outcome of artificial cardiac pacing in 154 dogs*. J Vet Intern Med, 2001. **15**(3): p. 229-39.
110. Salerno, D.M., et al., *Reversal of flecainide-induced ventricular arrhythmia by hypertonic sodium bicarbonate in dogs*. Am J Emerg Med, 1995. **13**(3): p. 285-93.
111. Veenhuizen, G.D., C.S. Simpson, and H. Abdollah, *Atrial fibrillation*. Cmaj, 2004. **171**(7): p. 755-60.
112. Sharifov, O.F., et al., *Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(3): p. 483-90.
113. Swissa, M., et al., *Long-term subthreshold electrical stimulation of the left stellate ganglion and a canine model of sudden cardiac death*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(5): p. 858-64.
114. Kimura, M., et al., *Mechanism of ST elevation and ventricular arrhythmias in an experimental Brugada syndrome model*. Circulation, 2004. **109**(1): p. 125-31.
115. Sipido, K.R., et al., *Enhanced Ca(2+) release and Na/Ca exchange activity in hypertrophied canine ventricular myocytes: potential link between contractile adaptation and arrhythmogenesis*. Circulation, 2000. **102**(17): p. 2137-44.
116. Arita, J., et al., *Antiarrhythmic effects of an aconitine-like compound, TJN-505, on canine arrhythmia models*. Eur J Pharmacol, 1996. **318**(2-3): p. 333-40.
117. Furukawa, Y., et al., *Effects of zatebradine on ouabain-, two-stage coronary ligation- and epinephrine-induced ventricular tachyarrhythmias*. Eur J Pharmacol, 1996. **300**(3): p. 203-10.
118. Elvan, A., K. Wylie, and D.P. Zipes, *Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. Electrophysiological remodeling*. Circulation, 1996. **94**(11): p. 2953-60.

119. Li, H.G., et al., *Electrophysiologic substrate associated with pacing-induced heart failure in dogs: potential value of programmed stimulation in predicting sudden death.* J Am Coll Cardiol, 1992. **19**(2): p. 444-9.
120. Uno, K., et al., *New insights regarding the atrial flutter reentrant circuit: studies in the canine sterile pericarditis model.* Circulation, 1999. **100**(12): p. 1354-60.
121. Mitchell, M.A., I.D. McRury, and D.E. Haines, *Linear atrial ablations in a canine model of chronic atrial fibrillation: morphological and electrophysiological observations.* Circulation, 1998. **97**(12): p. 1176-85.
122. Verheule, S., et al., *Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation.* Circulation, 2003. **107**(20): p. 2615-22.
123. Gaspo, R., *The tachycardia-induced dog model of atrial fibrillation. clinical relevance and comparison with other models.* J Pharmacol Toxicol Methods, 1999. **42**(1): p. 11-20.
124. Olgin, J.E., et al., *Heterogeneous atrial denervation creates substrate for sustained atrial fibrillation.* Circulation, 1998. **98**(23): p. 2608-14.
125. Morillo, C.A., et al., *Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation.* Circulation, 1995. **91**(5): p. 1588-95.
126. Gaspo, R., et al., *Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model.* Circulation, 1997. **96**(11): p. 4027-35.
127. Everett, T.H.t., et al., *Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation.* Circulation, 2000. **102**(12): p. 1454-60.
128. Chang, C.M., et al., *Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing.* Circulation, 2001. **103**(1): p. 22-5.
129. Hwang, C., et al., *Vein of marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation.* Circulation, 2000. **101**(13): p. 1503-5.
130. Wu, T.J., et al., *Pulmonary veins and ligament of marshall as sources of rapid activations in a canine model of sustained atrial fibrillation.* Circulation, 2001. **103**(8): p. 1157-63.

131. Zhou, S., et al., *Nonreentrant focal activations in pulmonary veins in canine model of sustained atrial fibrillation*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002. **283**(3): p. H1244-52.
132. Pibarot, P., *Les complications postopératoires de la chirurgie à coeur ouvert*. 1990, Thèse de Doctorat Vétérinaire: Lyon. p. 146.
133. Pibarot, P., et al., *Patient-prosthesis mismatch can be predicted at the time of operation*. Ann Thorac Surg, 2001. **71**(5 Suppl): p. S265-8.
134. Monnet, E., *Circulation extracorporelle et pose de pacemaker*. Le point Vétérinaire, 2002(230): p. 22-27.
135. Inoue, M., et al., *Mitral valve repair without cardiopulmonary bypass or atriotomy using the coapsys device: device design and implantation procedure in canine functional mitral regurgitation model*. Heart Surg Forum, 2004. **7**(2): p. E117-21.
136. Inoue, M., et al., *The Coapsys device to treat functional mitral regurgitation: in vivo long-term canine study*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **127**(4): p. 1068-76; discussion 1076-7.
137. Amin, Z., et al., *New device for closure of muscular ventricular septal defects in a canine model*. Circulation, 1999. **100**(3): p. 320-8.
138. Nakai, T., et al., *Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLAATO) for preventing cardioembolism: first experience in canine model*. Circulation, 2002. **105**(18): p. 2217-22.
139. Taylor, A.J., et al., *Long-term coronary vascular response to (32)P beta-particle-emitting stents in a canine model*. Circulation, 1999. **100**(23): p. 2366-72.



**PRENOM NOM : Andréas BACHELEZ**

**TITRE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES MODELES  
EXPERIMENTAUX CANINS EN CARDIOLOGIE COMPAREE**

**Thèse Vétérinaire : Lyon , Juin 2005**

**RESUME :** La Cardiologie comparée est une science fondamentale pour l'avancée des connaissances médicales humaines et également vétérinaires. Son importance se comprend également aisément au vu de la prévalence des maladies cardiaques humaines et de l'avancée rapide de la Cardiologie vétérinaire. Dans ce contexte, les modèles canins prennent une importance capitale par leur nombre et la somme des connaissances qu'ils nous ont apportées. C'est pour ces raisons que nous avons tenté, après une courte rétrospective historique sur l'expérimentation animale et la Cardiologie, de présenter aussi exhaustivement que possible les modèles naturels et artificiels de maladies cardiaques développés chez le chien, particulièrement dans les domaines de l'ischémie myocardique, de l'insuffisance cardiaque, des arythmies et des interventions correctrices ou préventives plus ou moins invasives que l'on développe en Cardiologie.

**MOTS CLES :**

- **Cardiologie**
- **Expérimentation**
- **Chien**
- **Modèle**

**JURY :**

Président :	Monsieur le Professeur Michel OVIZE
1er Assesseur :	Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORÉ
2ème Assesseur :	Monsieur le Professeur Thierry ROGER

**DATE DE SOUTENANCE :**

Mercredi 8 Juin 2005

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**

7, rue du Bastion  
20200 Bastia