



HAL
open science

**Développement d'un modèle expérimental porcin
d'autorétroperfusion myocardique à coeur battant :
évaluation des réponses hémodynamiques et cardiaques
avant et après occlusion de l'artère interventriculaire
antérieure : potentialités d'applications cliniques**

Daniel Grandmougin

► **To cite this version:**

Daniel Grandmougin. Développement d'un modèle expérimental porcin d'autorétroperfusion myocardique à coeur battant : évaluation des réponses hémodynamiques et cardiaques avant et après occlusion de l'artère interventriculaire antérieure : potentialités d'applications cliniques. Cardiologie et système cardiovasculaire. Université de Lorraine, 2018. Français. NNT : 2018LORR0098 . tel-01885814

HAL Id: tel-01885814

<https://theses.hal.science/tel-01885814v1>

Submitted on 2 Oct 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

École Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

Par : Daniel Grandmougin

Développement d'un modèle expérimental porcin d'autorétroperfusion myocardique à cœur battant. Evaluation des réponses hémodynamiques et cardiaques avant et après occlusion de l'artère interventriculaire antérieure. Potentialités d'applications cliniques.

Le 1^{er} Juin 2018

Directeur de thèse : Pr. Juan-Pablo MAUREIRA

Co-directeur de thèse : Dr. Nguyen TRAN

Membres du jury :

Rapporteurs : Madame Elisabeth CORNU-PFEIFFER PU-PH - CHRU Limoges
Monsieur André VINCENELLI PU-PH - CHRU Lille

Examineurs : Monsieur Juan-Pablo MAUREIRA PU-PH - CHRU Nancy
Monsieur Nguyen TRAN MCU - Université de Lorraine

*Développement d'un modèle expérimental porcin
d'auto-rétroperfusion myocardique à cœur battant.*

*Evaluation des réponses hémodynamiques et cardiaques avant
et après occlusion de l'artère interventriculaire antérieure.*

Potentialités d'applications cliniques.

Remerciements

Monsieur le Professeur Juan-Pablo Maureira.

« Cher Pablo, je n'ai jamais oublié l'accueil que tu m'as accordé à mon arrivée dans le service. Ton amitié et ton attention me sont précieuses. Je te remercie pour tes conseils avisés et pour tous les encouragements que tu m'as apportés dans ce travail. C'est un travail qui me tenait à coeur depuis longtemps et l'intérêt immédiat que tu m'as témoigné lorsque nous avons discuté de ce projet a été pour moi essentiel pour me lancer dans cette aventure passionnante, exigeante mais tellement enrichissante. Au delà des considérations professionnelles, qui nous rassemblent, je suis heureux de te connaître et de travailler avec toi. Tu sais combien pour moi la sincérité des rapports humains est importante et à travers ton soutien sans faille dans ce travail mais également dans le métier qui est le nôtre, je souhaite t'adresser mes remerciements les plus sincères et te redire combien je suis heureux de partager ton amitié. »

Monsieur le Docteur Nguyen Tran.

« Cher Nguyen, il y a des rencontres qui marquent profondément une personne et tu en fais partie. Avoir la chance de travailler avec toi est pour moi un réel privilège et un vrai plaisir. Dire que tu es un produit dopant pour l'esprit et la motivation est bien en dessous de la réalité. Tu m'as communiqué ton enthousiasme pour mener à terme ce projet. Mais tu m'as également tellement facilité les choses. Tu insuffles au quotidien, au sein de l'Ecole de Chirurgie, une énergie incroyable et tellement revigorante où se bousculent un foisonnement d'idées et de projets passionnants. Cette Ecole est à ton image et je tire modestement une certaine fierté personnelle d'y travailler. Je suis profondément admiratif de ton parcours tant professionnel qu'humain. Tu incarnes à mes yeux des valeurs humaines essentielles et partager ton amitié est un vrai bonheur. Merci Nguyen pour ton aide et ton amitié si précieuse. »

Monsieur le Professeur André Vincentelli.

« Cher André, je te remercie de me faire l'amitié et l'honneur de faire partie de ce jury. Ta présence me renvoie à mes années lilloises pour lesquelles je garde une tendresse bien particulière. Au delà de nos années communes d'internat, de nos galères respectives, des souvenirs de petits déjeuners pris tôt le matin dans le préfabriqué du Cardio et de la belle collaboration que nous avons mise en place avec l'EHB, ta présence était pour moi une évidence. Les années ont passé mais les souvenirs demeurent intacts tout comme l'amitié que j'ai gardée envers toi. Ta présence me renvoie à tous mes amis ch'tis si chers que je n'ai pas oubliés et avec qui j'ai eu le plaisir de grandir. Merci André de m'accorder ton attention et ton jugement pour ce travail ainsi que ton amitié. »

Madame le Professeur Elisabeth Cornu-Pfeiffer.

« Chère Elisabeth, j'ai été très touché que vous acceptiez de me faire l'honneur et l'amitié de faire partie de ce jury. Votre présence s'inscrit naturellement pour moi dans la continuité de Monsieur le Professeur Marc Laskar que nous regrettons tous et qui a marqué l'Ecole de Chirurgie et notre spécialité. Votre professionnalisme ainsi que vos qualités humaines sont unanimement reconnues et appréciées et par conséquent il était important pour moi que vous fassiez partie de ce jury. Je suis très heureux mais également très fier de pouvoir bénéficier de votre analyse et de votre jugement à l'égard de ce travail. Je vous adresse mes sincères remerciements ainsi que mes sentiments amicaux et reconnaissants. »

Auparavant il y avait les « quatre Fantastiques ». Désormais, il y a les « Fantastiques » avec cette équipe merveilleuse qui fait vivre, au quotidien, l'Ecole de Chirurgie. Merci à vous toutes et à vous tous pour votre gentillesse, vos compétences hors norme et pour l'enthousiasme et la bonne humeur que vous communiquez. Fred, Aude, Vanessa, Marion, Maryam, accompagnées par une équipe de brillants « Mac Gyver Padawans », capables de résoudre tous les problèmes, composée d'Antoine, de Brice, de Jules, d'Hugo et de Mathieu. Vous êtes justes Fantastiques !!

Mes remerciements au Docteur Jean-Mathieu Casse et au Professeur Guillaume Gauchotte qui m'ont accordé leur disponibilité et leur expertise si précieuses pour la réalisation des études histologiques essentielles à ce travail.

Tous mes remerciements à mon ami le Docteur Yihua Liu qui m'a accompagné dans les « manips » préliminaires de faisabilité. Je suis heureux de t'avoir comme ami et fier de te voir évoluer.

Chère Yun, je te remercie pour ton aide précieuse qui m'a permis de résoudre une problématique majeure dans ce travail. Au delà de ton aide précieuse, travailler avec toi a été un vrai bonheur. Je reste profondément admiratif de tes qualités humaines et professionnelles et de ta volonté de mener à terme ton projet, malgré la distance qui te sépare des tiens.

Mes remerciements et mon admiration à Monsieur le Docteur Jean-Yves Grall. Vous occupez une place toute particulière pour moi et je devrais dire pour nous. Je n'ai jamais oublié et je n'oublierai jamais l'aide que vous m'avez apportée à une période où j'étais certain que l'injustice et la malhonnêteté avaient détruit ce qui était ma vie de médecin. Vous avez cru en moi alors que nombreux étaient celles et ceux qui se détournaient par couardise. Je mesure chaque jour le courage et la détermination dont vous avez fait preuve pour mettre un terme à un désastre sanitaire où se mêlaient des comportements qui n'avaient plus rien à voir avec la médecine. Je n'ai jamais oublié la sérénité et l'empathie que vous m'avez témoignées ainsi que vos conseils si précieux. Je vous dois ma vie de médecin. Je vous dois également d'avoir recommencé à croire en des valeurs essentielles dans ce métier que vous incarnez. Seules les personnes qui ont été confrontées à la violence de cette période peuvent comprendre l'importance de ces mots. Ce travail est pour moi une forme de revanche sur l'adversité et les mauvaises rencontres et je vous le dois.

Mes remerciements au Docteur François Aubart qui a été présent au tout début de cette période très dure. Tu m'as cru immédiatement et tu as consacré beaucoup de temps et d'énergie à m'aider et à faire avancer la vérité que beaucoup connaissaient à une période où l'omerta hospitalière était la règle... Tu représentes pour moi un idéal de droiture et de comportements où se mêlent harmonieusement la compétence, l'humanité, l'écoute et l'empathie. Tes conseils si précieux m'accompagnent depuis. Il est des rencontres essentielles dans une vie et tu es une de ces rencontres. Je ne pourrai jamais te rendre tout ce que tu m'as donné. Mais je m'attache, à travers ma vie de médecin, à essayer de rester fidèle aux valeurs que tu incarnes et auxquelles je crois profondément. C'est ma façon à moi de te remercier François. Je te dédie ce travail.

Chère Madame Zimmermann. Ce travail je vous le dois et vous le dédie en témoignage de mon admiration pour ce que vous êtes. Vous avez été une des premières personnes à me croire et à me faire confiance. Je garde en mémoire votre accueil si chaleureux et si compréhensif à mon égard alors que beaucoup de portes se refermaient pour ne pas avoir à affronter une réalité hospitalière locale sinistre et malsaine où se mêlaient réseaux de protection détestables et pseudo-amitiés lâches et superficielles, à mille lieues de l'intérêt des patients. Vous incarnez ce que j'aime. Votre écoute, votre soutien, vos actions et votre détermination ont été essentiels pour me redonner confiance et me rendre ma vie de médecin. Je n'ai jamais oublié l'importance que vous avez eue dans ma vie et dans notre vie. Vous avez toujours répondu présente quand le découragement était à son paroxysme. Les messins, tout comme moi, ont beaucoup de chance d'avoir à leur cotés une personne comme vous. Merci du fond du coeur pour votre soutien sans faille et pour votre amitié. Je vous dédie ce travail.

Mes remerciements à toi Alain-Michel Ceretti dont le soutien et les actions ont été déterminants pour faire arrêter ce désastre. Les années ont passé depuis mais les traces sont toujours présentes. Tu as, avec ton épouse, traversé des moments extrêmement durs qui ont forgé tes convictions et conduit tes actions dans l'intérêt des patients. J'ai retrouvé, durant ce dur combat, les valeurs qui t'animaient et qui m'ont aidé à surnager. Ton aide et ton soutien ont été essentiels pour me rendre ma vie de médecin et arrêter cette spirale destructrice. Ce travail je te le dédie Alain-Michel ainsi qu'à ton épouse. Je suis heureux de partager une vraie amitié avec toi.

Merci à Madame Danielle Toupillier, Directrice du CNG, de m'avoir fait confiance et d'avoir cru en moi, à une période où les apparences étaient trompeuses. Vous avez très vite compris la réalité des faits et avec énormément de courage et de détermination, vous avez stoppé l'inacceptable et m'avez rendu ma vie de médecin. Votre intransigeance face à des pressions multiples et à des comportements inadmissibles a été déterminante pour sanctionner avec discernement des faits indignes. J'ai longtemps espéré et attendu ce moment pour vous exprimer tous mes remerciements. Je n'ai pas oublié notre dernière rencontre où vous nous avez rassuré et encouragé à tenir bon malgré les vents contraires. Je vous dédie ce travail.

A Monsieur le Professeur Alain Leguerrier. Je garde en mémoire votre appel téléphonique, un matin d'octobre 2010, me disant que mon honneur avait été enfin lavé. Des paroles déterminantes qui ont marqué le début d'une sorte de réhabilitation après une période si difficile... Je sais qu'il vous a fallu beaucoup de courage pour conduire des investigations en milieu hostile et parvenir à arrêter un vrai désastre sanitaire déshonorant pour notre profession. Ce courage vous a coûté mais ne vous a pas fait varier et je vous en garde une vraie reconnaissance et une admiration. Vous avez toujours répondu présent à mes demandes de conseils et à mes sollicitations. A mes yeux, vous incarnez ce que doit être un « vrai patron » de chirurgie cardiaque. Vos élèves ont beaucoup de chance et je sais qu'il mesurent le privilège et l'honneur de vous avoir eu comme mentor. Vous avez construit une vraie école chirurgicale où se mêlent la rigueur, l'excellence et l'attention bienveillante envers les autres. J'ai retrouvé dans l'épreuve que j'ai traversée votre bienveillance. Je vous dédie ce travail et vous remercie pour votre soutien et votre aide déterminante.

J'ai une pensée affectueuse et toute particulière pour Monsieur le Professeur Georges Soots qui nous a quitté récemment et qui a été mon premier mentor en chirurgie cardiaque. Il alliait l'intellect et le don chirurgical enrichis d'une confiance et d'un sens pédagogique remarquable envers les plus jeunes. Sa rencontre a été pour moi une vraie chance. Un homme pétillant, curieux de tout et animé d'une énergie communicative extraordinaire. Les années ont défilé depuis, mais son souvenir et ma reconnaissance à son égard demeurent intacts. Ce travail est aussi moyen de lui rendre un hommage appuyé.

La fragilité des choses et plus spécialement de la vie est une réalité qu'il est nécessaire de prendre en considération pour apprécier pleinement les instants de nos vies et la compagnie de ceux qui nous sont chers. Le départ injuste et inattendu de Monsieur le Professeur Marc Laskar en est une triste illustration. Je souhaitais lui rendre un hommage personnel particulier à travers ce travail réalisé à l'Ecole de Chirurgie de Nancy qu'il affectionnait tout particulièrement mais également à travers la présence de Madame le Professeur Elisabeth Cornu-Pfeiffer qui m'honore.

Je remercie le Professeur Dominique Lacroix qui m'a enseigné de solides notions de rythmologie et d'électrophysiologie enrichies d'une approche méthodologique rigoureuse. Pour tous les bons moments passés ensemble au laboratoire et pour le travail expérimental que nous avons accompli avec rigueur, conviction et beaucoup d'humour. Les années passent mais les souvenirs restent vivaces.

Tous mes remerciements au Docteur Patrick Lacolley qui m'a permis d'entamer ce travail et d'assister à une semaine de cours de Master 2 particulièrement passionnante et enrichissante pour mon travail.

J'ai une pensée affectueuse et amicale mais aussi empreinte de tristesse pour Jean-Pierre Carteaux qui m'a accueilli avec bienveillance et compréhension. Je garde précieusement ta lettre profondément humaine qui m'a tellement touchée...

A toi Maikki. Tu es la plus belle partie de ma vie. Ta modestie et ta discrétion sont des qualités que j'aime tellement et que tu déclines si subtilement. Ton amour et l'attention que tu portes à chacun d'entre nous sont une force inépuisable. Minä rakastan sinua kuten ensimäisenä päivänä.

A mes enfants, David et Marie, qui sont l'accomplissement de notre vie. Je suis chaque jour un peu plus fier de vous. Vous voir évoluer dans la vie est une source de bonheur que je souhaite à beaucoup de connaître. Je vous aime tout simplement.

Meidan kissalle Bounty ja meidan koiralle Pepette jotka ovat sydämmessa.

Minun rakas suomalaiselle perhelle.

A mes ami(e)s.

Pierre Jegou, une personne rare, avec qui j'ai partagé de si beaux moments. Tu incarnes l'assurance tranquille, la sérénité et la sincérité où se mêlent le souci de l'autre et la bienveillance. Que du bonheur lorsque tu es dans mes pensées.

Maria-Christina avec qui j'ai traversé le temps et quelques galères au cours de ces quinze dernières années. Ta rigueur et tes connaissances n'ont d'égal que tes qualités humaines.

Régine et Philippe Mathieu sans qui rien ne serait... Eux seuls comprendront.

Georges Fayad, mon petit frère de guerre et de coeur devenu grand depuis, et dont je suis si fier.

Bertrand Dequiedt, mon frère du ch'nord avec qui j'ai découvert et arpenté les terres du Nord si attachantes et avec qui je partage une amitié indestructible.

Patrice Halimi, mon petit frère du Sud pour qui j'ai gardé un attachement sincère et indéfectible. Tu es mon mon ami, mon frère, que les années et la distance ne m'ont jamais pris.

David Derouck, mon fréroty que j'aime profondément, avec qui j'ai affronté la tempête et les turpitudes d'un monde sans scrupules. Tu es resté fidèle à tes convictions d'honnêteté et d'humanité.

Philo, Francis, Elisabeth et Claude, nos potes lorrains qui nous ont si bien accueillis et qui aiment tellement mon couscous !! Vous avez été un soutien énorme et rassurant dans l'adversité.

Bruno Dumarais qui sait, au gré de son inspiration, cueillir les notes qui se cachent malicieusement dans les airs. Subtil mélange épicurien et artistique empreint d'humilité et d'humanité. A France et Méline.

La Famille Clain, Nicole, Claude, Jérôme et Didier que le Docteur Z'oreil aime tellement.

A Thierry, mon James Bond préféré et notre Muche que l'on adore et... Nénette qui a tellement grandi ! Que de beaux souvenirs et une si belle amitié.

Antonio Fiore. Ton amitié sincère et ta fidélité sont des valeurs qui prennent un vrai sens à tes côtés.

Belkacem Henneb. Tes qualités humaines et chirurgicales n'ont d'égal que ta sincérité en amitié.

Sandrine Boutron. Travailler avec toi est juste un vrai plaisir. Ta gentillesse et tes qualités professionnelles sont un vrai rayon de soleil au quotidien.

Au personnel du service de chirurgie cardiaque, dévoué, adorable et professionnel malgré l'adversité.

Au personnel du bloc opératoire de CCV, trop nombreux pour les citer individuellement.

A nos perfusionnistes, Fatima, Florence, Romain, Fred, Jacques, Christian, Yves, Jean-Marc.

Et à toutes celles et ceux qui comptent pour moi.

« Il faut agir en homme de pensée et penser en homme d'action »

(Henri Bergson. 1859-1941)

Table des Matières

Abréviations	1
Introduction générale	2
Partie I	4
Introduction	5
I. Anatomie externe du coeur de porc et principales différences avec le coeur humain	6
A. Spécificités de la sternotomie chez le porc.....	6
B. Aspects macroscopiques du coeur porcine après péricardotomie.....	8
II. Vascularisation du coeur de porc: Réseau artériel et réseau veineux	13
A. Réseau artériel coronaire:étude anatomique.....	13
B. Réseau veineux coronaire: étude anatomique.....	17
C. Réseau artériel coronaire: étude angiographique.....	24
III. Bilan de l'étude anatomique du coeur de porc	34
A. Conséquences chirurgicales potentielles d'une chirurgie cardiaque porcine in situ.....	34
Conclusion	39
Références	40

Partie II	45
I. Introduction	46
II. Matériels et Méthode	46
A. Protocole anesthésique.....	46
B. Méthodologie du groupe Contrôle.....	47
C. Méthodologie du groupe SMR.....	49
D. Evaluation immunohistochimique de la densité capillaire myocardique.....	51
E. Analyse de la cinétique des Troponines I cardiaques.....	51
F. Analyse statistique.....	51
III. Résultats	51
<i>Groupe Contrôle</i>	
A. Variabilité méthodologique de la mesure de la FEV.....	51
B. Variabilité individuelle des paramètres hémodynamiques et cardiaques.....	53
C. Caractéristiques du sinus coronaire et de la veine azygos gauche.....	53
D. Etude débibimétrique de l'artère IVA et validation du système d'occlusion coronaire.....	54
E. Délai d'apparition et caractérisation des troubles du rythme ventriculaire.....	54
F. Etude de la densité capillaire myocardique.....	54
<i>Groupe SMR (autorétroperfusion)</i>	
A. Validation de l'occlusion coronaire.....	55
B. Evolution des paramètres hémodynamiques.....	56
C. Aspects électrocardiographiques et électrophysiologiques.....	59
D. Evolution des paramètres de microcirculation sublinguale.....	60
E. Dosage des Troponines I.....	61
F. Etude histologique.....	61
IV. Discussion	63
Conclusion	76
Références	77
Publications et Présentations	80

ABREVIATIONS

IVA (LAD)	(artère) Interventriculaire antérieure
CIV	Communication interventriculaire
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
CEC (CPB)	Circulation Extracorporelle
IVP	(artère) Interventriculaire postérieure
RVP	(artère) Rétroventriculaire
CX	(artère) Circonflexe
CD	(artère) Coronaire droite
VAG (LAV)	Veine azygos gauche
OG	Oreillette gauche
VG	Ventricule gauche
OD	Oreillette droite
VD	Ventricule droit
SIV	Septum interventriculaire
TCG	Tronc coronaire gauche
SMR	Self-Myocardial Retroperfusion (autorétroperfusion myocardique)
FEV(G)	Fraction d'éjection ventriculaire (gauche)
CS	Coronary sinus (sinus coronaire)
ETT	Echographie trans-thoracique
CO	Cardiac output (débit cardiaque)
SV	Stroke volume (volume éjecté)
HR	Heart rate (fréquence cardiaque)
Pmax in-LV	Pression maximale intraventriculaire gauche
DD	Durée de diastole
FV	Fibrillation ventriculaire
TV	Tachycardie ventriculaire
ESV	Extra-systole ventriculaire

Introduction générale

La gestion thérapeutique d'un infarctus étendu de topographie antérieure, secondaire à l'occlusion aiguë de l'artère interventriculaire antérieure (IVA), demeure un défi thérapeutique majeur pour le cardiologue et le chirurgien cardiaque en raison des séquelles myocardiques potentiellement importantes, liées à la perte de contractilité ventriculaire gauche mais également à l'engagement immédiat du pronostic vital qui peut résulter de troubles malins du rythme ventriculaire aboutissant très rapidement à la constitution d'un choc cardiogénique.

La survie des patients et les séquelles myocardiques dépendent alors directement de la rapidité de la prise en charge.

Cette problématique demeure actuellement un enjeu essentiel de santé publique qui a notamment conduit les autorités à étendre le nombre de défibrillateurs et à sensibiliser la population aux premiers gestes de secourisme.

La gestion cardiologique et chirurgicale cardiaque des infarctus en phase aiguë, est assez bien codifiée puisque une chaîne de soins rapides a été mise en place depuis plusieurs années aboutissant à la réduction du délai entre l'apparition des symptômes et la recanalisation interventionnelle cardiologique de l'artère coronaire impliquée voire la prise en charge chirurgicale de la coronaropathie.

En outre, dans les cas les plus fréquents, non compliqués de choc cardiogénique, l'augmentation de l'efficacité des antiagrégants plaquettaires a permis une optimisation des résultats des procédures de recanalisations interventionnelles et une amélioration du pronostic. Par ailleurs, la recanalisation précoce du vaisseau coronaire responsable de l'accident coronarien a entraîné une réduction importante des complications pariétales de l'infarctus du myocarde telles que la CIV post-infarctus, la rupture en paroi libre et l'insuffisance mitrale aiguë par rupture de pilier.

Dans les cas compliqués de troubles du rythme ventriculaire malins avec dégradation hémodynamique et constitution d'un choc cardiogénique, l'avènement et le développement de l'ECMO a permis d'améliorer sensiblement, sous certaines conditions d'inclusion, la survie des patients en limitant les séquelles organiques, en particulier cérébrales et myocardiques et en autorisant, dans des conditions optimisées, les patients à bénéficier, en salle de cathétérisme, d'une recanalisation en urgence d'une artère coronaire occluse. La pose en urgence d'une ECMO est ainsi devenue un geste chirurgical bien maîtrisé malgré des conditions d'implantation souvent difficiles.

L'amélioration des matériels, incluant les canules, la pompe et les personnels a permis récemment à certaines équipes du SAMU d'envisager la pose au domicile du patient d'une assistance type ECMO. Cette « configuration SAMU » est encore en évaluation mais sera très probablement amenée à se développer en raison du gain de temps évident qu'elle induit.

La pose d'ECMO par les équipes du SAMU va probablement, si elle se généralise, améliorer le pronostic vital des patients en arrêt circulatoire tout en nécessitant, compte tenu du geste réalisé, une formation et une évaluation rigoureuse des intervenants pour éviter des complications vasculaires périphériques.

La limitation des séquelles myocardiques, après occlusion aiguë d'un vaisseau coronaire, dépend ainsi quasi exclusivement de la réactivité de la chaîne thérapeutique. Le délai de reperfusion myocardique apparaît donc comme étant un élément essentiel permettant d'éviter ou de limiter la constitution de lésions histologiques myocardiques irréversibles.

Partant des constatations précédentes, nous avons imaginé un concept original de perfusion myocardique permettant, théoriquement, de revasculariser précocement un territoire myocardique ischémique non pas à partir de son artère occluse ou sténosée mais en utilisant le réseau veineux de drainage de ce territoire ischémique et en le perfusant de façon rétrograde en sang oxygéné via le sinus coronaire.

L'utilisation de la voie veineuse rétrograde n'est pas un concept nouveau puisque cette voie est régulièrement utilisée, depuis plusieurs années, en chirurgie cardiaque pour administrer une solution de cardioplégie afin d'arrêter et de protéger le myocarde.

Il était donc naturel d'envisager de diffuser par voie veineuse rétrograde non plus une solution de cardioplégie mais du sang oxygéné pour assurer une oxygénation tissulaire myocardique.

Par conséquent, nous avons émis l'hypothèse que, sous certaines conditions, le coeur pourrait suppléer à sa propre oxygénation tissulaire après occlusion d'une artère coronaire en utilisant le réseau veineux coronaire comme voie de perfusion en sang oxygéné et éviter l'apparition des conséquences délétères consécutives à une ischémie myocardique.

Nous avons donc, dans cette hypothèse, élaboré un modèle expérimental porcin d'autorétroperfusion myocardique qui consiste en la perfusion élective, via le sinus coronaire, de la grande veine coronaire en sang oxygéné provenant de l'aorte ascendante dans le but d'assurer une perfusion sélective de la face antérieure du ventricule gauche. La grande veine coronaire étant la veine satellite de l'artère interventriculaire antérieure et également la plus facilement accessible en raison des spécificités anatomiques porcines. Une fois ce montage technique maîtrisé d'un point de vue chirurgical, le but de ce travail a été d'étudier la capacité d'une autorétroperfusion à s'opposer aux conséquences de l'occlusion aiguë de l'artère interventriculaire antérieure.

La conception du modèle porcin d'autorétroperfusion telle que nous l'avons réalisé et étudié a nécessité deux étapes fondamentales et complémentaires.

La première étape de ce travail a consisté en une étude anatomique des spécificités du coeur de porc pour les comparer avec les références anatomiques humaines que nous connaissons bien.

En effet, si le principe d'établir une rétroperfusion depuis l'aorte ascendante vers le sinus coronaire est assez simple considérant l'anatomie cardiaque humaine, nous avons rapidement constaté que la problématique chez le porc était beaucoup plus complexe et techniquement difficile à réaliser en raison des particularités anatomiques du coeur porcin.

Cette étape essentielle nous a ainsi permis d'intégrer les difficultés anatomiques spécifiques du modèle porcin dans l'optique d'anticiper les écueils chirurgicaux inhérents à l'élaboration technique du modèle expérimental.

Cette étape nous a également permis d'acquérir une meilleure connaissance de certaines particularités anatomiques et physiologiques du coeur de porc, utiles à la compréhension du fonctionnement de notre modèle expérimental mais également essentielles à la maîtrise technique de procédures de chirurgie cardiaque expérimentales sur modèle porcin, entrant dans le cadre de formations pédagogiques destinées aux jeunes chirurgiens. Cette première partie nous a, par conséquent, conduit à l'élaboration d'un certain nombre de recommandations chirurgicales destinées aux opérateurs utilisant le coeur de porc

La seconde partie de ce travail a été spécifiquement consacrée à la réalisation technique et à l'étude du modèle d'autorétroperfusion myocardique sous l'angle des réponses hémodynamiques et cardiaques induites par une autorétroperfusion avant et après occlusion élective de l'artère IVA .

PARTIE I

*Anatomie du coeur de porc, similitudes et différences principales avec le coeur humain.
Conséquences sur le développement du modèle d'autorétroperfusion myocardique et
implications techniques en chirurgie cardiaque expérimentale porcine.*

Introduction

La conception d'un modèle expérimental d'autorétroperfusion myocardique nécessite de choisir un modèle animal proche de l'homme, tant sur le plan anatomique que physiologique, dans l'optique de pouvoir interpréter les réponses du modèle et les extrapoler à l'homme dans le cadre d'applications cliniques potentielles.

Le coeur de porc est couramment utilisé pour valider des études expérimentales, permettant une extrapolation, fiable et reproductible, des résultats au coeur humain. Néanmoins, comme dans tous modèle animal, des différences existent avec le coeur humain, qui peuvent altérer, dans certaines conditions, l'analyse et l'interprétation des résultats.

Ces différences, plus ou moins importantes, résultent logiquement de spécificités anatomiques, physiologiques, environnementales et éthologiques qui signent certaines singularités d'espèce.

Ces singularités peuvent induire des biais expérimentaux et conduire plus généralement à des conclusions hâtives aux conséquences, pour certaines, délétères voire catastrophiques. Citons les exemples de la thalidomide et plus récemment du Médiator® largement médiatisés [1,2].

De façon moins dramatique, lors de mon travail de DEA portant sur les effets torsadogènes de certaines conditions ioniques, étudiés sur un coeur de porc isolé, perfusé et non travaillant (*Modèle de Langendorff*), nous avons constaté des différences avec le coeur humain en confirmant le rôle essentiel et singulier d'une hypomagnésémie isolée dans l'induction de torsades de pointe chez le porc [3]. En revanche, il n'a pas été possible de démontrer la singularité de l'hypomagnésémie isolée dans l'induction et la pérennisation d'effets torsadogènes chez l'humain. En effet, chez l'humain, une hypomagnésémie isolée est insuffisante pour déclencher des effets torsadogènes aussi marqués que chez le porc et doit, en général, s'accompagner d'un environnement ionique particulier associant une hypokaliémie.

Ces variations électrophysiologiques d'espèce ont ainsi pu être caractérisées par la réalisation, au cours de ce travail de DEA, de cartographies (mapping) épicaudiques et endocardiodes avec études des périodes de repolarisation et mises en évidence de circuits de réentrée labiles à dépendance ionique [4].

Malgré quelques « imperfections » relatives, le coeur de porc est traditionnellement utilisé dans la recherche cardiovasculaire depuis de nombreuses années [5-8] et a permis de valider de nombreux travaux.

Dans certains pays, le modèle expérimental porcine entre en concurrence directe avec le coeur de chien. Ce dernier, à la fois pour des raisons éthiques, et pour des raisons anatomiques et physiologiques spécifiques, a vu son utilisation réduite de façon importante dans le domaine cardiovasculaire. En effet, le coeur de chien présente un certain nombre de différences avec le coeur humain, en particulier en ce qui concerne le réseau artériel coronaire, rendant aléatoire une transposition des résultats expérimentaux au coeur humain [9,10].

Le coeur de porc a fait l'objet d'études anatomiques [8,11-15] qui ont confirmé une similitude très importante avec le coeur humain utile dans le cadre de protocoles chirurgicaux expérimentaux envisageant d'éventuelles xénotransplantations.

Si la configuration architecturale anatomique du coeur de porc est comparable au coeur humain, en revanche, le coeur de porc présente des particularités anatomiques qui doivent être identifiées car susceptibles d'interférer avec le bon déroulement de nos manipulations expérimentales, en particulier lorsqu'elles concernent le réseau coronaire artériel et veineux et nécessitent l'utilisation d'une assistance cardiocirculatoire type CEC ou ECMO.

Il apparaissait donc impératif de :

- connaître les spécificités anatomiques du porc permettant le positionnement et l'utilisation sécurisées de canules sur l'aorte ascendante et dans le sinus coronaire jusque dans la grande veine coronaire.
- connaître et valider la vascularisation du coeur de porc, avant d'envisager d'étudier les effets d'une rétroperfusion myocardique de sauvetage utilisant le réseau veineux coronaire. Cette validation

anatomique impliquait en particulier de parfaitement appréhender le territoire drainé par la grande veine cardiaque, parallèle à l'artère interventriculaire (IVA) puisque notre protocole expérimental implique une ligature sélective de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) avec constitution d'une ischémie aiguë sur la face antéroapicale du ventricule gauche.

La description comparative anatomique du coeur de porc avec le coeur humain se scindera en 2 parties. Une première partie sera consacrée à une étude anatomique macroscopique du coeur de porc et une seconde partie sera spécifiquement dévolue à l'étude de la vascularisation du coeur de porc à travers une description anatomique et angiographique.

Ces deux premières parties seront étayées par une revue détaillée de la littérature.

Enfin, une troisième partie sera consacrée aux implications techniques qui résultent de ces principales différences anatomiques sur:

- la faisabilité technique du modèle d'autorétroperfusion myocardique.
- la capacité du réseau veineux coronaire à assurer une rétroperfusion myocardique comparable sur le plan régional au coeur humain.
- la mise en place d'une assistance circulatoire (ECMO-CEC) et sur les adaptations techniques requises.

Ces implications seront principalement abordées sous un angle chirurgical, dans le but d'édicter un certain nombre de recommandations méthodologiques, utiles au chirurgien cardiaque désirant utiliser le coeur de porc, dans le cadre d'une chirurgie expérimentale, de sessions techniques de formation ou, plus généralement, d'un travail expérimental utilisant le coeur de porc.

I. Anatomie externe du coeur de porc et principales différences avec le coeur humain.

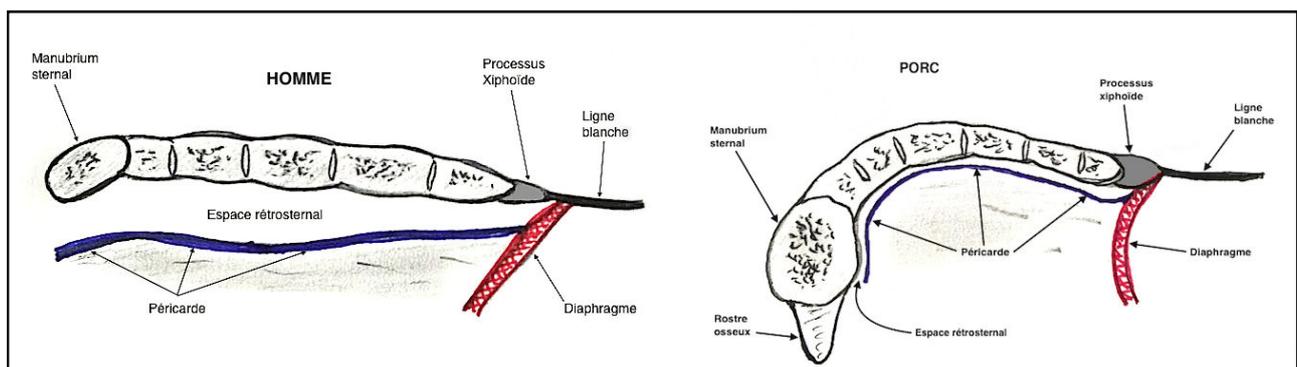
A. Spécificités de la sternotomie chez le porc.

La configuration anatomique du thorax chez le porc présente des particularités qu'il est important de connaître pour réaliser de façon adéquate une sternotomie médiane et un abord du massif cardiaque sans risque. Ces particularités sont d'autant plus importantes à connaître pour un chirurgien cardiaque habitué à réaliser des sternotomies médianes chez l'homme. En effet, les habitudes chirurgicales chez l'homme ne s'appliquent pas sur le modèle porcin et pourraient même s'avérer périlleuses si le chirurgien ne s'adapte pas aux conditions anatomiques porcines.

Le principal écueil à prendre en considération est la forme du sternum chez le porc, bien particulière et différente de l'homme qui nécessite des précautions lors de la réalisation d'une sternotomie médiane.

La **Figure 1** schématise les formes respectives du sternum chez l'homme et le porc.

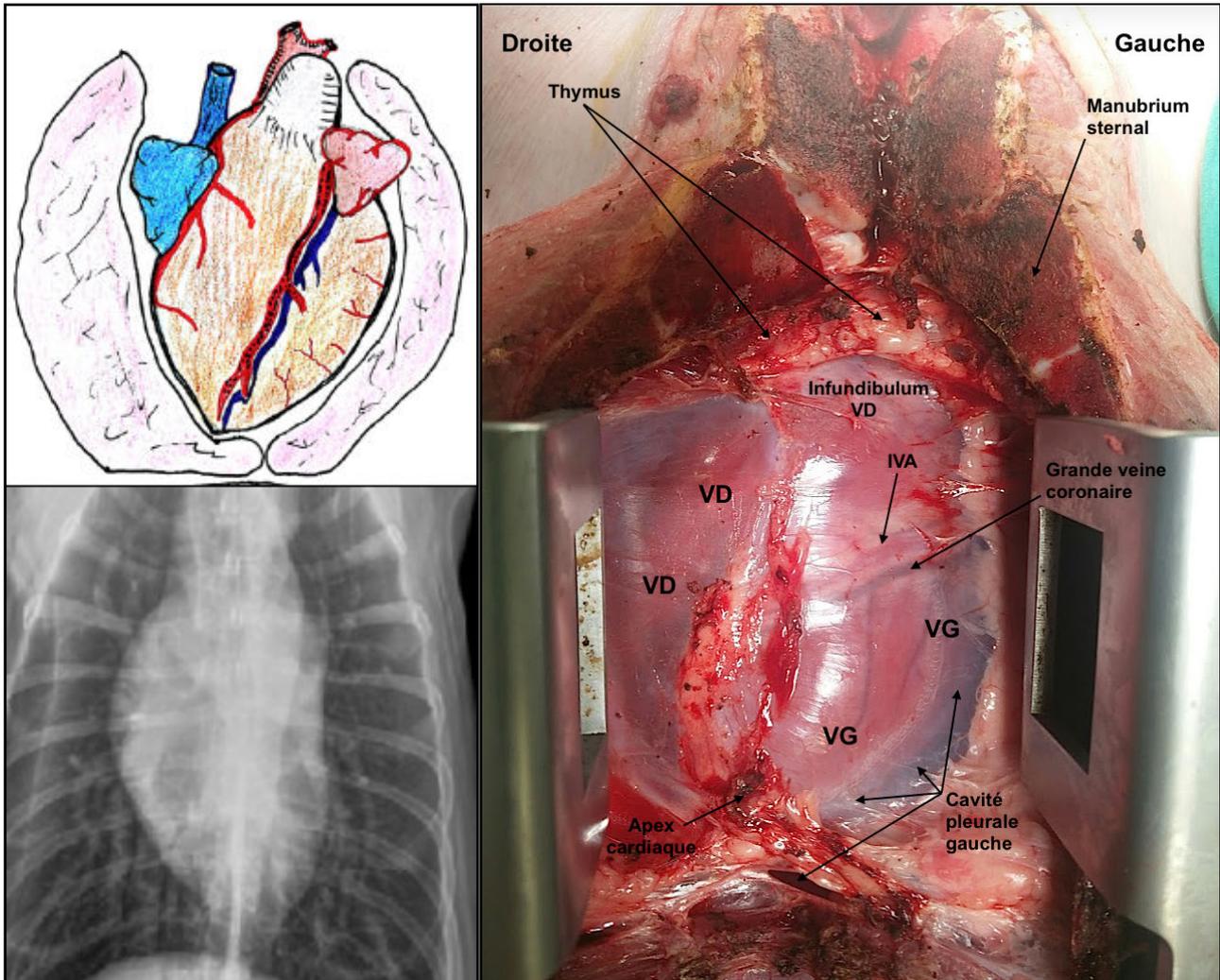
FIGURE 1



Le sternum porcine présente, à sa partie supérieure, un rostre ostéo-cartilagineux plongeant verticalement en profondeur pour se trouver en contact direct avec l'artère et la veine mammaire interne droite qui précroisent la ligne médiane. Il est donc impératif de réaliser la section sternale à la scie vibrante (scie à plâtre) et de terminer la section osseuse de la partie supérieure au ciseau après décollage au doigt du pédicule mammaire interne droit. Après réalisation de la sternotomie, on constate un espace entre la face rétrosternale et le péricarde quasi inexistant, amenant le péricarde antérieur au contact de l'os sternal, justifiant de réaliser la section osseuse sternale à la scie vibrante et non à la scie oscillante.

Le péricarde apparaît alors fin et pellucide (**Figure 2**) et laisse apparaître par transparence le coeur, contrairement à l'homme où le péricarde est nettement plus épais. En outre, on constate que le coeur présente

FIGURE 2



une orientation axiale très différente de l'homme avec un apex médian ou dévié vers la droite. De plus, le massif cardiaque est totalement entouré par les plèvres qui se prolongent sur la face diaphragmatique. Ainsi contrairement à l'homme, où le coeur repose directement sur le diaphragme, chez le porc, le coeur est séparé du diaphragme par la cavité pleurale gauche avec du parenchyme pulmonaire qui s'insère entre le diaphragme et le coeur.

Cette particularité anatomique joue très probablement un rôle sur le niveau de pression intrathoracique qui s'exerce sur le coeur et se traduit par un changement de forme assez radical du coeur après ouverture du péricarde.

Le coeur perd alors sa forme triangulaire initiale pour adopter une forme globuleuse.

B. Aspects macroscopiques du coeur porcine après péricardotomie.

16 coeurs de porc ont été inclus pour la réalisation de cette étude macroscopique anatomique.

Méthodologie: Coeurs prélevés par sternotomie médiane, après euthanasie et congélation. Coeurs lavés et décongelés.

L'ouverture du péricarde induit, comme nous l'avons vu précédemment, une modification de forme qui se traduit par un aspect globuleux du coeur induisant un phénomène de septum paradoxal très marqué qui biaise l'évaluation échographique de contractilité et impacte légèrement le débit cardiaque, comme nous le verrons plus loin.

Ainsi, chez le porc, contrairement au coeur humain, seul le segment inféro-basal repose presque entièrement sur le diaphragme et la face antérieure est immédiatement sous le sternum seulement séparée de l'os sternal par un péricarde fin (**Figure 3A**).

En revanche, chez l'homme, la face inférieure, où chemine l'artère interventriculaire postérieure (IVP), repose sur le diaphragme et est ainsi dénommée face diaphragmatique (**Figure 3B**).

FIGURE 3A. Coeur de porc

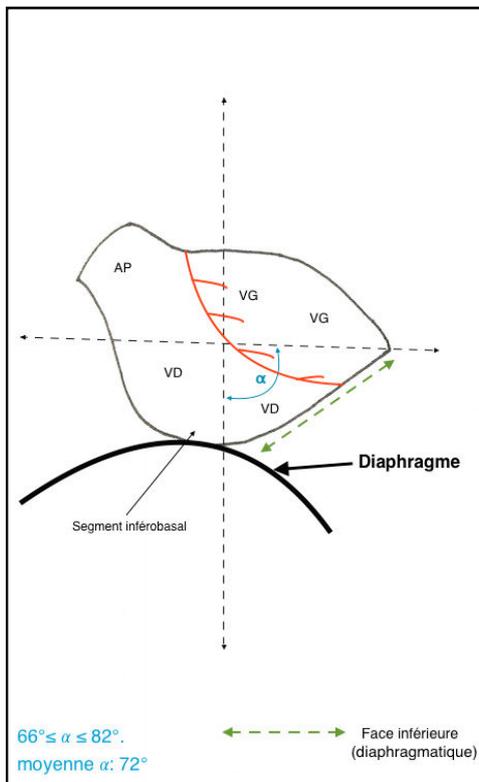
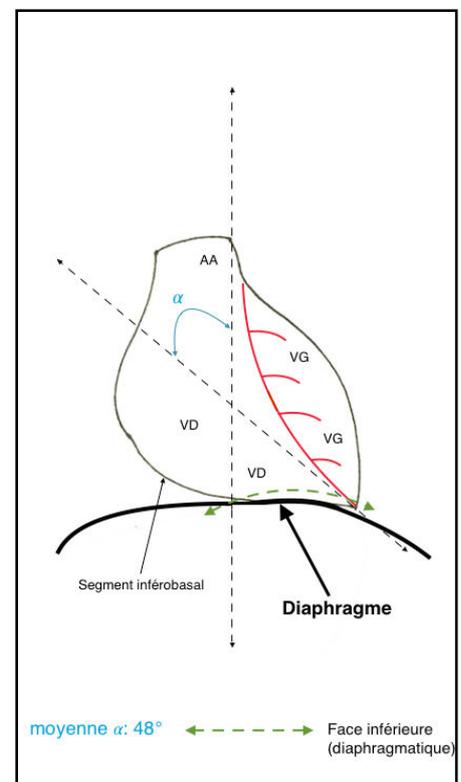


FIGURE 3B. Coeur humain



En vue frontale, la forme globale du coeur de porc est une pyramide inversée dont la base est représentée par le plan formé par les valvules tricuspide et mitrale. Les anglo-saxons donnent le nom de « Valentine shape » en référence à la forme en coeur. Cette forme résulte à la fois du positionnement du coeur dans la cavité thoracique et de l'orientation générale du corps chez le porc. En revanche le coeur humain diffère par une forme trapézoïdale en vue frontale. Cette différence résulte de l'orientation du coeur dans son grand axe par rapport à l'axe longitudinal du corps matérialisé par l'axe vertical du sternum.

Considérant la partie médiane du sternum dans son grand axe vertical, superposable à l'axe médian de symétrie du corps et à la direction suivie par la scie sternale lors de la réalisation d'une sternotomie, l'angle formé par le grand axe du coeur de porc avec l'axe vertical du sternum a été mesuré chez 13 porcs, avant ouverture du péricarde pour ne pas risquer de modifier l'orientation générale du coeur. 3 coeurs présentaient un aspect de péricardite adhérente et n'ont pu être inclus dans ces mesures axiales.

Chez le porc, ces 2 axes sont pratiquement perpendiculaires (**Figure 3A**) alors que chez l'homme ces deux axes forment un angle approximatif de 50 degrés [14] (**Figure 3B**). Cela génère chez le porc une bascule antérieure assez prononcée du massif cardiaque.

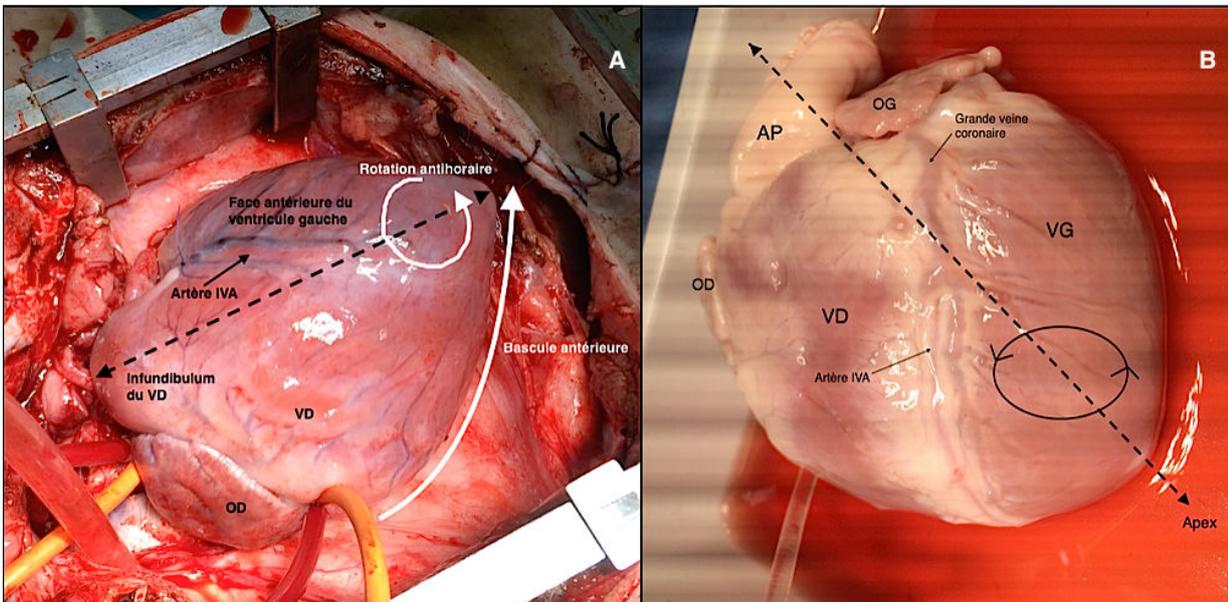
L'orientation axiale antérieure du coeur de porc s'effectue autour d'une ligne joignant les deux auricules droit et gauche. L'ouverture du péricarde confirme une orientation axiale longitudinale différente de celle du coeur humain. Si l'on considère une ligne joignant l'apex anatomique avec la base du septum interventriculaire, on remarque que le coeur de porc présente également une rotation anti-horaire marquée par rapport au coeur humain.

Cela se traduit par un positionnement très antérieur des cavités droites et du tronc de l'artère pulmonaire, qui recouvre l'aorte et la refoule ainsi en arrière (**Figure 4**).

Cette rotation anti-horaire marquée complique, après ouverture du péricarde, l'accès à l'aorte ascendante qui est nettement postérieure par rapport au tronc de l'artère pulmonaire et en grande partie peu accessible à moins de disséquer l'espace interaortico-pulmonaire et de refouler vers la gauche, l'artère pulmonaire.

L'aorte ascendante est courte et les troncs supra-aortiques sont par conséquent rapidement et facilement accessibles.

FIGURE 4



LEGENDE. La rotation anti-horaire autour d'un axe passant par l'apex et l'infundibulum du ventricule droit, place les faces antérieures du ventricule droit et du ventricule gauche et de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) immédiatement sous le sternum et positionne, par ailleurs, le tronc de l'artère pulmonaire devant l'aorte ascendante. L'oreillette droite adopte par conséquent une position plus postérieure que chez le coeur humain et voit son accessibilité plus réduite. L'auricule gauche adopte une position plus antérieure et devient ainsi facilement accessible et visible alors que chez l'homme sa visibilité est nettement plus réduite. La réalisation d'une sternotomie implique un risque de blessure ventriculaire et expose particulièrement l'artère IVA à une lésion traumatique.

L'apex anatomique cardiaque présente une forme en pointe et, comme le coeur humain il est constitué exclusivement, en coupe, par le ventricule gauche.

En revanche, l'apex physiologique apparait décalé vers la droite et se compose du ventricule gauche pour sa partie gauche, du septum interventriculaire pour sa partie médiane et du ventricule droit pour sa partie droite.

Le coeur de porc présente des caractéristiques spécifiques d'espèce qu'il est important d'appréhender dans le choix du modèle expérimental.

Si l'on considère le rapport poids du coeur/poids du corps, le porc domestique adulte est l'espèce qui a le rapport le plus faible. En revanche, chez le porc utilisé en recherche expérimentale dont le poids varie habituellement entre 25 et 50 kg, ce rapport est identique à l'homme.

Le **Tableau 1** ci-dessous collige les variations de ce rapport en fonction des espèces considérées [16].

Tableau 1 (D'après Engelhart)

Espèce	Homme	Porc > 45 kg	Porc < 45 kg	Bovins	Chat	Chien	Mouton	Cheval
Poids  / Poids corps (%)	0.5	0.25-0.30	0.5	0.4-0.5	0.47	0.7-1.0	0.5-0.6	0.7-1.1

Par ailleurs, si l'on observe, dans une section 4 cavités, les surfaces respectives des cavités gauche et droite et donc les volumes, on note que, chez le porc, les cavités gauches (OG +VG) représentent environ 2/3 de la section avec un septum interventriculaire décalé vers la droite alors que chez l'homme, on constate une surface de section équivalente entre les cavités gauche et droite et un positionnement central du septum interventriculaire.

Il y a donc une différence volumique significative entre les cavités gauche et droite chez le porc et l'homme.

Cette différence volumique n'est pas extérieurement visible si l'on considère uniquement les ventricules. En revanche la comparaison des volumes auriculaires droit et gauche confirme cette différence.

En effet, si chez l'homme, l'oreillette droite et l'auricule droit sont plus grands que l'oreillette gauche et l'auricule gauche, en revanche, chez le porc on note une taille similaire entre les oreillette droite et gauche.

Les volumes respectifs des oreillettes droite et gauche ont été évalués sur 10 coeurs de porc.

Cette estimation volumique a utilisé un remplissage des cavités auriculaires droite et gauche par instillation intra auriculaire de sérum physiologique.

- Pour l'oreillette gauche, la valve mitrale a été suturée dans sa partie médiane afin de la rendre totalement étanche (test à l'eau). Cette suture a été réalisée via un abord pariétal limité évitant de déformer la géométrie de l'oreillette gauche. Les veines pulmonaires droite et gauche ont également été suturées ainsi que l'abord pariétal précédemment réalisé.
- Pour l'oreillette droite, les orifices des veines caves ont été ligaturées, ainsi que la veine azygos gauche. La fermeture de la valve tricuspide ayant été obtenue par une ligature de la valve après réalisation d'un abord pariétal limité.

Le **Tableau 2** ci-dessous collige les volumes respectifs des oreillettes droite et gauche obtenus sur 10 coeurs.

TABLEAU 2

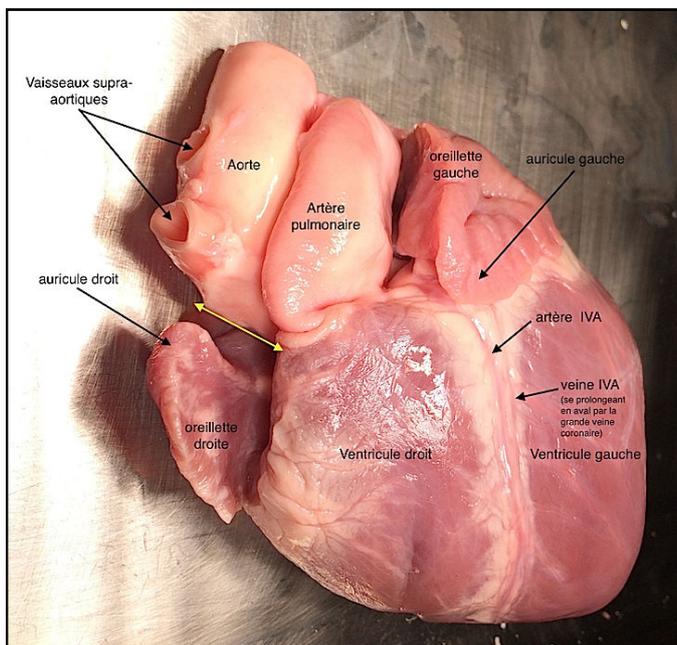
Vol (ml) OREILLETTE DROITE	Vol (ml) OREILLETTE GAUCHE
56	55
58	56
49	51
53	52
52	50
52	48
57	55
56	55
58	53
52	50
moyenne: 54.3 ml	moyenne: 52.5 ml

Il s'agit d'une estimation volumique relativement approximative mais qui confirme, néanmoins, la similitude de taille observée macroscopiquement.

(*p-value*: 0.18405407; intervalle de confiance à 95% [-0.9389 ; 4.5389]; degrés de liberté: 17.7078).

Chez le porc (**Figure 5**), les deux auricules ont un projection antérieure, et sont accessibles directement après ouverture du péricarde. Ils ont une forme triangulaire et une taille similaire alors que chez l'homme, l'auricule gauche est postérieur, souvent multilobé et de taille généralement inférieure à l'auricule droit dont la forme est plutôt triangulaire.

FIGURE 5

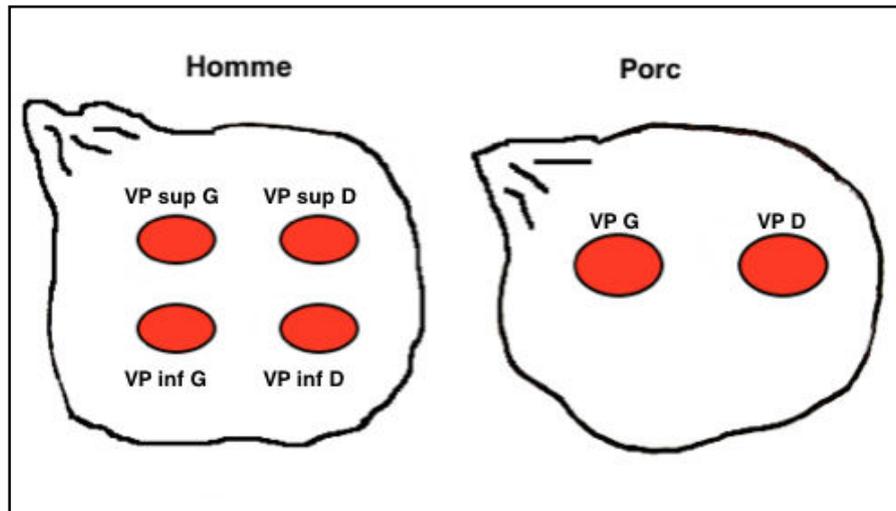


LEGENDE. Les tailles respectives des oreillettes gauche et droite ainsi que les formes sont similaires sur le coeur porc. Les deux auricules ont un positionnement antérieur alors que chez l'homme, l'auricule gauche est postérieur. L'aorte ascendante, matérialisée par la flèche jaune, est courte avec une naissance précoce des vaisseaux supra-aortiques et se retrouve refoulée en arrière du tronc de l'artère pulmonaire.

Alors que chez l'homme, les veines pulmonaires droites et gauches se subdivisent respectivement en veines pulmonaires supérieures et inférieures (**Figure 6**), ayant habituellement un abouchement intrapéricardique distinct sur l'oreillette gauche, chez le porc cette subdivision n'est pas retrouvée et se traduit, par seulement 2 abouchements distincts dans l'oreillette gauche correspondant aux veines pulmonaires droite et gauche, au lieu des 4 abouchements chez l'homme.

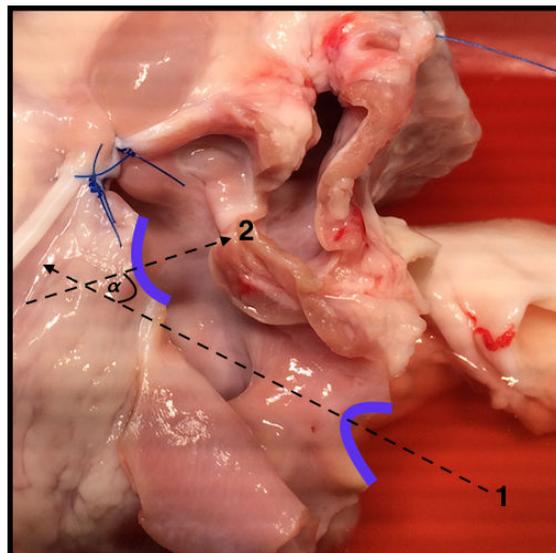
La réunion entre veines pulmonaires inférieure et supérieure intervenant plus en amont dans la cavité pleurale.

FIGURE 6



Chez l'homme, alors que les orifices d'abouchement dans la cavité auriculaire droite des veines caves supérieure et inférieure se superposent et s'orientent dans un même axe, chez le porc, ces orifices forment entre eux, un angle compris entre 40 et 65° (**Figure 7**).

FIGURE 7



LEGENDE. Mise en évidence de l'angle (α) d'abouchement dans l'oreillette droite, des veines caves supérieure (1) et inférieure (2).
 $\alpha=45^\circ$.

Cette particularité avait été décrite par Crick [14] qui retrouvait cependant une angulation proche de 90°. Ces différences étant liées très probablement à des variations anatomiques et à la méthodologie différente d'étude puisque les dissections que nous avons réalisées ont été effectuées sur coeurs flasques non fixés à la différence de Crick.

Un certain nombre d'autres différences notamment au niveau de la continuité mitro-aortique, du foramen ovale et du septum interauriculaire ont été également décrites par Crick [14].

On note, chez le porc, comme nous l'avons observé, un positionnement du foramen ovale plus profond et plus haut situé. En effet, le foramen ovale se situe au même niveau que l'abouchement de la veine cave supérieure et non pas sur la partie médiane du septum interauriculaire comme chez l'homme.

Néanmoins, ces différences n'induisent pas de modifications techniques chirurgicales ou de précautions chirurgicales particulières pour un opérateur habitué en chirurgie cardiaque humaine.

Parallèlement à ces spécificités macroscopiques anatomiques d'espèce que nous venons de décrire, il n'est pas inutile de citer des similitudes entre le porc et l'homme au niveau métabolique [8] et enzymatique avec, pour les deux espèces, l'absence, par exemple, de xanthine oxydase dans le coeur [17,18].

Le choix d'un modèle animal expérimental doit, ainsi, intégrer des critères anatomiques, ne serait-ce que pour la validation de la faisabilité technique d'une procédure chirurgicale, mais également des critères physiologiques et métaboliques permettant de valider le modèle et d'extrapoler, avec fiabilité, les résultats à l'homme. Il est donc essentiel de connaître certaines spécificités du modèle animal choisi pouvant interférer avec les résultats ou l'interprétation des résultats expérimentaux.

Certaines caractéristiques du coeur de porc peuvent s'avérer intéressantes, notamment sur des modèles d'ischémie myocardique induisant des troubles du rythme supra-ventriculaires ou ventriculaires.

Ainsi, la survenue précoce de troubles du rythme ventriculaire après ligature coronaire chez le porc, que nous avons constatée à de nombreuses reprises lors de sessions expérimentales, est une caractéristique bien connue et particulièrement utile dans le cadre du concept d'autorétroperfusion myocardique que nous souhaitons développer et étudier [19-21].

II. Vascularisation du coeur de porc: Réseau artériel et réseau veineux.

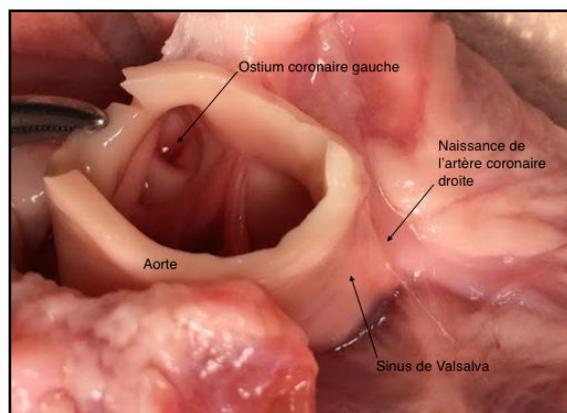
A. Réseau artériel coronaire (étude sur 13 coeurs).

L'architecture vasculaire du coeur de porc a été étudiée en détails dès 1986 par Weaver [22]. Il s'agissait d'une étude anatomique comparative entre le coeur de porc et le coeur d'autres mammifères incluant le coeur humain. Cette étude était, en fait, assez généraliste et se focalisait, au delà de l'aspect purement anatomique, essentiellement sur une analyse comparative de la distribution régionale des vaisseaux coronaires.

A.1. Aspects macroscopiques.

Tout comme le coeur humain, la vascularisation du coeur de porc repose sur 3 artères formant deux réseaux distincts, le réseau coronaire gauche et le réseau coronaire droit. Chaque réseau prend naissance, via deux ostia distincts, situés au niveau des sinus de Valsalva aortiques (**Figure 8**).

FIGURE 8



LEGENDE. Section transversale de l'aorte immédiatement au dessus de la naissance des ostia coronaires.

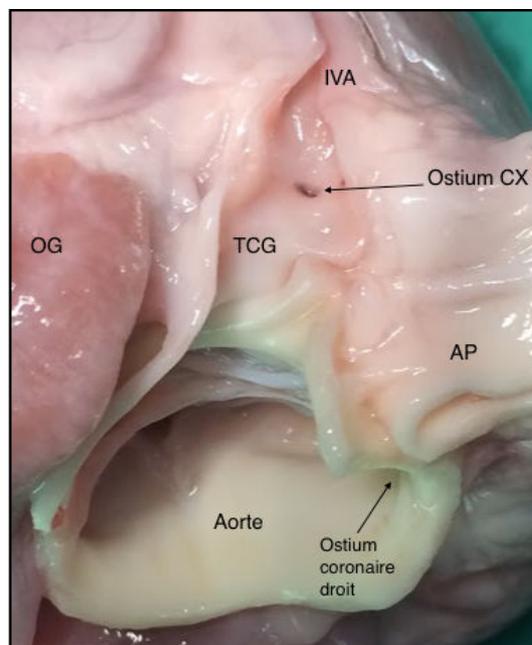
1) **Le réseau coronaire gauche** débute, à partir de l'ostium coronaire gauche, par un vaisseau unique, le tronc coronaire gauche (TCG). L'ostium coronaire gauche se situe dans le sinus de Valsalva, en regard de la cusp coronaire gauche de la valve aortique, immédiatement au dessus du plan de l'anneau valvulaire aortique.

On note, tout comme chez l'homme, des variations de positionnement de cet ostium qui peut être, plus ou moins, haut au dessus de l'anneau valvulaire aortique ou décalé vers la commissure non coronaire ou vers la commissure joignant la cusp gauche et la cusp droite.

Le TCG (**Figure 9**) se divise assez rapidement en:

- Artère circonflexe (Cx) qui chemine dans le sillon auriculo-ventriculaire gauche, et vascularise la face latérale gauche du coeur par l'intermédiaire de branches marginales.
- Artère interventriculaire antérieure (IVA) qui chemine dans le sillon interventriculaire et vascularise la face antérieure du ventricule gauche (VG) et le septum interventriculaire (SIV).

FIGURE 9



LEGENDE. Section de l'aorte se prolongeant dans l'axe longitudinal du TCG qui est ouvert. Le TCG se divise en artère circonflexe (CX) et se prolonge par l'artère interventriculaire antérieure (IVA).

2) **Le réseau coronaire droit** naît à partir de l'ostium coronaire droit situé en regard de la cusp coronaire droite de la valve aortique, au dessus du plan de l'anneau valvulaire aortique.

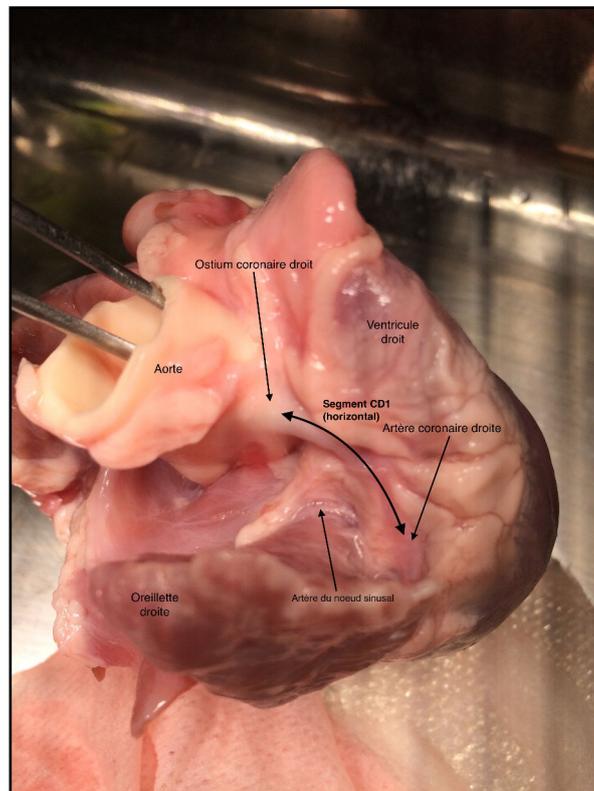
Tout comme chez l'homme, l'ostium coronaire droit est situé dans un plan horizontal plus haut que l'ostium coronaire gauche.

L'artère coronaire droite présente 3 segments principaux:

Un segment proximal (CD1) quasi horizontal d'où naît l'artère du noeud sinusal (**Figure 10**). Chez le porc, cette structure est vascularisée exclusivement par une branche artérielle issue du réseau coronaire droit alors que, chez l'homme, la vascularisation du noeud sinusal provient dans, environ 60% des cas, du réseau coronaire droit. Cette particularité peut avoir des répercussions à type de bloc sino-auriculaire en cas de

lésions du segment CD1 de la coronaire droite ou en cas de section chirurgicale de l'artère du noeud sinusal lors de la réalisation d'une auriculotomie droite prolongée sur le toit de l'oreillette gauche.

FIGURE 10



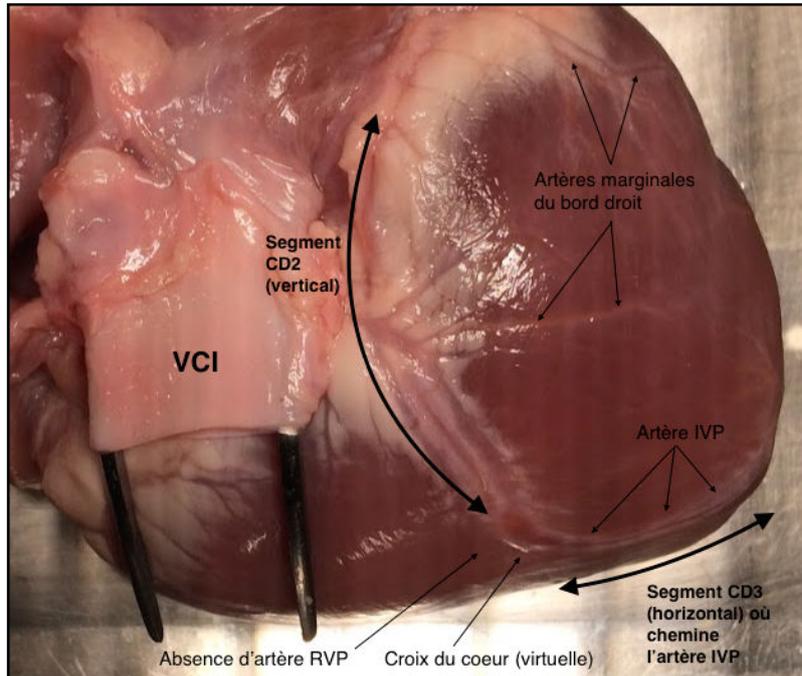
LEGENDE. Mise en évidence de l'artère du noeud sinusal naissant au niveau du segment proximal CD1 de l'artère coronaire droite.

- Un segment vertical (CD2) cheminant dans le sillon auriculo-ventriculaire, d'où naissent des artères marginales du bord droit, vascularisant la face antérieure du ventricule droit (**Figure 11**). Ce segment vertical se termine habituellement, chez l'homme, en une zone appelée la croix du coeur qui se caractérise par une bifurcation en 2 artères : l'artère interventriculaire postérieure (IVP) et l'artère rétroventriculaire postérieure (RVP). Chez le coeur de porc, cette croix du coeur est virtuelle car il n'y a pas véritablement d'artère RVP, comme observée au cours des 13 dissections, confirmant les constatations de Crick [14]. Tout au plus peut-on constater un rameau filiforme peu développé.
- Un segment horizontal (CD3) vascularisant la face inférieure du coeur par une artère unique, l'artère interventriculaire postérieure (IVP) (**Figure 11**). Cette artère IVP chemine sur la face diaphragmatique au sein d'un sillon séparant le VD du VG.

L'étude de la distribution macroscopique de surface des différents segments artériels coronaires confirme que la vascularisation artérielle coronaire du coeur doit être appréhendée en fonction des faces ventriculaires.

Ainsi, le coeur de porc présente plusieurs faces sur lesquelles cheminent les artères coronaires selon une répartition identique au coeur humain [23].

FIGURE 11



LEGENDE. *Vue rétrocave du sillon auriculo-ventriculaire droit mettant en évidence le segment CD2 de l'artère coronaire droite, la face antérieure du VD où cheminent les artères marginales du bord droit et le segment inféro-basal du ventricule gauche.*

On note classiquement les faces suivantes:

- la face antérieure du VG
- la face antérieure du VD
- La face latérale du VG
- La partie supérieure du septum interventriculaire (SIV)
- La partie basse du septum interventriculaire
- La face inférieure qui comprend 2 segments:
 - * le segment inféro-basale
 - * le segment diaphragmatique

Le **Tableau 3** collige la répartition des artères coronaires en fonction des faces ventriculaires considérées chez le porc (**en rouge** : différences avec le coeur humain).

TABLEAU 3

Face antérieure VG	Face antérieure VD	Face latérale VG	SIV (partie supérieure)	SIV (partie inférieure)	Face inférieure	Noeud sinusal
IVA et artères diagonales	Artères marginales du bord droit (réseau coronaire droit)	artère circonflexe (CX)	IVA et artères septales	Artères septales inférieures (branches de l'IVP ou du réseau CX)	Artère IVP + RVP chez l'homme	CD1 (100%) CD1 (60% chez l'homme)

B. Réseau veineux coronaire (étude sur 13 coeurs).

B.1. Aspects macroscopiques.

Méthodologie:

Cette étude a été réalisée sur 13 coeurs décongelés. Elle a consisté en:

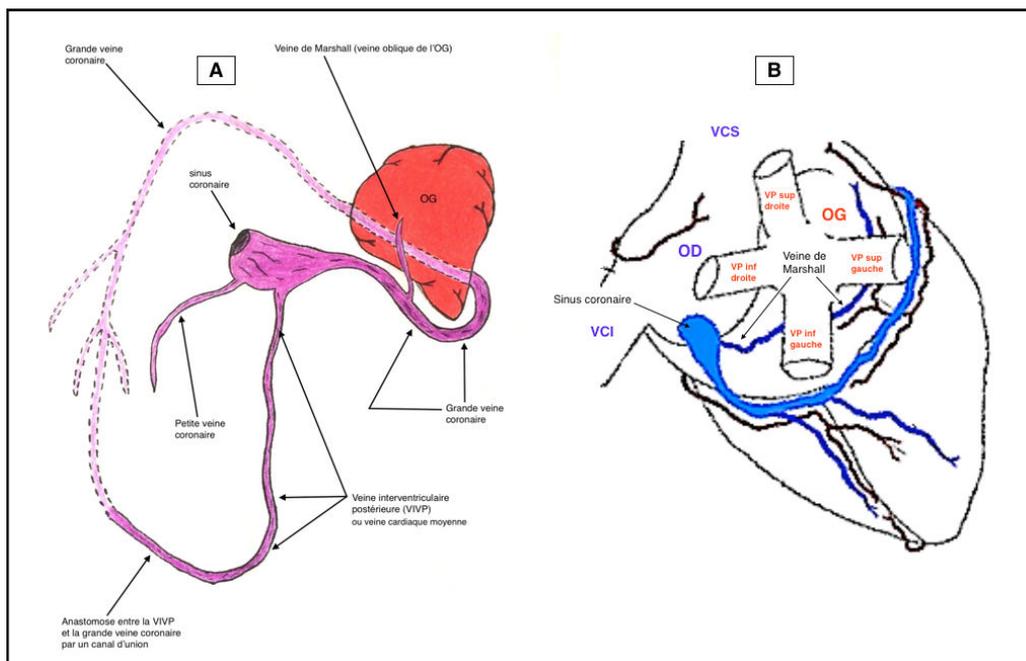
1. Une dissection anatomique chirurgicale du réseau veineux coronaire permettant une visualisation et une exposition de ce réseau sur chacune des faces ventriculaires. Ce travail de dissection a permis d'appréhender l'architecture globale du réseau veineux coronaire dans le but de le comparer au réseau humain.
2. Une visualisation de surface du réseau veineux coronaire par injection rétrograde de Bleu de Méthylène. dans le sinus coronaire, en utilisant un cathéter de cardioplégie rétrograde. Le positionnement de ce cathéter a été choisi en fonction de données anatomiques préalablement recueillies au cours de la phase de dissection. Ainsi, pour permettre une visualisation optimale du réseau veineux coronaire et mettre en évidence l'existence d'éventuelles connexions entre la veine IVP (drainant la face diaphragmatique) et la grande veine coronaire (drainant la face antérieure du VG), il était nécessaire de ligaturer la veine azygos gauche et de positionner le cathéter dans le sinus coronaire en aval de la veine interventriculaire postérieure.

1. Dissection anatomique comparative.

a). Réseau veineux coronaire humain.

Le réseau veineux coronaire du coeur humain a été parfaitement décrit par de nombreux travaux anatomiques [24-29]. La **Figure 12** illustre l'architecture globale du réseau veineux coronaire humain (**12 A**) et les rapports de ce réseau avec les principaux éléments anatomiques du coeur (**12 B**).

FIGURE 12



LEGENDE. A. Architecture globale du réseau veineux coronaire du coeur humain. Mise en évidence d'une connexion (canal d'union) entre la grande veine coronaire (face antérieure et la veine IVP (face diaphragmatique)). B. Rapports des éléments principaux du réseau veineux coronaire avec les principales structures anatomiques

La mise en évidence d'une connexion veineuse (canal d'union) entre la grande veine coronaire (drainant la face antérieure du VG) et la veine IVP (drainant la face diaphragmatique) est un élément fondamental en chirurgie cardiaque humaine. En effet, la cardioplégie, délivrée par voie rétrograde veineuse, via le sinus coronaire, au cours d'une procédure chirurgicale cardiaque se doit de protéger, le plus parfaitement possible, les ventricules et doit, par conséquent, permettre une diffusion la plus homogène possible de la solution de cardioplégie.

Il a été largement démontrée que la cardioplégie rétrograde assure une cardioprotection satisfaisante dans son ensemble (face antérieure et latérale du VG et face diaphragmatique du VG et VD). En revanche, il est bien documenté que ce mode rétrograde d'administration n'est pas optimal pour assurer la protection du ventricule droit (VD, en particulier sa face antérieure qui est vascularisée essentiellement par des artères marginales du bord droit).

Cette insuffisance relative de protection du VD résulte d'un drainage spécifique de la face antérieure du VD par un réseau veineux qui se jette directement, via les petites veines cardiaques, dans l'OD, et non pas dans le sinus coronaire. Cette particularité anatomique du retour veineux du ventricule droit se traduit sur un plan quantitatif par le fait que le sinus coronaire chez l'homme et le porc (si l'on exclue le retour azygos) draine 80 à 90 % du débit coronaire gauche et seulement 10 à 20 % du débit coronaire droit. En revanche 80 à 90 % du débit coronaire droit se draine dans l'oreillette droite par l'intermédiaire des petites veines cardiaques.

Par conséquent, la délivrance exclusivement par le sinus coronaire d'un soluté de cardioplégie peut aboutir à une insuffisance de protection du VD [30].

Cette constatation a amené les chirurgiens à compléter ce type de protection myocardique par :

- Soit par une injection antérograde via le réseau artériel afin d'optimiser la protection de la face antérieure du ventricule droit qui reçoit ainsi la solution de cardioplégie par l'intermédiaire des artères marginales du bord droit issues de l'artère coronaire droite.
- Soit par l'utilisation de la voie rétrograde non pas par le sinus coronaire mais par l'oreillette droite [30]. Il s'agit d'une technique logique mais fastidieuse d'un point de vue pratique. Cette technique consiste en l'isolation de l'oreillette droite par un serrage de lacs caves supérieur et inférieur associé à un clampage de l'artère pulmonaire. Une fois l'oreillette droite « isolée », on injecte dans l'oreillette droite la solution de cardioplégie qui se voit ainsi, en raison de l'augmentation importante de pression intra OD, forcée de diffuser dans le sinus coronaire mais également dans les petites veines cardiaques protégeant ainsi le VG mais également la face antérieure du VD, mal protégée par une injection sélective dans le sinus coronaire. Cette technique séduisante sur la plan théorique, que j'ai eue l'occasion d'utiliser, est complexe à mettre en oeuvre, et entraîne une distension très importante de l'OD et du VD. La distension de l'OD peut être responsable d'une fragilisation pariétale délétère et peut également se traduire par des troubles du rythme supraventriculaires très fréquents. En outre, la distension du VD empêche la diffusion du soluté de cardioplégie dans les couches sous-endocardiques et peut, par conséquent, générer un défaut de protection du sous-endocarde ventriculaire droit. Enfin, cette technique ne permet pas d'évaluer très précisément ce qui passe dans les petites veines cardiaques et dans le sinus coronaire. Pourtant logique d'un point de vue anatomique, elle a été néanmoins abandonnée pour les raisons précitées.

b. Réseau veineux coronaire porcin

Le réseau veineux coronaire du porc présente une similitude très importante avec le réseau humain. Les veines coronaires principales du coeur de porc, se distribuent en fonction des faces ventriculaires considérées, de façon superposables au coeur humain. Ainsi, les faces antérieure et latérale du VG sont drainées par la grande veine coronaire qui est parallèle à l'artère IVA dans son segment proximal et se situe à sa gauche si l'on considère l'axe de l'artère IVA depuis son segment proximal vers sa distalité.

Cette veine reçoit des afférentes veineuses septales et superficielles (veines diagonales) sur la face antérieure du VG. Cette grande veine coronaire chemine dans le sillon interventriculaire et oblique ensuite vers la gauche, contourne l'oreillette gauche, reçoit des afférences latérales (veines marginales) drainant la face latérale du VG.

La grande veine coronaire se termine par un segment dilaté situé près de la jonction entre la VCI et l'oreillette droite que l'on appelle le sinus coronaire. Le sinus coronaire chez le porc, comme chez certains rongeurs (rat), est large.

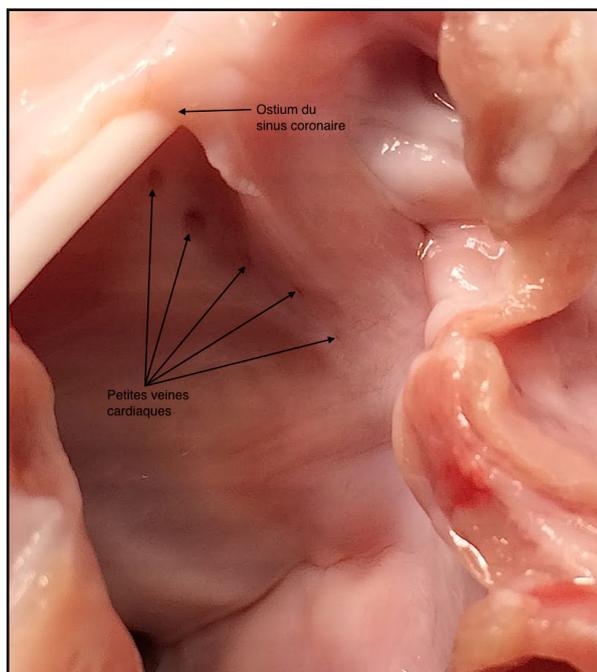
Le sinus coronaire du porc reçoit, 4 afférentes veineuses principales, la grande veine cardiaque encore appelée grande veine coronaire, la veine IVP, la petite veine cardiaque. et une veine azygos gauche. Cette veine azygos est une persistance développée d'une veine cave supérieure gauche. En revanche le porc ne possède pas de veine azygos droite. Cette singularité anatomique, se rencontre également chez les ruminants et implique, qu'en cas de xénotransplantation, il est fondamental de lier la veine azygos gauche au niveau de son insertion dans le sinus coronaire [22,24]. En outre, cette particularité anatomique liée à la présence d'une veine azygos gauche se drainant directement dans le sinus coronaire, impose de ligaturer la veine azygos gauche si l'on veut collecter uniquement l'effluent veineux coronaire [8,31] ou mesurer la pression dans le sinus veineux coronaire résultant du seul retour coronaire. Ce point est essentiel car, lors de protocoles expérimentaux chez le porc, imposant un dosage des lactates dans le sinus coronaire, la ligature de la veine azygos gauche est un préalable obligatoire permettant d'éviter la dilution de ces dosages par le retour azygos et une erreur de méthodologie amenant à sous estimer la concentration des lactates ou d'autres éléments reflétant le métabolisme myocardique.

En comparaison, le sinus coronaire humain reçoit 3 afférentes veineuses principales si l'on exclue la veine de Marshall (veine oblique de l'oreillette gauche) représentée par la petite veine cardiaque, la grande veine cardiaque et la veine IVP.

Il n'y a aucune communication entre le système azygos (droit) chez l'homme et le réseau veineux coronaire, ce qui explique très probablement la taille plus réduite du sinus coronaire chez l'homme par rapport au porc. En outre le retour veineux coronaire n'est pas « pollué » par un retour azygos ce qui simplifie la collecte et l'analyse du sang veineux coronaire au niveau du sinus ainsi que la mesure de la pression au sein du sinus coronaire.

Tout comme chez le coeur humain, une partie du ventricule droit, principalement sa face antérieure, se draine directement dans l'oreillette droite par un réseau de petites veines, les petites veines cardiaques, s'abouchant près de l'ostium du sinus veineux coronaire (**Figure 13**).

FIGURE 13



LEGENDE. Visualisation de l'abouchement des petites veines cardiaques directement dans la paroi de l'oreillette droite, près de l'ostium du

Cette similitude avec le coeur humain implique, théoriquement, que l'administration rétrograde d'une solution de cardioplégie directement dans le sinus coronaire, protège peu le ventricule droit du coeur de porc car la diffusion du soluté n'emprunte pas les petites cardiaques.

Ce défaut de protection est aggravé, chez le porc, par l'existence d'une veine azygos gauche s'abouchant directement dans le sinus coronaire qui doit être ligaturée avant l'injection rétrograde sous peine de diffuser une partie importante du soluté de cardioplégie dans la veine azygos en raison de son diamètre important, et de compromettre ainsi la qualité de la cardioprotection.

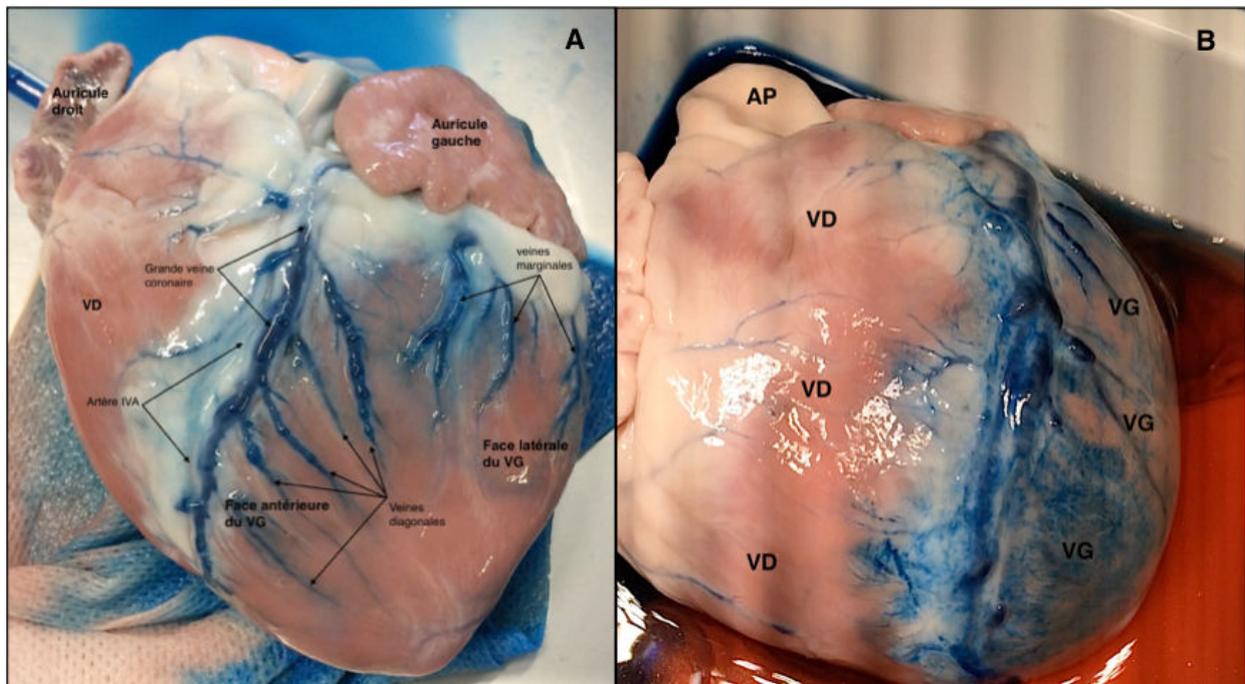
Cette interférence de la veine azygos gauche dans le débit du sinus coronaire avait été décrite par Liedtke [32] lors de prélèvements effectués au niveau du sinus coronaire.

Nous avons étudié, sur 8 coeurs de porc, cette inhomogénéité de diffusion et donc de protection, par une analyse, **aux temps précoce et tardif**, de la coloration régionale myocardique, après injection rétrograde de bleu de méthylène dans le sinus coronaire et ligature de la veine azygos gauche.

- **Temps précoce**: Analyse du remplissage veineux coronaire et de sa distribution épicaudique par coloration au bleu de méthylène durant une injection rétrograde dans le sinus coronaire après ligature de la veine azygos gauche (**Figure 14 A**).
- **Temps tardif**: Analyse surfacique de la coloration épicaudique des faces ventriculaires par le bleu de méthylène en fin d'injection rétrograde (**Figure 14 B**).

Ces injections rétrogrades, via le sinus coronaire ont permis une coloration limitée au ventricule gauche (**Figure 14 B**). En revanche, dans chaque cas, la face antérieure du ventricule droit n'a pas été colorée, confirmant son drainage par les petites veines cardiaques et par conséquent, une inhomogénéité de diffusion du soluté injecté au sein du ventricule droit en cas de d'injection rétrograde (**Figure 14 B**).

FIGURE 14



LEGENDE. **A.** Le Temps précoce de l'injection rétrograde de bleu de méthylène dans le sinus coronaire, met en évidence un remplissage sélectif des veines drainant presque exclusivement le ventricule gauche (grande veine coronaire, veines diagonales et veines marginales) alors que le réseau veineux drainant le ventricule droit n'est quasiment pas coloré. **B.** Le temps tardif confirme une asymétrie de coloration myocardique par le bleu de méthylène entre le ventricule gauche (VG) et le ventricule droit (VD). Seule la partie du VD parallèle à l'IVA et continue à cette artère était colorée. Le reste de la face antérieure du VD étant vascularisée par les artères marginales du bord droit issues de l'artère coronaire droite.

Cette inhomogénéité de distribution du bleu de méthylène, entre le ventricule gauche et le ventricule droit, constatée par voie rétrograde veineuse implique une inhomogénéité de distribution d'un soluté de cardioplégie.

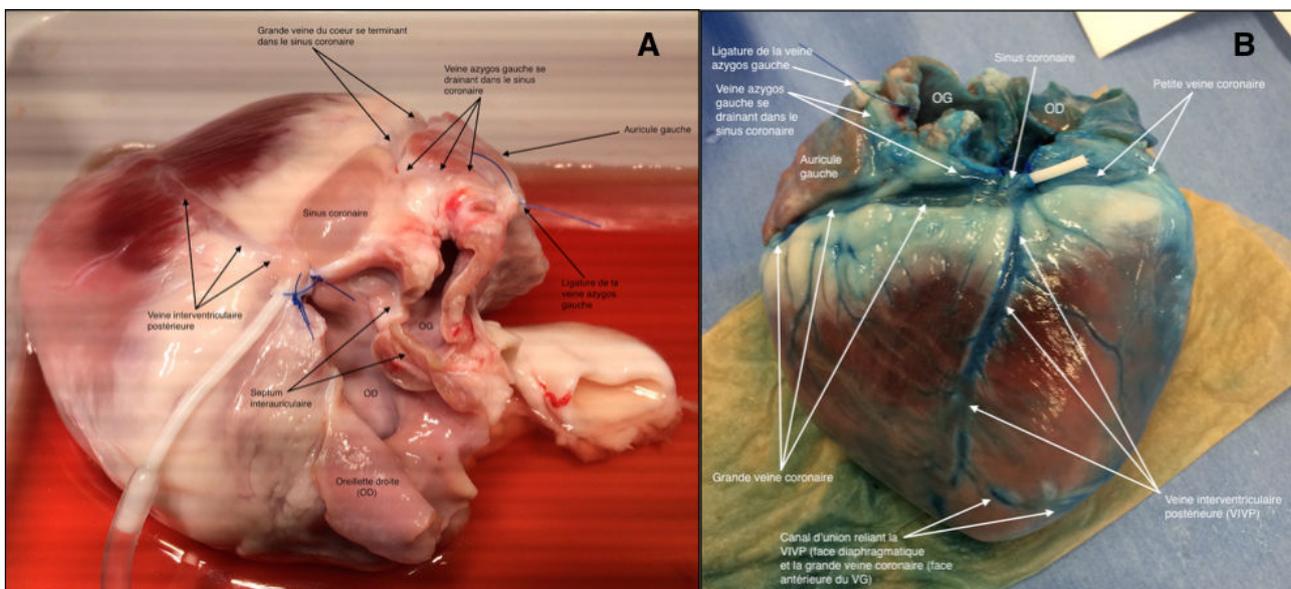
Par conséquent, le coeur de porc expose le ventricule droit aux mêmes limitations de protection que le coeur humain en cas de cardioplégie rétrograde et permet de valider le coeur de porc comme un modèle d'étude expérimental de la perfusion myocardique rétrograde comparable au coeur humain. Cette validation résulte spécifiquement d'une similitude anatomique entre les réseaux veineux humain et porcin, notamment en ce qui concerne le drainage du ventricule gauche par la grande veine coronaire, comme cela a été également démontré par Alejandro Gomez [33].

Compte tenu des conditions expérimentales d'injection rétrograde du bleu de méthylène sélectivement dans la grande veine coronaire, au delà de l'abouchement de la veine IVP dans le sinus coronaire, la coloration épicaudique par le bleu de méthylène de la face diaphragmatique du ventricule gauche, résulte de l'existence d'une connexion entre la grande veine coronaire (face antérieure du VG) et la veine IVP (face diaphragmatique). Cette connexion se faisant principalement par un canal d'union.

La mise en évidence de cette connexion et plus spécifiquement du canal d'union a été obtenue par inflation du réseau veineux au sérum physiologique (**Figure 15 A**) complétée par une injection de bleu de méthylène au moyen d'un cathéter positionné dans le sinus coronaire au delà de l'abouchement de la veine IVP et après ligature de la veine azygos gauche (**Figure 15 B**).

L'injection rétrograde de bleu de méthylène dans le sinus coronaire, en aval de l'abouchement de la veine IVP, a permis de colorer cette dernière de façon rétrograde à partir de la grande veine coronaire via le canal d'union (**Figure 15 B**).

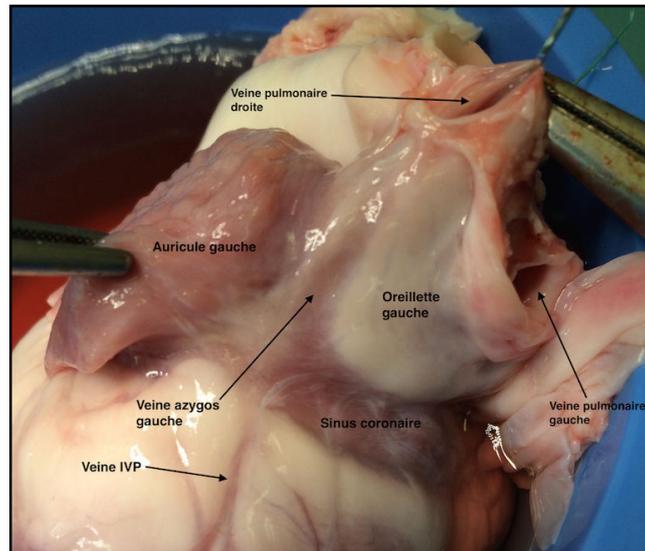
FIGURE 15



En fin de compte, alors que chez l'homme, la grande veine coronaire reçoit, immédiatement avant de devenir le sinus coronaire, une toute petite branche, dénommée la veine de Marshall ou veine oblique de l'OG, qui est considérée comme un reliquat hypoplasique d'une veine cave supérieure, le coeur de porc, en revanche, se différencie du coeur humain par une afférence veineuse très importante, en diamètre, dénommée la veine azygos gauche, qui se jette directement dans le sinus coronaire.

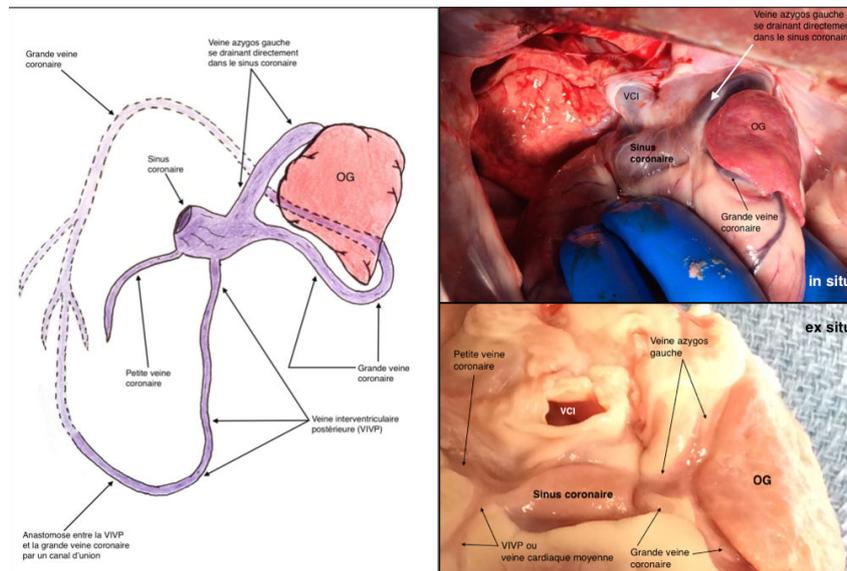
Cette afférence veineuse spécifique du coeur de porc et de certaines espèces de ruminants, explique très probablement la taille importante du sinus coronaire du coeur de porc par rapport à la taille du sinus coronaire du coeur humain pour un volume cardiaque comparable (**Figure 16**).

FIGURE 16



La **Figure 17** illustre les rapports anatomiques de la veine azygos gauche avec l'oreillette gauche et met en évidence la taille relativement importante du sinus coronaire. On note le développement important de l'auricule gauche par rapport à l'oreillette gauche ainsi que la présence de 2 veines pulmonaires droite et gauche.

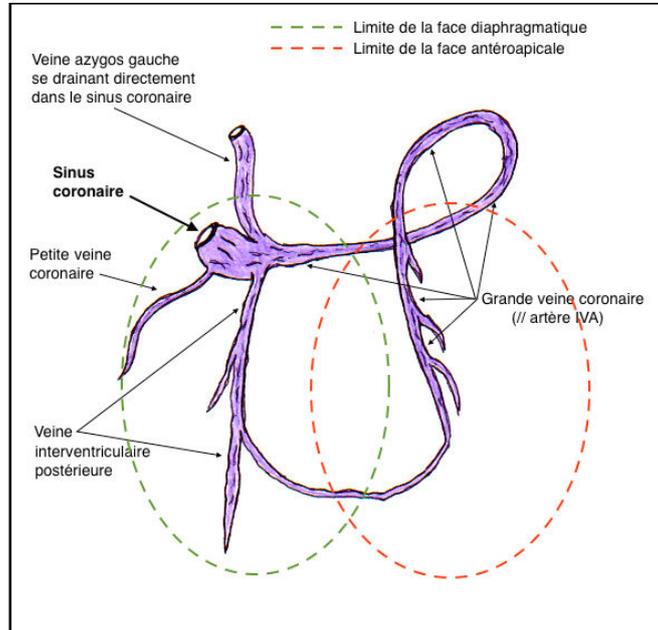
FIGURE 17



La **Figure 18** représente la disposition du réseau veineux coronaire du coeur de porc en fonction des faces ventriculaires (antéro-apicale et diaphragmatique).

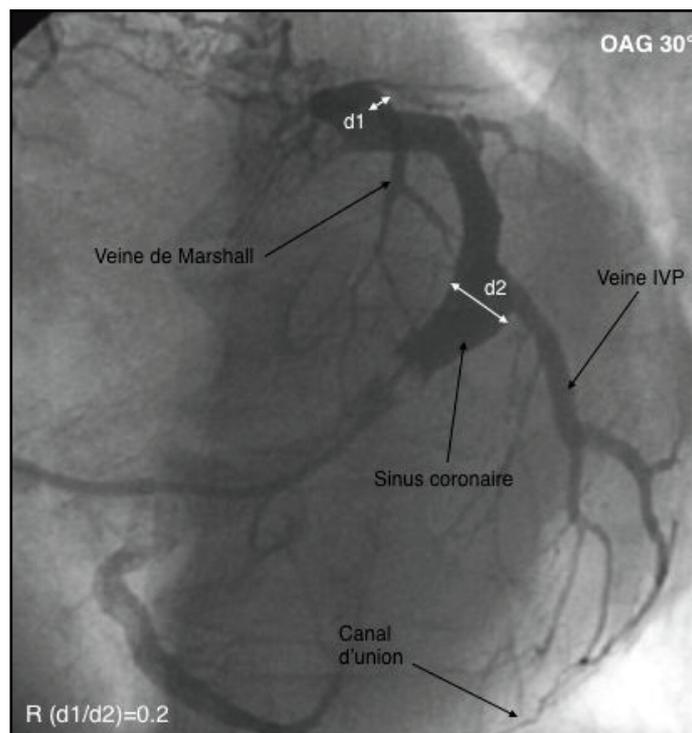
La taille moyenne du sinus coronaire du coeur de porc, mesuré in vivo sur 8 porcs et in vitro, sur 13 coeurs décongelés après inflation au sérum physiologique du sinus coronaire (animal de 40 Kg en moyenne), est de 2 cm sur son grand axe et de 1 cm sur son petit axe. Le diamètre moyen de la veine azygos gauche mesurée à son insertion dans le sinus coronaire, dans les mêmes conditions que précédemment, est de 7 mm. Le ratio moyen Diamètre veine azygos gauche/ petit axe du sinus coronaire est de 0.70.

FIGURE 18



Par comparaison, après mesures effectuées lors d'interventions chirurgicales sur 6 patients adultes, et analyses angiographiques [26,34], le ratio moyen (R) Diamètre veine de Marshall (2.2 mm)/ petit axe du sinus coronaire humain (11 mm) peut être évalué à 0.2 (**Figure 19**).

FIGURE 19



La taille du sinus coronaire chez le porc étant comparativement plus grande que chez l'homme, il était indispensable de tester la capacité de distension du sinus coronaire porcine. Ainsi, dans l'optique de développer notre modèle d'autorétroperfusion, nous avons mesuré les valeurs maximales de pressions admises par le sinus coronaire sur 8 coeurs frais. Après introduction d'une sonde de Foley pédiatrique (Ch 8 ou 10) et ligature de la veine azygos gauche, du sérum physiologique a été injecté sous pression avec contrôle de la pression effectué par un brassard autour de la poche de perfusion.

La pression maximale admise par le sinus coronaire avant rupture fut en moyenne de 140 mm de mercure (120-160 mm) confirmant la capacité d'extension importante du sinus coronaire.

C. Réseau artériel coronaire (étude sur 10 coeurs).

CI. Aspects angiographiques et segmentation du réseau coronaire porcine.

Méthodologie:

Cette étude a été réalisée sur 10 coeurs décongelés. Elle a consisté, après transection complète de l'aorte ascendante immédiatement au dessus des ostia coronaires, en la réalisation d'une coronarographie par injection sélective, dans chaque ostium coronaire, de produit de contraste (Hexabrix^R) sous amplificateur de brillance. Cette injection a été préalablement précédée d'un lavage du réseau artériel coronaire au sérum physiologique afin d'éliminer la présence de microthrombi intravasculaire.

La segmentation coronaire observée rejoint, en tous points, la description anatomique macroscopique précédemment décrite.

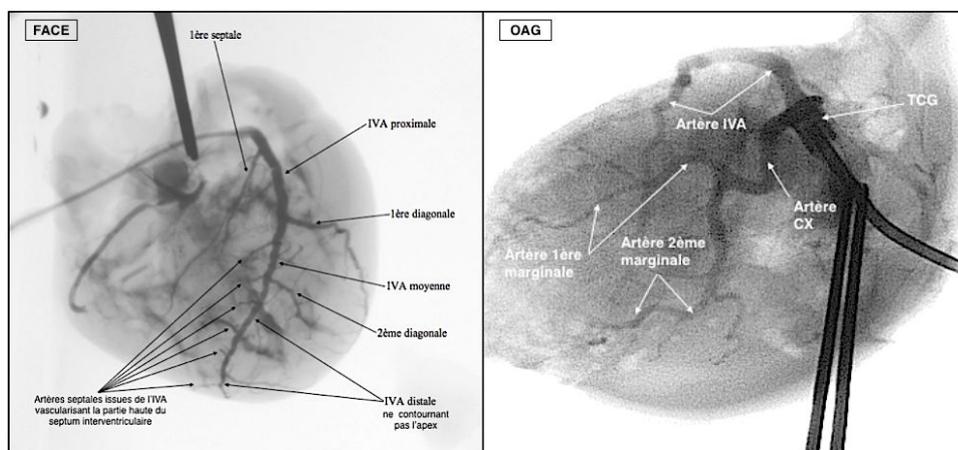
Le réseau gauche débute par un tronc coronaire gauche (TCG) qui se divise rapidement en 2 vaisseaux, l'artère interventriculaire antérieure (IVA) et l'artère circonflexe (CX) vascularisant respectivement la face antérieure du ventricule gauche et la face latérale du ventricule gauche.

L'artère interventriculaire antérieure porcine présente plusieurs segments, proximal, moyen et distal ainsi que des branches collatérales, les artères diagonales, similaires à ce que l'on rencontre classiquement sur le coeur humain.

La segmentation de l'IVA résulte du positionnement des artères diagonales.

L'artère IVA donne également des branches perpendiculaires à son grand axe, les artères septales, qui s'enfoncent dans le septum interventriculaire et assure tout ou partie de sa vascularisation (**Figure 20**).

FIGURE 20



LEGENDE. Incidence dégageant les différents segments de l'artère IVA, les artères diagonales et les artères septales.

LEGENDE. Incidence dégageant l'artère circonflexe (CX) et ses branches marginales ainsi que les segments proximal et moyen de l'artère IVA.

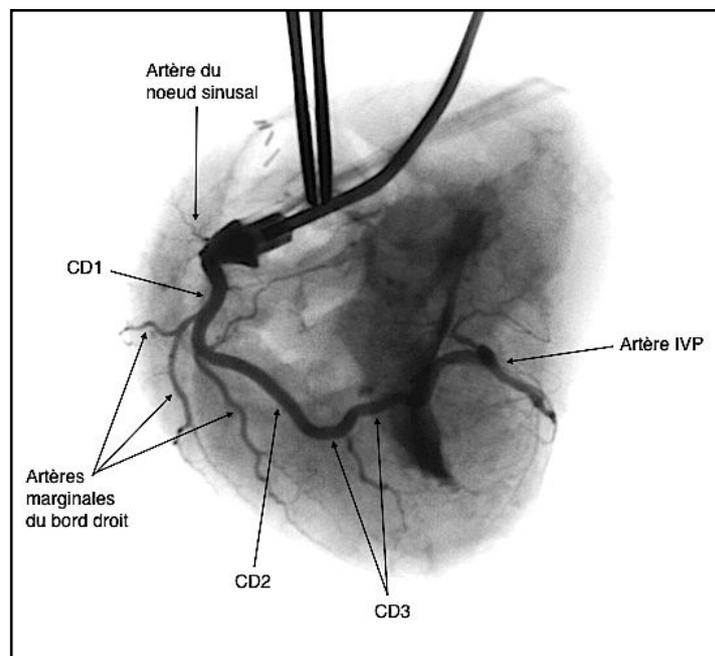
L'artère circonflexe se distribue principalement sur la face latérale gauche du ventricule gauche et donne des branches collatérales, les artères marginales dont le nombre habituelle varie de 1 à 3.

Remarque: Le réseau circonflexe peut donner des branches distales, dites branches postéro-latérales, qui participent en partie (réseau équilibré) ou en totalité (réseau gauche dominant) à la vascularisation de la face diaphragmatique du coeur.

Le réseau coronaire droit se divise en 3 segments:

- Le segment **CD1** qui est un segment court et horizontal qui donne l'artère du noeud sinusal.
- Le segment **CD2** vertical qui donne des branches perpendiculaires à son grand axe, les artères marginales du bord droit, vascularisant la face antérieure du ventricule droit.
- Le segment **CD3** horizontal qui se termine en artère interventriculaire postérieure (IVP), vascularisant la face diaphragmatique du coeur (**Figure 21**).

FIGURE 21



LEGENDE. Incidence dégagant la totalité du réseau artériel coronaire droit ainsi que ses branches principales.

En fonction de l'origine des artères qui vascularisent la face inférieure (diaphragmatique et la partie basse du septum interventriculaire), on détermine, tout comme le réseau coronaire humain, une dominance de réseau. La face inférieure est classiquement vascularisée par l'artère interventriculaire postérieure (IVP) issue de l'artère coronaire droite et par des artères postéro-latérales qui peuvent avoir deux origines, le réseau coronaire droit et le réseau circonflexe distal.

On parle ainsi de:

- **réseau coronaire droit dominant**, lorsque l'artère IVP et les branches postéro-latérales naissent exclusivement du de l'artère coronaire droite. La face inférieure est donc exclusivement vascularisée par des branches issues de l'artère coronaire droite. Ce type de dominance est présente chez 75 à 90 % des patients coronarographiés [35].
- **réseau équilibré ou circulation balancée**, lorsque l'artère IVP naît de l'artère coronaire droite alors que les branches postéro-latérales sont issues de l'artère circonflexe. La vascularisation de la face inférieure

dépend alors à la fois du réseau circonflexe (réseau gauche) et du réseau droit. Ce type de dominance est présent chez 10 à 15% des patients coronarographiés [35].

- **réseau gauche dominant**, lorsque l'artère IVP et les branches postérolatérales naissent du réseau circonflexe. La face inférieure étant dans ce cas entièrement vascularisée par le réseau circonflexe (réseau gauche). Ce type de dominance est présent chez 5 à 10% des patients coronarographiés [35].

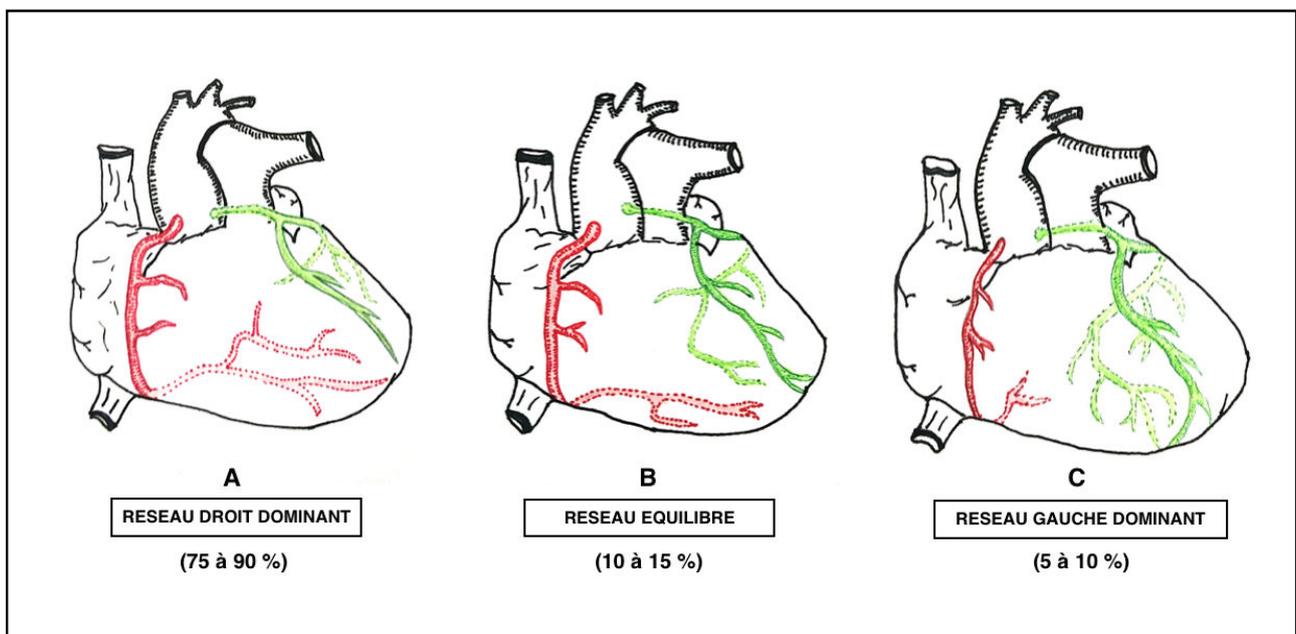
La caractérisation de la dominance de réseau est particulièrement importante et influe directement sur le pronostic en cas d'infarctus du myocarde [36, 37].

Il a été démontré que, dans l'infarctus inaugural traité par angioplastie primaire, la dominance gauche de réseau est un facteur de surmortalité et de récurrence de nécrose [36,37].

Ce risque majoré, lié à une dominance gauche de réseau a également été démontré après chirurgie coronarienne de revascularisation [38].

La **Figure 22** illustre les variations de dominance du réseau coronaire artériel chez l'homme.

FIGURE 22



LEGENDE.

A: La face diaphragmatique est exclusivement vascularisée par le réseau coronaire droit (rouge pointillé).

B: La face diaphragmatique est vascularisée à la fois par le réseau coronaire droit (rouge pointillé) et par le réseau circonflexe (vert pointillé) appartenant au réseau gauche.

C: La face diaphragmatique est exclusivement vascularisée par le réseau circonflexe (vert pointillé) appartenant au réseau gauche.

Dans l'optique de valider le cœur de porc comme modèle expérimental utilisable pour la réalisation d'une autorétroperfusion myocardique et extrapolable à l'homme, il était essentiel d'étudier le type de dominance chez le porc.

Classiquement, les modèles animaux utilisés en expérimentation peuvent se répartir selon 3 types de dominance coronarienne [14,18,23].

1. Le type bilatéral rencontré chez l'homme, les suidés, le lapin et les équidés, où l'on retrouve une dominance exercée par un réseau avec une participation plus ou moins importante du réseau controlatéral.

2. Le type gauche, retrouvé chez les ruminants et le chien, où la dominance est quasiment toujours assurée par le réseau gauche.
3. Le réseau de type intermédiaire ou équilibré, présent chez le chat, où la dominance se partage de façon assez équitable entre le réseau gauche et le réseau droit

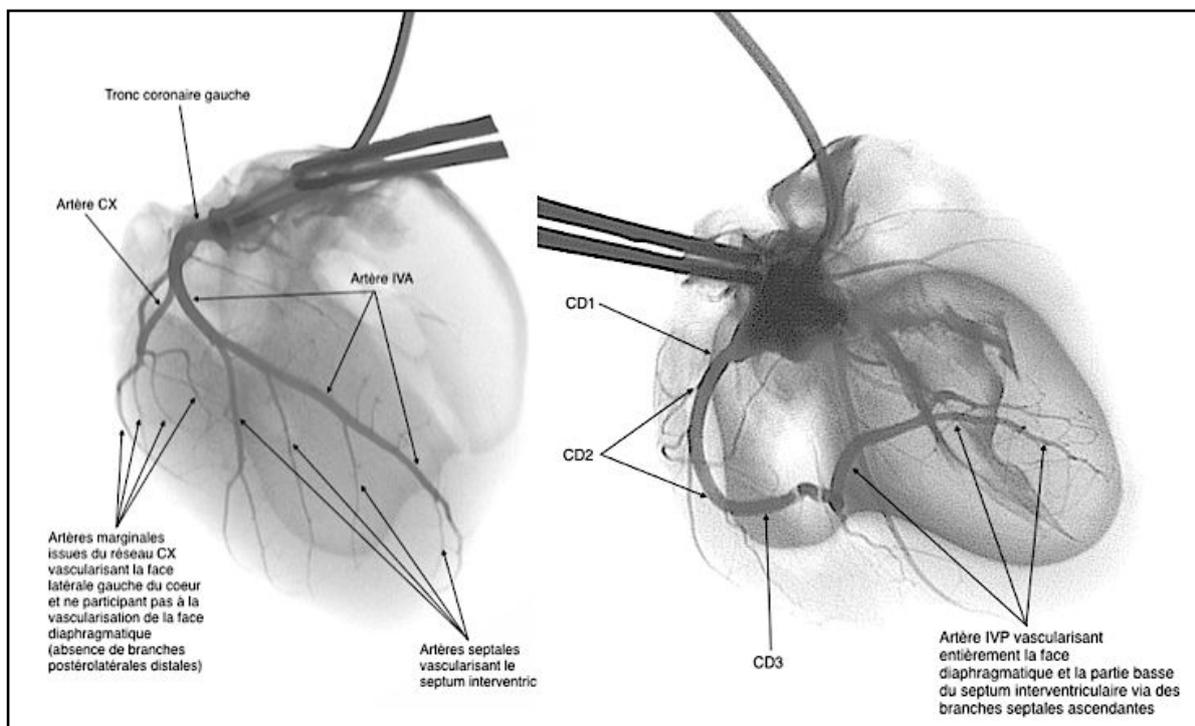
Résultats:

Les expertises coronarographiques réalisées sur 10 coeurs de cochons ont mis en évidence **7 réseaux droit dominants (70%)** et **3 réseaux équilibrés (30%)**. Aucune dominance gauche n'a été constatée.

Ainsi:

- **dans 70% des cas**, la face diaphragmatique était vascularisée uniquement par le réseau coronaire droit distal (CD3) et par l'artère IVP bien développée allant souvent jusqu'à l'apex cardiaque (**Figure 23**).
- **dans 30% des cas**, la face diaphragmatique du coeur de porc était vascularisée par le segment distal (CD3) et l'artère IVP issue de la coronaire droite sans artère rétroventriculaire. La suppléance rétroventriculaire étant assuré par des artères postérolatérales issues du réseau circonflexe (**Figure 23**).

FIGURE 23



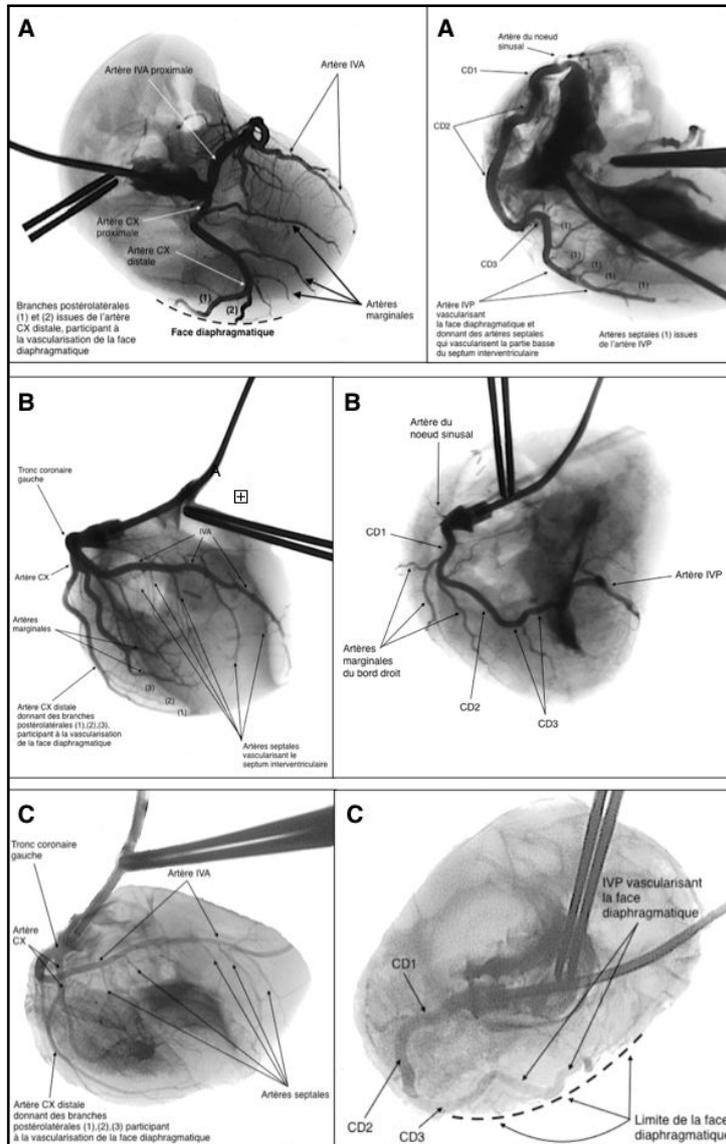
LEGENDE. Configuration typique de réseau droit dominant retrouvée dans 70% des cas chez le porc.

Cette absence de dominance gauche trouve au moins deux explications:

- Existence d'un biais quantitatif lié au nombre réduit de coeurs étudiés (n=10) ne permettant pas de déceler de dominance gauche.
- L'absence d'artère rétroventriculaire sur le réseau coronaire droit porcin, constatée lors de l'analyse anatomique et confirmée par l'analyse angiographique, explique l'importance relative (30%) du réseau équilibré dans la mesure où, c'est le réseau gauche qui est amené à donner les branches postérolatérales, habituellement issues du réseau coronaire droit via l'artère rétroventriculaire, comme fréquemment observé sur le coeur humain.

La **Figure 24** illustre les 3 configurations angiographiques (A,B,C) de réseaux équilibrés obtenues sur coeurs de porc avec mise en évidence de branches postérolatérales issues du réseau CX distal et participant à la vascularisation de la face diaphragmatique.

FIGURE 24



LEGENDE. 3 exemples de (A,B,C) de réseaux équilibrés observés en coronarographie sur coeurs de porc.

L'analyse angiographique du réseau artériel coronaire que nous avons conduite a également pris en considération l'étude de la collatéralité native angiographiquement visible pouvant exister entre les différents réseaux coronaires.

Notre étude angiocoronarographique n'a pas permis de visualiser de collatéralité native macroscopique significative, quelques soient les incidences considérées. En effet, en l'absence de pathologie type athérosclérose, diabète, la vascularisation du coeur de porc, tout comme chez l'homme, est quasiment de type terminal [14].

Néanmoins, cette étude angiographique ne présage en rien de l'absence ou de la présence d'une collatéralité intramurale ou épicaudique. Ce type spécifique de collatéralité ayant largement été étudié [39-45] par différentes méthodes avec confirmation d'une similitude entre le coeur de porc et le coeur humain.

L'analyse angiographique du réseau artériel coronaire que nous avons conduite s'est également focalisée sur l'étude de la collatéralité native angiographiquement visible pouvant exister entre les différents réseaux coronaires.

A l'instar de l'appréciation de la dominance de réseau, la connaissance de l'existence d'une telle collatéralité native revêt une importance essentielle pour l'étude des effets d'une autorétroperfusion en sang oxygéné après ligature de l'artère IVA. Les effets d'une telle ligature dépendront directement de l'existence ou non d'une collatéralité de suppléance et seront ainsi susceptibles de nous amener à modifier le protocole des manipulations expérimentales.

Nous postulons logiquement que les effets de suppléance d'une autorétroperfusion seront d'autant plus marqués au sein du ventricule gauche, après ligature de l'artère IVA, que la suppléance collatérale artérielle native est pauvre. Nous avons donc tout intérêt à utiliser un modèle animal à collatéralité native pauvre voire absente.

Les artères collatérales ont pour but d'augmenter la perfusion d'un territoire myocardique lorsque l'artère qui le vascularise est sténosée ou occluse. Si la collatéralité est pauvre on conçoit aisément que la taille de l'infarctus, ses conséquences et donc son pronostic seront d'autant plus péjorativement marqués.

On distingue classiquement 2 types de collatéralisation:

1. La collatéralisation native qui fait référence à l'existence anatomique constitutive d'un réseau de suppléance indépendante d'une pathologie.
2. La collatéralisation acquise qui se développe au cours d'une pathologie avec mise en place de mécanismes d'angiogénèse destinés à suppléer une obstruction progressive. Les modèles les plus connus étant l'athérosclérose et la maladie coronarienne du diabétique. Le porc étant, comme l'homme, une espèce omnivore, il est exposé aux mêmes maladies cardiovasculaires que l'homme [8,46]. Des lésions d'athérosclérose coronariennes similaires entre l'homme et le porc ont pu être mises en évidence [8].

Il existe, en outre, une variabilité d'espèce en ce qui concerne la collatéralité artérielle coronarienne native.

On distingue 4 types de collatéralité native [42].

1. Collatéralité élevée: Le cobaye possède une collatéralité native si importante que certains auteurs n'ont pas réussi à induire d'infarctus myocardique après ligature de coronaire.
2. Collatéralité significative: Le chien et le chat possèdent un réseau collatéral natif important. L'ischémie et l'infarctus obtenus après ligature coronaire sont retardés avec une zone infarctée réduite [18,47,48].
3. Collatéralité minimale: Le rat ne possède que très peu d'artères collatérales natives. Après ligature d'une artère coronaire, un infarctus apparaît dans la zone dépendante de l'artère mais il persiste quand même au sein de la surface dépendante de l'artère ligaturée, des zones perfusées témoignant de cette collatéralité minimale, assurant néanmoins un débit résiduel de seulement 6% par rapport au myocarde normoperfusé avant ligature coronaire [42].
4. Collatéralité nulle: Elle concerne l'homme, le porc, le mouton, le lapin, le furet, le babouin avec quelques spécificités d'espèces. Chez l'homme, tout comme chez le porc, la collatéralité native est essentiellement intramurale avec une petite composante épicaudique additionnelle plus marquée chez l'homme [49].

La collatéralité et le débit collatéral, calculé par comptage de microsphères injectées après occlusion coronaire, comparables à l'homme, concernent le porc, le lapin, le babouin, et le furet [43,45].

La conception d'un système de perfusion myocardique en sang oxygéné par voie veineuse rétrograde impose de disposer également d'un certain nombre de notions physiologiques concernant les mécanismes de circulation sanguine au sein du réseau coronaire artériel et veineux.

Nous verrons, par conséquent, les caractéristiques physiologiques communes inhérentes aux réseaux coronaires artériel et veineux du coeur humain et du coeur de porc [8,16,17,19,22,23,31,46,50,51].

C2. Caractéristiques des flux artériels coronaires (coeur humain, porc et chien) et mécanismes de régulation.

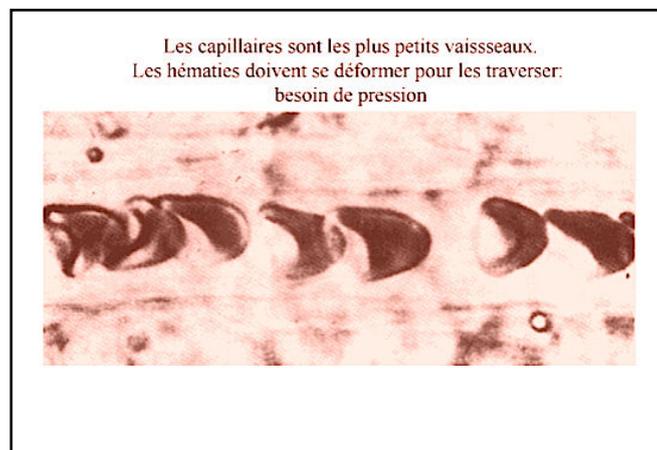
Les artères coronaires se subdivisent initialement en gros troncs épocardiques, puis en artérioles qui s'enfoncent rapidement dans le myocarde depuis la superficie vers la profondeur pour former un réseau sous-endocardique terminal.

La connaissance des propriétés et des caractéristiques des artères selon leur type, topographie et leur distribution au sein du myocarde est importante. Les troncs épocardiques sont essentiellement des vaisseaux de conductance et ne représentent que 5% de la résistance vasculaire coronaire totale.

Par conséquent, l'immense majorité des vaisseaux qui perfusent le myocarde sont des vaisseaux de résistance avec un diamètre qui varie de 50 à 300 μm . Seuls les vaisseaux de diamètre supérieur à 300 μm sont des vaisseaux de conductance. Les artères de résistance ont des propriétés particulières de régulation de la pression et du débit de perfusion au sein des capillaires d'aval.

Ces propriétés sont essentielles car, les capillaires étant les vaisseaux les plus petits avec un diamètre inférieur à celui des hématies, ces dernières doivent se déformer pour progresser au sein des capillaires et ont ainsi besoin d'une pression adaptée et régulée par les artères de résistance en amont, pour progresser en se déformant (**Figure 25**). Ce « frottement relatif » des hématies favorisant le transfert d'oxygène.

FIGURE 25



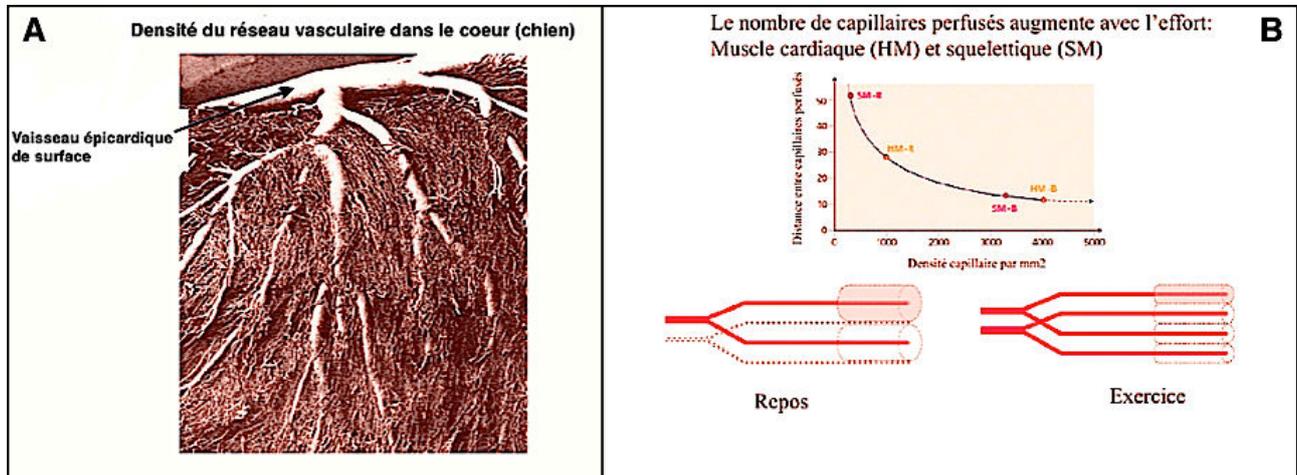
En effet, la pression de perfusion ne chute que de 10% entre l'aorte et les vaisseaux de conductance alors que la diminution de pression à débit constant est beaucoup plus rapide et importante au sein des vaisseaux de résistance.

Le rôle principal de ces artères de résistance est de protéger les capillaires, situés en aval, des variations cycliques de pression tout en conservant une pression et un débit de perfusion adéquat au sein des capillaires et en permettant également le recrutement de capillaires initialement non fonctionnels.

Par conséquent, si le myocarde est constitué d'un réseau de capillaires extrêmement riche et dense (**Figure 26A**), avec 3500 à 4000 capillaires par mm^2 , seulement 60 à 80% des capillaires sont ouverts en activité normale.

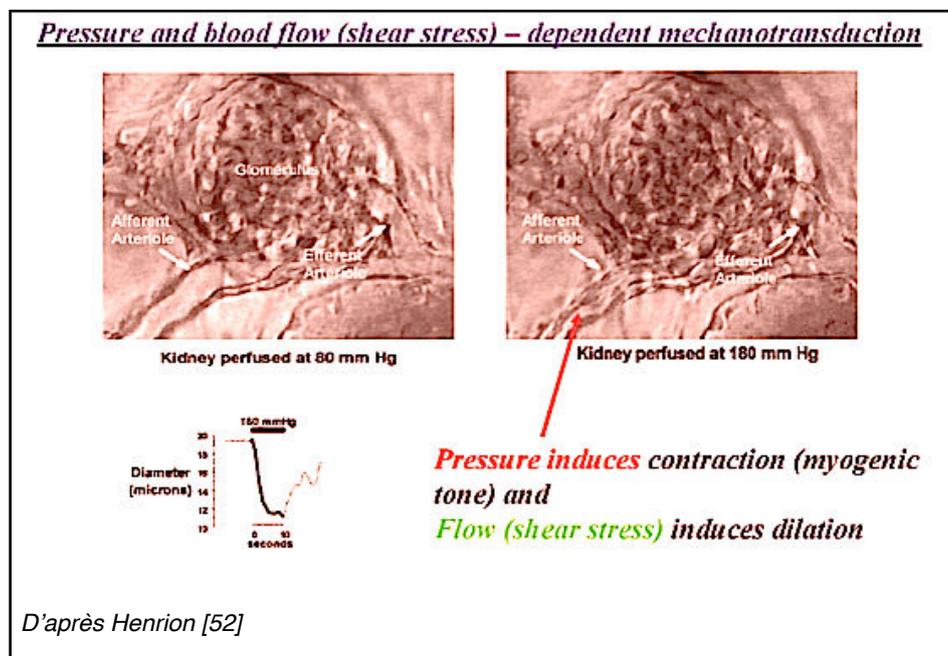
Ce pourcentage augmente grâce à la régulation opérée par les artères de résistance lors de situations variées telles que la diminution de la pression partielle en oxygène (hypoxie tissulaire) ou l'effort (**Figure 26B**).

FIGURE 26



Ces mécanismes régulateurs font appel aux propriétés spécifiques des artères de résistances intramyocardiques. Ces artères sont en effet capables de réduire leur diamètre face à une augmentation de pression pour protéger les capillaires d'aval et réguler ainsi leur flux de perfusion tout en leur garantissant un débit adapté (**Figure 27**).

FIGURE 27



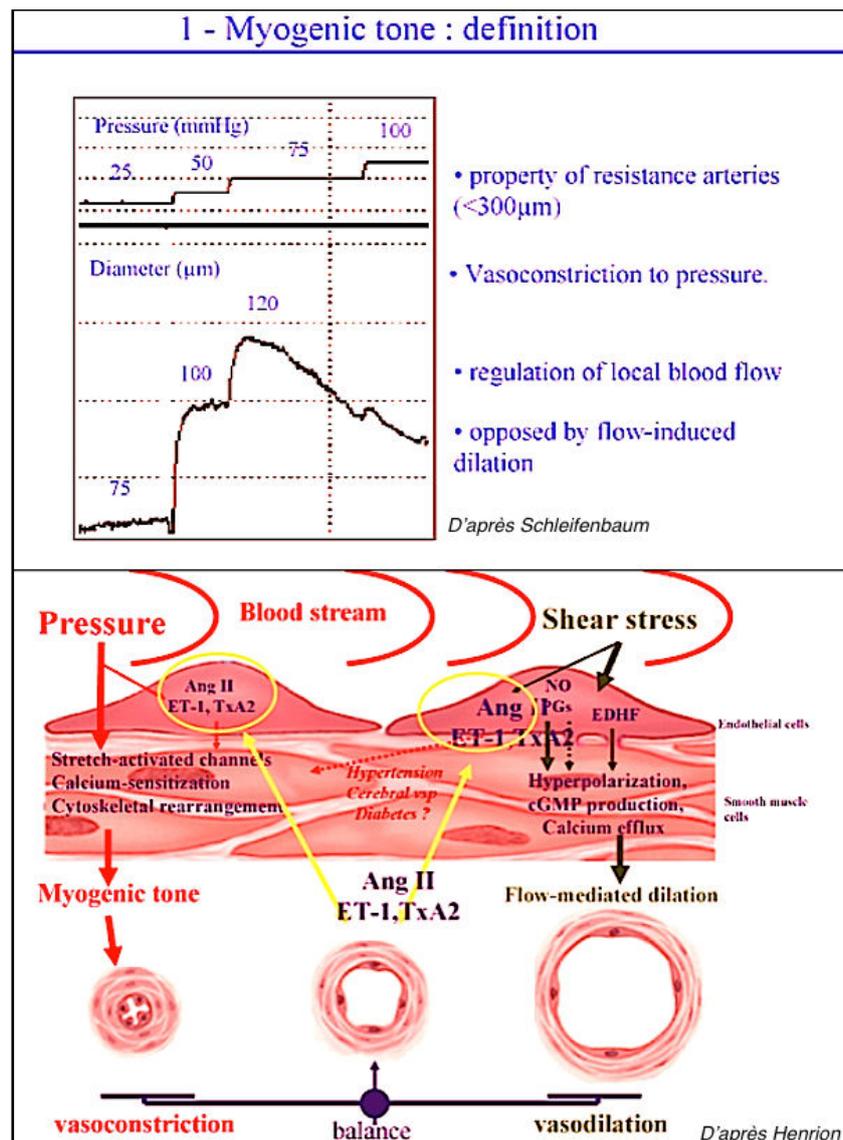
LEGENDE. L'augmentation de pression dans l'artère afférente (artère de résistance) induit une vasoconstriction de cette dernière sans modifier le diamètre et le débit du vaisseau éfférent. Ce dernier conserve un diamètre identique voir plus important grâce aux propriétés vasodilatatrices endothéliales mises en oeuvre par le shear stress.

Cette capacité de vasoconstriction face à une augmentation de pression, tout en maintenant le débit de perfusion au sein des capillaires, résulte d'interactions complexes aux niveaux cellulaires, membranaires, canaux et moléculaires [52-57] où intervient notamment le tonus myogénique des artères de résistance [57], qui est lui-même régulé par les propriétés vasodilatatrices de l'endothélium, capable d'activer une libération rapide de monoxyde d'azote (NO) pour déclencher un effet vasodilatateur rapide et une libération de prostaglandines pour un effet myorelaxant retardé [53]. Les propriétés vasodilatatrices de l'endothélium sont essentiellement mises en place par un stimulus déclenché par l'écoulement du sang dans les vaisseaux qui génère un shear stress. Ce shear stress peut être comparé à des forces de frottement sur la paroi endothéliale résultant de l'écoulement des globules rouges (**Figure 28**).

Le débit coronaire représente environ 5% du débit cardiaque. Le maintien d'un débit basal coronaire est assuré pour une pression de perfusion coronaire variant de 60 à 130 mm de Hg. Le flux diastolique représente 60 à 85 % du débit coronaire [50].

Néanmoins, ce débit présente des variations cycliques en fonction de la phase de contraction myocardique. Pendant la phase de contraction isovolumentrique et la première partie de la contraction isotonique, le débit chute fortement et est quasiment interrompu. En deuxième partie de phase de contraction isotonique, lorsque la contraction diminue, le débit se rétablit progressivement et devient maximal en début de diastole, immédiatement après la fermeture des sigmoïdes aortiques [46,51].

FIGURE 28



Il en résulte que le débit systolique au sein des couches sous-endocardiques est nettement inférieur à celui des couches sous-épicaudiques. Pourtant l'activité métabolique, reflétée par les concentrations en métabolites de consommation énergétique au sein de ces deux couches est identique [59]. Cela implique un gain compensateur de débit diastolique au profit des niveaux sous-endocardiques. Ce gain résulte d'un mécanisme d'autorégulation qui se traduit par une dilatation plus importante des artérioles sous-endocardiques associée à un nombre plus important de capillaires sous-endocardiques ouverts [59].

C3. Caractéristiques des flux veineux coronaires du coeur humain et du coeur de porc.

L'écoulement du sang dans les veines coronaires est essentiellement systolique contrairement à celui des artères qui est majoritairement diastolique. La compression myocardique, lors de la systole, induit une diminution du flux dans les artères en augmentant la résistance à l'écoulement et favorise la vidange du système veineux [47,48].

III. Bilan de l'étude anatomique du coeur de porc.

Ce travail anatomique préliminaire a permis de confirmer des similitudes cardiaques anatomiques et physiologiques particulièrement importantes entre le coeur humain et le coeur de porc.

Néanmoins, un certain nombre de différences avec le coeur humain ont été constatées impliquant la configuration spatiale du coeur de porc dans le médiastin et le réseau vasculaire coronarien artériel et veineux. Ces différences nous ont amenés à établir des recommandations techniques qui ont été intégrées pour permettre d'appréhender d'une part l'élaboration de notre modèle d'autorétroperfusion myocardique en sang oxygéné et plus généralement, la réalisation d'une procédure chirurgicale expérimentale sur coeur porcine.

Sous le terme de « procédure chirurgicale expérimentale sur coeur porcine », nous faisons référence à l'utilisation expérimentale du coeur de porc pour des sessions de formations chirurgicales ou pour la réalisation de protocoles utilisant le coeur de porc comme modèle expérimental.

Certaines sessions de formations techniques chirurgicales pouvant impliquer l'utilisation d'une circulation extracorporelle, il est donc également apparu important de définir certaines modalités chirurgicales permettant d'optimiser l'installation d'une circulation extracorporelle.

En marge de notre travail expérimental sur l'élaboration du concept d'autorétroperfusion myocardique, nous formulons le voeu que ces recommandations apparaîtront utiles aux différents acteurs qui envisagent de travailler expérimentalement sur le coeur de porc *in vivo* ou *ex vivo*, en leur permettant d'éviter certains écueils, afin d'optimiser la réussite d'une procédure chirurgicale cardiaque chez le porc ou d'extrapoler, dans des conditions fiables et reproductibles, certains résultats à l'homme.

A. Conséquences chirurgicales potentielles sur la réalisation d'une chirurgie cardiaque porcine.

Les principales différences anatomiques et d'orientations axiales, observées entre le coeur de porc et le coeur humain, sont susceptibles d'entraîner, pour le chirurgien cardiaque, désireux d'utiliser expérimentalement le coeur de porc *in situ*, un certain nombre de modifications et d'adaptations techniques chirurgicales par rapport à celles utilisées en chirurgie cardiaque humaine. Ces considérations, d'ordre chirurgical, avaient déjà été partiellement abordées par Guiney en 1965 [5] mais les techniques chirurgicales ainsi que le matériel utilisé ont, depuis, évolué.

Ces modifications et adaptations nécessaires se focaliseront, essentiellement, sur les aspects techniques pouvant faciliter la réalisation d'une approche chirurgicale cardiaque sécurisée à travers la réalisation d'une

sternotomie médiane et la transposition et l'utilisation de façon reproductible chez le porc, d'une circulation extracorporelle (CEC) associée à une cardioprotection efficace via la délivrance d'une cardioplégie.

La réalisation d'une chirurgie cardiaque porcine expérimentale, s'inspirant des techniques utilisées chez l'homme, se compose principalement de 3 étapes que nous allons détailler en les adaptant aux particularités du porc.

A1. La sternotomie médiane (voie d'abord chirurgicale)

A2. L'installation d'une circulation extracorporelle

A3. La réalisation d'une cardioplégie efficace

A1. Précautions à adopter pour la réalisation sécurisée d'une sternotomie médiane.

Nous avons confirmé que le coeur de porc présente, au sein du médiastin, une orientation axiale différente de chez l'homme, caractérisée par une rotation antihoraire plus marquée, associée à une bascule antérieure de l'apex cardiaque qui place uniquement la face inféobasale au contact du diaphragme et non pas la face inférieure, alors que, chez le coeur humain, la face inférieure repose presque intégralement sur le diaphragme, justifiant sa dénomination de face diaphragmatique.

Cette orientation spatiale différente du massif cardiaque chez le porc amène, de fait, la face antérieure du ventricule gauche et l'artère interventriculaire antérieure (IVA) directement dans le même axe que le grand axe du sternum, voire au delà à droite, et presque immédiatement en contact avec la face postérieure du sternum en raison d'un péricarde antérieur très fin. Cela est aggravé par une localisation postérieure et assez profonde du thymus qui n'offre pas de tissu protecteur entre la partie supérieure du péricarde et la corticale postérieure du sternum.

La conséquence directe de ce positionnement spatial différent est un risque réel de plaie de l'infundibulum du ventricule droit très antérieur, du ventricule gauche et de l'artère IVA lors de la réalisation d'une sternotomie. Il est donc particulièrement important de réaliser une sternotomie chirurgicale à l'aide d'une scie vibrante (scie à plâtre) et non d'une scie oscillante classique et de ne pas dépasser, en appuyant sur le plan postérieur, la corticale postérieure du sternum.

La scie vibrante permet un meilleur contrôle de la profondeur de section sternale alors que la scie oscillante classique, couramment et majoritairement utilisée en première intention en chirurgie cardiaque humaine, suit la face postérieure du sternum et crée un risque important, chez le porc, de plaie du ventricule gauche, de l'artère IVA et du ventricule droit dans sa partie médiane ou infundibulaire.

A2. Modifications et précautions techniques pour l'installation d'une circulation extracorporelle ou d'une assistance circulatoire type ECMO chez le porc.

Si l'on garde comme référentiel anatomique, le coeur humain, l'ouverture du péricarde, par ailleurs très fin et transparent chez le porc et directement en contact avec la face postérieure du sternum, confirme la rotation antihoraire très marquée et la bascule antérieure du massif cardiaque qui ne repose que partiellement sur le diaphragme. Cette différence d'orientation spatiale positionne en avant le tronc de l'artère pulmonaire et refoule l'aorte ascendante en arrière. Cette dernière se voyant masquée, dans sa totalité, par le tronc de l'artère pulmonaire.

Par conséquent, chez le porc il n'y a pas un accès direct sur l'aorte ascendante, comme c'est le cas chez l'homme. Cet accès limité est accentué par une aorte ascendante très courte qui vient compliquer la possibilité d'une canulation directe de ce vaisseau dans le cas de l'installation d'une circulation extracorporelle (CEC) ou d'une assistance cardio-circulatoire centrale, comme cela est classiquement réalisé en chirurgie cardiaque humaine.

La possibilité de réaliser une canulation directe de l'aorte ascendante implique donc une mobilisation du tronc de l'artère pulmonaire qui doit être tracté vers la gauche après avoir disséqué largement l'espace interaortico-pulmonaire. Cette étape est très importante car elle permet également le positionnement d'un cathéter, type cathéter de cardioplégie antérograde essentiel pour la réalisation de notre modèle expérimental

d'autorétroperfusion myocardique en sang oxygéné via la réalisation d'un shunt entre l'aorte ascendante et le sinus coronaire.

Il apparaît également utile de considérer la fragilité de la paroi de l'aorte ascendante ainsi que sa longueur assez courte avant de privilégier une canulation directe associée au positionnement d'un clamp aortique sur ce segment court. Si, malgré la mobilisation de l'artère pulmonaire vers la gauche, on n'obtient pas une exposition satisfaisante de l'aorte ascendante pour l'étape de canulation, la possibilité d'utiliser, soit un segment d'aorte thoracique, soit une artère fémorale reste une option facilement réalisable.

En raison de la rotation antihoraire et de la bascule antérieure, seul l'auricule droit, structurellement fin et fragile, est réellement accessible pour une canulation atrio-cave veineuse alors que le reste de la paroi auriculaire droite, qui constitue habituellement la zone de canulation en chirurgie cardiaque humaine, occupe un place très postérieure. La canulation devra être également atraumatique.

Nous avons vu que la rotation antihoraire amène l'auricule gauche dans une position plus antérieure et donc plus visible que chez l'homme.

Cette visibilité et cette accessibilité de l'auricule gauche sont accentuées par une taille et un volume similaire de l'oreillette gauche avec la droite. Cette particularité représente cependant un avantage car elle autorise la réalisation, en toute sécurité, d'une décharge des cavités gauches par l'auricule gauche au moyen d'une bourse confectionnée sur l'auricule gauche alors que, chez l'homme, la décharge gauche est le plus souvent réalisée par la veine pulmonaire supérieure droite qui n'est pas accessible chez le porc, en raison de la rotation antihoraire et de la bascule antérieure très prononcées.

A.3. Modes de réalisation d'une cardioplégie sur le coeur de porc.

Classiquement, en chirurgie cardiaque humaine, le chirurgien cardiaque dispose de 2 façons d'administrer une solution de cardioplégie permettant un arrêt de l'activité mécanique du coeur, une fois la circulation extracorporelle mise en route. Cet arrêt cardioplégique offre une protection efficace du myocarde en limitant au minimum ses besoins métaboliques durant la procédure chirurgicale.

Ces deux modalités d'administration sont:

1. La cardioplégie antérograde. Le soluté de cardioplégie est directement injecté dans les artères coronaires par l'aorte ascendante ou par un cathétérisme sélectif de chaque ostium coronaire après réalisation d'une aortotomie. Ce mode d'administration antérograde correspond au mode physiologique de perfusion myocardique et assure une protection optimisée de la totalité du myocarde puisque le réseau coronaire gauche et le réseau coronaire droit, qui sont des réseaux terminaux, sont alors perfusés en solution de cardioplégie. Techniquement, la pose d'un cathéter de cardioplégie antérograde sur l'aorte ascendante requiert la mobilisation de l'artère pulmonaire vers la gauche après dissection de l'espace interaortico-pulmonaire. La fixation du cathéter de cardioplégie sur l'aorte ascendante utilise préférentiellement un point en U de polypropylène de 4-0 ou 5-0 serré sur deux pledgets en raison de la fragilité de la paroi de l'aorte ascendante. La pose de ce type de cathéter antérograde constituera, comme nous l'avons précédemment indiqué, la première étape dans la réalisation technique du modèle d'autorétroperfusion myocardique.
2. La cardioplégie rétrograde. Il s'agit d'administrer le soluté de cardioplégie, non plus directement dans les artères coronaires, mais dans le sinus veineux coronaire. La solution de cardioplégie suit alors un sens rétrograde depuis le réseau veineux jusqu'au réseau artériel, après avoir traversé le myocarde. Le réseau artériel coronaire devient alors le réseau de drainage vers les ostia coronaires de l'effluent cardioplégique. Cette voie d'administration est utilisée, seule ou en combinaison avec le mode antérograde, notamment en chirurgie coronarienne pour optimiser la protection myocardique. En effet, en cas de lésions sténosantes importantes des artères coronaires ou en cas d'occlusion de ces dernières, l'administration antérograde du soluté de cardioplégie devient aléatoire et ne protège que partiellement les territoires myocardiques en aval des artères sténosées ou occluses. La voie rétrograde veineuse

permet de s'affranchir de cet obstacle. En revanche, il a été démontré, en chirurgie cardiaque humaine, que la voie rétrograde isolée présente un risque d'inhomogénéité de protection myocardique au dépens du ventricule droit en raison de la particularité du drainage veineux du ventricule droit par les petites veines cardiaques et non par le sinus coronaire. Seule la face diaphragmatique du ventricule droit est suffisamment rétroperfusée par l'intermédiaire de la veine interventriculaire postérieure (IVP) sous réserve d'un positionnement approprié du cathéter de cardiologie rétrograde.

Si la connaissance de la vascularisation du coeur de porc permet la réalisation d'une cardioplégie dans des conditions comparables au coeur humain, il est néanmoins important de tenir compte du fait que la vascularisation de la face inférieure du coeur de porc ne repose que sur une seule artère, l'artère IVP (absence d'artère rétroventriculaire) avec une dominance, dans 70% par le réseau coronaire droit. Cela implique d'assurer une perfusion quantitativement suffisante dans le réseau coronaire droit afin d'éviter un défaut de protection ventriculaire droite étendu à la face inférieure.

Chez le porc, la taille et le positionnement de l'oreillette droite, résultant de la rotation antihoraire et de la bascule antérieure, associés à une taille relativement importante du sinus coronaire, permet de positionner assez aisément un cathéter de cardioplégie rétrograde dans le sinus coronaire jusque dans la grande veine coronaire, après réalisation d'une bourse sur la face antérieure de l'oreillette droite.

La taille relativement importante du sinus coronaire autorise l'utilisation d'un cathéter de cardioplégie rétrograde 15 Fr régulièrement utilisé en chirurgie cardiaque adulte.

En revanche, à la lumière de nos constatations anatomiques, la réalisation d'une perfusion rétrograde par le sinus veineux coronaire doit être impérativement précédée de la ligature de la veine azygos gauche afin d'orienter le sang oxygéné ou le soluté de cardioplégie rétrograde, uniquement dans le réseau veineux coronaire et d'éviter une dérivation partielle importante dans la veine azygos gauche qui compromettrait quantitativement et qualitativement la qualité de la perfusion rétrograde myocardique.

La ligature de la veine azygos est techniquement assez simple à réaliser. Elle nécessite après positionnement du cathéter de cardioplégie dans le sinus coronaire, de luxer le coeur vers le haut en exposant la face diaphragmatique et le sinus coronaire.

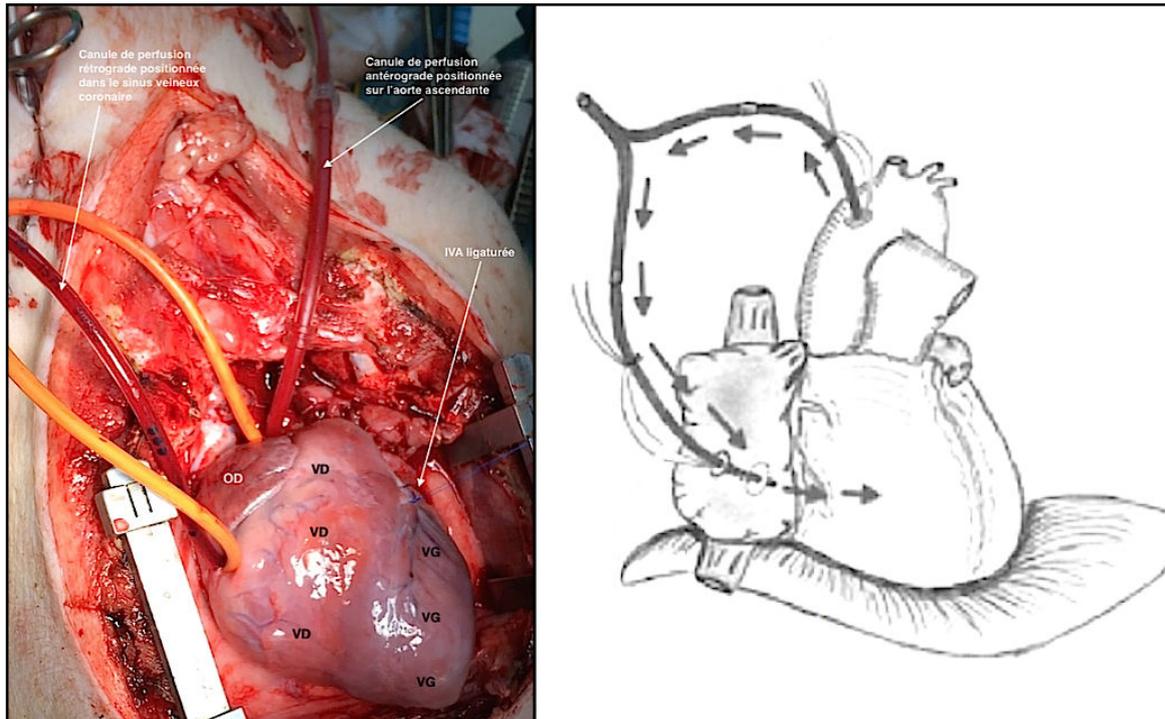
La veine azygos apparaît assez nettement entre l'oreillette gauche et la veine cave inférieure. Il est alors aisé de ligaturer chirurgicalement cette veine avant de débiter l'administration rétrograde de la solution de cardioplégie. In vivo, nous avons pu réaliser à huit reprises cette ligature sans problème technique particulier.

Cette étude anatomique préliminaire nous aura ainsi permis de réaliser à 3 reprises, in vivo, et dans son intégralité, la procédure chirurgicale d'autorétroperfusion myocardique en sang oxygéné avec mesure du débit obtenu au niveau du cathéter de perfusion rétrograde.

Dans ces 3 procédures préliminaires, les débits mesurés, pour une pression artérielle systolique moyenne de 90 ± 12 mm Hg, furent respectivement de 392, 436 et 470 ml/min.

Pour de tels débits, la ligature de l'artère IVA n'a pas généré de dysfonction ventriculaire gauche aiguë ni de choc cardiogénique en rapport avec une ischémie myocardique ventriculaire gauche traduisant ainsi un effet de compensation satisfaisant et validant l'intérêt du concept (**Figure 30**).

FIGURE 30



LEGENDE. Mise en place du système d'auto-rétroperfusion en sang oxygéné avec positionnement sur l'aorte ascendante de la canule de perfusion antérograde connectée à la canule de perfusion rétrograde positionnée dans le sinus veineux coronaire et dans la grande veine coronaire. L'artère IVA a été ligaturée.

Le **Tableau 3** résume les principales recommandations techniques chirurgicales utiles à la réalisation d'une sternotomie, d'une circulation extracorporelle centrale ou périphérique et d'une cardioplégie chez le porc

TABLEAU 3

<p>STERNOTOMIE ET EXPOSITION DU MASSIF CARDIAQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Utilisation d'une scie vibrante (type scie à plâtre) ● Proscrire la scie oscillante ● Éviter une pression trop appuyée sur la corticale postérieure du sternum ● Pas de nécessité absolue de sectionner totalement le manubrium sternal ● Terminer la section du rostre postérieure au ciseau (si nécessaire): risque de plaie du pédicule mammaire interne droit ● Péricarde pellucide ● Espace entre face postérieure du sternum et péricarde particulièrement réduit (péricarde accolé au sternum) ● Risque de plaie du VD, VG et de l'artère IVA (orientations axiales spécifiques du cœur porcin) ● Ablation totale du thymus pour facilitation de l'exposition cardiaque
<p>MISE EN PLACE D'UNE CIRCULATION EXTRACORPORELLE</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Accès limité à l'aorte ascendante (positionnement profond et postérieur) ● Nécessité de séparer l'aorte de l'artère pulmonaire pour optimiser l'accès à l'aorte ● Fragilité de l'aorte ascendante ● Canulation directe de l'aorte à sa partie supérieure au pied du TABC : intérêt des canules DLP 22 Fr (Medtronic) ● Canulation veineuse par l'oreillette droite: canule courte ● Précaution vis à vis de l'angulation de l'insertion de la veine cave inférieure dans l'oreillette droite ● Décharge gauche par mise en place d'une canule dans l'auricule gauche (accès facile) ● Ne pas décharger par la veine pulmonaire droite d'accès difficile et particulièrement fragile
<p>CARDIOPLÉGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cardioplégie par voie antérograde (racine de l'aorte): utiliser un simple cathéter (14 fr) fixé par un point en U appuyé sur du feutre (fragilité de l'aorte et risque d'hématome pariétal) ● Cardioplégie rétrograde par le sinus coronaire: <ul style="list-style-type: none"> - La canthétisation du sinus coronaire par une canule de cardioplégie rétrograde classique est assez simple en raison du diamètre important du sinus coronaire. Cependant, l'utilisation de ce type de cardioplégie nécessite de ligaturer, au préalable, la veine azygos gauche sous peine d'induire un défaut majeur de protection myocardique. - La voie rétrograde pose le problème d'un défaut réel de protection myocardique avec une asymétrie de perfusion entre les deux ventricules au détriment du ventricule droit. Ce risque est fortement majoré par un réseau coronaire artériel de type terminal et par un drainage exclusif du ventricule droit par les petites veines cardiaques, indépendantes du sinus coronaire. Une partie de la face antérieure du ventricule droit est vascularisée par des branches issues de l'artère IVA. La voie rétrograde ne protège ainsi que cette partie limitée du ventricule droit.
<p>MISE EN PLACE D'UNE CIRCULATION EXTRACORPORELLE PERIPHERIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Il est possible de canuler les vaisseaux fémoraux au niveau du Scarpa. Néanmoins, ces vaisseaux sont très profonds chez le porc et leur canulation directe est difficile et expose à une angulation majeure qui complique la réalisation du geste chirurgical. ● L'artère fémorale est fragile et présente un segment d'exposition assez court. ● Intérêt des canules ECMO (15 Fr et 17 Fr en artériel)

Conclusion.

Au delà de l'intérêt évident de cette étude anatomique pour la collection de données anatomiques et physiologiques indispensables à l'élaboration du modèle d'autorétroperfusion myocardique, cette étude préliminaire nous aura permis de définir un certain nombre de recommandations techniques utiles pour la réalisation de procédures chirurgicales cardiaques réalisées dans le cadre de formations pédagogiques ou de travaux de recherche [60].

Références

1. Kowalski TW, Sanseverino MT, Schuler-Faccini L, Vianna FS. Thalidomide embryopathy: Follow-up of cases born between 1959 and 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015 Sep;103(9):794-803.
2. Szeymanski C, Andréjak M, Peltier M, Maréchaux S, Tribouilloy C. Adverse effects of benfluorex on heart valves and pulmonary circulation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Jul;23(7):679-86.
3. D. Lacroix, F. Extramiana, PH. Delfaut, M. Adamantidis, D. Grandmougin, D. Klug, S. Kacet, B. Dupuis. Factors affecting epicardial dispersion of repolarization: a mapping study in the isolated porcine heart. *Cardiovascular Research* 1999, (3) ;41 :563-574.
4. D Lacroix, K Sautiere, M Adamantidis, B Dumortier, D Grandmougin, F Extramiana, S Kacet, B Dupuis. Chronic amiodarone effects on epicardial conduction and repolarization in the isolated porcine heart. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000 Jul ; 23(7) :1133-43.
5. Guiney EJ. The pig as an experimental animal with particular reference to cardiovascular surgery. *Irish Journal of Medical Science*.1965, 474;273-280.
6. Bustad LK, Mc Clellan Swine in Biomedical Research. 1966 Pacific Northwest Laboratory, Seattle, Washington: Batelle Memorial Institute.
7. Lumb GD. Experimental induced cardiac failure in swine: pathological changes. In *Swine in Biomedical Research* (ed. Bustad LK, McClellan RO), pp. 389-403. Pacific Northwest Laboratory, Seattle, Washington: Batelle Memorial Institute.
8. Hugues HC. Swine in cardiovascular research. *Laboratory Animal Science* 1986,36:348-350.
9. Chen CL, Zheng H, Xuan Y, Amat A, Chen L, Yu J, Wang J The cardioprotective effect of hypoxic and ischemic preconditioning in dogs with myocardial-ischemia reperfusion injure using a double-bypass model. *Life Sci*. 2015 Sep 10.pii:S0024-3205(15)30005-9 (Epub ahead of print).
10. Chen J, Li M, Wu X, Jiang R, Jin Y, Li J. Prevention of ventricular arrhythmia complicating acute myocardial infarction by local cardiac denervation. *Int J Cardiol* 2015 Apr 1;184:667-73.
11. Douglas WR. Of pigs and men and research: a review of applications and analogies of the pig. *Space Life Sciences* 1972. 3,226-234.
12. Guerrero D, Lennox SC, Anderson RH. Postnatal development of the pig heart. *Cardiovascular Research* 1980.14, 675-679.
13. Cooper DKC, Ye Y, Rolf LL, Zuhdi N. The pig as potential organ donor for man. In *Xenotransplantation: The transplantation of organs and tissues between species* (ed. Cooper DKC, Kemp E, Reemtsma K, White DJG),1991, p.480-500. Berlin: Springer.
14. Crick Simon J, Sheppard Mary N, Ho Siew Yen, Gebstein Lior, Anderson Robert H. Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. *J Anat*. 1998. 193: 105-119.
15. White D, Wallwork J. Xenografting: probability, possibility, or pipe-dream? *Lancet* 1993, 342:879-880.

16. Engelhart W.V. Swine Cardiovascular Physiology. In Bustad L.K., Mc Cellan R.O. Swine in Biomedical Research, Batelle Memorial Institute, Pacific Northwest Laboratory, Seattle, 1996, 307-324.
17. Hamburger SA, Kopaciewicz LJ, Valocik RE. A new model of myocardial infarction in Yucatan minipigs. *J Pharmacol Methods* 1991;25:291-301.
18. Renaudin C. Infarctus du myocarde expérimental: intérêt du modèle canin. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon 1992.
19. Horneffer PJ, Gott VL, Gardner TJ. Swine as Cardiac surgical model. In Tumbleson ME, Swine in Biomedical Research, Volume 1, Plenum Press, New York, 1986;321-325.
20. Schuman RE, Harold ME, Gillette PC, Swindle MM, Gaynes CH. Prophylactic treatment of swine with Bretylium for experimental cardiac catheterization *Lab Anim Sci* 1993;43(3):244-246.
21. Swindle MM, Horneffer PJ, Gardner TJ, Gott VL, Hall TS, Stuart RS, Baumgartner WA, Borkon MA, Galloway E, Reitz BA. Anatomic and anesthetic considerations in experimental cardiopulmonary surgery in swine. *Lab Anim Sci* 1986;36(4):357-361.
22. Weaver ME, Pantely GA, Bristol JD, Hadley HD. A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparaison with other animals and man. *Cardiovasc Res.* 1986, Dec; 20(12): 907-917.
23. Barone R. Le coeur. Chapitre I. In Barone R. Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 5: Angiologie. Ed Masson 1996, p 571-595.
24. von Lüdinghausen M. The venous drainage of the human myocardium. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2003;168:I-VII,1-104.
25. Ishikawa A, Zhou M, Abe H. Anomalous venus system in the human heart. *Anat Sci int.* 2007. Dec;82(4): 242-6.
26. Mischke K, Knackstedt C, Mühlenbruch G, Schimpf T, Neef P, Zarse M, Plisiene J, Stanzel S, Eickholt C, Fache K, Frechen D, Spüntrup E, Hanrath P, Kelm M, Schauerte P. Imaging of the coronary venous system: rétrograde sinus angiography versus venous phase coronary angiograms. *Int J Cardiol.* 2007 Jul 31;119(3):339-43.
27. Meiser E, Pfeiffer D, Engelmann L, Tebbenjohanns J, Shubert B, Hans S, Fleck E, Butter C. Investigation of coronary venous anatomy by retrograde venography in patients with malignant ventricular tachycardia. *Circulation.* 2001 Jul 24;104(4):442-7.
28. Jongbloed MR, Lamb HJ, BaxxJJ, Schuiif JD, de Roos A, Van der Wall EE, Shalii MJ: Noninvasive visualization of the cardiac venous system using multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Mar 1;45(5):749-53.
29. A Meurin, C Renard, T Bernasconi, MA Auquier, A Villette, L Leborgne, A Rémond. Apport du scanner multidétecteur dans l'exploration du système veineux coronaire. *Journal de Radiologie* 2005;86(10): 1468-1468.

30. Fabiani JN, Romano M, Chapelon C, Theard M, Bensasson D, Carpentier A. La cardioplégie rétrograde : étude expérimentale et clinique. *Ann Chir* 1984 Oct; ; 38(7): 513-516.
31. Barone R. Chapitre III: Les veines. Veines caves crânielles. In Barone R. Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 5: Angiologie. Ed Masson 1996, p 571-595.
32. Liedtke HC, Neely JR. An experimental model for studying myocardial ischaemia. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1975,69: 203-211.
33. Alejandro Gomez F, Ballesteros LE, Stella Cortés L. Morphological description of great cardiac vein in pigs compared to human hearts. *Rev Bras Cardiovasc*. 2015 Jan-Mar; 30(1):63-9.
34. Christiaens L, Ardilouze P, Ragot S, Mergy J, Allal J. Prospective evaluation of the anatomy of the coronary venus system using multidetector row computer tomography. *Int J Gardiol*. 2008 May 23;126(2): 204-8.
35. JM Garcier, Trogrlic S, Boyer L, Crochet PD Anatomie du coeur et des artères coronaires. *Journal de radiologie*. Vol 85, N°10-C2. Oct. 2004.
36. Waziri H, Jorgensen E, Kelbaek H, Fosbol EL, Pedersen F, Mogensen UM, Gerds TA, Kober L, Wachtell K. *EuroIntervention* 2015 Sept 8;11(5).
37. Abu-Assi E, Castineira-Busto M, Gonzalez-Salvado V, Raposeiras-Roubin S, Riziq-Yousef Abumuaileq R, Pena-Gil C, Riqueiro-Veloso P, Ocaranza R, Garcia-Acuna JM, Gonzalez Juanatey JR. Coronary Artery Dominance and Long-Term Prognosis in Patients With ST-segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Angioplasty. *Rev Esp Cardiol*. 2015, Jul 27 (Epub ahead of print).
38. Omerbasic E, Hasanovic A, Omerbasic A, Pandur S. Pronostic value of anatomical dominance of coronary circulation in patients with surgical myocardial revascularization. *Med Arch*. 2015 Feb;69(1):6-9.
39. Lombardi M, Jones RA, Westby J, Torheim G, Southon TE, Haraldseth O, Michelassi C, Kvaerness J, Rinck PA, L'Abbate A. Use of mean transit time of an intravascular contrast agent as an exchange-insensitive index of myocardial perfusion. *J Magn Reson Imaging*. 1999;9;402-408.
40. Mai W. Evaluation de la perfusion myocardique in vivo par IRM de premier passage avec un agent de contraste paramagnétique macromoléculaire (CMD-A2-Gd-DOTA). Mémoire de DEA, 2000, Université Claude Bernard, Lyon, p 58.
41. Marcus ML, Chilian WM, Kanattuka H, Dellsperger KC, Eastham CL, Lamping KG. Understanding the coronary circulation through studies at the microvascular level. *Circulation* 1990;82:1-7.
42. Maxwell MP, Hearse DJ, Yellon DM. Species variations in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischemia: A critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1987;21:737-746.
43. Neyran B, Casali C, Janier MF, Revel D, Canet EP. Myocardial perfusion mapping with an intravascular MR contrast agent. Performance of deconvolution methods at various blood flow. *Proc ISMRM*, Denver, USA, 2000:1566.

44. Merlet P, Syrota A. Evaluation de l'ischémie myocardique par méthodes isotopiques. In Gandjbakhch I, Ollivier JP, Pavie A. *Maladie coronaire: Approches stratégiques et thérapeutiques*, Arnette Blackwell, Paris, 1995, p 201-214.
45. Swynghedauw B. Mesure du débit sanguin intramyocardique: utilisation de microsphères radioactives. In Swynghedauw B, *Expérimentation animale en cardiologie*. Ed Flammarion, Paris, 1987, p 47-49.
46. Detweiler DK. Swine in comparative cardiovascular research. In Bustad LK, Mc Cellan RO. *Swine in biomedical research*, Batelle Memorial Institute, Pacific Northwest Laboratory, Seattle, 1996, p 301-306.
47. Kraitchman DL, Wilke N, et al. Myocardial perfusion and function in dogs with moderate coronary stenosis. *Magn Reson Med*. 1996;35:771-780.
48. Kraitchman DL, Young AA, Bloomarden DC, Fayad ZA, Dougherty L, Ferrari VA, Boston RC, Axel L. Integrated MRI assessment of regional function and perfusion in canine myocardial infarction. *Magn Reson Med* 1998;40:311-326.
49. White FC, Roth DN, Bloor CM. The pig as a model of myocardial ischemia and gradual coronary artery occlusion. In Swindle MM, Moody DC, Philips LD, *Swine as models in biomedical research*. Ed Iowa State University Press, Ames 1992; p 163-175.
50. Houdas Y. La circulation coronaire. In Houdas Y., *Physiologie cardiovasculaire*, Ed Vigot, Paris, 1990, p 304-314.
51. Dubois-Rande JL, Berdeau A, Hittinger L. Circulation coronaire. In Gandjbakhch I, Olivier JP, Pavie A, *Maladie coronaire: Approches stratégiques et thérapeutiques*, Arnette Blackwell, Paris, 1995, p 101-133.
52. Henrion D, Benessiano J, Lévy BI. In vitro modulation of a resistance artery diameter by the tissue renin-angiotensin system of a large donor artery. *Circ Res*. 1997 Feb;80(2):189-95.
53. Matrougui K, Maclouf J, Lévy BI, Henrion D. Impaired nitric oxide and prostaglandin mediated responses to flow in resistance arteries of hypertensive rats. *Hypertension*. 1997 Oct;30(4):942-7.
54. Iglarz M, Matrougui K, Lévy BI, Henrion D. Chronic blockade of endothelin ETA receptors improves flow dependent dilation in resistance arteries of hypertensive rats. *Cardiovasc Res*. 1998 Sep;39(3):657-64.
55. Retailleau K, Belin de Chantemèle EJ, Chanoine S, Guihot AL, Vessières E, Toutain B, Faure S, Bagi Z, Loufrani L, Henrion D. Reactive oxygen species and cyclooxygenase 2-derived thromboxane A2 reduce angiotensin II type 2 receptor vasorelaxation in diabetic rat resistance arteries. *Hypertension*. 2010 Feb; 55(2):339-44.
56. Pinaud F, Loufrani L, Toutain B, Lambert D, Vandekerckhove L, Henrion D, Baufreton C. In vitro protection of vascular function from oxidative stress and inflammation by pulsatility in resistance arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Nov;142(5):1254-62.
57. Schleifenbaum J, Kassmann M, Szijártó IA, Hercule HC, Tano JY, Weinert S, Heidenreich M, Pathan AR, Anistan YM, Alenina N, Rusch NJ, Bader M, Jentsch TJ, Gollasch M. Stretch-activation of angiotensin II type 1a receptors contributes to the myogenic response of mouse mesenteric and renal arteries. *Circ Res*. 2014 Jul 7;115(2):263-72.

58. Houdas Y. La circulation coronaire. in Houdas Y., Physiologie cardiovasculaire, Ed Vigot, Paris. 1990: 304-314.
59. Ryst B. Relation entre la circulation collatérale coronarienne et la survie du myocarde ischémique vue sous l'angle biochimique et ultrastructural. Thèse de doctorat vétérinaire. Toulouse 1979.
60. Daniel Grandmougin, Jean Mathieu Casse, Antoine Chalon, Brice Mourer, Meltem Danli, Frédérique Groubatch-Joineau, Aude Falanga, Vanessa Marie, Nicolas Laurent, Giuseppe Lauria, Antonio Fiore, Guillaume Gauchiste, Fabrice Vanhuyse, Juan-Pablo Maureira, Nguyen Tran. Anatomie du cœur porcine. Similitudes et différences principales avec le cœur humain et conséquences potentielles en chirurgie cardiaque expérimentale porcine. Journal de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire, Vol. 20 ; Septembre 2016.

PARTIE II

*Développement du modèle porcin d'autorétroperfusion myocardique à coeur battant.
Évaluation des réponses hémodynamiques et cardiaques avant et après occlusion de l'artère
interventriculaire antérieure. Applications cliniques potentielles.*

I. Introduction

La première partie de ce travail, consacrée à l'étude anatomique descriptive et comparative du coeur de porc, nous a permis de valider la faisabilité technique du modèle porcin d'autorétroperfusion myocardique ventriculaire gauche en définissant certaines conditions préalables indispensables telles que la ligature de la veine azygos gauche permettant une « humanisation » du réseau veineux coronaire et la nécessité de perfuser sélectivement la grande veine coronaire.

Cette étude nous a, en outre, conforté dans la pertinence du choix du modèle porcin pour l'étude des phénomènes ischémiques coronariens, en soulignant ses spécificités, ses caractéristiques et ses similitudes avec l'homme.

Cependant, les informations anatomiques acquises sont apparues quelque peu insuffisantes pour la réalisation d'une étude fiable et reproductible des réponses hémodynamiques et cardiaques induites par une autorétroperfusion myocardique.

C'est la raison pour laquelle, la phase expérimentale d'élaboration et d'évaluation du concept d'autorétroperfusion myocardique, qui constitue la seconde partie de ce travail, a donc logiquement intégré deux groupes distincts. Un groupe Contrôle a été dédié à l'acquisition d'informations physiologiques, hémodynamiques et histologiques essentielles à l'étude du modèle d'autorétroperfusion et un second groupe (SMR) a été, quant à lui, spécifiquement dévolu à l'étude expérimentale du modèle d'autorétroperfusion myocardique.

II. Matériels et Méthodes

Toutes les procédures expérimentales ont été menées en conformité stricte avec les recommandations NIH sur la recherche animale (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animal. Eighth Edition. 2011*) et en accord avec la législation française. Cette étude a été soumise et approuvée par le comité d'éthique.

Cette étude en phase expérimentale a inclus 12 porcs mâles, d'un poids variant entre 40 et 45 kilogrammes.

Ces 12 animaux ont été répartis en deux groupes respectifs de 6 individus:

- **Un groupe Contrôle (n=6)** dédié à l'acquisition de données anatomiques, hémodynamiques et histologiques ainsi qu'à la validation des méthodologies de recueil et de mesures des paramètres.
- **Un groupe SMR (n=6) - Self-Myocardial retroperfusion** - destiné à évaluer, in vivo, le modèle d'autorétroperfusion myocardique à travers une analyse hémodynamique et une étude des modifications histologiques avant et après occlusion aiguë de l'artère interventriculaire antérieure (IVA ou LAD en anglais).

A. Protocole anesthésique.

La prémédication de chaque animal était réalisée par une injection intramusculaire de kétamine (20 mg/kg, *Virbac, Carros, France*) et de midazolam (0,1mg/kg, *Mylan, Saint Priest, France*). L'induction anesthésique était obtenue par administration de propofol (2.5mg/kg, *B Braun, Melsungen, Germany*) et sufentanil (0.01 mg/kg en bolus, *Pharmlink, Sweden*). Chaque animal était intubé au laryngoscope et placé en ventilation assisté sous respirateur avec contrôle du volume courant (8 ml/kg) et FIO₂ à 30%.

L'anesthésie était entretenue par une infusion intraveineuse continue de sufentanil (0.0045 mg/kg/h) associée à une ventilation par isoflurane à 3% (*Isovet[®], Axience, Pantin, France*).

En fin de procédure, chaque animal était euthanasié par une injection de pentobarbital (0.2ml/kg) (*Exagon[®] 400 mg/ml, Richter pharma ag*). Les coeurs étaient prélevés pour analyse histologique après fixation et conservation dans une solution de formol à 4%.

B. Méthodologie du groupe Contrôle.

Après anesthésie, une évaluation de la FEV était effectuée par réalisation d'une échographie transthoracique (ETT) à thorax fermé, en prenant en considération les différences d'orientation du massif cardiaque au sein de la cavité péricardique. Après héparinisation par voie générale (10 000 UI), l'artère carotide commune gauche était disséquée par cervicotomie pour introduction d'un cathéter de conductance type Millar®.

Ce cathéter était ensuite positionné au sein du ventricule gauche après passage atraumatique de la valve aortique pour mesures respectives en continu du débit cardiaque (CO), de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF), du volume éjecté ou stroke volume (SV), de la pression maximale intra ventriculaire gauche (Pmax in-LV) correspondant à la pression systolique artérielle, de la durée de la phase diastolique (DD) et de la fréquence cardiaque (HR).

En parallèle, la pression artérielle systolo-diastolique était monitorée en continu par introduction dans l'artère fémorale gauche d'un second cathéter de Millar®, après abord chirurgical de l'aîne.

Puis une sternotomie médiane était réalisée en prenant en considération les spécificités anatomiques du thorax et du médiastin porcin décrites dans la première partie.

Cette sternotomie a utilisé systématiquement une scie vibrante, type scie à plâtre, en raison de la forme particulière du sternum chez le porc et de l'absence d'espace entre la face postérieure du sternum et le péricarde.

L'exposition du massif cardiaque était obtenue après résection complète du thymus et ouverture du péricarde. L'exposition de l'aorte ascendante, indispensable pour réaliser le modèle d'autorétroperfusion, était optimisée par une dissection de l'espace interaortico-pulmonaire permettant de désolidariser le tronc de l'artère pulmonaire de l'aorte ascendante.

Dans la première partie, de ce travail [1], nous avons confirmé la nécessité impérative d'occlure la veine azygos gauche (VAG) afin de permettre une rétroperfusion sélective, via la grande veine coronaire, de la face antérieure du ventricule gauche et d'une partie de la face antérieure du ventricule droit dont la vascularisation est assurée par des branches collatérales issues de l'artère interventriculaire antérieure (IVA). En outre, la ligature sélective de la veine azygos gauche, a permis de reproduire anatomiquement le drainage veineux coronaire humain puisque ce dernier ne présente pas d'afférente veineuse azygos se jetant dans le sinus coronaire.

Nous avons ainsi « humanisé » le modèle porcin du point de vue de l'anatomie du réseau veineux coronaire augmentant ainsi la pertinence du modèle expérimental.

Néanmoins, cette modification anatomique veineuse impérative à notre modèle, se devait d'être accompagnée d'un certain nombre de précautions concernant le régime de pression admissible au sein du sinus coronaire.

Il est également apparu indispensable de s'assurer que la ligature de la VAG n'induisait pas de modifications du débit cardiaque.

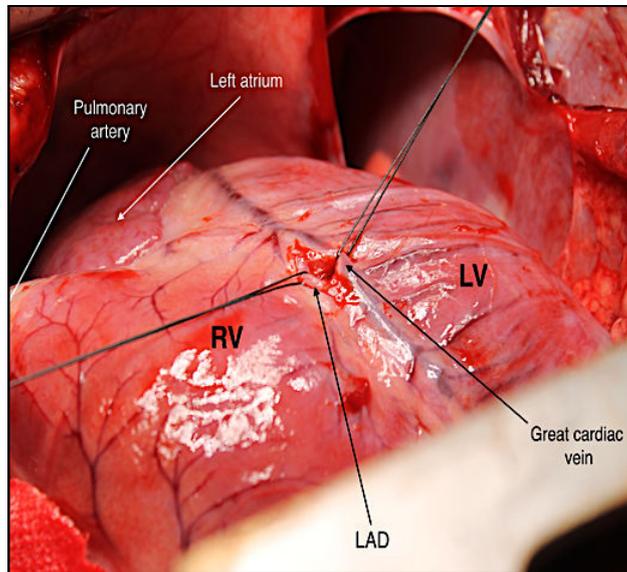
Par conséquent, nous avons, étudié les régimes de pressions au sein du sinus coronaire en fonction des cycles cardiaques via un cathéter Millar® positionné dans le sinus coronaire ainsi que les variations potentielles de débit cardiaques avant et après ligature sélective de la VAG.

Le modèle d'autorétroperfusion myocardique (SMR) impliquait de respecter scrupuleusement l'intégrité anatomique de la grande veine coronaire et de pouvoir occlure efficacement l'artère interventriculaire antérieure (IVA) dans son segment proximal sans gêner l'écoulement du flux sanguin au sein de la grande veine coronaire.

Ces deux vaisseaux, IVA et grande veine coronaire étant totalement accolés, il était donc indispensable de les séparer afin de les individualiser.

Cette séparation délicate a été réalisée sur coeur battant, lors de chaque procédure, en utilisant un stabilisateur type Octopus® 4.3 ((Medtronic, Inc., Minneapolis, USA) habituellement utilisé lors des pontages coronaires sans CEC, (**Figure 1**).

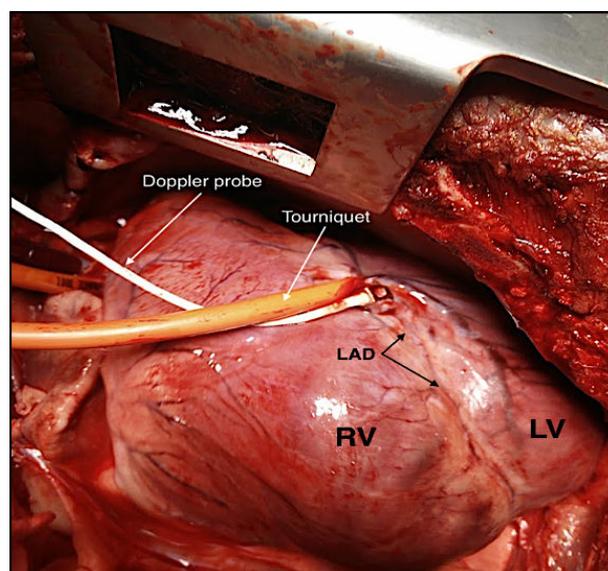
FIGURE 1



LEGENDE. Séparation de l'artère IVA (LAD) et de la grande veine coronaire respectant l'intégrité des 2 vaisseaux. (RV:Ventricule droit / LV:Ventricule gauche)

Une fois la séparation entre l'IVA et la grande veine coronaire obtenue, un fil de polypropylène 4/0 était passée autour de l'artère IVA et solidarisé sur une tirette occlusive et une bague Doppler (Transonic Systems Inc, Ithaca, USA), permettant la mesure du débit intracoronaire, était positionnée en aval de la tirette pour mesure du débit avant et après occlusion de l'artère IVA, permettant de valider l'efficacité du système d'occlusion (**Figure 2**). Une fois l'artère IVA clampée par la tirette, le délai d'apparition de troubles du rythme ventriculaire ainsi que leur caractérisation et leurs conséquences hémodynamiques étaient soigneusement notés.

FIGURE 2



LEGENDE. Mise en place de la tirette de clampage de l'IVA (orange) et positionnement du capteur Doppler autour de l'IVA, en aval de la tirette.

L'anticoagulation per procédure était assurée par une injection de 5000 UI d'héparine toutes les heures et la compensation hémodynamique était adaptée en fonction des pertes sanguines et de la diurèse observées. Une surveillance gazométrique et électrolytique était, en outre, régulièrement effectuée avec compensations et corrections selon les résultats.

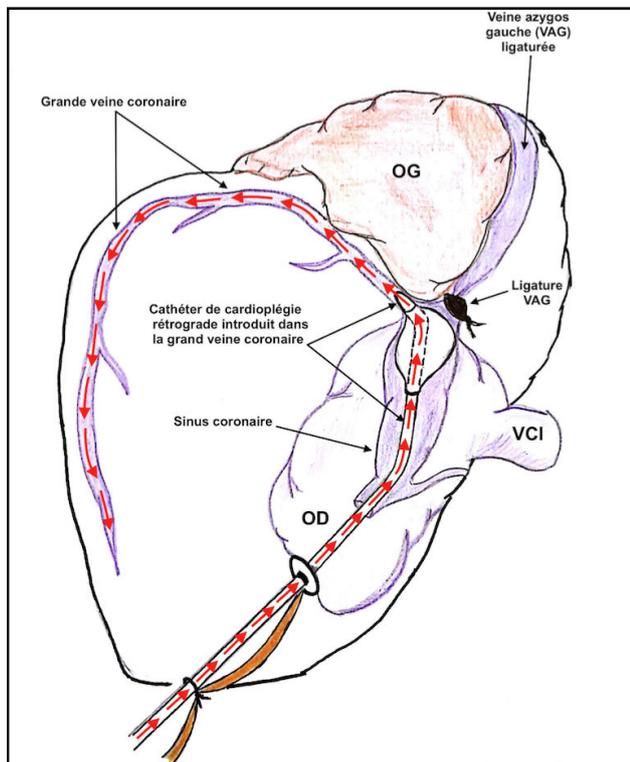
C. Méthodologie du groupe SMR.

La méthodologie globale était similaire au groupe Contrôle. Néanmoins, certaines différences liées à la réalisation et à l'utilisation du système d'autorétroperfusion nécessitent d'être explicitées.

Une fois la première dose d'héparine (10 000 UI) administrée et après positionnement des cathéters de Millar®, la VAG était ligaturée par un point de Prolène 4/0, immédiatement au niveau de son abouchement dans le sinus coronaire. Après exposition de l'aorte ascendante, un cathéter de cardioplégie antérograde DLP® 9 Fr (Medtronic, Inc, Minneapolis, USA) était fixé sur l'aorte ascendante par un point de Prolène 4/0 en U appuyé sur 2 patches de Téflon et solidarisé sur une tirette en caoutchouc.

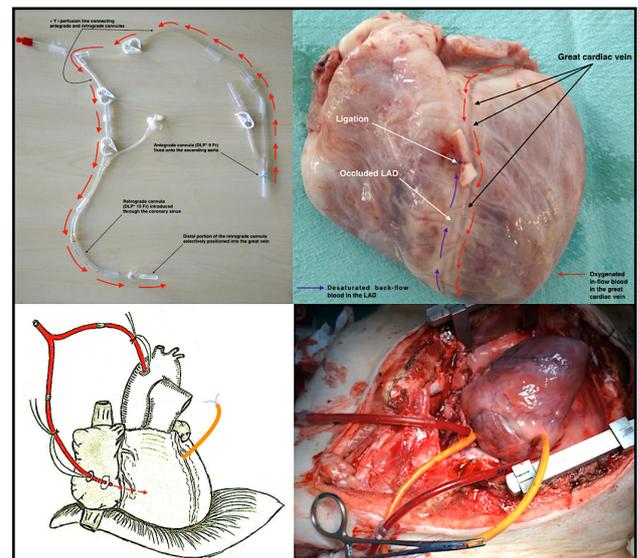
Puis un cathéter DLP® 15 Fr de cardioplégie rétrograde était introduit, via l'oreillette droite, dans le sinus coronaire (CS) et positionné sélectivement dans la grande veine coronaire au niveau de son abouchement dans le sinus coronaire permettant une rétroperfusion sélective de cette dernière (**Figure 3**).

FIGURE 3



LEGENDE. Positionnement du cathéter de rétroperfusion dans le sinus coronaire jusque dans la grande veine coronaire.

FIGURE 4



LEGENDE. Principe de l'autorétroperfusion ventriculaire gauche. Montage du circuit. Sens de circulation du sang oxygéné. Aspect opératoire.

Les deux cathéters étaient ensuite raccordés, après purge aérique, au moyen d'une ligne de perfusion en Y et le montage, ainsi réalisé, était clampé et placé en attente (**Figure 4**).

Tout comme pour le groupe Contrôle, l'anticoagulation per procédure était assurée par une injection de 5000 UI d'héparine toutes les heures avec compensation hémodynamique des pertes sanguines et urinaires et surveillance gazométrique et électrolytique.

Dans le but d'éviter l'introduction d'un biais hémodynamique, nous avons réalisé chaque procédure sans aucun support inotrope ni agent vasopresseur (« drugless model »). Cette option impliquait, par conséquent, que la pression au sein de la ligne de rétroperfusion était uniquement dépendante de la pression systolique et donc de la Pmax in-LV (pression maximale intraventriculaire gauche). Cette pression étant logiquement supposée décroître après occlusion aiguë de l'IVA, il est donc rapidement apparu nécessaire d'optimiser cette pression avant clampage de l'IVA, sans avoir recours à des drogues inotropes ou vasoconstrictrices.

Cette problématique a été résolue dans un travail précédent que nous avons publié [2] où nous avons montré que l'utilisation d'une autorétroperfusion avant clampage de l'artère IVA, au cours de procédures de pontages à cour battant sans CEC, génère une augmentation significative du débit cardiaque, liée très probablement à un accroissement de la perfusion et de l'oxygénation myocardique permettant une amélioration de la contractilité ventriculaire, déclenchant des effets inotropes particulièrement intéressants dans ce type de procédures chirurgicales sans effet chronotrope significatif.

Il a donc été convenu de réaliser, systématiquement avant clampage de l'IVA, une période de perfusion antérograde physiologique du myocarde ventriculaire gauche couplée à une rétroperfusion simultanée en sang oxygéné de la grande veine coronaire. Ce double apport de perfusion permettant théoriquement une augmentation du débit cardiaque, du SV, de la Pmax in-LV, de la pression systolique et donc de la pression de rétroperfusion.

Cette étape de double perfusion antérograde et rétrograde réalisée simultanément étant assimilée à une phase de préconditionnement et d'optimisation hémodynamique.

Une fois cette phase de préconditionnement hémodynamique terminée, l'artère IVA était occluse par serrage de la tirette et la vérification de l'occlusion était validée par mesure Doppler.

L'acquisition des données par le cathéter Millar® s'est effectuée en synchronisation avec les périodes suivantes :

- Période 1 (P1): Période de référence précédant la sternotomie et l'ouverture du péricarde.
- Période 2 (P2): Période de référence après réalisation de la sternotomie et ouverture du péricarde.
- Période 3 (P3): Auto-rétroperfusion myocardique (SMR) avant clampage de l'artère IVA (SMR + LAD+) assimilable à un préconditionnement hémodynamique.
- Période 4 (P4): SMR avec clampage de l'artère IVA (SMR + LAD-). La durée de clampage totale retenue étant de 240 minutes. Cette durée correspondant au délai de 4 heures permettant d'obtenir des lésions histologiques de nécrose myocardique.

Cette dernière période P4 a été subdivisée en 2 phases:

- La phase précoce: < 30 minutes.
- La phase compensée: > 30 minutes.

L'évaluation des répercussions hémodynamiques sur la perfusion périphérique a été étudiée avec le système MicroScan® qui permet d'analyser la microcirculation sublinguale considérée comme un marqueur pertinent de la perfusion périphérique.

Ce système intègre l'analyse des paramètres suivants:

- PVD (Perfused Vessel Density) ou densité des vaisseaux perfusés.
- PPV (Proportion of Perfused Vessels) ou proportion des vaisseaux perfusés.
- MFI (Microvascular Flow Index) ou index de flux microvasculaire.
- TVD (Total Vessel Density) ou densité vasculaire globale.

Le système MicroScan® se compose d'une caméra haute résolution qui est positionnée sous la langue du cochon et qui enregistre une imagerie dynamique de la circulation des globules rouges au sein des capillaires sublinguaux. Cette caméra est couplée à un logiciel d'analyse spécifique des images, le logiciel AVA®

version 3.0 (*Automated Vascular Analysis, MicroVisionMedical, Amsterdam, The Netherlands*), qui permet une analyse quantitative et qualitative de la perfusion sublinguale via les paramètres précédemment cités.

Avant l'utilisation de ce système, nous avons pour habitude de mesurer le débit dans l'artère rénale. Cette mesure nécessitait la réalisation d'une lombotomie, d'une dissection du pédicule rénale et du positionnement d'une bague Doppler autour de l'artère rénale. Nous avons initialement retenu cette approche lors de l'expérimentation impliquant le groupe Contrôle mais il s'est avéré que l'obtention d'une mesure fiable, sur une durée prolongée, était aléatoire en raison de micro déplacements de la sonde Doppler autour de l'artère rénale entraînant des pertes itératives de signal.

D. Evaluation immunohistochimique de la densité capillaire myocardique.

Plusieurs techniques d'évaluation de la densité capillaire ont été décrites dans la littérature [3-8].

Pour notre étude, nous avons utilisé des anticorps anti-Facteur VIII (1/300; rabbit polyclonal, *Dako Denmark A/S, Glostrup, Denmark*) qui, en se fixant sur l'endothélium des capillaires, permettent une évaluation des capillaires perméables et donc fonctionnels.

L'évaluation de la densité capillaire a été réalisée de façon comparative respectivement sur la face antérieure du ventricule gauche, la face latérale du ventricule gauche et sur le ventricule droit. Après prélèvement, les échantillons myocardiques étaient inclus en paraffine après avoir été préalablement fixés au formol à 4%, lors du prélèvement cardiaque réalisé en fin de procédure.

E. Analyse de la cinétique des Troponines I cardiaques.

Des prélèvements sanguins sur tubes héparinés effectués avant réalisation de la sternotomie et en fin de procédure, après au moins 240 minutes de clampage de l'artère IVA, étaient congelés à -4°C.

L'étude du relargage de Troponines I cardiaques a été réalisée avec le test OneStep Troponin I Serum/Whole Blood/ Plasma RapiCard™ InstaTest (*Diagnostic Automation/Cortez Diagnostics, Inc, Calabasas, Ca, USA*). Il s'agit d'un test d'évaluation qualitative dont la positivité est attestée pour une concentration de cTnI >1.5 ng/mL avec une spécificité de 100%.

F. Analyse statistique.

Le logiciel GraphPad Prism version 6.00 pour Windows, GraphPad Software, (*La Jolla California USA*) a été utilisé.

Les comparaisons multigroupes des moyennes ont été effectuées par l'analyse de variance (ANOVA). Les comparaisons entre deux groupes indépendants ont été effectuées par un test de Student non apparié avec correction de Welch. Une valeur de $P < 0.05$ étant considérée comme statistiquement significative.

III. Résultats.

Groupe Contrôle

A. Variabilité méthodologique de la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEV).

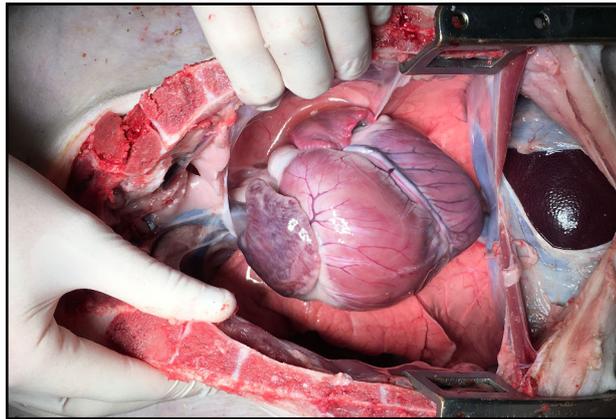
L'étude anatomique, réalisée dans la première partie de ce travail, a montré que le coeur porcine est totalement entouré par les cavités pleurales y compris sur la face diaphragmatique où la plèvre gauche vient s'intercaler

entre le diaphragme et le ventricule alors que chez l'homme, la face inférieure du ventricule repose directement sur le diaphragme.

Cette différence induit à l'évidence, un régime de pression intrathoracique différent entre le porc et l'homme. La pression intrathoracique exercée sur le coeur est par conséquent comparativement plus importante chez le porc que chez l'homme expliquant très probablement la forme triangulaire et peu globuleuse du coeur porcin en échographie avant ouverture sternale et péricardotomie.

En revanche, dès la réalisation de la sternotomie et après ouverture du péricarde, on observe un changement immédiat de la forme générale du coeur qui se sphérise, adoptant une forme globuleuse et perdant sa forme triangulaire (**Figure 5**).

FIGURE 5

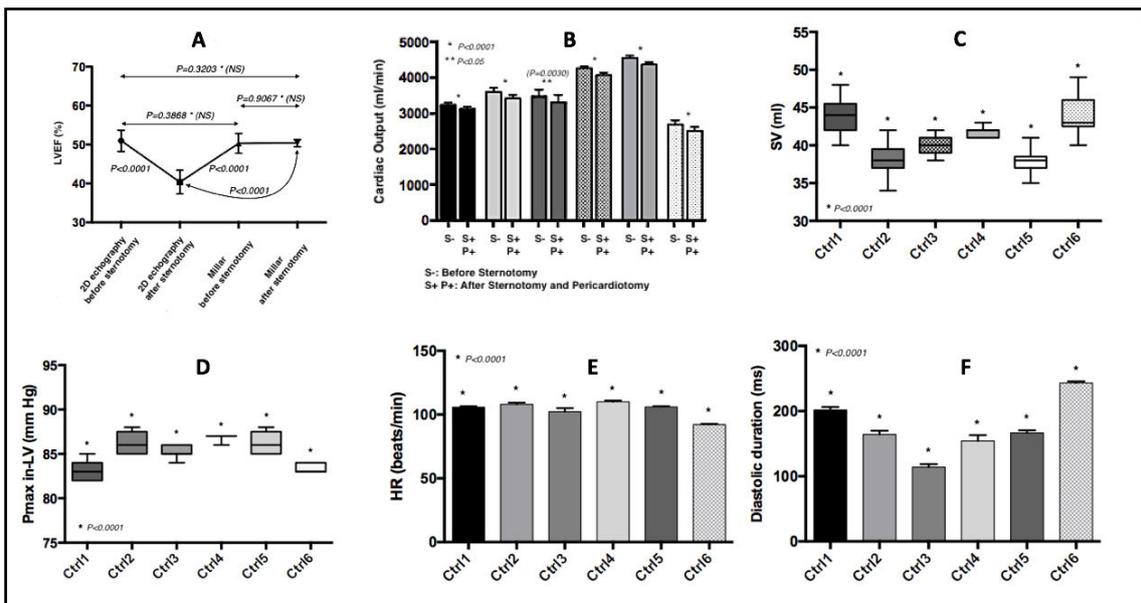


LEGENDE. Aspect globuleux et sphérique du coeur après réalisation de la sternotomie et ouverture du péricarde.

Cela induit un biais d'analyse échographique et modifie le ratio systole/diastole aboutissant, par conséquent, à invalider la mesure échographique de la FEV après sternotomie et ouverture du péricarde.

A l'opposé, les mesures effectuées simultanément avec le cathéter de conductance Millar®, ont démontré une fiabilité remarquable, ainsi qu'une absence d'influence liée à l'ouverture sternale et à la péricardotomie (**Figure 6A**).

FIGURE 6



LEGENDE. 6A: Influence de la sternotomie et de la péricardotomie sur la mesure de la FEV, en fonction de la méthodologie utilisée (échographie versus cathéter de conductance type Millar®). **6B:** Effets de la sternotomie et de l'ouverture du péricarde sur le débit cardiaque (CO). **6C, 6D, 6E, 6F:** Variabilités individuelles respectives du stroke volume (SV), de la pression maximale intraventriculaire gauche (Pmax in-LV), de la fréquence cardiaque (HR) et des durées de diastole (DD).

B. Variabilité individuelle des paramètres hémodynamiques et cardiaques.

Nous avons vu précédemment que l’abord chirurgical et l’exposition coeur après ouverture péricardique induisaient très certainement une chute importante de la pression intrathoracique s’exerçant sur le massif cardiaque provoquant un changement de forme du coeur qui s’étale et se sphérise en perdant sa forme triangulaire.

Par conséquent, nous avons émis l’hypothèse que cette diminution de pression intrathoracique exercée sur le coeur, après sternotomie et ouverture du péricarde, pouvait altérer sa force contractile et aggraver le phénomène de septum paradoxal se traduisant par une modification du débit cardiaque basal.

Cette hypothèse a été confirmée par l’observation d’une diminution moyenne de 7.51% du débit cardiaque (CO) après sternotomie et péricardotomie (**Figure 6B**).

Cette diminution du débit cardiaque d’origine mécanique doit être prise en considération compte tenu des effets dépresseurs myocardiques induits par le propofol.

Par ailleurs, le monitoring des paramètres hémodynamiques et cardiaques, en conditions basales, a confirmé des variations individuelles qu’il est nécessaire intégrer dans le protocole d’entretien de l’anesthésie. (**Figures 6C, 6D, 6E, 6F**).

C. Caractéristiques du sinus coronaire (CS) et de la veine azygos gauche (VAG).

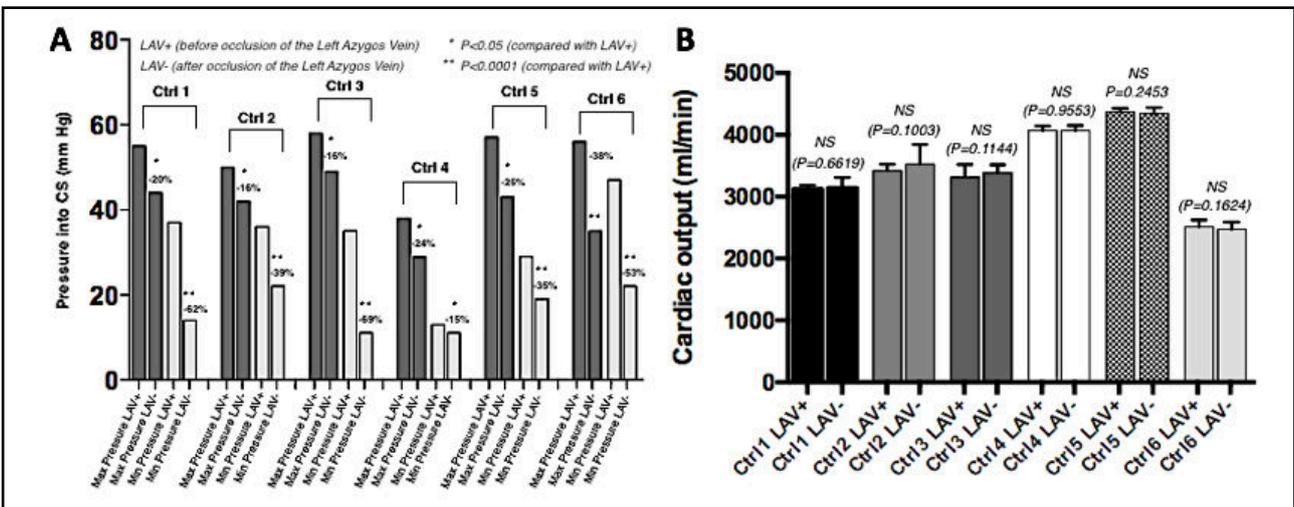
En raison de l’importance du retour veineux azygos dans le sinus coronaire, la ligature de la VAG a réduit de façon significative la pression native au sein du CS.

Cette pression native post-ligature s’est stabilisée à une valeur moyenne de 50 mm Hg, comparable à la pression régnant au sein du CS chez l’humain (**Figure 7A**).

Cette valeur basale était importante à valider car elle impliquait alors, pour garantir l’efficacité d’une perfusion de la grande veine coronaire, de rétroperfusion dans le sinus coronaire avec une pression supérieure à 50 mm hg.

En outre, il est intéressant d’observer que la ligature de la VAG n’a pas modifié le débit cardiaque basal (**Figure 7B**).

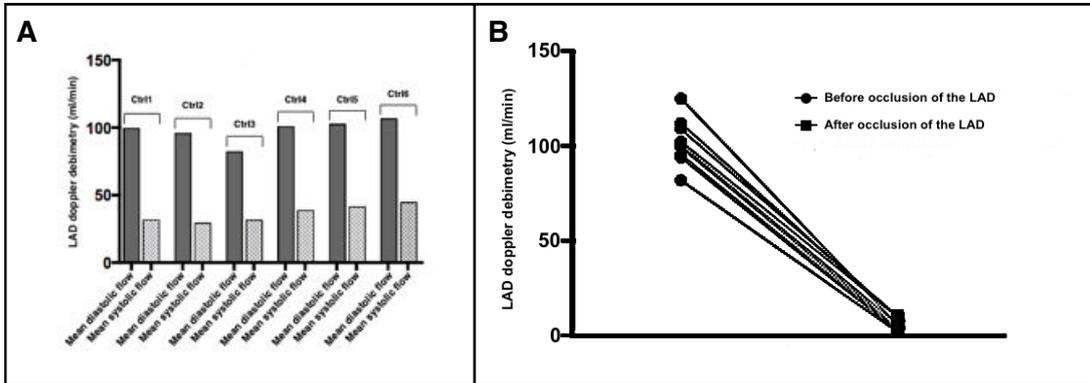
FIGURE 7



D. Etude débitimétrique de l'artère interventriculaire antérieure (LAD) et validation de l'occlusion coronaire.

Les valeurs moyennes de débit dans l'artère IVA, en période systolique et diastolique, étaient respectivement de 36.1 ml/min et 102.3 ml/min (**Figures 8A et 8B**).

FIGURE 8



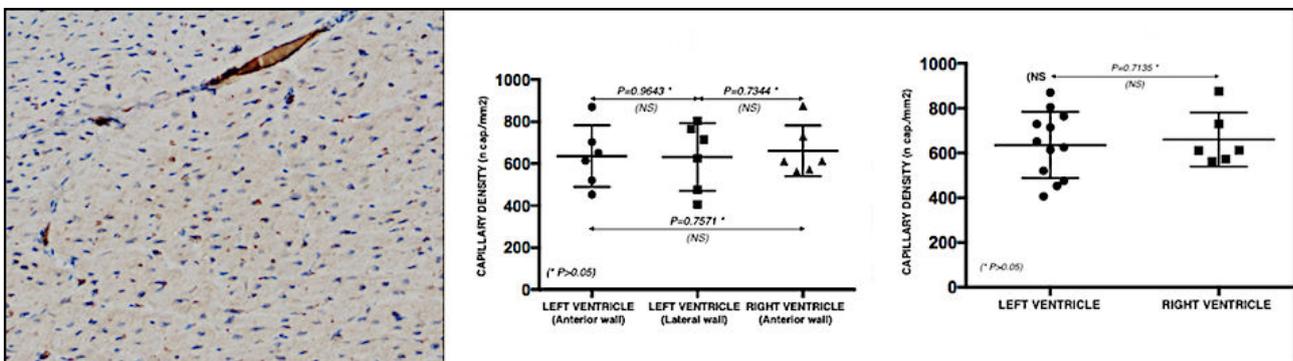
E. Délai d'apparition et caractérisation des troubles du rythme ventriculaire. Conséquences hémodynamiques après occlusion de l'artère IVA.

Les 6 porcs témoins ont présenté une fibrillation ventriculaire précédée de salves d'extrasystoles ventriculaires, après un délai moyen d'occlusion de l'artère IVA de 9 minutes et 14 secondes (minimum: 4 minutes / maximum: 12 minutes) aboutissant à la constitution d'un choc cardiogénique rapidement létal, malgré l'administration de plusieurs chocs électriques internes de défibrillation.

F. Etude de la densité capillaire myocardique.

La densité capillaire moyenne mesurée dans le ventricule gauche et le ventricule droit après immunomarquage par anticorps anti Facteur VIII (**Figure 9**) était respectivement de 636 capillaires/mm² et de 660 capillaires/mm² (NS. P=0.7135).

FIGURE 9



Groupe SMR (autorétroperfusion)

Six cochons ont fait l'objet d'une procédure chirurgicale utilisant le système d'autorétroperfusion myocardique. Le débit cardiaque (CO), la fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF), le volume éjecté (SV), la pression maximale intraventriculaire gauche (Pmax in-LV), la durée diastolique (DD) et la fréquence cardiaque (HR) ont pu être mesurés en continu par cathéter de conductance type Millar® durant au moins 240 minutes.

En raison d'une pression artérielle systémique de base variant, selon les animaux, entre 80 et 90 mm de Hg (moyenne: 86 mm Hg), il est apparu rapidement nécessaire d'augmenter cette pression artérielle avant d'occlure l'IVA.

En effet, des évaluations sur animaux contrôles ont montré que l'occlusion de l'IVA s'accompagne très rapidement d'une chute tensionnelle avec dégradation rapide de l'hémodynamique et apparition de troubles du rythme ventriculaire aboutissant en quelques minutes à la mort de l'animal.

La problématique du concept d'autorétroperfusion myocardique repose sur le fait que la pression de rétroperfusion est directement dépendante de la pression artérielle systolique, qui doit, par ailleurs, être supérieure à 50 mm de Hg pour espérer assurer une rétroperfusion efficace.

Par conséquent, il eut été simple, pour augmenter artificiellement la pression dans l'aorte ascendante, d'utiliser des drogues inotropes positives et vasoconstrictrices avant l'occlusion de l'IVA.

Cette solution pharmacologique aurait eu l'avantage de la facilité mais l'inconvénient d'introduire un biais dans l'analyse de la réponse hémodynamique et cardiaque déclenchée par l'autorétroperfusion seule.

En effet, comment aurait-on pu interpréter le profil hémodynamique de notre modèle soumis à un système d'autorétroperfusion myocardique alors qu'il était sous l'influence d'un support pharmacologique?

C'est la raison pour laquelle le choix de ne pas utiliser de drogues inotropes ou vasoconstrictrices a été fait au profit d'une optimisation hémodynamique induite par une double perfusion antérograde et rétrograde (SMR) impliquant le démarrage de l'autorétroperfusion avec une artère IVA non clampée.

Cette période correspondant à une phase de *préconditionnement hémodynamique* (P3).

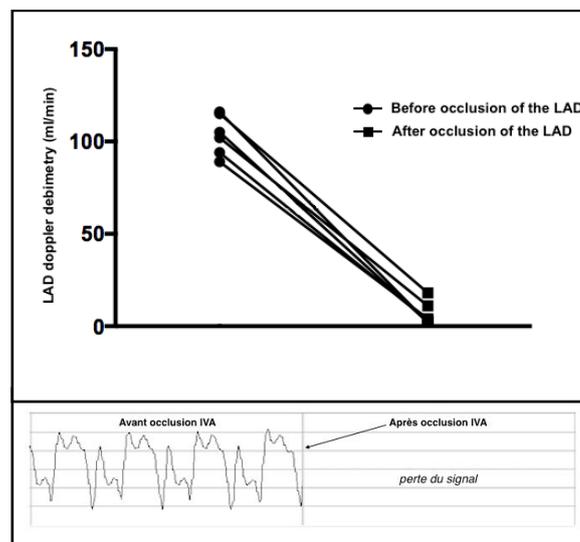
De façon empirique cette phase P3 d'optimisation hémodynamique a duré entre 10 et 35 minutes pour constater l'apparition d'effets inotropes positifs avec augmentation significative de la pression artérielle, du débit cardiaque, du volume éjecté et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Cette phase P3 s'étant accompagnée d'effets chronotropes positifs modérés.

A. Validation de l'occlusion coronaire.

Pour chaque procédure, l'efficacité de l'occlusion de l'IVA a été vérifiée par débitmétrie Doppler.

La **Figure 10** illustre les variations et les courbes de débit mesurées en Doppler avant et après occlusion de l'IVA.

FIGURE 10



B. Evolution des paramètres hémodynamiques.

L'intégralité des paramètres hémodynamiques et cardiaques définis dans le protocole ont été enregistrés et analysés en continu au cours des 4 périodes prédéterminées P1, P2, P3 et P4.

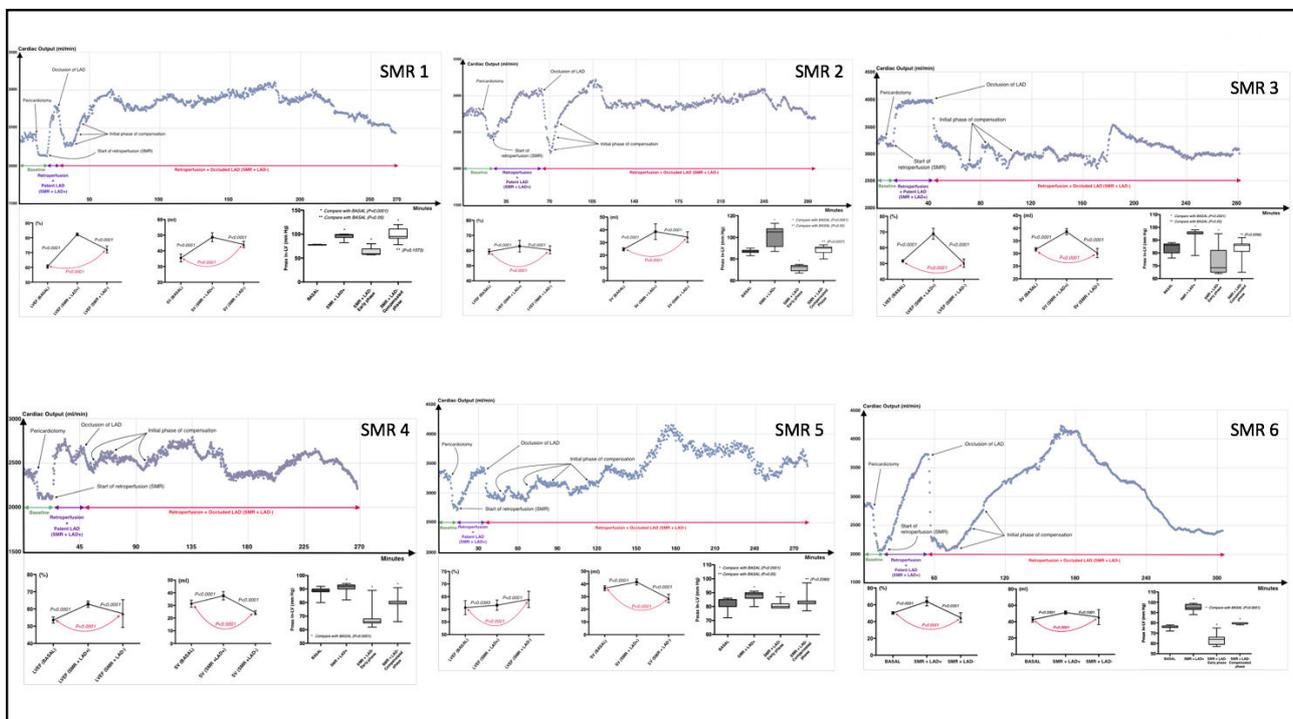
La phase précoce de P4 a été caractérisée, pour chaque procédure, par des diminutions rapides du débit cardiaque (CO) sans jamais atteindre des niveaux létaux.

Cette altération initiale et précoce du débit cardiaque observé après occlusion de l'IVA, a été progressivement compensée par l'autorétroperfusion myocardique pour atteindre un profil d'augmentation significatif ($P < 0.0001$).

Les durées moyennes d'autorétroperfusion myocardique (SMR) ont été respectivement de 27 minutes (SD: 10.69 pour P3, 235 minutes (SD: 15.01) pour P4 et 282 minutes (SD: 14.02) pour l'intégralité cumulée des procédures.

La **Figure 11** collige les profils et valeurs respectives de CO, LVEF, SV (volume éjecté), Pmax in-LV pour chacune des 6 procédures en fonction des périodes P1, P2, P3 et P4.

FIGURE 11

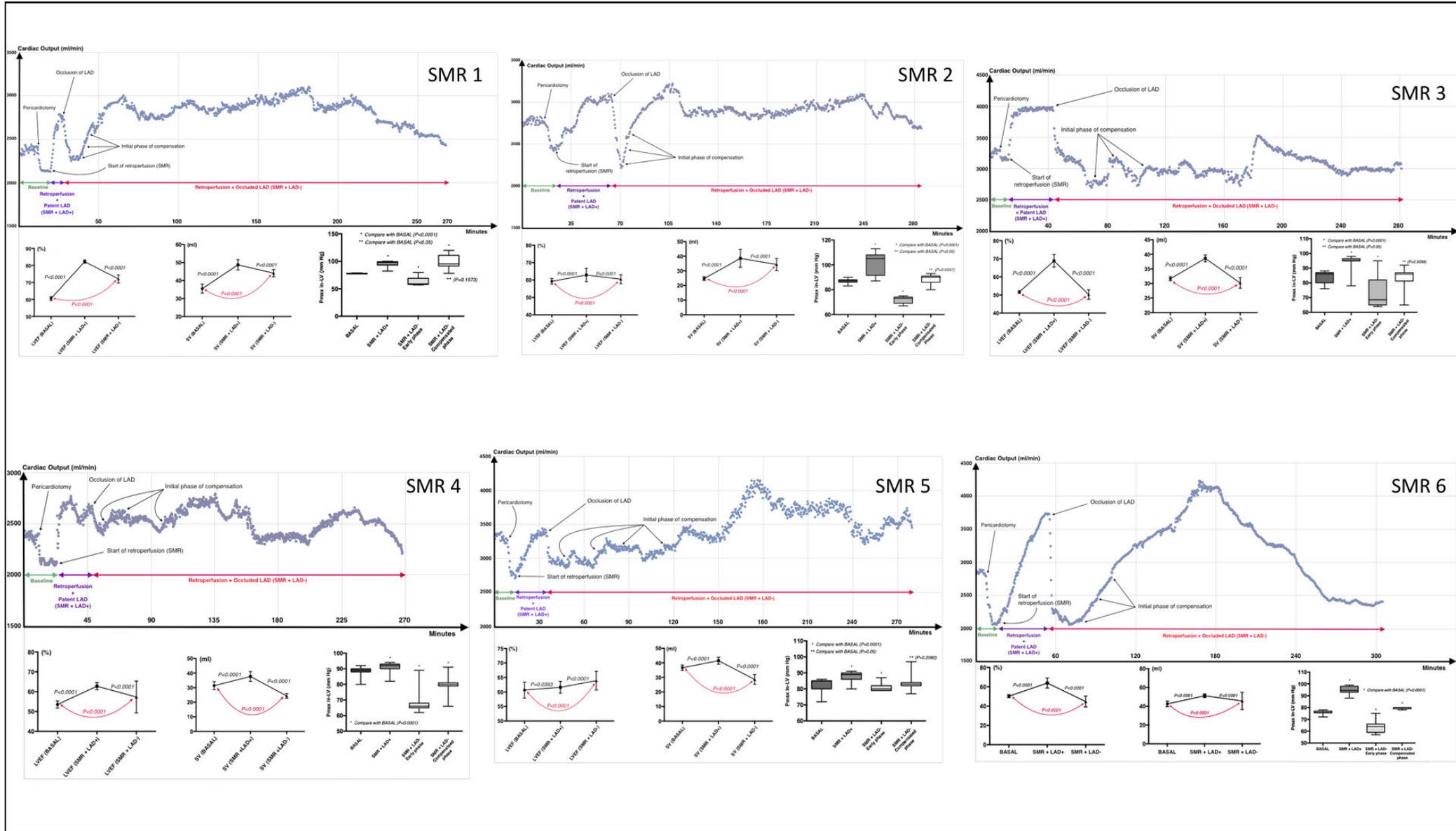


Malgré des variations individuelles évidentes, les profils respectifs des débits et des paramètres cardiaques présentent néanmoins des caractéristiques communes.

Comme précédemment observé dans le groupe contrôle, toutes les procédures du groupe SMR ont confirmé une tendance du débit cardiaque à décroître après réalisation de la sternotomie et ouverture du péricarde (P1→P2).

Puis, la phase de préconditionnement hémodynamique (P3) a nécessité entre 10 et 35 minutes pour produire les effets inotropes positifs caractérisés par une augmentation significative du débit cardiaque (CO) (moyenne: +40.33% - SD:19.94), du volume éjecté (SV) et de la pression maximale intraventriculaire gauche (Pmax in-LV).

FIGURE 11



Dans toutes les procédures, l'occlusion aiguë de l'IVA avec autorétroperfusion active (P4) s'est accompagnée, en phase initiale, d'une altération relative du débit et des performances cardiaques par rapport à P3, mais cette altération a été néanmoins limitée puisqu'elle a préservé un niveau de pression de rétroperfusion suffisant et supérieure à 55 mm de HG permettant d'initier une compensation hémodynamique et la préservation de la contractilité du ventricule gauche sans conséquences irréversibles qui auraient pu compromettre la réalisation des expérimentations.

Le **Tableau 1**, ci-dessous, résume les valeurs moyennes de débits cardiaques mesurés en fonction des périodes P1, P2, P3 et P4.

TABLEAU 1

	SMR 1	SMR 2	SMR 3	SMR 4	SMR 5	SMR 6
P1 Mean CO (L/min)	2.40	2.81	3.20	2.43	3.42	2.8
P2 Mean CO (L/min)	2.15* (-10.4%) <i>P</i> <0.05	2.38* (-15.3%) <i>P</i> <0.0001	3.07* (-4.0%) <i>NS</i>	2.10* (-13.6%) <i>NS</i>	2.47* (-27.8%) <i>P</i> <0.0001	2.05* (-26.8%) <i>P</i> <0.0001
P3 Mean CO (L/min)	2.82** (+31.2%) <i>P</i> <0.0001	3.14** (+32.0%) <i>P</i> <0.0001	4.0** (+30.3%) <i>P</i> <0.0001	2.72** (+29.5%) <i>P</i> <0.0001	3.42** (+38.5%) <i>P</i> <0.0001	3.70** (+80.50%) <i>P</i> <0.0001
P4 Early phase Mean CO (L/min)	2.25** (+4.65%) <i>NS</i>	2.16** (-9.25%) <i>P</i> <0.05	2.56** (-16.6%) <i>P</i> <0.0001	2.40** (+14.28%) <i>P</i> <0.0001	2.58** (+4.45%) <i>NS</i>	2.03** (-1%) <i>NS</i>
P4 Compensated phase Mean CO (L/min)	2.89** (+34,42%) <i>P</i> <0.0001	2.92** (+22.69%) <i>P</i> <0.0001	3.23** (+5.31%) <i>NS</i>	2.61** (+24.29%) <i>P</i> <0.0001	3.60** (+45.75%) <i>P</i> <0.0001	3.20** (+56.09%) <i>P</i> <0.0001

* Compared with mean Basal Pre sternotomy values

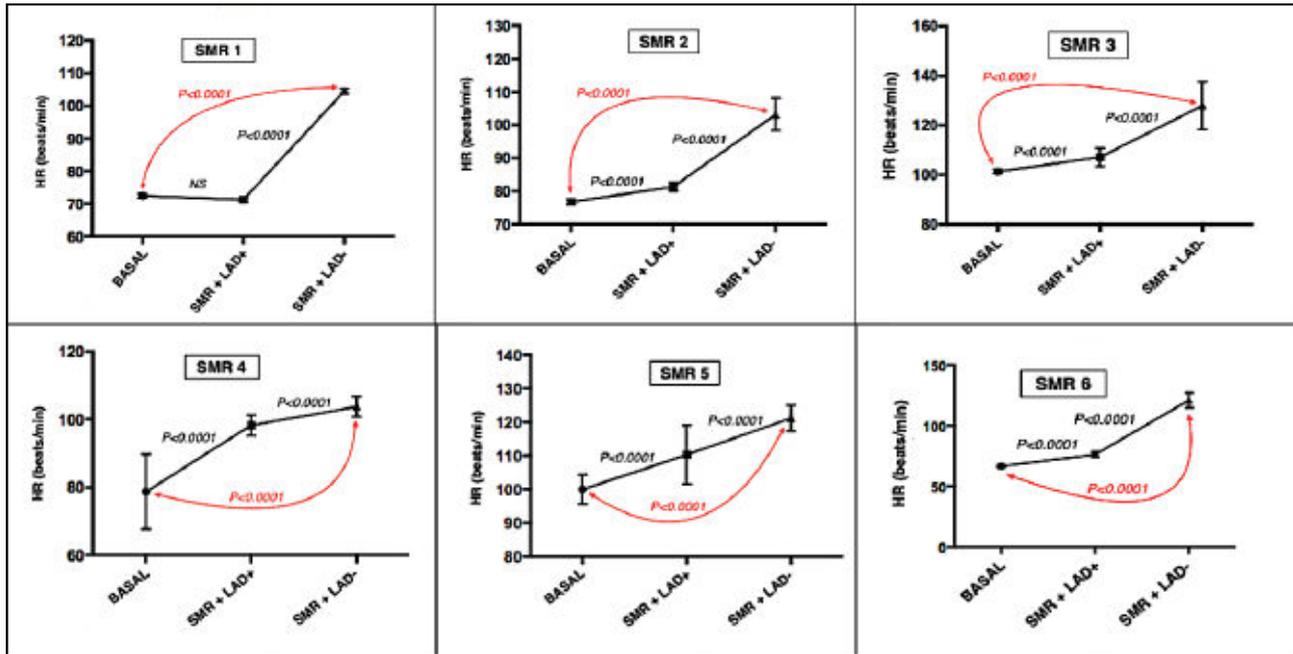
** Compared with mean Basal Post sternotomy and pericardiotomy values

L'analyse comparative avec P2 montre que, dans 3 cas, cette altération, à la phase initiale de P4, a atteint des valeurs comparables aux valeurs mesurées durant P2 alors que dans 3 autres cas cette altération a été plus marquée.

En outre, les valeurs des volumes éjectés (SV) ont également été modérément impactées par l'occlusion aiguë de l'IVA (P4), sans atteindre un seuil statistiquement significatif comparé à P2.

Il est remarquable de noter que les effets inotropes positifs observés en phase P3 se sont accompagnés d'une réponse chronotrope positive par nature peu consommatrice en oxygène (**Figure 12**).

FIGURE 12



LEGENDE. Fréquences cardiaques en fonction des périodes Basal (P1+P2), P3 et P4.

C. Aspects électrocardiographiques et électrophysiologiques.

L'analyse comparative des tracés électrocardiographiques entre les conditions de base (P1 et P2) et la phase P3 de préconditionnement hémodynamique n'a pas montré de modifications du segment ST.

Durant la période précoce de la phase P4 (occlusion coronaire avec autorétroperfusion myocardique en charge), nous avons observé un sus-décalage modéré du segment ST qui peut-être interprété comme une ischémie transmurale sévère mais déjà partiellement et rapidement compensée par l'autorétroperfusion.

Le caractère transmural de ce courant de lésion traduit également le caractère terminal du réseau coronaire porcin.

Habituellement chez le porc, comme nous l'avons observé à de nombreuses reprises, l'occlusion aiguë de l'IVA se caractérise par un courant de lésion très important aboutissant rapidement à la constitution d'une onde de Pardee avec apparition, au bout de quelques minutes, de troubles du rythme ventriculaire débutant par des ESV et dégénérant rapidement en TV et FV.

L'occlusion aiguë de l'IVA avec démarrage d'une autorétroperfusion sélective de la grande veine coronaire a permis, dans les 6 procédures, de limiter fortement la souffrance ischémique transmurale sur un réseau terminal et d'éviter l'apparition de troubles du rythme ventriculaire responsables d'un choc cardiogénique.

Quelque soit la période, précoce ou compensée de P4, nous n'avons pas constaté d'onde de Pardee ni de troubles du rythme ventriculaire à type de FV, TV ou ESV.

La période compensée de P4 s'est également illustrée par une diminution du courant de lésion observé à la période précoce, avec normalisation du segment ST en phase nominale de compensation (**Figure 13**).

Les effets inotropes positifs observés en phase P3, lors de la perfusion myocardique simultanée antérograde et rétrograde, caractérisés par une augmentation du débit cardiaque (CO) et du volume éjecté (SV) ont mis en évidence une adaptation électrophysiologique immédiate se traduisant par une augmentation de la durée de la

diastole et donc de la phase de remplissage ventriculaire permettant un accroissement du volume éjecté (SV) et donc du débit cardiaque sans effets chronotropes majeurs.

Durant la phase P4 compensée on observe un retour des durées diastoliques comparable aux valeurs mesurées en conditions de base P2 (**Figure 14**).

Il semble s'agir d'un mécanisme optimisé d'adaptation qui pourrait être lié à une régulation paracrine permettant de répondre à l'accroissement de la perfusion myocardique, sans majoration importante du travail cardiaque et donc des besoins en oxygène puisque les effets chronotropes restent modérés.

Ainsi, l'augmentation du débit cardiaque et du volume éjecté résulte d'un accroissement de la phase de remplissage et non d'une augmentation de la fréquence cardiaque consommatrice d'oxygène.

FIGURE 13

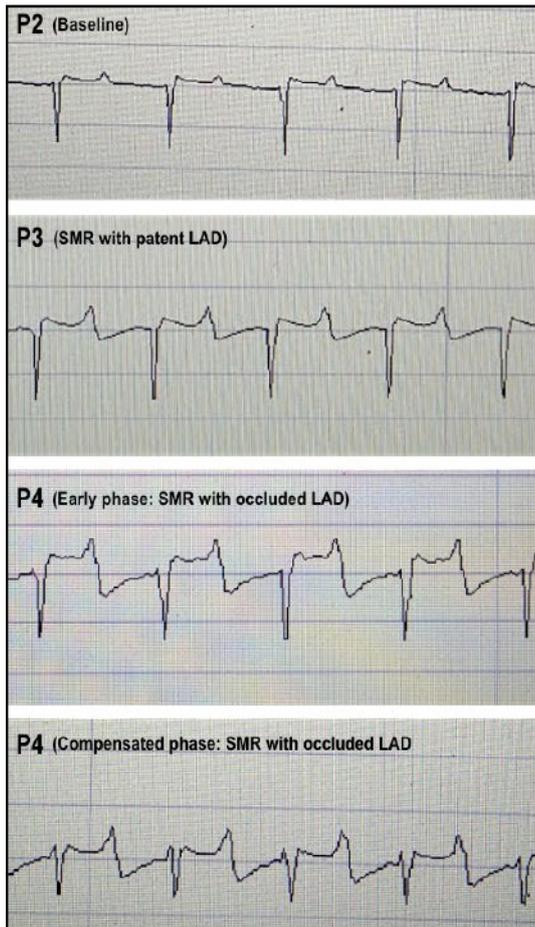
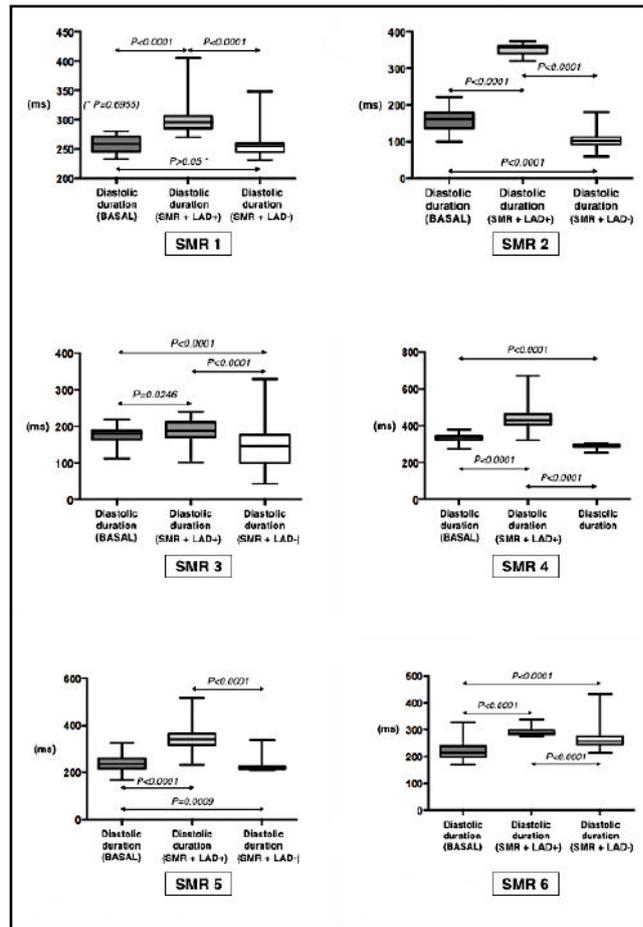


FIGURE 14



D. Evolution des paramètres de microcirculation sublinguale.

L'accroissement du débit cardiaque observé durant la phase P3 (double perfusion antérograde et rétrograde simultanée), s'est accompagné logiquement d'une amélioration de la perfusion sublinguale.

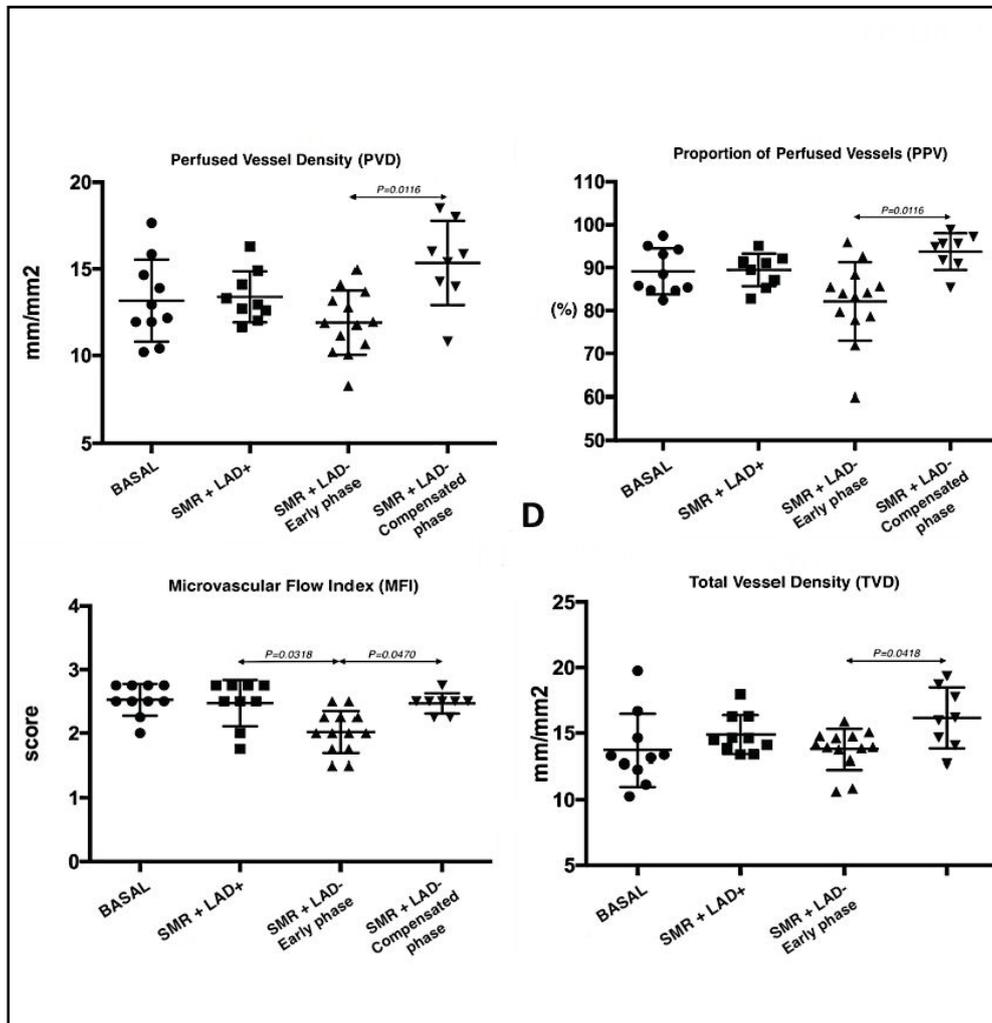
Durant la phase précoce de P4, l'altération de la perfusion sublinguale en rapport avec la diminution relative du débit cardiaque et du volume éjecté est restée comparable au niveau de perfusion observé en phase P2 (conditions de base).

Cela traduit un effet de compensation de l'autorétroperfusion qui, certes, n'a pas atteint à ce moment son niveau optimal mais qui induit très tôt des effets protecteurs myocardiques et permet une préservation du débit cardiaque.

Par ailleurs, durant la période compensée de P4, on observe une perfusion sublinguale augmentée par rapport à la période précoce de P4 traduisant un gain de débit cardiaque dans le temps et donc de perfusion périphérique.

Cette amélioration des paramètres de microcirculation sublinguale traduit la capacité de l'autorétroperfusion myocardique à préserver voire améliorer les capacités contractiles du ventricule gauche lui permettant de générer un débit cardiaque stable et compatible avec des besoins systémiques physiologiques (**Figure 15**).

FIGURE 15



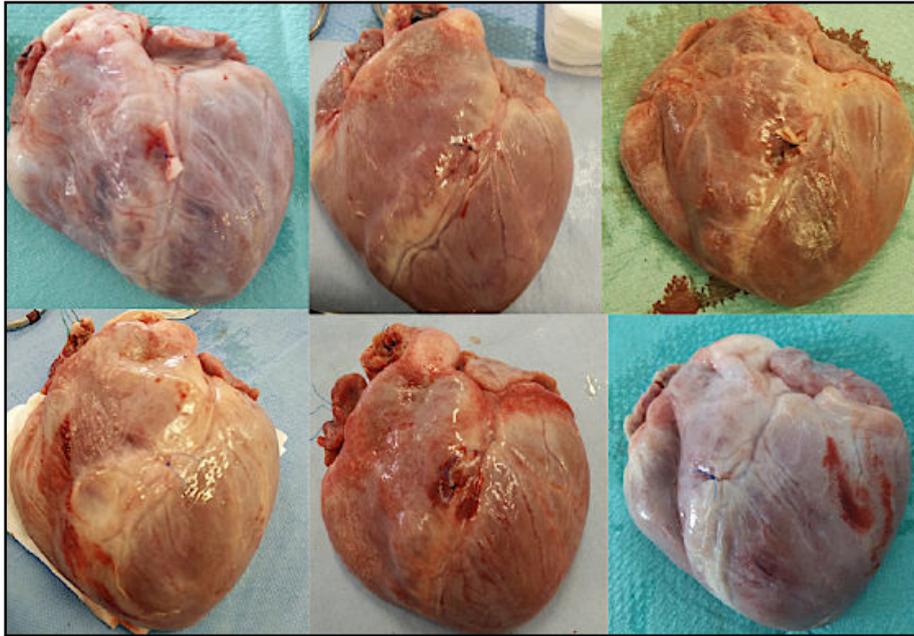
E. Dosage des Troponines I.

Les dosages de Troponines I réalisés en fin de procédure, au delà de 240 minutes d'occlusion de l'IVA, sont restés négatifs pour chacune des expérimentations avec des valeurs inférieures à 1.5 ng/mL.

F. Etude histologique.

L'examen des 6 coeurs prélevés en fin de procédure, avant fixation au formol, a montré, dans tous les cas, une infiltration hémorragique superficielle limitée à la zone épicaudique située en aval de l'occlusion de l'IVA (**Figure 16**).

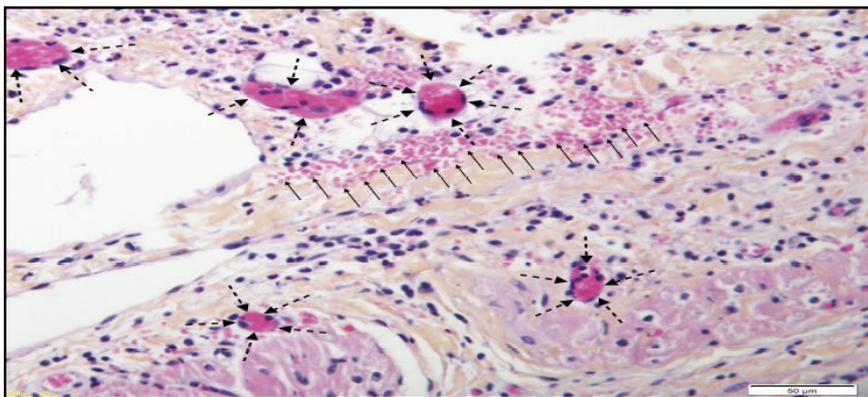
FIGURE 16



LEGENDE. Aspects des 6 coeurs après procédure d'autorétroperfusion de 240 minutes et avant fixation dans formol à 4%.

Après fixation au formol 4%, l'examen histologique a confirmé une extravasation erythrocytaire associée à une congestion vasculaire superficielle produisant l'infiltration hémorragique de surface observée. En dépit de ces constatations résultant très probablement d'une modification du régime de pression et du mode de perfusion myocardique, aucune lésion compatible avec une ischémie myocardique prolongée ou un infarctus n'a pu être mise en évidence (**Figure 17**).

FIGURE 17

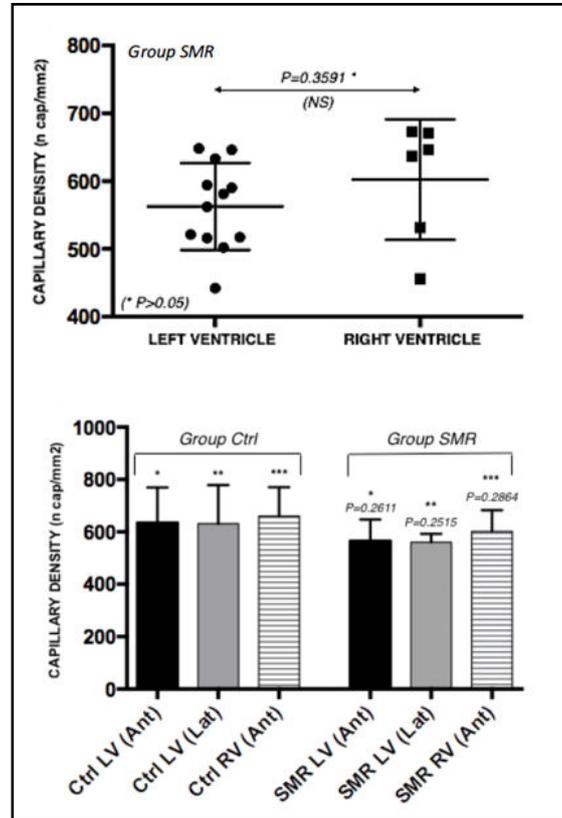


LEGENDE. Examen histologique d'un prélèvement myocardique ventriculaire gauche (couche superficielle) du groupe SMR, après coloration à l'Hématoxyline-Eosine, montrant une congestion vasculaire (flèches noires en pointillés) ainsi qu'une extravasation erythrocytaire (flèches noires pleines). (Grossissement X 20).

L'évaluation de la densité capillaire a mis en évidence une légère tendance à la diminution des valeurs de densité capillaire par rapport aux valeurs observées dans le groupe Contrôle.

Cette diminution demeurant néanmoins non significative ($P=0.2611$) et modérée (-12%). Il est à noter que cette diminution, certes peu importante, a également concerné une partie limitée de la face antérieure du ventricule droit dont la vascularisation est assurée en surface par des collatérales artérielles issues de l'IVA (**Figure 18**).

FIGURE 18



IV. Discussion

L'occlusion aiguë d'une artère coronaire induit une ischémie myocardique dont la sévérité et la gravité potentielle dépendent de plusieurs facteurs. Parmi ces multiples facteurs, on note la nature terminale du réseau coronaire où les principaux axes artériels ne sont pas connectés entre eux. Cette configuration concerne, certes l'homme, mais également le porc, d'où l'intérêt d'utiliser le modèle porcin pour étudier l'ischémie myocardique et appréhender un certain nombre de situations rencontrées chez l'être humain. Si, à l'instar du modèle porcin, il est habituel de décrire le réseau coronaire artériel humain comme étant un réseau terminal, cette description doit être cependant modulée car l'aspect terminal concerne en réalité le sujet jeune.

En effet, chez l'adulte il est fréquent d'observer, lors d'études angiocoronarographiques, une collatéralisation effective entre les axes coronaires artériels principaux. Le développement de cette collatéralisation est d'autant plus marquée que le patient présente des facteurs de risque cardiovasculaire. Ainsi le diabétique coronarien, outre le caractère diffus et multifocal des lésions sténosantes, est connu pour développer une collatéralisation importante qui résulte souvent d'une occlusion lente et chronique de vaisseaux artériels coronaires avec angiogénèse. Il n'est pas rare, en pathologie coronarienne, de constater une occlusion d'amont d'un vaisseau coronaire néanmoins demeuré perméable et souvent réperfusé par un réseau collatéral développé à partir d'un autre vaisseau principal.

Cette perméabilité résiduelle d'un vaisseau occlus s'accompagne souvent d'une hypoperfusion à l'état basal. En revanche, les chirurgiens utilisent très souvent cette propriété de maintien de la perméabilité d'un vaisseau grâce à la collatéralité, pour réaliser un pontage coronaire [8].

La gravité d'une occlusion coronaire dépend directement de l'importance de l'artère occluse et de la topographie de l'occlusion. En effet, l'occlusion d'une IVA dans son segment proximal impliquera, à l'évidence, un plus grand territoire myocardique qu'une occlusion distale.

Un dernier facteur à prendre en considération est la dominance du réseau dont on connaît bien l'impact sur la mortalité post-infarctus [9-11].

L'ischémie myocardique sévère résultant d'une occlusion coronaire aiguë va aboutir, en l'absence de repermeabilisation coronarienne précoce et sous réserve de l'absence de collatéralité suffisante, à la constitution d'un infarctus du myocarde avec une altération plus ou moins sévère de ses capacités contractiles.

Dans l'immense majorité des cas, la prise en charge d'un infarctus à la phase précoce est assurée par le cardiologue et en particulier par le cardiologue interventionnel qui va intervenir précocement pour repermeabiliser le vaisseau occlus.

Cependant, dans certains cas particuliers, le vaisseau coronaire occlus ne peut être traité par une approche interventionnelle cardiologique car la lésion ne se prête pas, le plus souvent pour des raisons anatomiques, à un geste de recanalisation artérielle avec angioplastie-stenting.

Il s'agit là de situations complexes et la chirurgie de revascularisation en urgence peut alors représenter l'unique option.

Cette option chirurgicale, à la phase aiguë d'un infarctus ou dans des situations d'ischémie sévère résistantes aux traitements, constitue néanmoins une situation à haut risque car elle nécessite de réaliser, sous circulation extracorporelle (CEC), un arrêt cardioplégique qui risque d'aggraver la souffrance myocardique et de majorer fortement l'apparition de phénomènes d'ischémie-reperfusion aboutissant à un sevrage de circulation extracorporelle particulièrement délicat avec recours à une assistance périphérique type ballon de contre-pulsion ou ECMO.

Pour tenter d'éviter ces complications particulières, l'option de revasculariser le territoire en souffrance sans arrêter le cœur a largement démontré des avantages, tant sur le relargage de troponines que sur la mortalité précoce.

De nombreuses publications ont démontré les avantages d'une revascularisation réalisée à cœur battant chez des patients présentant une ischémie myocardique importante ou une altération sévère de contractilité par rapport à des procédures effectuées avec arrêt cardioplégique [12].

Cette approche à cœur battant pouvant être réalisée sous CEC d'assistance ou sans CEC lorsque les facteurs de comorbidités sont trop importants [2].

Ces avantages étant essentiellement liés à l'absence d'aggravation des phénomènes ischémiques et à la minoration des lésions d'ischémie-reperfusion directement en rapport avec l'arrêt cardioplégique.

L'ischémie myocardique sévère non compensée, telle que l'angor instable, est une situation de déséquilibre très particulière sur le plan métabolique et biochimique qui n'aura tendance qu'à s'aggraver si l'on majore son intensité et sa durée avec un arrêt cardioplégique et qui se soldera par une défaillance contractile du myocarde au décours du sevrage de CEC, nécessitant le recours à une assistance circulatoire périphérique type ECMO.

L'utilisation d'une assistance de type ECMO, si elle permet de restaurer un équilibre hémodynamique avec préservation de la perfusion systémique, n'agit pas en revanche sur la préservation de l'intégrité myocardique. Pire, elle peut même majorer une souffrance ventriculaire gauche en raison de l'augmentation de post-charge lorsqu'elle est implantée sur les vaisseaux fémoraux, obligeant, après quelques jours, à effectuer un switch antérograde via l'artère axillaire ou décharger le ventricule gauche voire diminuer partiellement la post-charge au moyen d'un ballon de contre-pulsion.

Dans l'optique d'améliorer les conditions de sécurité d'une revascularisation chirurgicale coronarienne à coeur battant sans CEC, chez des patients en ischémie sévère avec altération de contractilité et non éligibles à une procédure interventionnelle cardiologique, nous avons développé, chez le porc, un modèle expérimental d'autorétroperfusion myocardique consistant en une rétroperfusion sélective de la grande veine coronaire en sang oxygéné provenant de l'aorte ascendante après ligature de la veine azygos gauche.

Ce concept d'autorétroperfusion myocardique, comme nous l'avons décrit [2] a pour but de préserver la perfusion du myocarde ventriculaire gauche malgré l'occlusion temporaire de l'artère IVA requise pour la réalisation du pontage.

Par extension, il est apparu intéressant de tester les capacités du modèle d'autéroperfusion myocardique à compenser les effets délétères d'une occlusion prolongée de l'artère IVA, à travers une étude des réponses hémodynamiques induites par l'autorétroperfusion avant et après occlusion de l'IVA.

La première étape de ce travail expérimental a consisté à sélectionner le modèle animal adéquat permettant une extrapolation des résultats à l'homme, sachant que cette extrapolation présente des limites évidentes.

L'Ecole de Chirurgie de Nancy offre la possibilité de travailler sur différents modèles. Néanmoins, il était essentiel, dans le choix du modèle, de tenir compte des caractéristiques cardiaques d'espèces.

La première caractéristique a été de retenir un modèle de « gros animal », à la fois pour des raisons évidentes liées au morphomimétisme cardiaque mais également à la faisabilité technique chirurgicale. Habituellement, en fonction des pays et des cultures, les travaux expérimentaux impliquent l'utilisation de chiens (Suède) et le plus souvent de porcs. En raison de pressions éthiques évidentes et de coûts moindres, le porc reste le modèle de gros animal le plus utilisé.

Outre les raisons précédemment citées, le porc présente l'avantage d'une proximité anatomique et physiologique sur le plan cardiaque avec l'homme. Si la similitude anatomique externe entre le coeur de porc et le coeur humain est évidente, elle n'est pas forcément le critère majeur si l'on veut étudier les mécanismes impliqués dans l'ischémie coronarienne. En effet, si le coeur de chien et de porc présentent de grandes similitudes anatomiques, en revanche, leur réponse respective à l'ischémie myocardique est très différente, en raison des caractéristiques de circulation collatérale propres à chacune des espèces comme l'a observé Schaper [13,14].

En dépit de variations individuelles, le chien présente une circulation collatérale coronaire particulièrement développée comparée au porc, au babouin ou à l'homme jeune [13-16] qui augmente fortement sa tolérance à l'ischémie myocardique.

En fin de compte, le modèle porcin, dans le cadre d'études cardiaques, constitue le modèle le plus adapté sur le plan éthique, anatomique et physiologique en raison de sa proximité avec l'espèce humaine, de son coût et des facilités logistiques qu'il requiert. Par conséquent, il demeure actuellement le modèle le plus adapté à l'étude de l'ischémie myocardique.

Néanmoins, certaines précautions concernant le modèle porcin sont à prendre en considération tels que l'âge et le poids de l'animal pour envisager une comparaison fiable avec l'homme. En effet, chez le porc, le système neurovégétatif impliqué dans la régulation de la fonction cardiaque arrive à maturité entre le 3ème et le 6ème mois [17,18].

Il est également essentiel, comme cela a été reporté [1,19], de prendre en considération le ratio Poids du coeur / Poids du corps.

Chez l'humain ce ratio se situe entre 0.45 et 0.50. Pour le porc pesant moins de 50 kg, le ratio est similaire à l'homme. En revanche, au delà de 50 kg, ce ratio diminue très rapidement, pour atteindre 0.25 à partir de 100 kg.

Finalement, le « candidat porcin » idéal pour une étude portant sur la sphère cardiaque transposable à l'homme est un cochon pesant au maximum 50 kg, à l'exclusion du porc vietnamien dont la maturité est plus rapide que le porc Landrace ou Large White habituellement utilisés.

Le développement de notre modèle expérimental d'autorétroperfusion myocardique a nécessité d'acquérir une connaissance approfondie de l'anatomie cardiaque porcine et de ses particularités. Cette acquisition a constitué un préalable indispensable pour éviter des erreurs méthodologiques en particulier dans le choix de

la méthodologie de monitoring, dans le recueil des paramètres hémodynamiques prédéfinis et pour optimiser la procédure chirurgicale, simple en apparence, mais en réalité très exigeante permettant d'éviter des échecs de procédure.

Dans une publication précédente [1], nous avons décrit le positionnement axial particulier du coeur de porc dans la cavité thoracique avec notamment la constatation d'une rotation anti-horaire (référentiel pris à partir de l'apex en direction de la base du coeur) associé à une élévation de l'apex cardiaque.

Cette orientation particulière induit, dès l'ouverture du péricarde, une vision très différente sur les structures cardiaques pour qui est familier de l'abord chirurgical par sternotomie chez l'humain. En effet, si chez l'homme, l'aorte ainsi que l'artère pulmonaire et l'oreillette droite sont immédiatement visibles et accessibles après ouverture du péricarde, il n'en va pas de même chez le porc. En raison de la rotation et de l'élévation apicale, l'aorte ascendante très courte, est quasiment invisible car située immédiatement en arrière du tronc de l'artère pulmonaire qui apparaît, de ce fait, très antérieur et assez proéminent.

De même l'oreillette droite est en position postérieure et profonde par rapport au positionnement habituel constaté chez l'homme, ne laissant apparaître qu'une surface auriculaire très limitée. En revanche, la rotation anti-horaire place l'oreillette gauche en situation plus antérieure et donc plus accessible par rapport à l'homme.

La même rotation anti-horaire a également pour effet de modifier l'axe longitudinal du coeur pour placer l'apex cardiaque dans un axe céphalo-caudal allant de la gauche vers la droite et exposant ainsi très facilement l'artère IVA, alors que chez l'homme ce même axe prend une direction de la droite vers la gauche.

Développer le modèle d'autorétroperfusion myocardique (SMR) a également impliqué une connaissance du réseau coronaire artériel et veineux.

Si, comme nous l'avons décrit dans la première partie de ce travail, le réseau artériel coronaire porcine est bien connu et très proche du réseau humain malgré quelques variantes mineures concernant l'artère coronaire droite, le réseau veineux coronaire a longtemps été mis au second plan en raison de son importance moins évidente que le système artériel.

En effet, le réseau veineux coronaire présente un intérêt pour le chirurgien et le cardiologue qui l'utilisent respectivement pour l'administration d'une cardioplégie rétrograde ou pour la pose de sondes de stimulation. En dehors de cet intérêt pratique, peu d'études se sont focalisées sur le réseau veineux coronaire qui est resté le parent pauvre du système vasculaire coronarien.

Hors, l'utilisation du réseau veineux coronaire et du sinus coronaire requise par notre modèle expérimental a mis au premier plan l'importance de ce réseau puisque ce dernier devenait le moyen de perfusion électif, à travers la grande veine coronaire, de la face antérieure du ventricule gauche en particulier après l'occlusion de l'artère IVA.

C'est la raison pour laquelle nous avons, dans la première partie de notre travail, consacré une partie importante de ce travail anatomique, à l'étude anatomique du sinus coronaire et de ses particularités différentielles avec le réseau humain. Cette étude descriptive et fonctionnelle nous a, en effet, permis de constater l'existence d'une veine azygos gauche de diamètre important venant s'aboucher directement dans le sinus coronaire très proche de l'insertion de la grande veine coronaire dans le sinus coronaire. La présence d'une veine azygos gauche (VAG) aussi importante venant s'aboucher directement sur le sinus coronaire permet, en effet, d'expliquer le diamètre important du sinus coronaire comparé à l'homme qui ne possède pas cette afférence azygos. Par ailleurs, cette afférence veineuse azygos aussi développée nous a amené à constater la nécessité d'occlure par une ligature chirurgicale, la VAG afin de permettre une perfusion sélective de la grande veine coronaire et d'éviter ainsi de rétroperfusion le système azygos au détriment de la grande veine coronaire.

Dans la seconde partie de notre travail, nous avons plus spécifiquement porté un intérêt aux propriétés physiologiques et mécaniques du sinus coronaire en nous assurant notamment que la ligature de la VAG n'altérerait pas les performances hémodynamiques du coeur porcine tout en modifiant localement les pressions dans le sinus coronaire, nous permettant de disposer ainsi d'une pression basale de référence au sein du sinus coronaire de 50 mm Hg après ligature de la VAG.

La connaissance de cette pression basale nous a, par conséquent, permis de définir une valeur minimale d'au moins 55 mm de mercure nécessaire pour assurer une rétroperfusion efficace de la grande veine coronaire. Les risques potentiels de lésions du sinus coronaire, induites par la pression systémique rétrograde issue de l'aorte ascendante, avaient préalablement été écartés dans la première partie de notre travail. En effet, nous avons pu tester la résistance mécanique du sinus coronaire à l'hyperpression, après ligature de la VAG, et constaté que ce même sinus était capable d'absorber, avant l'apparition de lésions de déchirure, des pressions maximales variant entre 120 et 160 mm de mercure.

La validation expérimentale du concept d'autoréperfusion myocardique a nécessité de disposer d'une méthodologie fiable et reproductible de monitoring et de recueil en continu des paramètres hémodynamiques et cardiaques.

Le groupe Contrôle a revêtu, dans cette optique, une importance majeure. En effet, si plusieurs techniques sont disponibles telles que le cathéter de Swan-Ganz à débit continu, le Doppler oesophagien ou l'échographie transoesophagienne, elles présentent pour certaines des inconvénients et des limites spécifiques. Le cathéter de Swan-Ganz est difficile à positionner en raison de l'angulation de la veine cave supérieure avec l'oreillette droite au niveau de son abouchement et le positionnement dans l'artère pulmonaire requiert une certaine expérience en raison des caractéristiques axiales et positionnelles du coeur porcine dans la cavité péricardique. Le Doppler oesophagien est une technique très intéressante mais très influencé par les variations de volémie même minimales. L'échographie transoesophagienne représentait une option intéressante mais tout comme l'échographie transthoracique, elle a montré ses limites dans l'évaluation de la FEVG en raison du changement de forme du coeur constaté après sternotomie et péricardotomie induisant un phénomène important de septum paradoxal lié à la chute brutale des pressions intrathoraciques qui s'exercent sur le coeur, faussant l'évaluation des volumes télédiastoliques et télésystoliques du ventricule gauche (VG) et donc le calcul de la FEVG. La constatation que le coeur de porc est totalement entouré par les cavités pleurales y compris sur sa face diaphragmatique, nous avait cependant permis d'anticiper ce biais méthodologique.

Les données collectées sur le groupe Contrôle ont amplement confirmé cette hypothèse et nous ont par ailleurs permis de valider la sonde Millar® comme le système optimal de monitoring et de recueil des paramètres hémodynamiques, le plus adapté à notre modèle. La sonde Millar® a ainsi démontré sa fiabilité dans l'évaluation de la FEVG et montré qu'elle n'était pas influencée par la sternotomie et la péricardotomie. De plus, elle a confirmé sa fiabilité pour le recueil, en continu, des paramètres hémodynamiques que nous avons définis tels que, le débit cardiaque (CO), le volume éjecté (SV), la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG ou LVEF), la pression maximale intra ventriculaire gauche (Pmax in-LV), la fréquence cardiaque (HR) et la durée diastolique (DD). Ces paramètres étant identifiés comme des marqueurs pertinents des performances hémodynamiques et cardiaques du modèle d'autoréperfusion myocardique.

Le concept d'autoréperfusion myocardique a également été imaginé à partir de notre expérience de chirurgie valvulaire aortique réalisée à coeur battant, sous circulation extracorporelle (CEC), avec clampage aortique et décharge gauche. Le coeur étant maintenu battant grâce à l'installation d'une rétroperfusion rétrograde en sang oxygéné par le sinus coronaire. Cette configuration particulière reproduit un modèle de coeur isolé, perfusé et non travaillant [20-22] qui s'apparente au modèle de Langendorff.

Malgré les progrès accomplis dans le domaine de la cardioprotection, l'utilisation d'une solution de cardioplégie permettant d'arrêter le coeur au cours d'une procédure chirurgicale cardiaque, produit inévitablement des phénomènes d'ischémie-reperfusion d'intensité variable mais dont les conséquences peuvent s'avérer particulièrement délétères chez des patients présentant une altération sévère de contractilité ou une ischémie myocardique particulièrement importante [12].

Si de nombreuses approches ont été décrites pour tenter de réduire la sévérité et l'impact myocardique des lésions d'ischémie-reperfusion, aucune n'a réellement montré de supériorité comparé à la configuration physiologique « coeur battant perfusé ».

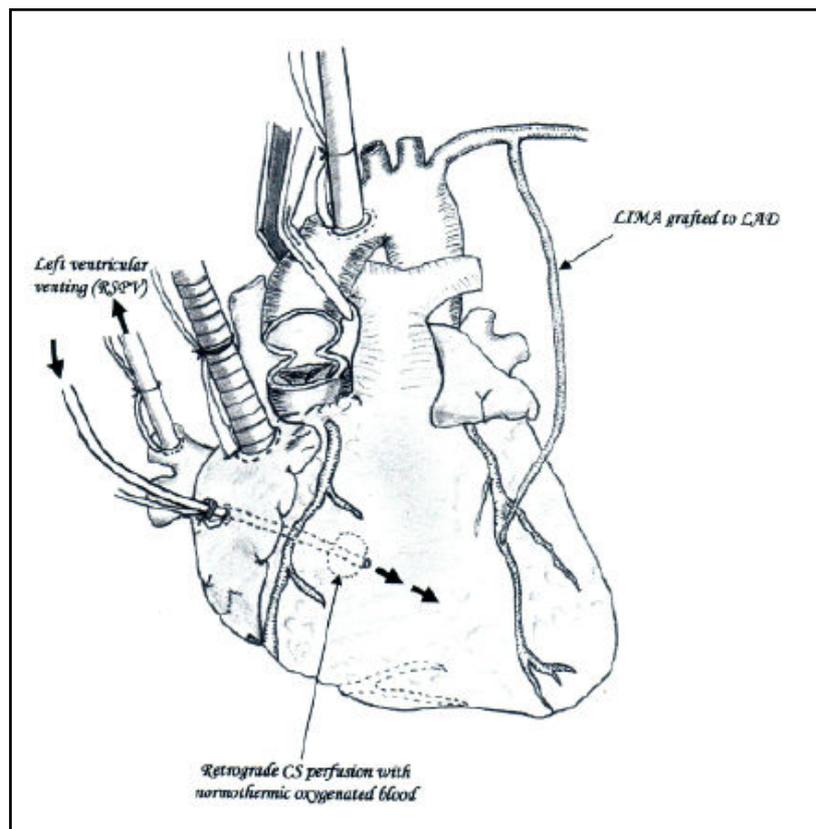
En réalité, l'approche « coeur battant » en chirurgie valvulaire n'est pas un concept récent puisque, déjà en 1956, Lillehei [23] faisait état d'un cas de chirurgie valvulaire aortique réalisée sur un coeur battant, sous CEC et rétroperfusé en sang oxygéné normothermique. Durant des décennies, cette approche singulière est demeurée ignorée en raison des progrès indéniables des solutions de cardioplégie et des techniques chirurgicales. Parallèlement à ces progrès, l'amélioration des connaissances des phénomènes d'ischémie-reperfusion et de ses corrélations avec l'arrêt cardioplégique a récemment relancé l'intérêt pour les approches « coeur battant » dans le cadre de la chirurgie valvulaire à ponts perméables ou coronarienne et ceci malgré des controverses et des critiques émanant de la « communauté chirurgicale traditionnelle » ne reposant souvent sur aucun substrat ou étude scientifique.

En fin de compte, l'approche « coeur battant » a définitivement démontré un bénéfice myocardique réel chez des patients présentant une altération sévère de contractilité ou une ischémie sévère.

A l'instar d'autres équipes [20-22], nous avons ainsi montré que l'utilisation d'une rétroperfusion en sang oxygéné via le sinus coronaire sur coeurs battants déchargés, sous CEC, simulant un modèle de Langendorff, représente une option chirurgicale particulièrement fiable chez des patients devant être opérés d'une chirurgie valvulaire dans le cadre de réinterventions à ponts perméables. Cette stratégie diminue la complexité de la procédure, réduit le risque de lésions des pontages, assure une oxygénation myocardique et finalement simplifie le sevrage de CEC.

La **Figure 19** illustre le principe de cette approche.

FIGURE 19



Par conséquent, sur la base de publications remarquées dans ce domaine, considérant la dominance coronarienne [9-11], la collatéralité coronarienne et l'anatomie du réseau veineux coronaire [1,19], nous avons émis l'hypothèse que, sous certaines conditions hémodynamiques à définir, le ventricule gauche pourrait pourvoir à sa propre oxygénation via une perfusion rétrograde et sélective de la grande veine

coronaire en sang oxygéné provenant de l'aorte ascendante et pourrait ainsi diminuer voire éviter les conséquences délétères d'une occlusion aiguë de l'artère IVA.

Nous avons logiquement désigné cette configuration par le terme d'autorétroperfusion myocardique ou Self-Myocardial Retroperfusion (SMR).

La construction chirurgicale du modèle porcin d'autorétroperfusion myocardique à coeur battant, malgré sa simplicité apparente, a constitué un véritable défi chirurgical et nécessité une courbe d'apprentissage rigoureuse, liée aux spécificités anatomiques du porc pour permettre un abord sécurisé de l'aorte ascendante qui, en raison de sa position très postérieure offre une accessibilité particulièrement limitée, ainsi qu'un cathétérisme sélectif de la grande veine coronaire.

L'utilisation du modèle d'autorétroperfusion myocardique a confirmé l'induction de propriétés inotropes lorsqu'il fonctionne avec une IVA non occluse, c'est à dire avec une perfusion en sang oxygéné antérograde par l'artère IVA et rétrograde simultanée par la grande veine coronaire. Ces propriétés inotropes avaient déjà été observées lors d'une étude que nous avons publiée sur 18 patients opérés de pontages coronaires sans CEC et à coeur battant et non éligibles pour une procédure sous CEC ou une approche interventionnelle cardiologique, en raison de facteurs de comorbidité majeurs et de configurations anatomiques coronariennes particulières [2].

Cependant la méthodologie de recueil des données était différente de notre étude expérimentale et les données recueillies moins importantes limitant partiellement l'interprétation des résultats. Néanmoins, il faut noter qu'une étude avait déjà mis en évidence une amélioration significative de la cardioprotection via la combinaison d'une perfusion antérograde et rétrograde de la solution de cardioplégie [24].

Les effets inotropes positifs constatés durant la période P3 (SMR + LAD+) de perfusion simultanée antérograde (artère IVA non clampée) et rétrograde (perfusion sélective de la grande veine coronaire) se sont concrétisés par une augmentation du débit cardiaque (CO), du volume éjecté (SV), de la pression maximale intraventriculaire gauche (Pmax in-LV) et par conséquent d'une augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF). Cette optimisation des performances cardiaques du ventricule gauche résulte à l'évidence d'un accroissement de l'oxygénation du myocarde accompagné probablement d'un recrutement des capillaires demeurés quiescent à l'état basal.

L'augmentation du débit cardiaque peut se faire schématiquement selon deux modalités. La première résulte d'une augmentation de fréquence cardiaque avec ou sans changement du volume éjecté basal. Il en résulte certes une amélioration du débit cardiaque par accroissement du travail cardiaque mais accompagné d'effets chronotropes positifs peu intéressants sur le plan énergétique car consommateurs d'oxygène.

La seconde possibilité peut résulter d'un accroissement du volume éjecté accompagné ou non d'une augmentation de la fréquence cardiaque. Cette seconde possibilité ne nécessite pas de majoration importante du travail cardiaque car les effets chronotropes positifs sont modérés et ne provoquent pas d'accroissement de la consommation d'oxygène. Cette option est théoriquement la plus intéressante pour le myocarde sur un plan énergétique. Elle implique néanmoins un accroissement du volume éjecté et donc du temps de remplissage ventriculaire gauche durant la diastole.

C'est la raison pour laquelle nous avons initialement retenu le paramètre de durée diastolique (DD) comme marqueur potentiel d'une adaptation du myocarde à la modification du régime de perfusion myocardique.

Les effets inotropes positifs que nous avons observés durant la période P3, au cours des 6 procédures, se sont accompagnés d'effets chronotropes positifs modérés. Ces effets ont été contemporains d'une augmentation significative des durées diastoliques (DD) et donc des phases de remplissage aboutissant à une augmentation du volume éjecté (SV) et donc du débit cardiaque. Il s'agit d'un mécanisme d'adaptation remarquable et très intéressant d'un point de vue énergétique pour le myocarde qui parvient ainsi à augmenter son débit cardiaque sans augmenter de façon significative sa fréquence cardiaque et donc sa consommation d'oxygène. Cette adaptation pourrait résulter de mécanismes de régulation paracrine déclenchés par les modifications d'oxygénation tissulaire et par les changements des régimes de pression de perfusion.

Ces effets inotropes positifs, peu consommateurs d'oxygène, observés en période P3, ont constitué pour notre modèle sans drogue (« drugless model »), un avantage indéniable.

En effet, nous avons opté pour l'absence d'utilisation de drogues inotropes ou vasoconstrictrices afin d'éviter de « polluer » le recueil et l'interprétation des données hémodynamiques. La pression de rétroperfusion résultant directement de la pression systolique dans l'aorte ascendante, il eut été très facile d'utiliser des supports pharmacologiques inotropes positifs et vasoconstricteurs pour augmenter artificiellement la pression artérielle systolique et les performances contractiles myocardiques afin de majorer le débit et la pression au sein du montage d'autoréperfusion aboutissant à des résultats ininterprétables.

Quelle aurait été alors la part des effets inotropes positifs imputables à l'autoréperfusion ou aux supports pharmacologiques?

Cela était d'autant plus tentant que nous avons constaté sur le groupe Contrôle ainsi que sur le groupe SMR que le débit cardiaque et les performances cardiaques étaient impactés, pour des raisons anatomiques, par la réalisation de la sternotomie.

Cet impact étant par ailleurs majoré par l'utilisation de propofol qui induit des effets dépresseurs myocardiques [25,26].

La décision de se limiter à un modèle sans drogue (« drugless model ») a donc impliqué d'assurer une pression d'autoréperfusion suffisamment élevée, au moins supérieure à 50-55 mm Hg, pour garantir une perfusion rétrograde efficace de la grande veine coronaire, en particulier après l'occlusion proximale de l'IVA, connue pour induire rapidement une chute du débit cardiaque, de la pression artérielle systolique et donc de la pression d'autoréperfusion.

Au cours des 6 procédures d'autoréperfusion réalisées, l'effet compensateur de l'autoréperfusion après occlusion brutale de l'IVA fut immédiatement présent. En effet, la chute de tension artérielle systémique et la dégradation hémodynamique constatées immédiatement après l'occlusion de l'IVA, sont demeurées modérées et comparables aux valeurs mesurées durant la période P2 (conditions basales), alors qu'habituellement, on constate l'installation rapide d'un choc cardiogénique avec troubles du rythme ventriculaire type fibrillation ventriculaire (FV) et décès rapide de l'animal.

Au cours des 6 procédures, aucun choc cardiogénique n'a été observé après occlusion aiguë de l'IVA. Aucun trouble du rythme ventriculaire n'a également été observé.

L'effet compensateur de l'autoréperfusion, constaté immédiatement après l'occlusion de l'IVA, ayant permis d'éviter une dégradation trop importante du débit cardiaque et de la tension artérielle, bien qu'effectif précocement, a atteint, dans les 6 cas, un niveau nominal après une période de montée en puissance caractérisée par une augmentation progressive et significative du débit cardiaque et de la pression artérielle durant la période P4.

Cette inertie relative de l'autoréperfusion, permettant d'atteindre un niveau maximal d'effets compensateurs, met en lumière l'importance de la phase de préconditionnement hémodynamique pour notre modèle expérimental dépourvu de support pharmacologique inotrope ou vasopresseur. En effet cette phase de préconditionnement a permis d'optimiser l'oxygénation tissulaire et de préserver, à la phase précoce, un débit d'autoréperfusion et une pression systémique suffisants pour garantir l'efficacité de la perfusion myocardique par la grande veine coronaire.

La problématique de maintenir une pression et un débit suffisant garantissant une autoréperfusion efficace a été renforcée par trois observations expérimentales précédentes où nous avons constaté qu'une pression artérielle systémique dans l'aorte ascendante de 90 mm de mercure permettait d'assurer un débit, dans la ligne d'autoréperfusion, variant entre 392 et 470 ml/minute. Ces valeurs de débit étant très proches des valeurs recommandées au cours des procédures de remplacement valvulaire aortique réalisées sous CEC, à coeur battant avec décharge ventriculaire gauche et rétroperfusion en sang oxygéné [20-22].

Les six procédures d'autorétroperfusion, menées à leur terme, ont finalement confirmé la capacité du concept à assurer une oxygénation myocardique de la face antérieure du ventricule gauche après occlusion aiguë de l'IVA durant au moins 240 minutes et à préserver la cinétique ventriculaire gauche garantissant une perfusion systémique périphérique satisfaisante démontrée par le maintien de l'intégrité de la microcirculation sublinguale connue pour être particulièrement influencée par l'hypoxie et la baisse du débit cardiaque [27]. A l'opposé, dans le groupe Contrôle, l'occlusion de l'artère IVA a déclenché, après quelques minutes, des salves d'extrasystoles ventriculaires compliquées, dans tous les cas, d'une fibrillation ventriculaire réfractaire malgré la réalisation de plusieurs chocs de défibrillation interne aboutissant rapidement à la constitution d'un choc cardiogénique létal. La rapidité d'apparition de ces troubles du rythme ventriculaire et de la dégradation hémodynamique traduisant l'absence de collatéralité de suppléance du modèle porcin utilisé.

Même si le concept d'autorétroperfusion myocardique a démontré de réelles capacités à induire des effets compensateurs hémodynamiques et protecteurs sur le myocarde après occlusion aiguë de l'artère IVA, il est licite de penser qu'intuitivement la compensation et la protection générées par l'autorétroperfusion sélective de la grande veine coronaire n'est peut-être pas qualitativement et quantitativement totalement comparable à une perfusion physiologique antérograde via l'artère IVA. Cette incertitude relative résulte simplement du fait que la voie veineuse coronaire rétrograde ne constitue pas la voie physiologique de perfusion myocardique. Cette imperfection de la voie veineuse à évaluer à la voie antérograde physiologique avait déjà été soulignée concernant la possibilité d'une protection imparfaite et inhomogène du ventricule droit lors de l'administration de solutions de cardioplégie par voie veineuse rétrograde via le sinus coronaire.

Notre modèle s'est soustrait à cette incertitude car la rétroperfusion sélective de la grande veine coronaire ne concerne que la face antérieure du ventricule gauche et évite ainsi d'introduire un biais d'interprétation des résultats.

Les données physiologiques recueillies concernant les valeurs de pression résiduelle au sein du sinus coronaire après ligature de la veine azygos gauche ont démontré, pour « notre modèle sans drogue », qu'il est cependant nécessaire de maintenir, dans la ligne de rétroperfusion, une pression minimale de 55 mm de mercure. Ce niveau de pression étant directement le reflet de la pression artérielle systémique, il est aisément imaginable que l'utilisation de drogues inotropes positives ou vasoconstrictrices pourraient optimiser et augmenter le « rendement » inotrope positif et protecteur de l'autorétroperfusion en majorant la pression et le débit au sein de la ligne de rétroperfusion.

Le principe de l'autorétroperfusion repose sur la création d'une perfusion ventriculaire gauche par un flux inversé de sang oxygéné depuis le réseau veineux coronaire vers le réseau artériel. Nous avons formulé l'hypothèse que ce mode de perfusion particulier pourrait modifier la densité capillaire via des mécanismes de recrutement induits par les modifications de régime de pression et par les probables variations d'oxymétrie tissulaire intramurales, voire, dans un modèle chronique, induire des modifications histologiques du réseau veineux avec une artérialisation des veines.

Par conséquent l'évaluation comparative de la densité capillaire dans les deux groupes a représenté une étape importante pour tenter de mettre en évidence des mécanismes d'adaptation à ce changement fondamental de perfusion myocardique.

En conditions basales, il a été démontré que seuls 60 à 80 % des capillaires sont fonctionnels et donc ouverts. En revanche, ce pourcentage augmentant significativement en cas d'hypoxie tissulaire [28], nous avons opté pour une méthode d'évaluation de la densité capillaire fonctionnelle c'est à dire mesurant les capillaires ouverts. Il est évident que, comparée à d'autres techniques d'évaluation de la densité capillaire dans sa globalité comme la méthode des microsphères, notre méthodologie a sous-estimé la réalité histologique de la densité capillaire. En revanche, elle nous a permis de mesurer uniquement les capillaires utilisés et donc effectivement recrutés.

Il est assez remarquable de souligner que contrairement à nos attentes, nous n'avons pas observé, en conditions basales, de différences de densité capillaire en fonction de la topographie ventriculaire évaluée. Il semble, tout du moins en ce qui concerne la densité capillaire fonctionnelle, qu'elle soit assez homogène

alors qu'intuitivement, nous pouvions penser que la densité capillaire ventriculaire gauche allait être supérieure à celle du ventricule droit.

Cependant, cette constatation ne présage en rien de la capacité à recruter des capillaires et il serait intéressant de vérifier, si cette homogénéité basale, se modifie en situation d'hypoxie ou à l'effort au profit du ventricule gauche ou droit.

Les mécanismes d'adaptation impliqués dans le recrutement des capillaires sont intimement liés aux propriétés des artères résistives à modifier leurs diamètres et à l'adapter pour réguler et protéger l'intégrité de la perfusion capillaire distale [28-31].

L'occlusion de l'artère IVA avec autorétroperfusion active, telle que décrite en période P4, peut s'apparenter à une mise en situation d'hypoxie ou d'effort et aurait pu ainsi influencer la densité capillaire fonctionnelle au profit du ventricule gauche.

L'analyse des résultats obtenus au cours des 6 procédures d'autorétroperfusion n'a pas montré de modifications significatives des valeurs de densité capillaire fonctionnelle par rapport aux valeurs mesurées en conditions basales.

Cette constatation amène plusieurs commentaires. En effet, faisant suite à des controverses concernant l'administration rétrograde de la cardioplégie, nous avons supposé que la perfusion rétrograde ne reproduit pas fidèlement la perfusion physiologique antérograde sur le plan des caractéristiques microcirculatoires. Cette supposition était fondée sur le fait que l'autorétroperfusion, à l'instar des pontages saphènes aorto-coronaires, génère un flux prédominant en systole, alors que la perfusion coronarienne artérielle physiologique antérograde se fait majoritairement en diastole comme nous l'avons constaté sur les débitmétries Doppler réalisées sur l'artère IVA.

Cette différence est essentielle car, en systole, les couches profondes sous-endocardiques sont hypoperfusées et se caractérisent par une augmentation des résistances à l'écoulement du flux au sein des capillaires. Ainsi, il est licite de penser que l'autorétroperfusion ne permet pas, au niveau microcirculatoire, une perfusion optimale des couches profondes en raison de son flux systolique prédominant. Cette situation était susceptible d'entretenir un certain degré d'hypoxie et d'entraîner, par ailleurs, une destruction partielle du réseau capillaire. Hors nous avons constaté une légère diminution (statistiquement non significative) de la densité capillaire fonctionnelle du ventricule gauche et de la face antérieure du ventricule droit dépendante de l'artère IVA par rapport aux valeurs contrôles. Cette relative stabilité de la densité capillaire fonctionnelle après autorétroperfusion peut être interprétée selon au moins deux modalités:

1. La première confirmerait que l'autorétroperfusion, malgré un flux systolique dominant « non physiologique », assure finalement une perfusion myocardique satisfaisante, sans nécessité d'enclencher des mécanismes de recrutement capillaire pour compenser l'hypoxie tissulaire résultant de l'occlusion de l'IVA et du mode de perfusion « non physiologique ».
2. La seconde, au contraire, pourrait confirmer que l'autorétroperfusion, en raison des modifications délétères de flux et de pressions au sein des capillaires, contrebalance le recrutement capillaire induit par l'ischémie coronarienne, en détruisant une certaine proportion de capillaires et aboutit finalement à une légère diminution de la densité capillaire par rapport aux valeurs contrôles.

Ces deux interprétations restent ouvertes à discussion et démontre l'intérêt de travailler sur un modèle d'autorétroperfusion chronique afin d'étudier les conséquences histologiques et rhéologiques d'une autorétroperfusion prolongée après occlusion de l'IVA.

En fin de compte, pour demeurer dans une attitude à court terme pragmatique et optimiste, il est remarquable de constater que l'autorétroperfusion malgré ses imperfections conceptuelles de perfusion, a permis, dans tous les cas étudiés, de préserver l'intégrité myocardique du ventricule gauche en aval de l'occlusion de l'artère IVA, d'éviter l'infarctissement et de garantir des performances contractiles et une situation hémodynamique compatibles avec une survie d'au moins 240 minutes.

Cependant, les constatations histologiques ont corroboré certaines imperfections en mettant en évidence une extravasation superficielle d'érythrocytes et une congestion vasculaire, respectant néanmoins l'architecture capillaire.

L'intérêt de réévaluer ces modifications dans un modèle d'autorétroperfusion chronique prend également ici tout son sens dans l'optique d'applications cliniques chez des patients non revascularisables chirurgicalement ou n'étant pas éligibles pour une procédure interventionnelle.

En outre, le développement et l'évaluation expérimentale d'un modèle chronique d'autorétroperfusion pourrait permettre d'étudier plus précisément les caractéristiques morpho-fonctionnelles de la perfusion myocardique, par l'utilisation d'une imagerie de type scintigraphique voire tissulaire en étudiant les gradients d'oxymétrie tissulaire transmyocardiques.

On ne peut en effet exclure, en l'état actuel et en l'absence de données expérimentales, que l'oxygénation du myocarde ventriculaire gauche, perfusé par voie rétrograde, présente une répartition transmurale inhomogène depuis la superficie vers la profondeur délimitant ainsi des strates tissulaires d'oxygénation.

Ce travail expérimental ouvre des perspectives intéressantes quant aux applications cliniques potentielles. Il représente en effet une première étape vers d'autres axes de recherche.

L'induction d'effets inotropes positifs lorsque l'autorétroperfusion est couplée à une perfusion coronaire antérograde a d'ores et déjà trouvé une application dans le cadre des pontages réalisés à coeur battant et sans CEC chez des patients à fonction ventriculaire gauche altérée.

Nous avons publié un travail préliminaire réalisée chez 18 patients [2], non éligibles pour une CEC en raison de facteurs de comorbidités rédhitoires.

Tous les patients inclus, après consentement éclairé et acceptation de la clause éthique, présentaient une altération sévère de contractilité et n'étaient pas éligibles pour une approche cardiologique interventionnelle.

En pratique clinique, cette frange de patients demeure certes limitée mais bien réelle.

La possibilité chirurgicale d'une revascularisation coronarienne couplée à une autorétroperfusion myocardique a été validée chez des patients dont la sévérité des lésions coronariennes et l'altération sévère de contractilité constituaient une limitation à la possibilité d'assurer une stabilité hémodynamique sans avoir recours à des drogues inotropes à fortes doses.

Chez tous les patients inclus dans cette étude et monitorés par un cathéter de Swan-ganz, nous avons pu, avant réalisation des pontages, mettre en place une autorétroperfusion entre l'aorte ascendante et le sinus coronaire selon des modalités techniques assez proches de celles décrites dans ce travail.

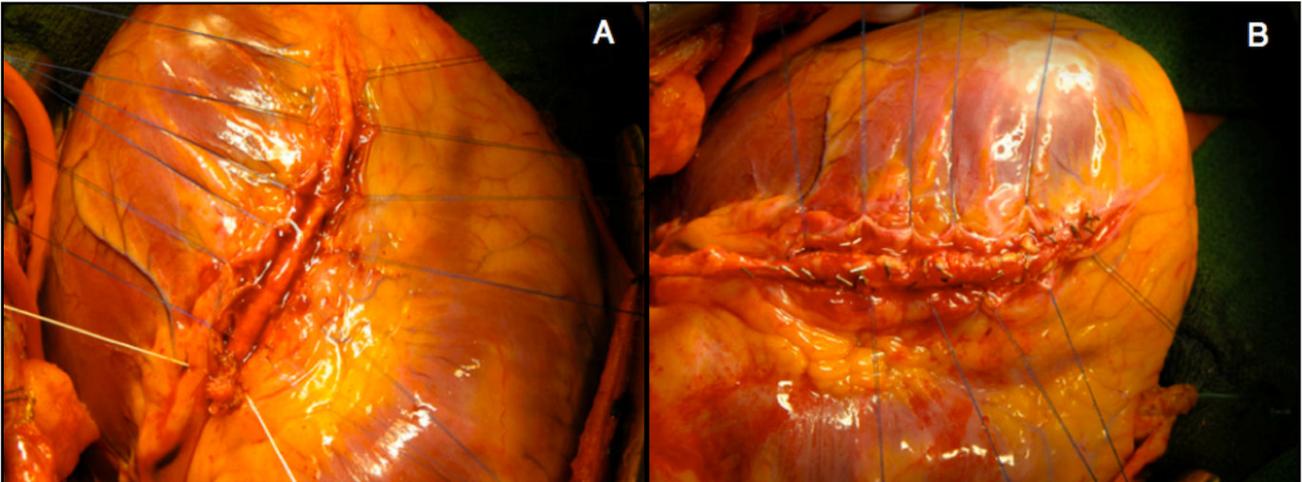
L'autorétroperfusion a débuté avant l'occlusion temporaire du vaisseau coronaire à ponter et s'est prolongée ainsi durant plusieurs minutes.

Cette phase, comparable à un préconditionnement hémodynamique, a induit une amélioration significative du débit cardiaque permettant de minorer l'utilisation d'un support pharmacologique inotrope potentiellement consommateur d'oxygène.

Le clampage temporaire de l'IVA pendant le réalisation de l'anastomose ne s'est accompagnée d'aucune modification électrocardiographique et d'aucun trouble du rythme ventriculaire per-opératoire.

Cette approche nous a, en outre permis, de réaliser chez 4 patients, une reconstruction de l'artère IVA selon la technique décrite par Jean Barra [32] (**Figure 20**).

FIGURE 20



LEGENDE. *A: Aspect peropératoire de l'artère IVA après dissection et exposition. L'artère est multisténosée, et rigide. B: Aspect en fin d'intervention. L'IVA a été reconstruite sur toute sa longueur par un long patch pédiculée utilisant l'artère mammaire interne gauche. Intervention réalisée sans CEC, à coeur battant et avec une autorétroperfusion myocardique pour pallier à l'occlusion proximale de l'IVA nécessaire à cette procédure.*

Cette approche spécifique à coeur battant continue d'être régulièrement utilisée dans cette configuration chez des patients coronariens à haut risque, tels que l'angor instable sur sténose critique du tronc coronaire avec ou sans occlusion d'artère coronaire droite.

Outre l'intérêt évident du concept d'autorétroperfusion dans les pontages coronaires réalisés sans CEC et à coeur battant chez des patients présentant une altération sévère de contractilité qui peut être considéré comme une aide à la sécurisation hémodynamique de la procédure, d'autres applications peuvent être envisagées dans les suites d'un travail préliminaire de validation expérimentale.

Parmi ces applications, il en est une qui présente un intérêt majeur et qui consiste à combiner une autorétroperfusion myocardique avec une assistance circulatoire type ECMO dans le choc cardiogénique avec atteinte coronarienne ou sans atteinte coronarienne.

L'ECMO, si elle restaure un équilibre hémodynamique, n'a pas d'action spécifiquement myocardique en cas de choc cardiogénique sur occlusion de l'artère IVA ou du tronc coronaire gauche.

L'association d'une autorétroperfusion implantée simultanément avec une ECMO périphérique pourrait ainsi agir directement et précocement sur la perfusion myocardique et permettre de limiter les dégâts tissulaires.

Les modalités techniques d'implantation sont théoriquement assez simples puisqu'une fois l'ECMO périphérique mise en place (**Figure 21**), il suffirait d'introduire, par voie jugulaire interne sous contrôle échographique, un cathéter spécifique et orientable de cardioplégie rétrograde similaire à celui développé pour les procédures mini-invasives (**Figure 22**) et de le connecter en Y sur la ligne artérielle de l'ECMO avec possibilité de contrôler le débit et la pression de perfusion.

FIGURE 21

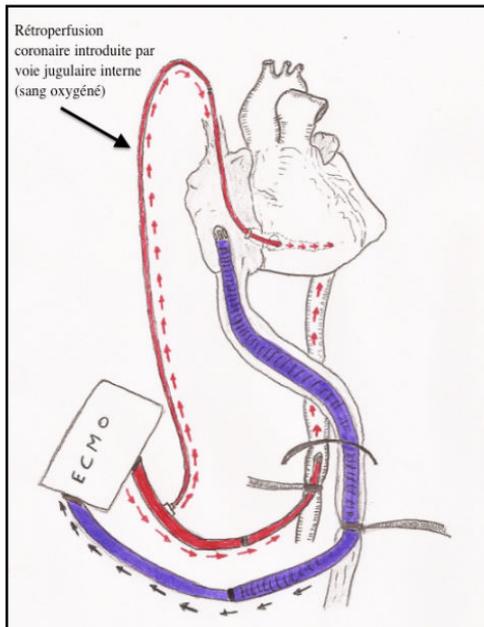
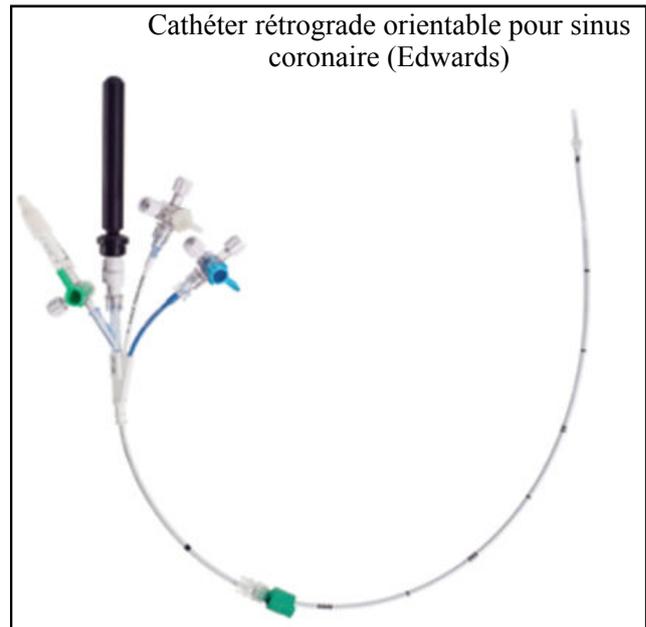


FIGURE 22



Il s'agit là d'un projet de travail expérimental alliant des compétences d'ingénierie pour créer un cathéter spécifique et stable dans le sinus coronaire ainsi qu'un système de régulation du débit et de la pression d'autorétroperfusion et des compétences médicales pour placer rapidement ce cathéter dans le sinus coronaire.

Par ailleurs, en cas de choc cardiogénique à coronaires saines, l'intérêt d'une ECMO reste évident sur la plan hémodynamique. En revanche, dans les cas d'implantation prolongée fémoro-fémorale, la perfusion rétrograde artérielle génère une augmentation de la post-charge obligeant parfois à décharger le ventricule gauche ou à switcher la ligne artérielle sur un mode antérograde en utilisant l'artère axillaire. L'association d'une ECMO et d'une autorétroperfusion, dans une configuration fémoro-fémorale, pourrait théoriquement retarder les effets délétères de cette augmentation de post-charge par l'induction d'effets inotropes et améliorer ainsi la tolérance myocardique à l'augmentation de la post-charge.

Outre les applications cliniques ou expérimentales précédemment citées, il apparaît essentiel de poursuivre le travail d'investigation des propriétés du concept d'autorétroperfusion en faisant varier les territoires ischémiques.

En effet, notre modèle de rétroperfusion sélective de la grande veine coronaire a validé la possibilité de préserver le mur antérieur du ventricule gauche après occlusion aiguë de l'artère IVA.

La possibilité d'étendre la surface myocardique protégée par une autorétroperfusion pourrait intégrer un positionnement différent du cathéter rétrograde qui serait alors placé, non plus sélectivement dans la grande veine coronaire, mais dans le sinus coronaire après ligature de la veine azygos gauche. Une fois ce placement effectué, il serait intéressant d'évaluer les capacités du modèle à préserver le territoire de l'artère IVA, du réseau circonflexe et du réseau coronaire droit, en allant jusqu'à l'occlusion du tronc coronaire gauche.

A l'évidence, ce protocole devra très certainement définir des conditions hémodynamiques préalables spécifiques puisque les surfaces myocardiques à protéger sont plus étendues et topographiquement différentes.

Il sera également intéressant de tester l'intérêt d'un support pharmacologique inotrope pour optimiser le rendement du modèle d'autorétroperfusion. Ce projet expérimental apparaît essentiel pour explorer toutes les potentialités du modèle d'autorétroperfusion.

Pour conclure cette seconde partie, ce travail s'inscrit dans la continuité d'un certain nombre d'études expérimentales et cliniques qui ont mis en exergue l'intérêt potentiel du sinus coronaire et de la voie rétrograde dans les phénomènes ischémiques myocardiques selon des modalités d'utilisation spécifiques et assez éloignées néanmoins de notre modèle expérimental. La majorité de ces études se sont en effet focalisées sur la possibilité de réduire les effets délétères de la phase d'ischémie-reperfusion par des occlusions intermittentes, à pression contrôlée, du sinus coronaire ou synchronisées durant la période diastolique, réduisant ainsi la dysfonction myocardique [33-39].

De la même façon, l'analyse de la littérature rapporte une seule étude expérimentale chinoise menée par Guo [40] utilisant la perfusion rétrograde de sang oxygéné via le sinus coronaire. Néanmoins, cette rétroperfusion était débutée durant la période d'ischémie-reperfusion après repermeation coronaire. Elle a pu ainsi confirmer, malgré un certain nombre de biais méthodologiques, que la rétroperfusion en sang artériel limite l'étendue et la sévérité des lésions d'ischémie-reperfusion.

Aucune étude n'a en revanche montré, comme nous l'avons établi, la possibilité d'une autorétroperfusion, telle que décrite dans notre modèle, de suppléer à une occlusion totale et prolongée de l'artère IVA.

Notre étude nous a ainsi permis de mettre au point le premier modèle expérimental in-vivo d'autorétroperfusion sélective de la grande veine coronaire capable d'assurer la perfusion du myocarde ventriculaire gauche et de compenser les effets délétères hémodynamiques et myocardiques d'une occlusion prolongée de l'artère IVA durant 240 minutes sans recours à une assistance circulatoire

En outre, notre modèle a confirmé la possibilité d'induire des effets inotropes positifs lorsque l'autorétroperfusion est synchronisée avec une perfusion coronarienne physiologique antérograde, confirmant les résultats de l'étude clinique que nous avons rapportée [2].

Notre modèle, ainsi validé, représente l'étape initiale qui va nous permettre d'envisager des perspectives de recherche et d'applications cliniques en rapport avec ce mode particulier de perfusion myocardique, notamment par l'élaboration d'un modèle d'autorétroperfusion chronique ou par un couplage avec une ECMO dans le cadre du choc cardiogénique ischémique.

Références

1. Daniel Grandmougin, Jean Mathieu Casse, Antoine Chalon, Brice Mourer, Meltem Danli, Frédérique Groubatch-Joineau, Aude Falanga, Vanessa Marie, Nicolas Laurent, Giuseppe Lauria, Antonio Fiore, Guillaume Gauchotte, Fabrice Vanhuyse, Juan-Pablo Maureira, Nguyen Tran. Anatomie du cœur porcine. Similitudes et différences principales avec le cœur humain et conséquences potentielles en chirurgie cardiaque expérimentale porcine. *Journal de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire*, Vol. 20 ; Septembre 2016.
2. Grandmougin D, Vanhuyse F, Fiore A, Delolme MC, Liu Y, Laurent N, et al. Effects of the self-myocardial retroperfusion with aortic-coronary sinus shunt on cardiac output and ischemic events in high-risk patients undergoing OPCAB surgery. *J Cardiovasc Surg* 2015;56:929-37.
3. Marcus ML, Chilien WM, Kanattsuka H, Dellspenger KC, Eastham CL, Lamping KG. Understanding the coronary circulation through studies at the microvascular level. *Circulation*. 1990;82:1-7.
4. Maxwell MP, Hearse DJ, Yellon DM. Species variations in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischemia : A critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 1987;21:737-746.
5. Swynghedauw B. Mesure du débit sanguin intramyocardique : utilisation de microsphères radioactives. In : Swynghedauw B, Expérimentation animale en cardiologie. Ed Flammarion, Paris; 1987:47-49.
6. Detweiler DK. Swine in comparative cardiovascular research. In : Bustad LK, Mc Cellan RO; Swine in biomedical research. Batelle Memorial Institute, Pacific Northwest Laboratory, Seattle; 1996:301-306.
7. White FC, Roth DN, Bloor CM. The pig as a model of myocardial ischemia and gradual coronary artery occlusion. In: Swindle MM, Moody DC, Philips LD, Swine as models in biomedical research. Ed Iowa State University Press, Ames. 1992:163-175.
8. Ryst B. Relation entre la circulation collatérale coronarienne et la survie du myocarde ischémique vue sous l'angle biochimique et ultrastructural. Thèse de doctorat vétérinaire. Toulouse 1979.
9. Waziri H, Jorgensen E, Kelbaek H, Fosbol EL, Pedersen F, Mogensen UM, Gerds TA, Kober L, Wachtell K. Acute myocardial infarction and lesion location in the left circumflex artery: importance of coronary dominance. *EuroIntervention*. 2016;12:441-448.
10. Abu-Assi E, Castineira-Busto M, Gonzalez-Salvado V, Raposeiras-Roubin S, Riziq-Yousef Abumuaileq R, Pena-Gil C, Riqueiro-Veloso P, Ocaranza-Sanchez R, Pena-Gil C, Garcia-Acuna JM, Gonzalez Juanatey JR. Coronary Artery Dominance and Long-Term Prognosis in Patients With ST-segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Angioplasty. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:19-27.
11. Omerbasic E, Hasanovic A, Omerbasic A, Pandur S. Pronostic value of anatomical dominance of coronary circulation in patients with surgical myocardial revascularization. *Med Arch*. 2015;69:6-9.
12. Weman SM, Karhunen PJ, Penttilä A, Järvinen AA, Salminen US : Reperfusion injury associated with one-fourth of deaths after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:807-812.
13. Schaper W. The collateral circulation of the heart. In : Black DAK, editor, *Clinical Studies*. Amsterdam, North Holland Publishing Company, 1971.

14. Schaper W, Jageneau A, Xhonneux R. Development of collateral circulation in the pig and the dog heart. *Cardiologia*. 1967;51:321-335.
15. White FC, Bloor CM. Coronary collateral circulation in the pig : correlation of collateral flow with coronary bed size. *Basic Res Cardiol*. 1981;76:189-196.
16. Shen YT, Fallon JT, Iwase M, Vatner SF. Innate protection of baboon myocardium : effects of coronary artery occlusions and reperfusion. *Am J Physiol*. 1996;270:H1812–H1818.
17. Buckley NM, Gootman PM, Yellin EL, Brazeau P. Age-related cardiovascular effects of catecholamines in anesthetized piglets. *Circ Res*. 1979;45:282-292.
18. Gootman PM, Goodman N, Buckley BJ. Maturation of central autonomic control of circulation. *Fed Proc*. 1983;42:1648-1655.
19. Crick SJ, Sheppard MN, Ho SY, Gebstein L, Anderson RH. Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. *J Anat*. 1998;193:105-119.
20. Salerno TA, Macedo FI. Beating-heart valve surgery: perspectives and insights into the future of myocardial protective strategies. *J Heart Valve Dis*. 2010;19:723.
21. Grandmougin D, Delolme MC, Derouck D, Yammine N, Minetti C, Rahmati M, Suleiman D, Genco G, Roux PM. Surgical options for beating-heart aortic valve replacement in patients with patent coronary artery bypass. *J Heart Valve Dis*. 2007;16:235-239.
22. Derouck, D, Grandmougin D, Delolme MC. Superior biatrial septotomy and beating heart approach for aortic and mitral valve replacement in a patient with refractory cardiac failure. *Acta Chir Belg*. 2007;107:472-475.
23. Lillehei CW, DeWall RA, Gott VL, Varco RL. The direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pump-oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion. *Dis Chest*. 1956;30:123-131.
24. Radmehr H, Soleimani A, Tatari H, Salehi M. Does combined antegrade-retrograde cardioplegia have any superiority over antegrade cardioplegia? *Heart, Lung and Circ*. 2008;17:475-477.
25. Coetzee A, Fourie P, Coetzee J, Badenhorst E, Rebel A, Bolliger C, Uebel R, Wium C, Lombard C. Effect of various propofol plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular afterload. *Anesth Analg*. 1989;69:473-483.
26. Kurita T, Uraoka M, Jiang Q, Suzuki M, Morishima Y, Morita K, Sato S. Influence of cardiac output on the pseudo-steady state remifentanyl and propofol concentrations in swine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:754-760.
27. Martin DS, Goedhart P, Vercueil A, Ince C, Levett DZ, Grocott MP; Caudwell Xtreme Everest research Group. Changes in sublingual microcirculatory flow index and vessel density on ascent to altitude. *Exp Physiol*. 2010;95:880-891.
28. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev*. 2008;88:1009-1086.

29. Henrion D, Benessiano J, Lévy BI. In vitro modulation of a resistance artery diameter by the tissue renin-angiotensin system of a large donor artery. *Circ Res.* 1997;80:189-195.
30. Matrougui K, Maclouf J, Lévy BI, Henrion D. Impaired nitric oxide and prostaglandin mediated responses to flow in resistance arteries of hypertensive rats. *Hypertension.* 1997;30:942-947.
31. Iglarz M, Matrougui K, Lévy BI, Henrion D. Chronic blockade of endothelin ETA receptors improves flow dependent dilation in resistance arteries of hypertensive rats. *Cardiovasc Res.* 1998;39:657-664.
32. Barra JA, Bezon E, Mondine P, Desk A, Gilard M, Mansourati J, Boshart J. Surgical angioplasty with exclusion of atheromatous plaques in case of diffuse disease of the left anterior descendant artery: 2 years' follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(5):509-14.
33. Mohl W, Glogar DH, Mayr H, Losert U, Sochor H, Pachinger O, Kaindl F, Wolner E. Reduction of infarct size by pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion. *Am J Cardiol.* 1984;53:923-8.
34. Lazar HL, Rajaii A, Roberts AJ. Reversal of reperfusion injury after ischemic arrest with pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;95:637- 42.
35. Lazar HL, Khoury T, Rivers S. Improved distribution of cardioplegia with pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion. *Ann Thorac Surg.* 1988;46:202-7.
36. Fedele FA, Capone RJ, Most AS, Gewirtz H. Effect of pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion on pacing-induced myocardial ischemia in domestic swine. *Circulation* 1988;77:1403-1413.
37. Incorvati RL, Tauberg SG, Pecora MJ, Macherey RS, Krucoff MW, Diazumba SB, Donohue BC. Clinical applications of coronary sinus retroperfusion during high risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:127-34.
38. Nanto S, Nishida K, Hirayama A, Mishima M, Komamura K, Masai M, Sakakibara T, Kodama K. Supported angioplasty with synchronized retroperfusion in high-risk patients with left main trunk or near left main trunk obstruction. *Am Heart J.* 1993;125:301-9.
39. Kassab GS, Navia JA, March K, Choy JS. Coronary venous retroperfusion: an old concept, a new approach. *J Appl Physiol* 2008;104:1266-72.
40. Guo HM, Zhang JF, Wu RB, Zheng SY, Zhuang J. Aortic-coronary sinus shunt retroperfusion protects against acute myocardial ischemia in pigs during off-pump beating heart surgery. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2005;25:457-61.

Anatomie du cœur porcine. Similitudes et différences principales avec le cœur humain et conséquences potentielles en chirurgie cardiaque expérimentale porcine

 journal.sfctcv.org/2016/09/anatomie-du-coeur-porcine-similitudes-et-differences-principales-avec-le-coeur-humain-et-consequences

Daniel Grandmougin^{1,2}, Jean Mathieu Casse³, Antoine Chalon¹, Brice Mourer¹, Meltem Danli¹, Frédérique Groubatch-Joineau¹, Aude Falanga¹, Vanessa Marie¹, Nicolas Laurent², Giuseppe Lauria², Antonio Fiore², Guillaume Gauchotte³, Fabrice Vanhuyse^{1,2}, Juan-Pablo Maureira^{1,2}, Nguyen Tran¹

1. École de chirurgie, CHU de Nancy, France.
2. Service de chirurgie cardiovasculaire et transplantations, CHU de Nancy, France.
3. Service cytologie et anatomie pathologique, CHU de Nancy, France.

Correspondance : d.grandmougin@chu-nancy.fr

Dédicace

Cet article est dédié à la mémoire de monsieur le professeur Marc Laskar.

Ses conseils, son enthousiasme communicatif et son implication auprès des jeunes chirurgiens à l'école de chirurgie de Nancy resteront des moments inoubliables.

Résumé

Introduction : ce travail propose une étude anatomique du cœur porcine afin d'élaborer des recommandations pour la réalisation d'une chirurgie cardiaque expérimentale.

Matériels et méthodes : 16 porcs ont été étudiés. Le réseau coronaire artériel a été étudié chirurgicalement (n = 13) et angiographiquement (n = 10). Le réseau veineux coronaire a été analysé par dissections anatomiques (n = 13) et injections rétrogrades de bleu de méthylène via le sinus coronaire (n = 8).

Résultats : le positionnement intrapéricardique spécifique du cœur de porc limite l'accès à l'aorte ascendante et à l'oreillette droite et nécessite des précautions particulières pour la réalisation d'une sternotomie et d'une canulation de l'aorte ascendante avec cardioplégie antérograde par la racine de l'aorte. Le réseau coronaire artériel est comparable au réseau humain (réseau droit dominant : 70%). Le sinus coronaire reçoit 4 afférences contre 3 chez l'homme. L'étude de la distribution de surface du réseau veineux nécessite la ligature préalable de la veine azygos gauche et confirme une asymétrie de perfusion au détriment du VD. La paroi antérieure du VD étant drainée par des petites veines cardiaques indépendantes du sinus coronaire.

Conclusion : la connaissance des spécificités anatomiques cardiaques du porc a permis d'établir des recommandations pour la réalisation de procédures chirurgicales cardiaques expérimentales.

Anatomy of swine heart: similarities and main differences with human heart and consequences for experimental cardiac surgical procedures in a pig model

Objectives: This work reports an anatomic study of swine heart in order to produce technical recommendations to achieve successful experimental cardiac surgery.

Methods: 16 swine were studied. Coronary artery vessels were surgically (n=13) and angiographically (n=10) assessed. Coronary venous vessels were assessed by anatomic dissections (n=13) and retrograde injection of methylene blue through coronary sinus (n=8).

Results: Specific pericardial positioning of swine heart dramatically differs from human heart resulting in a limited access to the ascending aorta and right atrium, requiring surgical precautions to perform a safe sternotomy and cannulation of the ascending aorta with an antegrade cardioplegia. Arterial coronary pattern is similar to that of humans (right dominant supply: 70%). Pig coronary sinus receives 4 main branches vs 3 in human sinus. Preliminary ligation of the left azygos vein is required to visualize the surface distribution of methylene blue within the venous vessels, thereby confirming an optimized perfusion of the left ventricle, whereas the right ventricle remains poorly perfused. This asymmetry of perfusion results from a specific venous drainage of the right ventricle through small cardiac veins disconnected from coronary sinus.

Conclusion: Knowledge of the anatomy of swine heart validated surgical guidelines for safely performing experimental cardiac surgical procedures.

1. INTRODUCTION

Le cœur de porc est un modèle couramment utilisé pour la formation chirurgicale et pour valider des études expérimentales. Néanmoins, des différences existent avec le cœur humain, qui impliquent des adaptations techniques chirurgicales liées au modèle animal utilisé.

Ces différences, plus ou moins importantes, résultent de spécificités anatomiques, physiologiques, environnementales et éthologiques qui signent certaines singularités d'espèce.

Ces singularités, importantes à connaître, peuvent induire des biais expérimentaux à des conclusions hâtives aux conséquences, pour certaines, délétères voire catastrophiques [1,2].

Dans certains pays, le modèle expérimental de cœur porcine entre en concurrence directe avec le cœur de chien. Ce dernier, à la fois pour des raisons éthiques, économiques, anatomiques et physiologiques spécifiques, a vu son utilisation réduite de façon importante dans le domaine cardiovasculaire expérimentale. En effet, le cœur de chien présente un certain nombre de différences avec le cœur humain, en particulier en ce qui concerne le réseau artériel coronaire, caractérisé par une dominance gauche exclusive, une densité capillaire élevée et une collatéralité coronarienne native importante et rapidement recrutables qui génèrent, après ligature coronaire, une tolérance accrue à l'ischémie myocardique avec constitution d'un infarctus retardé et limité, rendant aléatoire une extrapolation des résultats expérimentaux au cœur humain [3,4].

Le porc a fait l'objet d'études anatomiques [5,6-10] qui ont confirmé une similitude anatomique très importante du cœur porcine avec le cœur humain, notamment dans le cadre de protocoles expérimentaux envisageant d'éventuelles xénotransplantations.

Si l'architecture anatomique du cœur de porc est comparable au cœur humain, néanmoins, certaines particularités anatomiques doivent être identifiées car susceptibles d'interférer avec le bon déroulement de procédures

chirurgicales expérimentales, en particulier lorsqu'elles concernent le réseau coronaire artériel et veineux et nécessitent l'utilisation d'une assistance cardiocirculatoire type circulation extracorporelle (CEC) ou par oxygénation via une membrane extracorporelle (ECMO).

La connaissance chirurgicale de ces particularités anatomiques est particulièrement utile pour la réalisation d'interventions chirurgicales cardiaques s'inscrivant dans le cadre de sessions pédagogiques de formations techniques chirurgicales ou de travaux expérimentaux avec ou sans utilisation d'une circulation extracorporelle.

Ce travail propose une étude comparative avec l'homme, de l'anatomie topographique du cœur porcine permettant d'édicter un certain nombre de conseils et de recommandations utiles pour l'abord chirurgical du cœur chez le porc et l'installation d'une circulation extracorporelle adaptée aux spécificités anatomiques de l'animal. Nous présentons également une étude du réseau artériel et veineux coronaire permettant d'envisager, sous certaines conditions et précautions techniques, la réalisation de cardioplogies complétant ainsi l'ensemble des étapes d'une intervention chirurgicale cardiaque expérimentale.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

Seize cœurs de porcs ont été utilisés pour la réalisation de ce travail. Les animaux ont été traités selon les recommandations de bonne pratique, conformément aux prescriptions de la Convention européenne sur la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales.

Dans l'optique de préserver une analogie avec l'homme, il était important de recourir à des animaux dont le rapport R (%) du poids du cœur sur le poids du corps était comparable à l'homme.

Ce rapport chez l'homme se situe entre 0.45 et 0.50 %.

En effet, il existe de grandes variations d'espèce de ce rapport [11] mais également des variations au sein même d'espèces identiques.

Le tableau 1 illustre ces variations d'espèce.

Tableau 1. Variation du rapport R (%) du poids du cœur/poids du corps selon les espèces animales.

Espèce	Homme	Porc > 45 kg	Porc < 45 kg	Bovins	Chat	Chien	Mouton	Cheval
Poids $\frac{W}{P}$ Poids corps (%)	0.5	0.25-0.30	0.5	0.4-0.5	0.47	0.7-1.0	0.5-0.8	0.7-1.1

Considérant ce rapport R (%), le porc domestique adulte est l'espèce qui a le rapport le plus faible et ne représente pas, par conséquent, un modèle comparable à l'homme sur ce paramètre précis. En revanche, le porc dont le poids varie habituellement entre 25 et 40 kg, présente un rapport R (%) identique à l'homme.

Le poids moyen des porcs que nous avons sélectionnés était de 39 kg (32-43 kg) et le rapport R (%) variait de 0,41 à 0,54 %.

Parmi les 16 cœurs disponibles, 13 ont été étudiés par dissections anatomiques chirurgicales et 10 ont été étudiés angiographiquement. Trois cœurs présentaient des lésions compatibles avec un processus de péricardite chronique et, par conséquent, n'ont pas fait l'objet d'une étude anatomique chirurgicale et ont été étudiés seulement sur le versant angiographique.

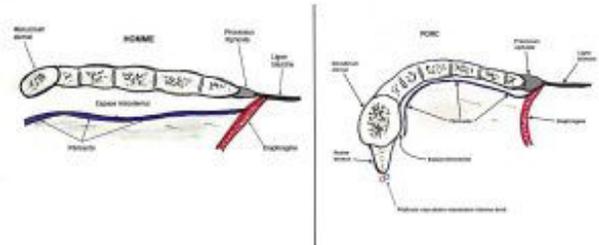
3. MORPHOLOGIE GÉNÉRALE DU CŒUR PORCIN

La première spécificité rencontrée lors de l'étude du thorax de porc est liée à la forme particulière du sternum qui diffère de celui de l'homme, en particulier dans sa partie supérieure et dans son rapport avec le péricarde.

En effet, la forme générale convexe du sternum porcine, avec l'existence d'un élargissement du manubrium sur lequel est implanté un rostre osseux se dirigeant vers la profondeur, implique qu'il n'existe quasiment pas d'espace entre la corticale postérieure du sternum et le péricarde qui est par ailleurs extrêmement fin, voire pellucide. Cette configuration anatomique est importante à connaître car elle conditionne directement l'apparition de complications potentielles liées à la technique de sternotomie.

La figure 1 schématise les formes respectives du sternum humain et porcine.

Figure 1. Principales différences anatomiques et morphologiques entre le sternum humain et porcine.



En vue frontale, la forme globale du cœur de porc est une pyramide inversée dont la base est représentée par le plan formé par les valves tricuspide et mitrale. Cette forme résulte principalement du positionnement du cœur dans la cavité thoracique et d'une orientation axiale cardiaque spécifique par rapport à l'axe longitudinal du corps.

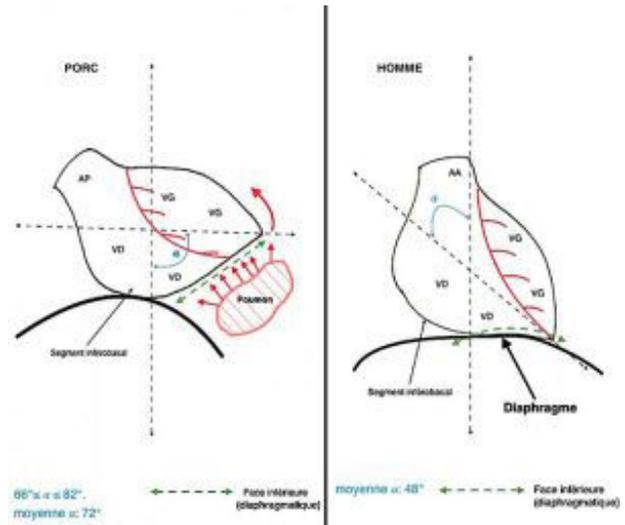
Cette différence axiale avec l'homme a été matérialisée chez 13 porcs par la mesure de l'angle formé par le grand axe du cœur porcine avec l'axe vertical du sternum après sternotomie et avant ouverture du péricarde pour ne pas risquer de modifier l'orientation générale du cœur. Ainsi, chez le porc, ces 2 axes sont pratiquement perpendiculaires alors que chez l'homme ces deux axes forment un angle approximatif de 50 degrés [9]. L'ouverture du péricarde confirme cette orientation axiale longitudinale différente par rapport au cœur humain.

Chez le porc, contrairement au cœur humain, seul le segment inférobasal repose presque entièrement sur le plan postérieur [figure 1]. Le reste de la face inférieure (diaphragmatique) est séparé du diaphragme par une extension de la cavité pleurale qui encercle littéralement le cœur, contribuant ainsi à projeter l'apex cardiaque vers le haut en raison de l'inflation pulmonaire lors de la ventilation.

La conjugaison d'une orientation axiale différente et d'une poussée vers le haut de la face diaphragmatique du cœur par le poumon, qui s'interpose entre le cœur et le diaphragme, aboutit à placer la face antérieure du ventricule gauche immédiatement sous le sternum, seulement séparée de l'os sternal par un péricarde fin voire pellucide.

La figure 2 illustre les variations axiales du massif cardiaque constatées chez 13 porcs.

Figure 2. Orientations comparatives et positionnement sus-diaphragmatique des cœurs humain et porcin.



L'exposition du massif cardiaque chez le porc, après ouverture du péricarde, met en évidence un positionnement très différent au sein du sac péricardique, comparé à l'homme. En effet, chez l'homme, une fois les berges péricardiques suspendues pour optimiser l'exposition, on constate que l'aorte ascendante et l'artère pulmonaire sont facilement accessibles et sont quasiment côte à côte. Même constatation pour l'oreillette droite.

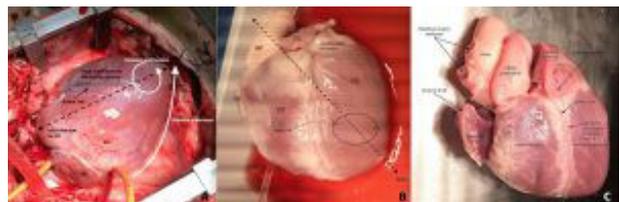
Chez le porc, en revanche, l'ascension de l'apex cardiaque, associée à une rotation antihoraire très marquée du cœur autour d'un axe joignant l'apex et l'infundibulum du VD, place l'artère pulmonaire directement devant l'aorte ascendante et la face antérieure du VG et l'IVA immédiatement en arrière de la face postérieure du sternum. Ces variations de positionnement sont accentuées par une orientation axiale différente du cœur dans le sac péricardique. Ainsi, l'IVA, qui suit l'axe longitudinal du cœur, adopte une direction radicalement différente puisqu'elle chemine non plus vers le bas et la gauche comme chez l'homme, mais vers le haut et la droite.

Cette rotation antihoraire prononcée, aggravée par l'ascension de l'apex cardiaque, complique l'accès à l'aorte ascendante, par ailleurs très courte, qui se retrouve ainsi presque totalement masquée par une artère pulmonaire proéminente et orientée vers la profondeur [figure 3].

La combinaison de cette rotation antihoraire avec l'ascension de l'apex limite également l'accès à l'oreillette droite qui se retrouve en position postérieure et profonde et dont seul l'auricule est visible le plus souvent. En revanche, la rotation antihoraire positionne l'auricule gauche en situation plus antérieure que chez l'homme avec une accessibilité augmentée. Cette même auricule gauche a une forme triangulaire et une taille similaire au droit alors que chez l'homme, elle est habituellement multilobée et de taille inférieure à l'auricule droite [figure 3C].

La figure 3 (A, B, C) illustre les variations axiales, le positionnement des différentes structures du massif cardiaque chez le porc et la morphologie globale du cœur de porc.

Figure 3. Variations axiales du cœur de porc et conséquences anatomiques sur l'exposition chirurgicale.



Figures 3A et 3B : La rotation antihoraire autour d'un axe passant par l'apex et l'infundibulum du ventricule droit, place les faces antérieures du ventricule droit et du ventricule gauche et de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) immédiatement sous le sternum et positionne, par ailleurs, le tronc de l'artère pulmonaire devant l'aorte ascendante rendant cette dernière difficilement accessible. L'oreillette droite adopte par conséquent une position plus postérieure que dans le cœur humain et voit son accessibilité plus réduite. L'auricule gauche adopte une position plus antérieure et devient ainsi facilement accessible et visible alors que chez l'homme sa visibilité est nettement plus réduite. La réalisation d'une sternotomie implique un risque de blessure ventriculaire et expose particulièrement l'artère IVA à une lésion traumatique.

Figure 3C : Les tailles respectives des oreillettes gauche et droite ainsi que les formes sont similaires dans le cœur

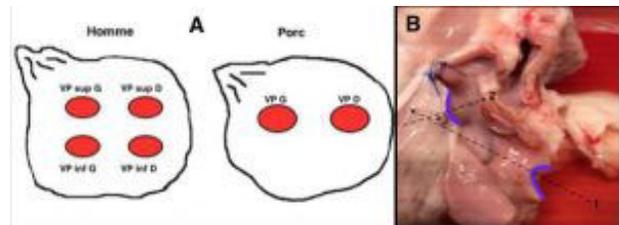
porcin. Les deux auricules ont un positionnement antérieur alors que chez l'homme, l'auricule gauche est postérieure. L'aorte ascendante, matérialisée par la flèche jaune, est courte avec une naissance précoce des vaisseaux supra-aortiques et se retrouve refoulée en arrière du tronc de l'artère pulmonaire.

Alors que chez l'homme, les veines pulmonaires droites et gauches se subdivisent respectivement en veines pulmonaires supérieures et inférieures, ayant habituellement un abouchement intrapéricardique distinct sur l'oreillette gauche, chez le porc cette subdivision n'est pas retrouvée dans le péricarde mais intervient plus en amont dans la cavité pleurale et se traduit par seulement 2 abouchements distincts dans l'oreillette gauche, correspondant aux veines pulmonaires droite et gauche, au lieu des 4 abouchements chez l'homme [figure 4A].

Chez l'homme, les orifices d'abouchement dans la cavité auriculaire droite des veines caves supérieure et inférieure se superposent et s'orientent dans un même axe. En revanche, chez le porc, ces orifices forment entre eux un angle α compris entre 40 et 65° [figure 4B].

Cette particularité avait été décrite par Crick [9] qui retrouvait cependant une angulation plus prononcée. La relative différence étant liée très probablement à des variations anatomiques et à la méthodologie différente d'étude puisque les dissections réalisées ont été effectuées sur cœurs flasques non fixés à la différence de Crick [9].

Figure 4. 4A : Différences d'abouchement des veines pulmonaires sur l'oreillette gauche entre l'homme et le porc. 4B : Mise en évidence de l'angle α d'abouchement dans l'oreillette droite, des veines caves supérieure (1) et inférieure (2) ($\alpha = 45^\circ$).



Un certain nombre d'autres différences, notamment au niveau de la continuité mitro-aortique, du foramen ovale et du septum interauriculaire, ont été décrites par Crick [9]. On note, chez le porc, comme nous l'avons également observé, un positionnement du foramen ovale plus profond et situé plus haut. En effet, le foramen ovale se situe au même niveau que l'abouchement de la veine cave supérieure et non pas sur la partie médiane du septum interauriculaire comme chez l'homme.

4. VASCULARISATION DU CŒUR DE PORC (RÉSEAU ARTÉRIEL ET RÉSEAU VEINEUX)

4.1. Réseau artériel coronaire (étude sur 13 cœurs explantés)

L'architecture vasculaire du cœur de porc a été étudiée en détail dès 1986 par Weaver [12]. Il s'agissait d'une étude anatomique comparative entre le cœur de porc et le cœur d'autres mammifères incluant le cœur humain. Cette étude était ainsi assez généraliste et se focalisait, au-delà de l'aspect purement anatomique, essentiellement sur une analyse comparative de la distribution régionale des vaisseaux coronaires.

4.1.1. Caractéristiques anatomiques macroscopiques

La vascularisation du cœur de porc repose sur 3 artères formant deux réseaux distincts, le réseau coronaire gauche (artère interventriculaire antérieure et artère circonflexe) et le réseau coronaire droit (artère coronaire droite). Chaque réseau prend naissance via deux ostia distincts, situés au niveau des sinus de Valsalva aortiques [figure 5A].

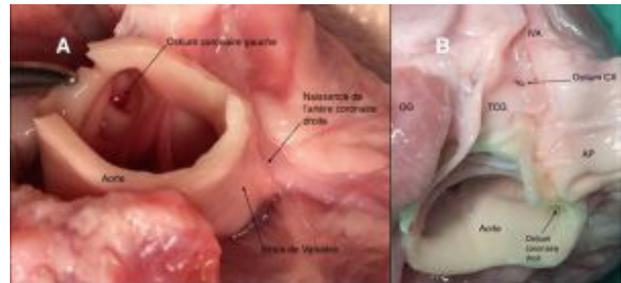
Le réseau coronaire gauche

Il débute, à partir de l'ostium coronaire gauche, par un vaisseau unique, le tronc coronaire gauche (TCG). L'ostium coronaire gauche se situe dans le sinus de Valsalva, en regard de la valvule coronaire gauche de la valve aortique, immédiatement au-dessus du plan de l'anneau valvulaire aortique. On note, tout comme chez l'homme, des variations de positionnement de cet ostium qui peut être plus ou moins haut au-dessus de l'anneau valvulaire aortique ou décalé vers la commissure non coronaire ou vers la commissure joignant la valvule gauche et la valvule droite.

Le TCG [figure 5B] se divise rapidement en :

- **Artère circonflexe (CX)** qui chemine dans le sillon auriculoventriculaire gauche, et vascularise la face latérale gauche du cœur par l'intermédiaire de branches marginales.
- **Artère interventriculaire antérieure (IVA)** qui chemine dans le sillon interventriculaire et vascularise la face antérieure du ventricule gauche (VG) et le septum interventriculaire (SIV).

Figure 5. 5A : Naissance des ostia coronaires gauche et droit au niveau de la racine aortique. 5B : Section de l'aorte se prolongeant dans l'axe longitudinal du TCG qui est ouvert. Le TCG se divise en artère circonflexe (CX) et se prolonge par l'artère interventriculaire antérieure (IVA).



Le réseau coronaire droit

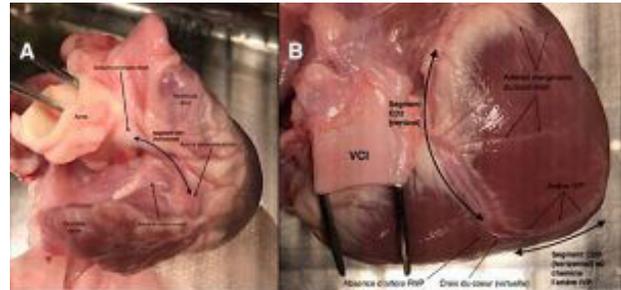
L'artère coronaire droite prend son origine à partir de l'ostium coronaire droit situé en regard de la valvule coronaire droite de la valve aortique, au-dessus du plan de l'anneau valvulaire aortique. Tout comme chez l'homme, l'ostium coronaire droit est situé dans un plan horizontal plus haut que l'ostium coronaire gauche.

L'artère coronaire droite, comme chez l'homme, présente 3 segments principaux :

- **Un segment proximal (CD1)** : Ce segment relativement court, orienté vers le bas et l'avant, fournit l'artère du nœud sinusal [figure 6A]. Alors que chez l'homme, la vascularisation du nœud sinusal provient dans 60 % des cas du réseau coronaire droit, chez le porc, en revanche, le nœud sinusal dépend exclusivement du réseau coronaire droit via l'artère du nœud sinusal. La vascularisation du nœud sinusal chez le porc apparaît donc plus fragile. Cette particularité induit un risque de bloc sino-auriculaire en cas de lésion du segment CD1 ou en cas de section de l'artère du nœud sinusal lors de la réalisation d'une auriculotomie droite prolongée sur le toit de l'oreillette gauche.

- **Un segment vertical (CD2) :** Ce segment chemine dans le sillon auriculoventriculaire droit et donne naissance à des branches collatérales plus ou moins horizontales, les artères marginales du bord droit assurant la vascularisation de la face antérieure du ventricule droit [figure 6B]. Chez l'homme ce segment se termine en une bifurcation nommée la croix du cœur, formée de 2 artères, l'artère rétroventriculaire postérieure (RVP) et l'artère interventriculaire postérieure (IVP). Chez le cœur de porc, cette croix du cœur est virtuelle car il n'y a pas véritablement d'artère RVP, comme observée au cours des 13 dissections, confirmant les constatations de Crick [9]. Tout au plus peut-on constater un rameau filiforme peu développé.
- **Un segment horizontal (CD3) :** Ce segment vascularise la face inférieure du cœur par une artère unique, l'artère interventriculaire postérieure (IVP). Cette artère IVP cheminant sur la face diaphragmatique au sein d'un sillon séparant le VD du VG [figure 6B].

Figure 6. Figure 6A : Segment 1 (CD1) de l'artère coronaire droite et mise en évidence de l'artère du nœud sinusal. Figure 6B : Trajet des segments 2 (CD2) et 3 (CD3) de l'artère coronaire droite.



4.1.2. Caractéristiques angiographiques

Méthodologie

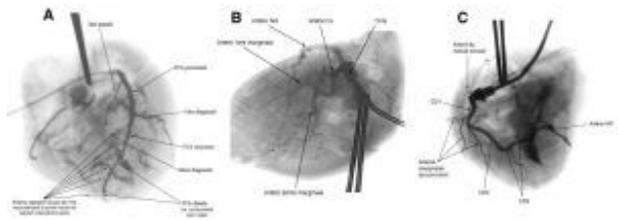
Cette étude angiographique a été réalisée sur 10 cœurs. Elle a consisté, après transection complète de l'aorte ascendante immédiatement au-dessus des ostia coronaires, en la réalisation d'une coronarographie par injection sélective, dans chaque ostium coronaire, de produit de contraste Hexabrix 320* (Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) sous amplificateur de brillance. Cette injection a été préalablement précédée d'un lavage du réseau artériel coronaire au sérum physiologique afin d'éliminer la présence de microthrombi intravasculaires.

Segmentation angiographique du réseau artériel coronaire porcin

La segmentation chez le porc rejoint en tous points la description anatomique précédente. Ainsi, le réseau gauche débute par un tronc coronaire gauche (TCG) qui se divise rapidement en 2 vaisseaux, l'artère interventriculaire antérieure (IVA) et l'artère circonflexe (CX) vascularisant respectivement la face antérieure du ventricule gauche et la face latérale du ventricule gauche.

- **Réseau gauche :** L'artère interventriculaire antérieure porcine présente plusieurs segments, proximal, moyen et distal ainsi que des branches collatérales, les artères diagonales, similaires à ce que l'on rencontre classiquement sur le cœur humain. La segmentation de l'IVA résulte du positionnement des artères diagonales. L'artère IVA donne également des branches perpendiculaires à son grand axe, les artères septales, qui s'enfoncent dans le septum interventriculaire et assure tout ou partie de sa vascularisation [figure 7A]. L'artère circonflexe se distribue principalement sur la face latérale gauche du ventricule gauche et donne des branches collatérales, les artères marginales dont le nombre habituel varie de 1 à 3 [figure 7B].

Figure 7. Aspect angiographique du réseau artériel coronaire. A : Injection sélective de l'artère interventriculaire antérieure (IVA). B : Injection du tronc coronaire gauche (TCG), du réseau circonflexe (CX) et de l'IVA proximale. C : Injection sélective du réseau artériel coronaire droit avec mise en évidence des différents segments CD1, CD2 et CD3.



Tout comme chez l'homme, le réseau circonflexe peut donner des branches distales, dites branches postéro-latérales, qui participent en partie (réseau équilibré) ou en totalité (réseau gauche dominant) à la vascularisation de la face diaphragmatique du cœur.

- **Réseau droit** : La figure 7C met en évidence les principales caractéristiques angiographiques de l'artère coronaire droite.

4.1.3. Dominance du réseau coronaire artériel

La dominance de réseau s'établit en fonction de la vascularisation de la face inférieure du cœur, comprenant la face diaphragmatique et la partie basse du septum interventriculaire.

La face inférieure est classiquement vascularisée par des branches issues de l'artère coronaire droite. Ce type de vascularisation définit la dominance droite et se retrouve, chez l'homme, pour près de 75 à 90 % des patients coronarographiés [13].

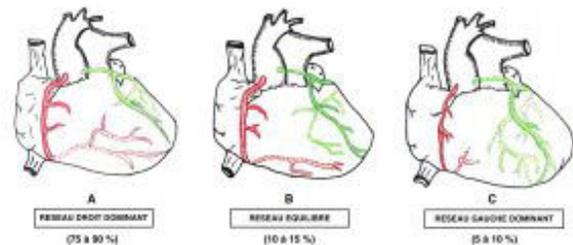
La figure 8 illustre les variations de dominance de réseau coronaire artériel chez l'homme.

Figure 8. Variations de dominance de réseau coronaire artériel chez l'homme.

A : La face diaphragmatique est exclusivement vascularisée par le réseau coronaire droit (rouge pointillé).

B : La face diaphragmatique est vascularisée à la fois par le réseau coronaire droit (rouge pointillé) et par le réseau circonflexe (vert pointillé) appartenant au réseau gauche.

C : La face diaphragmatique est exclusivement vascularisée par le réseau circonflexe (vert pointillé) appartenant au réseau gauche.



La caractérisation de la dominance de réseau est particulièrement importante et influe directement sur le pronostic après infarctus du myocarde [14,15].

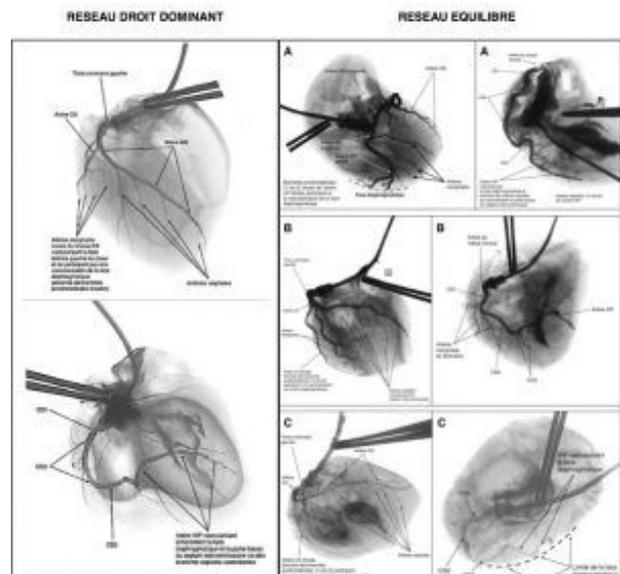
Il a été ainsi démontré que dans l'infarctus inaugural traité par angioplastie primaire, la dominance gauche de réseau est un facteur de surmortalité et de récurrence de nécrose [14,15]. Ce risque majoré, lié à une dominance gauche de réseau, a également été démontré après chirurgie coronarienne de revascularisation [16].

Dans l'optique de valider le cœur de porc comme modèle expérimental comparable et extrapolable à l'homme, il était essentiel d'étudier le type de dominance chez le porc. Classiquement, les modèles animaux utilisés en expérimentation peuvent se classer en 3 types de dominance coronarienne [9,17,18].

1. Le type bilatéral rencontré chez l'homme, les suidés, le lapin et les équidés, où l'on retrouve une dominance exercée par un réseau avec une participation plus ou moins importante du réseau controlatéral.
2. Le type gauche, retrouvé chez les ruminants et le chien, où la dominance est quasiment toujours assurée par le réseau gauche.
3. Le réseau de type intermédiaire ou équilibré, présent chez le chat, où la dominance se partage de façon assez équitable entre le réseau gauche et le réseau droit.

Les expertises coronarographiques que nous avons réalisées ont mis en évidence 7 réseaux droits dominants (70 %) et 3 réseaux équilibrés (30 %). Aucune dominance gauche n'a été constatée [figure 9].

Figure 9. Aspect angiographique de réseau droit dominant retrouvé chez le porc (70 %) et trois configurations angiographiques (A, B, C) de réseaux équilibrés avec leurs branches postérolatérales, issues du réseau CX, participant à la vascularisation de la face diaphragmatique.



Cette absence de dominance gauche trouve au moins deux explications :

- L'existence d'un biais quantitatif lié au nombre réduit de cœurs étudiés (n = 10) ne permettant pas de détecter de dominance gauche.
- L'absence d'artère rétroventriculaire sur le réseau coronaire droit porcin, constatée lors de l'analyse chirurgicale anatomique et confirmée par l'analyse angiographique, explique l'importance relative (30 %) du réseau équilibré, dans la mesure où c'est le réseau gauche qui est amené à donner les branches postérolatérales habituellement issues du réseau coronaire droit via l'artère rétroventriculaire, comme fréquemment observé sur le cœur humain.

Dans 30 % des cas étudiés angiographiquement, la face diaphragmatique du cœur de porc était vascularisée par le segment distal (CD3) et l'artère IVP (issue de la coronaire droite) et par des artères postérolatérales issues du réseau circonflexe aboutissant à un réseau équilibré [figure 9].

Notre étude angiocoronarographique n'a pas permis de visualiser de collatéralité native macroscopique significative quelles que soient les incidences considérées. En effet, en l'absence de pathologie type athérosclérose, diabète, la vascularisation du cœur de porc, tout comme chez l'homme, est de type terminal [9] et présente une collatéralité native quasiment inexistante, au contraire du chien. Néanmoins, le porc étant, comme l'homme, une espèce omnivore, il est exposé aux mêmes affections cardiovasculaires que l'homme [5]. Des lésions d'athérosclérose coronarienne similaires entre l'homme et le porc ont été mises en évidence [5]. Le chien peut présenter également des lésions coronariennes en raison d'un régime carnivore, mais dont les conséquences sont nettement moins marquées en raison d'une collatéralité native importante et facilement recrutée liée à la dominance gauche exclusive et une densité capillaire nettement plus élevée que chez le porc.

4.1.4. Distribution régionale du réseau artériel

L'étude de la distribution macroscopique de surface des différents segments artériels coronaires couplée aux analyses angiocoronarographiques confirme que la vascularisation artérielle coronaire du cœur doit être appréhendée en fonction des faces ventriculaires.

Ainsi, le cœur de porc présente plusieurs faces sur lesquelles cheminent les artères coronaires selon une répartition identique au cœur humain [18].

On note ainsi classiquement les faces suivantes, chacune d'entre elle étant préférentiellement vascularisée par un axe artériel coronaire :

- la face antérieure du VG ;
- la face antérieure du VD ;
- la face latérale du VG ;
- la partie supérieure du septum interventriculaire (SIV) ;
- la partie basse du septum interventriculaire ;
- la face inférieure qui comprend 2 segments : le segment inférobasal et le segment diaphragmatique.

Le tableau 2 collige la répartition des artères coronaires en fonction des faces ventriculaires considérées chez le porc (en rouge : différences avec le cœur humain).

Tableau 2. Répartition des artères coronaires en fonction des faces ventriculaires considérées chez le porc (en rouge : différences avec le cœur humain).

Face antérieure VG	Face antérieure VD	Face latérale VG	SIV (partie supérieure)	SIV (partie inférieure)	Face inférieure	Noeud sinusal
IVA et artères diagonales	Artères marginales du bord droit (réseau coronaire droit)	artère circonflexe (CX)	IVA et artères septales	Artères septales inférieures (branches de l'IVP ou du réseau CX)	Artère IVP + RVP chez l'homme	CD1 (100%) CD1 (80% chez l'homme)

4.2. Réseau veineux coronaire (étude sur 13 cœurs explantés)

L'étude du réseau veineux coronaire a été réalisée sur 13 cœurs explantés. Cette étude a également inclus une étude topographique *in vivo* sur cinq cœurs battants.

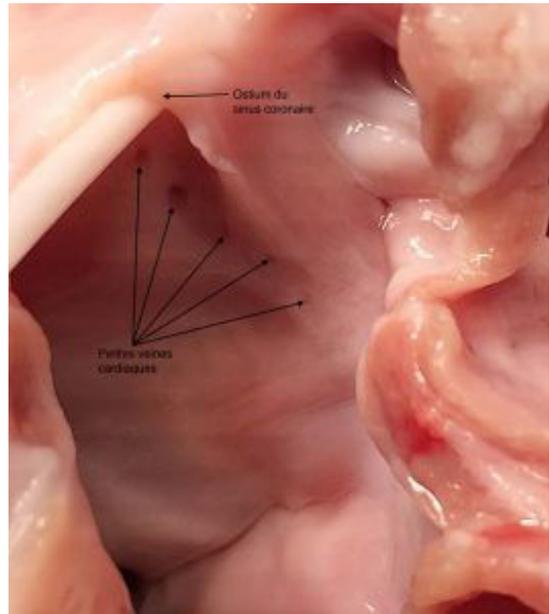
Cette étude a consisté en :

1. Une dissection anatomique chirurgicale du réseau veineux coronaire *in vivo* et *ex vivo*.
2. Une étude angiographique de surface du réseau veineux coronaire par injection de bleu de méthylène dans le sinus coronaire, en utilisant un cathéter de cardiologie rétrograde. Le positionnement de ce cathéter a été choisi en fonction de données anatomiques préalablement recueillies au cours de la phase de dissection. Ainsi, pour permettre une visualisation optimale du réseau veineux coronaire et mettre en évidence l'existence d'éventuelles connections entre la veine IVP (drainant la face diaphragmatique) et la grande veine coronaire (drainant la face antérieure du VG), il s'est avéré nécessaire de ligaturer la veine azygos gauche et de positionner le cathéter dans le sinus coronaire en aval de la veine interventriculaire postérieure.

4.2.1. Caractéristiques anatomiques macroscopiques

directement dans l'oreillette droite par un réseau de petites veines, les petites veines cardiaques s'abouchant dans l'oreillette droite et indépendantes du sinus veineux coronaire [figure 11]. Le reste des cavités droites se drainant par les veines de Thébésius également indépendantes du sinus coronaire.

Figure 11. Abouchement des petites veines cardiaques dans l'oreillette droite.



- **Aspects angiographiques de surface (injection rétrograde de bleu de méthylène).** La distribution régionale de surface du réseau veineux coronaire a été étudiée, au temps précoce (1^{re} minute) et au temps tardif (5 minutes après le début de l'injection), après ligature de la veine azygos gauche sur 7 cœurs et sans ligature de cette même veine sur 6 cœurs. Le temps précoce servant à visualiser le réseau veineux de surface et le temps tardif permettant de visualiser la distribution épicaudique régionale de la perfusion veineuse rétrograde [figure 12 A, B]. 500 ml de sérum physiologique coloré par 100 ml de bleu de méthylène ont été infusés par le sinus coronaire durant 5 minutes avec une pression manométrique variant de 60 à 80 mm de mercure et un débit nominal de 100 à 150 ml/minute.

Ces injections ont été précédées par plusieurs injections rétrogrades à basse pression de sérum physiologique pour permettre un lavage du réseau veineux et vérifier l'existence d'un retour satisfaisant dans les ostia coronaires.

Figure 12. Distribution ventriculaire de surface du réseau veineux coronaire après injection rétrograde de bleu de méthylène dans le sinus coronaire et ligature de la veine azygos gauche.

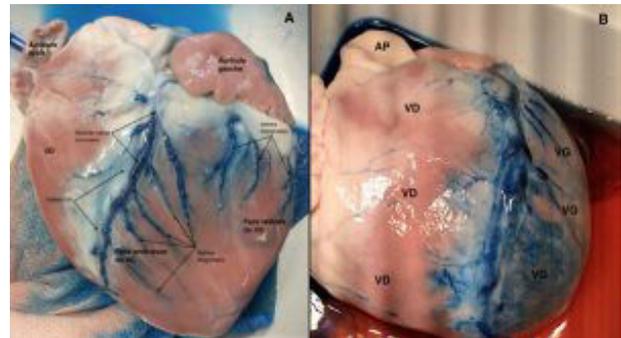


Figure 12A : Le temps précoce de l'injection rétrograde de bleu de méthylène dans le sinus coronaire met en évidence un remplissage sélectif des veines drainant presque exclusivement le ventricule gauche (grande veine coronaire, veines diagonales et veines marginales) alors que le réseau veineux drainant le ventricule droit n'est quasiment pas coloré (petites veines cardiaques).

Figure 12B : Le temps tardif confirme une asymétrie de coloration myocardique par le bleu de méthylène entre le ventricule gauche (VG) et le ventricule droit (VD).

– Temps précoce : Analyse du remplissage veineux coronaire et de sa distribution épicaudique par coloration au bleu de méthylène durant une injection rétrograde dans le sinus coronaire après ligature de la veine azygos gauche [figure 12 A].

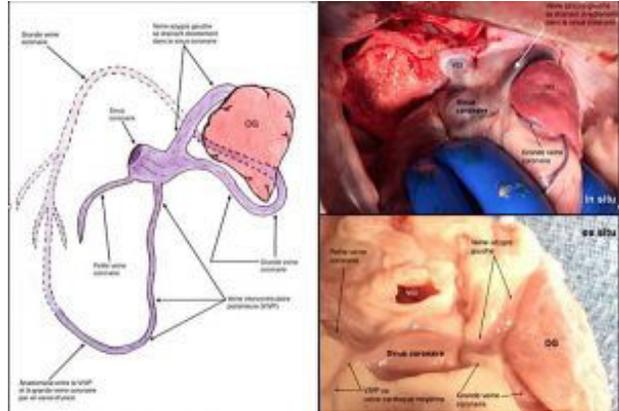
– Temps tardif : Analyse de la coloration épicaudique des faces ventriculaires par le bleu de méthylène en fin

d'injection rétrograde [figure 12 B].

La figure 13 illustre l'architecture du réseau veineux coronaire porcine ainsi que les rapports spécifiques de la veine azygos gauche avec les structures cardiaques de voisinage.

Figure 13. Architecture globale du réseau veineux coronaire porcine et rapports spécifiques de la veine azygos gauche avec les structures cardiaques de voisinage.

La taille moyenne du sinus coronaire du cœur de porc, mesuré *in vivo* sur 8 porcs et *in vitro*, sur 13 cœurs décongelés après inflation au sérum physiologique du sinus coronaire (animal de 30 kg en moyenne) est de 2 cm sur son grand axe et de 1 cm sur son petit axe. Le diamètre moyen de la veine azygos gauche mesurée à son insertion dans le sinus coronaire, dans les mêmes conditions que précédemment, est de 7 mm.



Le ratio moyen diamètre veine azygos gauche/petit axe du sinus coronaire est de 0,70. Par comparaison, après mesures effectuées lors d'interventions chirurgicales sur 6 patients adultes, le ratio moyen (R) diamètre veine de Marshall (2,2 mm)/petit axe du sinus coronaire humain (11 mm) peut être évalué à 0,2.

5. DISCUSSION

Le cœur de porc est utilisé depuis longtemps pour des travaux expérimentaux en raison de nombreuses similitudes largement démontrées. Néanmoins, il est utile, pour le chirurgien cardiaque prévoyant d'utiliser le modèle cardiaque porcine, de connaître certaines différences anatomiques pouvant influencer les aspects techniques d'une procédure chirurgicale cardiaque expérimentale.

Sous le terme de « chirurgie cardiaque porcine expérimentale », nous faisons référence à l'utilisation du cœur de porc pour des projets de recherche mais également pour des sessions de formations techniques chirurgicales. Cela peut impliquer, selon les protocoles envisagés, d'installer une circulation extracorporelle centrale ou périphérique. La connaissance de ces différences peut amener l'expérimentateur à modifier la technique chirurgicale, voire à adapter certains protocoles expérimentaux aux spécificités du cœur de porc. Par conséquent, ce travail, en s'appuyant sur des constatations anatomiques, nous a permis de définir des recommandations utiles pour la réalisation d'une procédure chirurgicale expérimentale sur le cœur de porc.

5.1. Forme générale du sternum

Comme cela a été constaté, la partie supérieure du sternum porcine varie considérablement avec l'homme. Cette variation implique une différence de forme mais également une différence d'orientation vers la profondeur. Si les parties médiane et inférieure du sternum de porc sont comparables à l'homme, en revanche l'épaississement de la partie supérieure accentué par un rostre osseux à orientation vers la profondeur induit une fermeture de l'espace rétrosternal et un rapprochement du péricarde extrêmement fin, qui vient au contact de la corticale postérieure du sternum. La conséquence directe de cette différence importante est une modification de la technique de sternotomie médiane, qui, chez le porc, doit être impérativement réalisée avec une scie vibrante (type scie à plâtre) et non avec

une scie oscillante munie d'un sabot d'arrêt qui longe la face postérieure du sternum. L'utilisation d'une scie oscillante traditionnellement utilisée chez l'homme en chirurgie cardiaque lors des primo-interventions induirait une ouverture systématique du péricarde et un risque majeur de plaie de la face antérieure du ventricule gauche, de l'IVA et de l'infundibulum du ventricule droit. Il est quasiment impossible de suivre, à la partie supérieure du sternum, la courbure osseuse du sternum et le rostre vers la profondeur. La technique la plus simple et la plus sécurisée consiste à utiliser une scie vibrante en commençant à la partie médiane et en s'arrêtant à la corticale postérieure afin de visualiser immédiatement le péricarde au contact, et de finir l'ouverture par des mouvements latéraux sans pression postérieure. La partie supérieure du sternum, après avoir été entamée par la scie peut être complètement sectionnée au niveau du rostre osseux à l'aide de gros ciseaux après avoir procédé à l'ablation du thymus, qui permet d'optimiser l'exposition de la partie supérieure du sternum et de préserver le pédicule mammaire interne droit qui croise la ligne médiane.

5.2. Orientation et positionnement intrapéricardique du massif cardiaque

Cette disposition particulière du massif cardiaque porcin est la conséquence de la combinaison d'une rotation antihoraire prononcée et d'une bascule antérosupérieure de l'apex cardiaque.

Il en résulte une translation de la face antérieure du ventricule gauche et donc de l'axe de l'artère IVA vers la droite et le haut, et non plus vers la gauche et le bas comme observé chez l'homme, les amenant directement sous la face inférieure du sternum. Il est donc impératif de réaliser la section sternale à la scie oscillante en exerçant, sur la corticale postérieure, une pression modérée accompagnée de mouvements d'écartement des berges afin d'éviter de léser la face antérieure du VG et l'IVA. Ce risque est d'autant plus important que le péricarde est particulièrement fin voire pellucide et n'exerce aucun effet mécanique protecteur sur le massif cardiaque. Par ailleurs, alors que chez l'homme la face inférieure du cœur repose directement sur le diaphragme, chez le porc, en raison de l'ascension de l'apex cardiaque, seul le segment inféobasal du cœur repose sur la face postérieure du péricarde, et la face diaphragmatique du cœur est séparée du diaphragme par une extension de la cavité pleurale.

La deuxième conséquence évidente de cette combinaison est un positionnement de l'aorte ascendante, par ailleurs très courte, directement en arrière de l'artère pulmonaire. L'aorte ascendante est ainsi quasiment invisible à l'ouverture du péricarde et son accès requiert de disséquer largement l'espace interaortico-pulmonaire pour permettre une mobilisation de l'artère pulmonaire vers la gauche et exposer la face antérieure de l'aorte ascendante.

Cette mobilisation est un préalable fondamental lorsque l'on souhaite canuler l'aorte ascendante pour réaliser une circulation extracorporelle centrale (CEC).

Compte tenu de l'âge des porcs généralement utilisés, la paroi de l'aorte ascendante demeure une paroi fragile car elle n'est pas remaniée par des phénomènes d'athérosclérose ou de vieillissement pariétal comme nous avons l'habitude de le constater régulièrement chez l'homme.

La canulation doit être atraumatique pour éviter une déchirure avec un point d'entrée régulier et limité. Cette canulation est facilitée par l'utilisation d'une canule artérielle fémorale type Bardic[®] 20 Fr (Lifestream International, The Woodlands, Texas, États-Unis) sur laquelle nous ajoutons un anneau d'arrêt ou d'une canule DLP[®] 20 ou 22 Fr (Medtronic Inc, Minneapolis, Minnesota, États-Unis).

La troisième conséquence, visuellement évidente, est un positionnement postérieur de l'oreillette droite qui, bien que visible, demeure moins accessible que chez l'homme et nécessite d'exercer une traction vers la gauche sur l'auricule droite pour permettre la réalisation d'une bourse et d'une canulation veineuse de l'oreillette droite. Il est nécessaire d'avoir à l'esprit que la canulation veineuse doit être réalisée avec une canule courte sans tenter d'insertion dans la veine cave inférieure en raison de l'angulation marquée de cette dernière au niveau de son

implantation dans l'oreillette droite.

La quatrième conséquence de cette disposition particulière est un positionnement spécifique très postérieure et particulièrement profond de la veine pulmonaire droite qui est très peu accessible, voire inaccessible dans certains cas, pour la réalisation d'une décharge gauche comme il est habituellement l'usage chez l'homme. Il est alors très utile de réaliser une bourse de décharge et une canulation de l'auricule gauche, qui, en revanche, est facilement accessible en raison d'un positionnement très antérieur lié à la rotation antihoraire. Cette facilité d'accès de l'auricule gauche est favorisée par une taille habituellement importante de l'auricule gauche, qui est de forme triangulaire alors que chez l'homme elle occupe une place assez postérieure avec une forme souvent polylobée.

5.3. Réseau vasculaire coronaire

L'architecture globale du réseau coronaire artériel est très similaire au réseau artériel humain à l'exception de 2 points. Le premier concerne la vascularisation du nœud sinusal qui, chez le porc, est exclusivement dépendante du réseau coronaire droit alors que chez l'homme, on retrouve une vascularisation du nœud sinusal qui dépend dans 60 % des cas environ du réseau coronaire droit. Il y a donc une vulnérabilité anatomique plus importante de la vascularisation du nœud sinusal chez le porc. Le second point concerne l'absence de branche rétroventriculaire que nous avons constatée.

Ces 2 différences anatomiques n'ont pas de conséquences sur la possibilité de réaliser une cardioplégie par la racine de l'aorte qui ne nécessite pas de précautions particulières. Compte tenu du manque relatif de place lié à la longueur réduite de l'aorte ascendante après canulation et mise en place d'un clamp aortique, nous recommandons d'utiliser une simple aiguille d'injection 18 à 23 G type BD MicrolanceTM 3 (BD, Franklin Lakes, New Jersey, États-Unis) connectée à la ligne de cardioplégie pour la réalisation d'une cardioplégie antérograde au niveau de la racine de l'aorte.

L'autre option est la réalisation d'une cardioplégie rétrograde par cathétérisme du sinus coronaire. Cette option est d'autant plus intéressante que le diamètre du sinus coronaire chez le porc est significativement plus important que chez l'homme et il est assez simple de le cathétériser avec un cathéter 15 Fr de cardioplégie rétrograde habituellement utilisé en chirurgie cardiaque humaine.

Compte tenu de l'existence d'une branche afférente importante, la veine azygos gauche, qui se draine directement dans le sinus coronaire, il sera nécessaire d'occlure temporairement la veine azygos gauche par un fil entourant la veine (polypropylène 4/0) placé sur une tirette. Cette étape est fondamentale pour permettre la répartition de la solution de cardioplégie dans le réseau veineux coronaire sous peine de diffuser dans le réseau azygos et de compromettre la cardioprotection. Par ailleurs, il est essentiel de prendre en considération dans la qualité de la protection myocardique, l'asymétrie de perfusion des ventricules constatée après injection de bleu de méthylène par voie rétrograde au profit du ventricule gauche et au détriment du ventricule droit.

L'existence de cette veine azygos gauche doit également être prise en considération lorsque l'on veut effectuer un dosage des lactates dans le sinus coronaire. Ce dosage doit s'effectuer après occlusion temporaire ou ligature de la veine azygos gauche sous peine d'induire une dilution de la concentration des lactates aboutissant à un biais d'interprétation faussement rassurant puisque les concentrations mesurées seront artificiellement basses.

Le tableau 3 résume les principales recommandations techniques chirurgicales concernant la réalisation d'une sternotomie, d'une circulation extracorporelle ou d'une assistance et d'une cardioplégie chez le porc.

12. Weaver ME, Pantely GA, Bristol JD, Hadley HD. A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man. [Cardiovasc Res 1986 Dec;20\(12\):907-917.](#)
13. Garcier JM, Trogrlic S, Boyer L, Crochet PD. Anatomie du cœur et des artères coronaires. *Journal de radiologie* 2004;85:10-C2.
14. Waziri H, Jorgensen E, Kelbaek H, Fosbol EL, Pedersen F, Mogensen UM, Gerds TA, Kober L, Wachtell K. *EuroIntervention* 2015 Sept 8;11(5).
15. Abu-Assi E, Castineira-Busto M, Gonzalez-Salvado V, Raposeiras-Roubin S, Riziq-Yousef Abumuaileq R, Pena-Gil C, Riqueiro-Veloso P, Ocaranza R, Garcia-Acuna JM, Gonzalez Juanatey JR. Coronary Artery Dominance and Long-Term Prognosis in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Angioplasty. [Rev Esp Cardiol 2015 Jul 27 \(Epub ahead of print\).](#)
16. Omerbasic E, Hasanovic A, Omerbasic A, Pandur S. Pronostic value of anatomical dominance of coronary circulation in patients with surgical myocardial revascularization. [Med Arch 2015 Feb;69\(1\):6-9.](#)
17. Renaudin C. Infarctus du myocarde expérimental : intérêt du modèle canin. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon 1992.
18. Barone R. Le cœur. Chapitre I. In Barone R. Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 5 : Angiologie. Éd. Masson 1996, p 571-595.
19. Von Lüdinghausen M. The venous drainage of the human myocardium. [Adv Anat Embryol Cell Biol 2003;168:I-VII,1-104.](#)
20. Barone R. Chapitre III : Les veines. Veines caves crânielles. In Barone R. Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 5 : Angiologie. Éd. Masson 1996, p 571-595.

Conflit d'intérêt : aucun. / Conflict of interest statement: none declared.

Date de soumission : 22/02/2016. Acceptation : 04/07/2016. Pré-publication : 10/08/2016.

SPECIFICITES ANATOMIQUES DU COEUR DE PORC ET RECOMMANDATIONS TECHNIQUES POUR LA REALISATION DE PROCEDURES CHIRURGICALES CARDIAQUES EXPERIMENTALES

Daniel Grandmougin^{1,2}, Fabrice Vanhuyse^{1,2}, Jean Mathieu Casse³, Antoine Chalon¹, Nicolas Laurent², Antonio Fiore², Giuseppe Lauria², Bogdan Trifan², Khoddor Saiydoun², Mazen Elfarrar², Thierry Folliguet², Guillaume Gauchotte³, Juan-Pablo Maureira^{1,2}, Nguyen Tran¹.

¹ Ecole de Chirurgie. Nancy

² Service de Chirurgie Cardiovasculaire et Transplantations

³ Service Cytologie et Anatomie Pathologique

Introduction. Le coeur de porc présente des similitudes avec le coeur humain. Néanmoins, certaines particularités anatomiques doivent être identifiées pour permettre la réalisation de procédures chirurgicales expérimentales. Ce travail propose une étude anatomique du coeur de porc permettant d'élaborer des recommandations pour la réalisation d'une chirurgie cardiaque expérimentale.

Matériels et méthodes. 16 porcs ont été utilisés pour cette étude. Le réseau coronaire artériel a été étudié par dissections anatomiques (n=13) et angiographies (n=10). Le réseau veineux coronaire a été analysé par dissections anatomiques (n=13) et sa distribution de surface a été étudiée par injection rétrograde de bleu de méthylène via le sinus coronaire (n=8).

Résultats. Le positionnement axial intrathoracique du coeur de porc, résultant d'une rotation antihoraire et d'une bascule antérieure prononcées, limite l'accès à l'aorte ascendante et à l'oreillette droite et nécessite des précautions spécifiques pour la réalisation d'une sternotomie et d'une canulation directe de l'aorte ascendante avec cardioplégie antérograde par la racine de l'aorte. D'autres particularités anatomiques (SIA, oreillettes, VCI et veines pulmonaires) ont été mises en évidence. Le réseau coronaire artériel, de type terminal, est globalement comparable au réseau humain dans sa configuration anatomique, sa distribution topographique régionale, sa dominance (réseau droit dominant: 70%), et sa densité capillaire. Le sinus coronaire reçoit 4 afférences (veine IVP, petite veine coronaire, grande veine coronaire, veine azygos gauche) contre 3 chez l'homme (veine IVP, petite veine coronaire, grande veine coronaire). L'étude de la distribution ventriculaire de surface du bleu de méthylène nécessite la ligature préalable de la veine azygos gauche et confirme une asymétrie de perfusion au détriment du VD. La paroi antérieure du VD étant drainée par des petites veines cardiaques indépendantes du sinus coronaire.

Conclusion. La connaissance des spécificités anatomiques cardiaques du porc a permis d'établir des recommandations pour la réalisation de procédures chirurgicales cardiaques expérimentales.

ANATOMIC CHARACTERISTICS OF SWINE HEART AND TECHNICAL GUIDELINES FOR ACHIEVING EXPERIMENTAL CARDIAC SURGICAL PROCEDURES

Daniel Grandmougin^{1,2}, *Fabrice Vanhuyse*^{1,2}, *Jean Mathieu Casse*³, *Antoine Chalon*¹, *Nicolas Laurent*², *Antonio Fiore*², *Giuseppe Lauria*², *Bogdan Trifan*², *Khodor Saiydoun*², *Mazen Elfarra*², *Thierry Folliguet*², *Guillaume Gauchotte*³, *Juan-Pablo Maureira*^{1,2}, *Nguyen Tran*¹.

¹ *School of Surgery. Nancy*

² *Department of Cardiovascular Surgery and Transplantation. Nancy*

³ *Department of Anatomy, Histology and Pathology. Nancy*

Objectives. Previous anatomic studies confirmed similarities of swine heart with human heart. Nevertheless, in order to perform experimental surgical cardiac procedures, several anatomic specificities deserve to be identified. This work reports an anatomic study of swine heart leading to make technical recommendations to achieve successful experimental cardiac surgery under CPB and cardioplegic arrest.

Methods. 16 swines were included in that study. Coronary artery vessels were explored by anatomic surgical dissections (n=13) and angiography (n=10). Coronary venous vessels were assessed by anatomic dissections (n=13) whereas venous surface distribution was evaluated by retrograde injection of methylene blue through coronary sinus (n=8).

Results. Intrathoracic axial positioning of swine heart dramatically differs from human heart and results from an important counterclockwise rotation with an anterior lift-off displacement resulting in a limited access to both ascending aorta and right atrium. Therefore, specific surgical precautions are required to perform a safe sternotomy and cannulation of the ascending aorta with an antegrade cardioplegia. Additional anatomic differences involving interatrial septum, both atria, inferior vena cava and pulmonary veins were found. Arterial coronary pattern considering anatomy, regional distribution, dominance (right dominant supply: 70%) and capillary density are similar to that of humans. Pig coronary sinus receives 4 main branches (middle cardiac vein, great cardiac vein, small cardiac vein and left azygos vein) as human sinus receives 3 main branches (middle cardiac vein, great cardiac vein, small cardiac vein). Preliminary ligation of the left azygos vein is required to visualize the surface distribution of methylene blue within the venous vessels, after being retrogradely injected in coronary sinus, thereby confirming an optimized perfusion of the left ventricle whereas the anterior wall of right ventricle remains poorly perfused. This asymmetry of perfusion results from a specific venous drainage of the right ventricle through small cardiac veins disconnected from coronary sinus.

Conclusion. Assessment of anatomic specificities of swine heart validated useful surgical guidelines for safely performing experimental cardiac surgical procedures.

SPECIFICITES ANATOMIQUES DU COEUR DE PORC ET RECOMMANDATIONS TECHNIQUES POUR LA REALISATION DE PROCEDURES CHIRURGICALES CARDIAQUES EXPERIMENTALES

Daniel Grandmougin ^{1,2}, Fabrice Vanhuyse ^{1,2}, Jean Mathieu Casse ³, Antoine Chalon ¹, Nicolas Laurent ², Antonio Fiore ², Giuseppe Lauria ², Bodgan Trifan ², Khoddor Saiydoun ², Mazen Elfara ², Thierry Folliguet ², Guillaume Gauchotte ³, Juan-Pablo Maureira ^{1,2}, Nguyen Tran ¹

¹ Ecole de Chirurgie - ² Service de Chirurgie Cardiovasculaire et Transplantations - ³ Service Cytologie et Anatomie Pathologique

INTRODUCTION

Le cœur de porc présente des similitudes avec le cœur humain. Néanmoins, certaines particularités anatomiques doivent être identifiées pour permettre la réalisation de procédures chirurgicales expérimentales. Ce travail propose une étude anatomique du cœur de porc permettant d'élaborer des recommandations pour la réalisation d'une chirurgie cardiaque expérimentale.

MATERIELS ET METHODES

16 porcs ont été utilisés pour cette étude. Le réseau artériel a été étudié par dissections anatomiques (n=13) et angiographies (n=10). Le réseau veineux coronaire a été analysé par dissections anatomiques (n=13) et sa distribution de surface a été étudiée par injection rétrograde de bleu de méthylène via le sinus coronaire (n=8).

RESULTATS

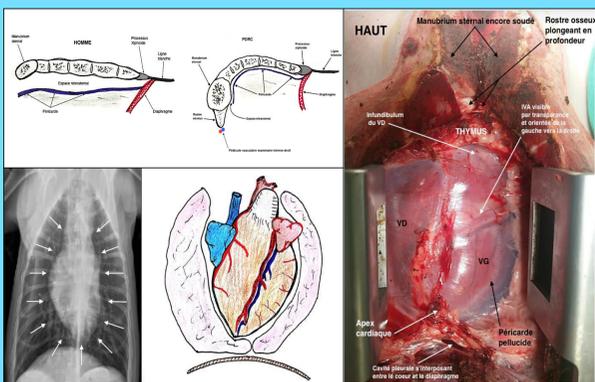
Le positionnement axial intrathoracique du cœur de porc, résultant d'une rotation antihoraire et d'une bascule antérieure prononcées, limite l'accès à l'aorte descendante et à l'oreillette droite et nécessite des précautions spécifiques pour la réalisation d'une sternotomie et d'une canulation directe de l'aorte ascendante avec cardioplégie antérograde par la racine de l'aorte. D'autres particularités anatomiques (SIA, oreillettes, VCI et veines pulmonaires) ont été mises en évidence. Le réseau coronaire artériel, de type terminal, est globalement comparable au réseau humain dans sa configuration anatomique, sa distribution topographique régionale, sa dominance (réseau droit dominant : 70%) et sa densité capillaire. Le sinus coronaire reçoit 4 afférences (veine IVP, petite veine coronaire, grande veine coronaire, veine azygos gauche) contre 3 chez l'homme (veine IVP, petite veine coronaire, grande veine coronaire). L'étude de la distribution ventriculaire de surface du bleu de méthylène nécessite la ligature préalable de la veine azygos gauche et confirme une asymétrie de perfusion au détriment du VD. La paroi antérieure du VD étant drainée par des petites veines cardiaques indépendantes du sinus coronaire.

CONCLUSION

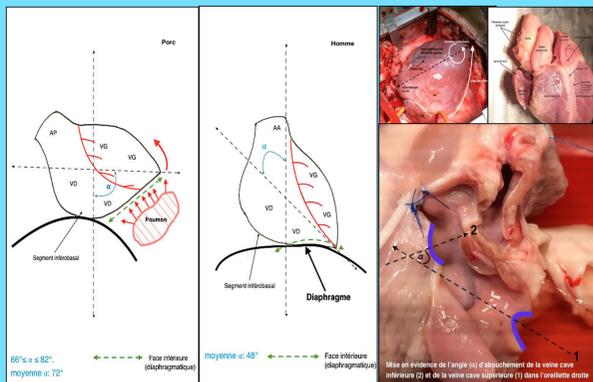
La connaissance des spécificités anatomiques cardiaques du porc a permis d'établir des recommandations pour la réalisation de procédures chirurgicales cardiaques expérimentales.



SPECIFICITES PARIETALES ET MEDIASTINALES



SPECIFICITES AXIALES PORCINES VS COEUR



RESEAU CORONAIRE ARTERIEL : CARACTERISTIQUES

Face antérieure VG	Face antérieure VD	Face latérale VG	SIV (partie supérieure)	SIV (partie inférieure)	Face inférieure	Noeud sinusal
IVA et artères diagonales	artères marginales du bord droit (réseau coronaire droit)	artère circonflexe (CX)	IVA et artères septales	Artères septales inférieures (branches de l'IVP ou du réseau CX)	Artère IVP + RVP chez l'homme	CD1 (100%)

Réseau terminal
 Réseau droit dominant: 70%
 Réseau gauche: 30%
 Contenance intracoronaire
 Différence importante de densité capillaire (Diap) avec l'homme: Scap Porc (moyenne: 65) vs Homme (moyenne: 2000)

RESEAU CORONAIRE VEINEUX : CARACTERISTIQUES

Grande veine coronaire
 Veine azygos gauche ou drainant directement dans le sinus coronaire
 Sinus coronaire
 Petite veine coronaire
 Grande veine coronaire postérieure (VVP)
 VCI
 VVP
 Sinus coronaire

LEGENDE: A. Le temps précoce de l'injection rétrograde de bleu de méthylène dans le sinus coronaire, met en évidence un remplissage sélectif des veines drainant presque exclusivement le ventricule gauche (grande veine coronaire, veine diagonale et veine marginale) alors que le réseau veineux drainant le ventricule droit n'est quasiment pas coloré. B. Le temps tardif confirme une asymétrie de coloration myocardique due à la bascule antérieure du ventricule gauche (VVG) et le ventricule droit (VVD).

RECOMMANDATIONS TECHNIQUES

Sternotomie et exposition du massif cardiaque

- Utilisation d'un **scie vibrante** (type scie à plâtre),
- Proscrire la scie oscillante,
- Eviter une pression trop appuyée sur la corticales postérieure du sternum,
- Pas de nécessité absolue de sectionner totalement le manubrium sternal,
- Terminer la section du rostre postérieure au ciseau (si nécessaire) : risque de plaie du pédicule mammaire interne droit,
- Péricarde pellucide,
- Espace entre face postérieure du sternum et péricarde particulièrement réduit (péricarde accolé au sternum),
- Risque de plaie du VD, VG et de l'artère IVA (orientation axiales spécifiques du cœur porcine),
- Ablation totale du thymus pour facilitation de l'exposition cardiaque,

Mise en place d'une circulation extracorporelle

- Accès limité à l'aorte ascendante (positionnement profond et postérieur)
- Nécessité de séparer l'aorte de l'artère pulmonaire pour optimiser l'accès à l'aorte
- Fragilité de l'aorte ascendante
- Canulation directe de l'aorte à sa partie supérieure au pied du TABC : intérêt des canules DLP 22 Fr (Medtronic*)
- Canulation veineuse par l'oreillette droite : canule courte
- Précaution vis-à-vis de l'angulation de l'insertion de la veine cave inférieure dans l'oreillette droite
- Décharge gauche par mise en place d'une canule dans auricule gauche (accès facile)
- Ne pas décharger par la veine pulmonaire droite d'accès difficile et particulièrement fragile.

Cardioplégie

- Cardioplégie par voie antérograde (racine de l'aorte) : utiliser un simple cathéter (14fr) fixé par un point en U appuyé sur du feutre (fragilité de l'aorte et risque d'hématome pariétal)
- Cardioplégie rétrograde par le sinus coronaire :
 - La cathétérisation du sinus coronaire par une canule de cardioplégie rétrograde classique est assez simple en raison du diamètre important du sinus coronaire. Cependant, l'utilisation de ce type de cardioplégie nécessite de ligaturer, au préalable, la veine azygos gauche sous peine d'induire un défaut majeur de protection myocardique.
 - La voie rétrograde pose le problème d'un défaut réel de protection myocardique avec une asymétrie de perfusion entre les deux ventricules au détriment du ventricule droit. Ce risque est fortement majoré par un réseau coronaire artériel de type terminal et par un drainage exclusif du ventricule droit par les petites veines cardiaques, indépendantes du sinus coronaire.

Mise en place d'une circulation extracorporelle périphérique

- Il est possible de canuler les **vaisseaux fémoraux** au niveau du Scarpa. Néanmoins, ces vaisseaux sont **très profonds** chez le porc et leur canulation directe est difficile et expose à une **angulation majeure** qui complique la réalisation du geste chirurgical.
- L'artère fémorale est fragile et présente un segment d'exposition assez court.
- Intérêt des **canules ECMO** (17Fr en artériel).

VOLUME 56

NUMBER 6

DECEMBER 2015

THE JOURNAL OF
CARDIOVASCULAR
SURGERY



PUBLISHED BY
MINERVA MEDICA

Effects of the self-myocardial retroperfusion with aortic-coronary sinus shunt on cardiac output and ischemic events in high-risk patients undergoing OPCAB surgery

D. GRANDMOUGIN¹, F. VANHUYSE¹, A. FIORE¹, M. C. DELOLME²
Y. LIU¹, N. LAURENT¹, M. BERTRAM¹, T. FOLLIGUET¹, N. TRAN³, J. P. MAUREIRA¹

Aim. Despite controversies, off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery has become a routine procedure. Obvious advantages have been demonstrated in high-risk patients. However, OPCAB surgery has limitations in specific high-risk situations with hazards of operative deleterious events. We describe an innovative procedure of self-myocardial retroperfusion (SMR) with an aortic-coronary sinus shunt (ACSS). We prospectively evaluated the protective effects and benefits of SMR in high-risk coronary patients with impaired LVEF.

Methods. Eighteen consecutive high-risk (ES>10) coronary patients (mean age: 65.94 years; range: 34-85; mean ES: 26.97%) with LVEF≤35% who were not eligible for IABP were assigned for OPCAB surgery. Following sternotomy, the cardiac indexes (CI) were measured before, during SMR and after completion of coronary artery bypasses. Operative events with and without SMR were accurately collected, and postoperative cardiac Troponin T release was measured.

Results. OPCAB procedures were performed in all patients. Intraoperative use of SMR significantly increased CI ($P=3.1041810.10^{-8}$) and reversed deleterious operative events (ECG changes/low cardiac output). Hospital mortality was 0%. Incidence of transient atrial fibrillation was 33.33%. Neither stroke nor renal insufficiency was observed. The mean graft number/patient was 2.05. Mean postoperative cardiac Troponin T value was 0.79 µg/L. Beating heart preservation optimized by SMR contributed to reduce ischemia-reperfusion injury, as validated by an immediate increase of CI after completion of coronary bypasses ($P=3.35009.10^{-9}$).

Conclusion. The concept of SMR with an ACSS during OPCAB procedures definitely improved CI and reversed ischemic features in high-risk patients and

¹Department of Cardiovascular Surgery and Transplantations, ILCV Louis Mathieu, CHU- Nancy Vandoeuvre-lès-Nancy, France

²Department of Anesthesiology, ILCV Louis Mathieu CHU- Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

³Faculty of Medicine, School of Surgery, University Henri Poincaré, Nancy, France

should be considered as an operative temporary myocardial assistance.

KEY WORDS: Coronary artery bypass, off-pump - Coronary sinus - Myocardial reperfusion injury - Coronary circulation.

Coronary artery surgery under cardiopulmonary bypass (CPB) with cardioplegic arrest demonstrated benefits improving long-term survival and quality of life. However, these benefits remain tempered by CPB-induced complications. Additionally, the cardioplegic arrest required in conventional procedures may not completely protect from myocardial injury, especially in patients with low LVEF, unstable angina or recent myocardial infarction.¹⁻⁴

Therefore, the superiority of on-pump beating heart revascularization has been validated in these latter patients, with the risk of myocardial reperfusion injury owing to cardioplegic arrest being suppressed.^{1, 2, 5-7} However, necessity to keep using CPB does not eliminate CPB-related deleterious consequences.

Despite bias in numerous studies, in high-risk patients, OPCAB surgery clearly demonstrated to have obvious advantages in reducing morbidity and mortality^{3, 4, 8} and, therefore, beating heart surgery with-

Corresponding author: D. Grandmougin, Department of Cardiovascular Surgery and Heart Transplantations, ILCV Louis Mathieu, CHU Nancy-Brabois, Rue du Morvan, 54 211 Vandoeuvre-lès-Nancy, France. E-mail: d.grandmougin@chu-nancy.fr

out CPB should be considered as the best theoretical approach in high-risk patients.

However, specific situations remain hazardous for OPCAB surgery since they may produce severe ischemia, hemodynamic deterioration and finally require either intraaortic balloon pump (IABP) or CPB. Nevertheless, due to severe peripheral vascular disease (PVD) or pejorative comorbidity factors, some patients are not eligible for IABP or CPB and, therefore, OPCAB procedures remain particularly demanding and may show limitations.

In order to optimize the surgical strategy, these high-risk situations⁹ have to be preoperatively identified.

In order to reduce the limitations of OPCAB surgery in high-risk coronary patients, we designed the concept of self-myocardial retroperfusion (SMR) as an original technique to increase myocardial perfusion, relieve myocardial ischemia and optimize hemodynamic performance during cardiac manipulations.

This concept resulted from a large experience with retrograde cardioplegia that was subsequently extended to beating heart valve surgery (BHVS)¹⁰ using a continuous retrograde perfusion with normothermic oxygenated blood.

It was demonstrated that continuous retrograde perfusion with normothermic oxygenated blood on a beating heart under CPB was able to supply an

adequate myocardial perfusion and minimize detrimental myocardial consequences resulting from a long cardioplegic arrest.^{10, 11.}

In our practice, BHVS with continuous retrograde perfusion of normothermic oxygenated blood is considered for redo patients undergoing aortic valve surgery with patent coronary artery bypasses. These patients are exposed to an important risk of inadvertent injury to the patent graft with the issue of an inadequate myocardial protection. BHVS avoids dissection of patent grafts, optimizes the myocardial perfusion which is both supplied by patent grafts and retrograde perfusion.

The technique herein reported uses a temporary myocardial retroperfusion with an aortic-coronary sinus shunt (ACSS). We report a successful preliminary experience with eighteen consecutive high-risk patients, not eligible for IABP, and operated on without CPB using the SMR procedure. Technical considerations, advantages, results, and indications are evaluated and discussed.

Materials and methods

From April 2012 to December 2012, a subset of 18 consecutive high-risk coronary patients (mean

TABLE I.—Preoperative baseline characteristics of patients.

N.	Gender	Age	LVEF (%)	ES (%)	PVD	CHF < 1 Month	BNP (pg/mL)	NYHA	CCS Angina Class	Diabetes	Cardiac Profile	Recent MI <30 days
1*	M	68	20	26.52	yes	yes	3800	IV	III	insulin	elective	no
2*	M	56	30	13.80	yes	no	1700	II	IV	insulin	elective	no
3*	F	64	35	28.84	yes	no	360	III	IV	insulin	urgent	yes
4*	F	72	30	28.18	yes	no	895	III	IV	insulin	elective	no
5	M	85	35	48.14	yes	yes	1985	IV	IV	oral agents	urgent	yes
6	M	63	25	13.98	yes	yes	2300	III	III	no	urgent	yes
7	M	68	30	19.75	yes	no	297	II	IV	insulin	elective	no
8	M	74	30	22.38	yes	yes	865	III	III	insulin	elective	no
9	F	57	35	19.05	yes	yes	1200	III	III	insulin	urgent	yes
10	M	56	35	11.71	yes	no	985	II	IV	no	urgent	yes
11	F	34	15	34.56	yes	yes	4600	III	IV	yes	urgent	yes
12	F	65	35	20.71	yes	no	89	III	IV	oral agents	urgent	no
13	F	61	30	21.77	yes	yes	4300	III	IV	oral agents	urgent	yes
14	M	70	30	42.25	yes	yes	5698	IV	IV	oral agents	emergency	yes
15	F	84	35	19.25	yes	no	345	III	IV	no	elective	yes
16	F	83	20	43.32	yes	yes	1286	IV	IV	no	urgent	yes
17	F	72	25	36.15	yes	yes	2654	III	IV	no	urgent	yes
18	M	55	15	35.04	yes	yes	5680	III	IV	insulin	urgent	yes

*Patients with diffusely diseased LAD assigned for a reconstruction of LAD with LIMA.

LVEF: left ventricular ejection fraction; ES: Euroscore; BNP: binding natriuretic protein; CCS: Canadian Cardiovascular Society (CSS functional classification of angina); IABP: intra-aortic balloon Pump; CHF: congestive heart failure; MI: myocardial infarction; PVD: peripheral vascular disease.

age: 65.94 years; range: 34-85) underwent OPCAB procedures with SMR. The study was approved by the committee on research ethics at the institution in which the research was conducted and informed consents was obtained from all patients. Twelve patients had critical angina symptoms. All patients were preoperatively identified and scored (EuroSCORE II) as high-risk patients (mean ES:26.97%). Their preoperative characteristics were strong predictors for risk of low cardiac output, majoration of myocardial ischemia, ventricular arrhythmia, stroke, or embolic events (Table I).

Additionally, four patients with diffusely diseased left anterior descending coronary artery (LAD) were assigned for a reconstruction with LIMA (left internal mammary artery) according to the technique reported by Barra.¹²

None of the 18 patients were eligible for IABP because of severe peripheral vascular disease, and 6 of the patients had severe calcifications on the ascending aorta. All patients were monitored with a catheter of Swan-Ganz. Operations were performed through a median sternotomy.

After heparinization (3 mg/kg), Y-graft constructions were performed with either free right internal mammary artery (RIMA) or saphenous vein (SV), both grafted to LIMA. Use of Y-graft composite arrangements was necessary when patients had cardiomegaly or severely calcified ascending aorta.

A retrograde cardioplegia catheter with a self-inflatable balloon (DLP 15 Fr) was first positioned in the coronary sinus and secured on the right atrium with a 5-0 polypropylene "U" stitch.

Next, an antegrade cardioplegia catheter (DLP 12 Ga) was fixed to the ascending aorta with a 4-0 polypropylene "U"stitch. Both catheters were connected with a Y-shaped line (Figure 1 A, B).

Pressure of retrograde perfusion in the coronary sinus was systematically monitored. Cardiac index (CI) was measured before starting SMR, 5 minutes after starting SMR and after completion of coronary artery bypasses. Ten patients required, before coronary bypasses, a low dose of dobutamin. In order to assess the real contribution of SMR, measurements were made with no modification of the inotropic support. Cardiac exposure was achieved with three posterior pericardial stitches. Immobilization of coronary vessels was optimized using vacuum stabilizer devices (Octopus^R-Medtronic,Inc; Acrobat^R-Maquet,Inc).

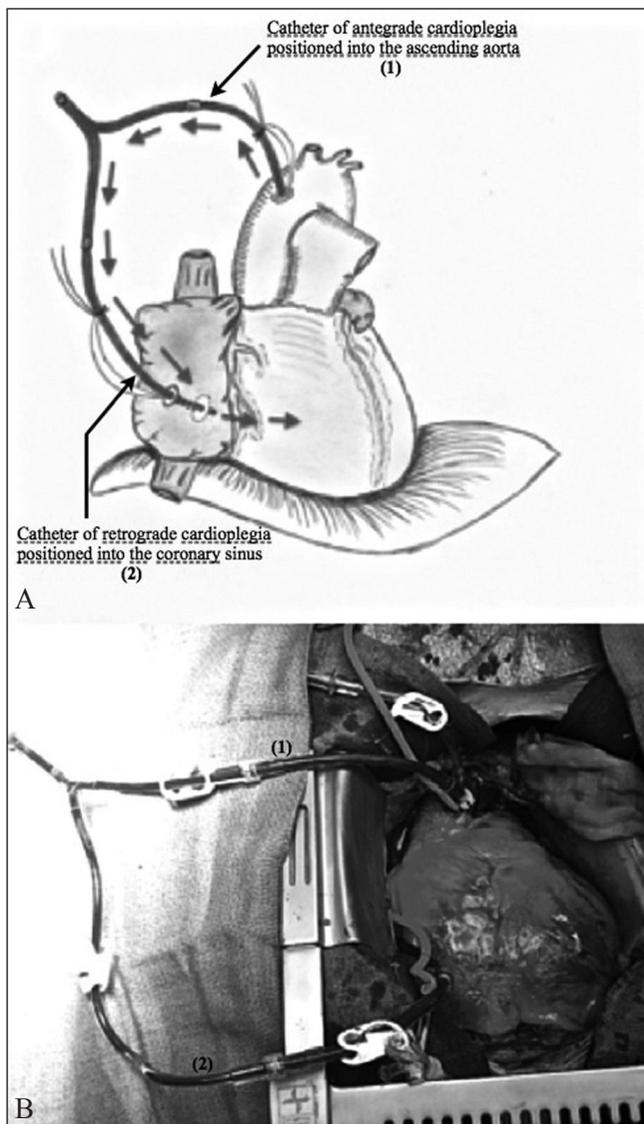


Figure 1.—A) Schematic view of the aortic-coronary sinus shunt (ACSS); B) operative view of the ACSS supplying myocardial retroperfusion.

When necessary, temporary proximal occlusion of coronary vessel was completed with a loop of 4-0 Gore-tex stitch (W.L. Gore, Inc, Newark, Delaware, USA) surrounding the vessel.

All coronary anastomoses were performed with myocardial retroperfusion supplied by ACSS. The use of an intracoronary shunt was not systematic. Visualization was optimized by intermittent use of blower to flush blood that was arising from the coronary vessel.

After completion of coronary artery bypasses, the ACSS was interrupted and removed.

Statistical analysis

Continuous baseline variables were compared by use of the paired t test. A P-value < 0.05 was considered for statistical significance.

Results

An average of 2.05 bypasses/patient were performed. Hospital mortality, incidence of stroke, and incidence of acute postoperative renal insufficiency were all 0%. 6 patients (33.33%) exhibited transient atrial fibrillation. The mean postoperative cardiac Troponin T (cTNT) value was 0.79 $\mu\text{g/L}$ for 17 of the patients. One patient (N°14) was not considered since preoperative and postoperative cTNT values were respectively 15.89 and 12.46 $\mu\text{g/L}$, respectively. No conversion to CPB was necessary. The pressure of retrograde perfusion with the ACSS spontaneously stabilized between 25 mm and 58 mm Hg (mean pressure: 42.5 mm Hg). Four patients with diffuse and extensive lesions of the LAD, underwent a reconstruction of LAD with LIMA (Figure 2 A, B).

Table II summarizes the preoperative angiographic results and the coronary artery bypasses performed.

The mean increase of the CI with SMR was 47.87% (range: 11.11-100%; $P=3.104 \cdot 10^{-8}$). The overall variations are summarized in Figure 3.

Operative events

Six patients exhibited severe ischemic ECG changes correlated with temporary proximal occlusion of the LAD as the ACSS was not in charge. After starting retroperfusion with the ACSS, ECG S-T modifications rapidly disappeared and ECG features completely normalized while the LAD still remained occluded with the Gore-tex stitch. Four of these patients were preoperatively identified with unstable angina.

Two patients (Patient N°12 and N°16) showed impaired contractility and hemodynamic when blood pressure decreased to 80 mm Hg, resulting from insufficient fluid preloading. After promptly starting SMR, both contractility and hemodynamic rapidly improved. In addition, both patients had extensive calcifications of the ascending aorta.

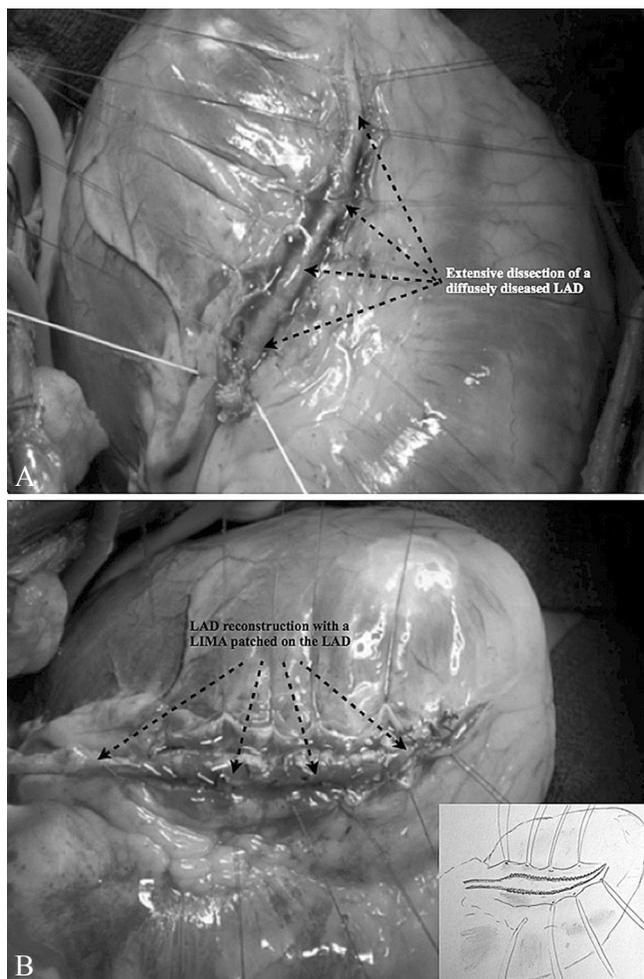


Figure 2.—LAD reconstruction with LIMA (Pt 4) on a beating heart with SMR. A) Dissection of a severely diseased LAD ; B): final view after reconstruction of LAD with LIMA.

Discussion

In the last four decades, coronary surgery developed reproducible approaches with validated results.¹³ In order to provide appropriate hemodynamic conditions and proper access to coronary vessels, cardiac surgeons used CPB and cardioplegic arrest to perform safe and reproducible procedures. However, despite regular refinements in CPB, this academic approach has limitations with CPB-induced detrimental effects identified as the major cause of the systemic inflammatory response and organ dysfunction, as well as deleterious consequences such as neurologic impairment, pulmonary complications,

TABLE II.—Coronary artery bypasses performed according to preoperative angiographic data.

N.	Coronary angiography	Conduits harvested	Bypasses performed	Postoperative cTNT (µg/L)
1	Diffuse LAD disease	LIMA (in situ)	LAD reconstruction	0.98
2	Diffuse LAD disease 1st OM: 90%	LIMA (in situ) RIMA (in situ)	LAD reconstruction	1.13
3	Diffuse LAD disease Cx: 80% stenotic	LIMA (in situ) RIMA (in situ)	LAD reconstruction RIMA-OM	0.87
4	Diffuse LAD disease RCA-PTCA	LIMA (in situ) RIMA	LAD reconstruction	1.43
5	Stenotic LAD>95% PDA: 80%	LIMA (in situ) SV	LIMA-LAD SV-PDA	1.17
6	Proximal stenotic left main trunk * + ORCA	LIMA (in situ) SV (YG)	LIMA-LAD SV-OM2	0.20
7	Proximal stenotic left main trunk * (preocclusive)	LIMA (in situ) RIMA (YG)	LIMA-LAD RIMA-OM1	1.07
8	Stenotic LAD>95%	LIMA (in situ)	LIMA-LAD	0.76
9	Proximal stenotic left main trunk *	LIMA (in situ) SV	LIMA-LAD/Diagonal (sequential bypass)	1.18
10	Stenotic diagonal artery Proximal stenotic LAD Stenotic diagonal artery Stenotic Cx	LIMA (in situ) RIMA (in situ) SV (YG)	LIMA-LAD RIMA-OM1 SV-Diagonal	1.13
11	Proximal stenotic left main trunk * + ORCA	LIMA (in situ) RIMA (YG)	LIMA-LAD RIMA-OM	1.71
12	Proximal stenotic left main trunk* + ORCA	LIMA SV (YG)	LIMA-LAD SV-OM1	0.35
13	Proximal stenotic left main trunk *	LIMA (in situ) RIMA (in situ)	LIMA-LAD RIMA-Diagonal	0.20
14	Proximal stenotic left main trunk * + ORCA	LIMA (in situ) Saphenous vein (YG)	LIMA-LAD/Diagonal Saphenous vein-OM	12.46* (*preoperative:15.89)
15	Proximal stenotic left main trunk * + ORCA	LIMA (in situ) RIMA (YG)	LIMA-LAD RIMA-OM1	0.33
16	Proximal stenotic left main trunk *	LIMA (in situ) RIMA (YG)	LIMA-LAD RIMA-OM1	0.23
17	RCA-moderate stenosis Proximal dissected left main trunk + preocclusive LAD stenosis	LIMA (in situ) RIMA (YG)	LIMA-LAD	0.26
18	Stenotic LAD Stenotic 1st Diagonal Stenotic 2nd Diagonal	LIMA (in situ) RIMA (YG)	LIMA-LAD RIMA-1st Diagonal RIMA-2nd Diagonal	0.47

LAD: left anterior descending artery; RCA: right coronary artery; Cx: circumflex artery; OM: obtuse marginal artery; SV: saphenous vein; YG: Y grafted to LIMA; ORCA: occluded RCA; *: stenosis >90%.

coagulation disorders and multi-visceral failure.^{5, 6, 14}

Furthermore, aortic cross clamping is known to increase hazards of strokes and embolic events, particularly in patients with atherosclerotic plaques of the ascending aorta.¹⁵

In addition, cardioplegic arrest is known to produce ischemia-reperfusion injury with myocardial damages, primarily in patients with low LVEF, unstable angina or recent myocardial infarction.^{1, 2, 5, 6} Our beating-heart experience validated these previous latter reports.⁷

Therefore, OPCAB advocates postulated that avoiding CPB and cardioplegic arrest might be theoretically associated with a reduction in morbidity and mortality. This postulate experienced a revival in the 1990s, after major reports of Benetti¹⁶ and Buffolo¹⁷.

Surgical principles for a beating heart approach without CPB were established in animal models in the early 1960's and the first LIMA used for myocardial revascularization on a beating heart was successfully performed by Kolessov.¹⁸ However,

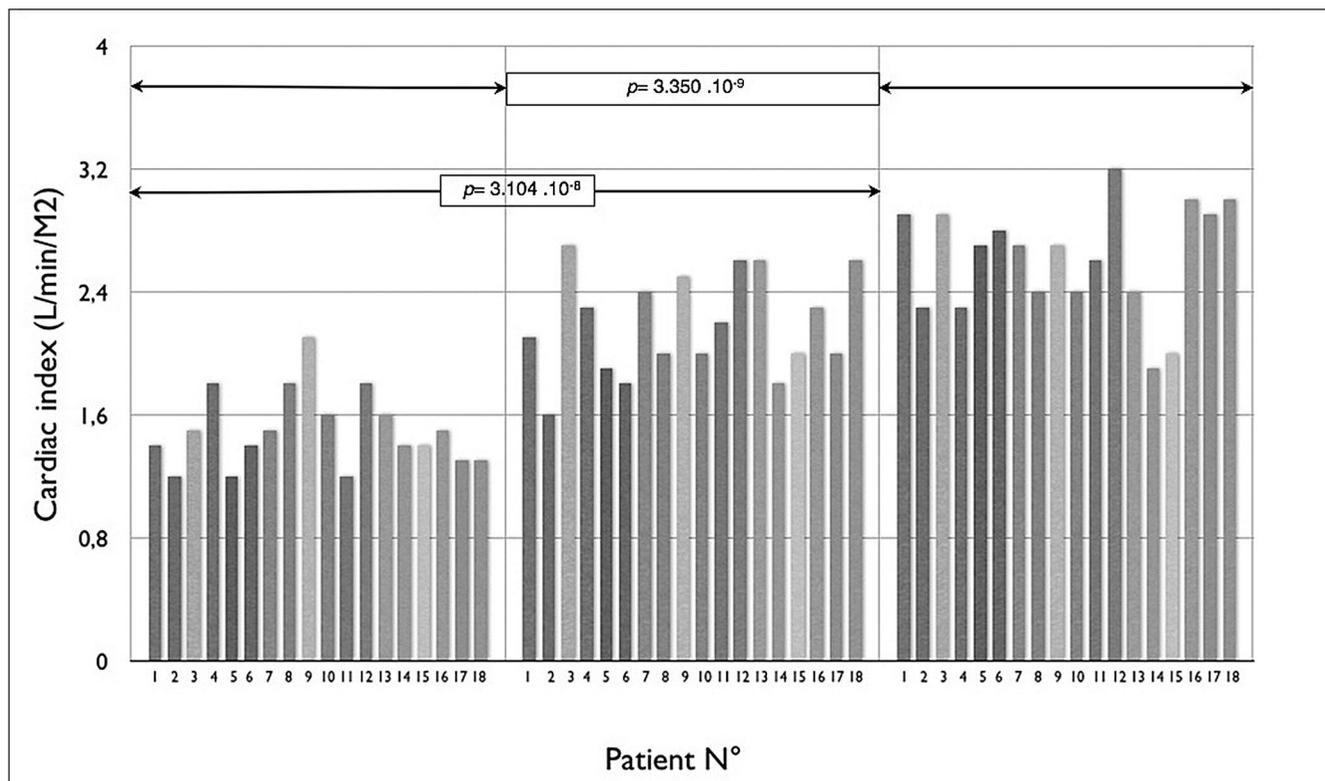


Figure 3.—Variations of cardiac index (CI) without aortic-coronary sinus shunt (ACSS -), 5 minutes after starting retroperfusion with aortic-coronary sinus shunt (ACSS+) and after completion of coronary artery bypasses.

CI (ACSS -) / CI (ACSS+): hazard ratio, 0.6889; 95% confidence interval, 0.5364 to 0.8413;

$P=3.1041810.10^{-8}$.

CI (ACSS+) / CI (after coronary bypasses): hazard ratio, 0.4278; 95% confidence interval, 0.2574 to 0.5982; $P=5.9213742.10^{-5}$.

CI (ACSS-) / CI (after coronary bypasses): hazard ratio, 1.1167; 95% confidence interval, 0.9041 to 0.1.3292; $P=3.35009.10^{-9}$.

continuous improvements to heart-lung support, cardioplegia and surgical techniques contributed to a virtual abandonment of beating heart approaches. Nevertheless, owing to regular reports about the deleterious consequences of CPB and cardioplegic arrest, interest in maintaining a beating-heart and avoid CPB persisted,¹⁹ and was supported by the development of new stabilizer devices and improvements in operative management.

OPCAB surgery refers to two main topics: the suppression of CPB and the beating-heart preservation.

The suppression of CPB

A significant portion of perioperative complications are CPB-induced detrimental effects. They are identified as the major cause of activation of the systemic inflammatory response and organ dysfunction,^{5, 6, 14, 15, 19} such as neurologic impairment, pulmonary complications, coagulation disorders and multi-visceral failure.^{1, 4, 20, 21} Furthermore, aortic cross clamping is known to cause strokes by increasing the proportion of solid microemboli, particularly in patients with atheromatous and calcified ascending aorta.^{4, 15, 21} However, avoiding CPB may find limitations during the cardiac manipulations required to access coronary vessels. Therefore, the use of either CPB or IABP on a beating heart may be necessary to avoid high-risk situations^{2, 7, 8, 22, 23} and achieve a complete and safe myocardial revascularization.

The beating-heart preservation

This latter point is essential in patients with a critical myocardial status. In subgroups of patients with

low LVEF, recent myocardial infarction, critical coronary stenosis, and unstable angina, the cardioplegic arrest, regardless of its intrinsic qualities, produces ischemia-reperfusion injuries that may necessitate inotropic support, IABP, or temporary circulatory assistance. It has been clearly demonstrated that tissue injury, related to cardioplegic arrest, results from the degree of oxidative stress and the level of oxygen-derived free radicals produced, which is dramatically increased in cases of preoperative myocardial ischemia and whose pejorative consequences are more important in patients with severely impaired LVEF.^{5,6}

Finally, if the ideal option for coronary surgery might tend to avoid CPB and keep the heart beating, then moving towards 100% off-pump coronary surgery depends, not only on the will of the surgeon, but also on considerations about characteristics of the patients. These considerations represent a guarantee to perform a safe OPCAB procedure without jeopardizing hemodynamic performance and the myocardial status of the patient.

Among these considerations, the necessity to consider the quality of the coronary vessels is essential.

The patients included in this study had severely diseased coronary vessels often characterized by occluded vessels with poor collateral supply and small angiographic diameters. In our general practice, each patient scheduled for OPCAB surgery is preoperatively assigned a predicted number of bypasses and postoperatively a number of performed bypasses. The mean predicted number of bypasses was 1.6 bypasses/patient while the mean number of performed bypasses was 2.05 bypasses/patient. The low number of both predicted and performed bypasses, reflects the severity of coronary artery disease in these high-risk patients. Additionally, the availability of hybrid procedures influenced the number of performed bypasses. Among our patients, ten had postoperative coronary stenting procedures that had been preoperatively discussed. Nevertheless, the number of performed bypasses is superior to the predicted number of bypasses. This difference reflects a facilitated assessment of bypass feasibility of perfused coronary vessels that were not initially considered for bypass due to preoperative small angiographic diameters.

Controversies still exist about the theoretical limitations of OPCAB surgery. It is generally accepted that severe left main stenosis, low LVEF, unstable

angina, and recent myocardial infarction may preclude OPCAB surgery, and therefore, beating heart surgery require specific adaptations, such as a procedure with either CPB or IABP.

However, specific subgroups of high risk patients presenting with severe PVD and/or extensive calcifications on the ascending aorta and identified with a low LVEF, severe myocardial ischemia, a recent myocardial infarction, or critical coronary stenosis, are not safely eligible for temporary support with CPB or IABP.

In addition, OPCAB surgery may specifically produce myocardial ischemia and deterioration of cardiac output. These deleterious consequences are rare, usually predictable with multiple solutions to face them such as intra-coronary shunts, preconditioning or IABP. However, use of intracoronary shunts finds anatomic and physiologic limitations since it supplies a limited coronary flow that depends on the severity of the overlying coronary stenosis and therefore does not completely protect from hazards of operative ischemia. Additionally, use of intracoronary shunt or preconditioning does not improve the overall myocardial perfusion and effects on cardiac output are limited. This limitation may represent a major problem in patients with low LVEF.

In patients with severe peripheral vascular disease, IABP is not safely available. None of our patients were eligible for IABP. SMR with ACSS increases the overall myocardial perfusion, the contractility and therefore cardiac output as observed in our experience. This inotropic effect is particularly valuable in patients with severely impaired ventricular function. In addition, it represents a reliable protection against myocardial ischemia during the step of coronary bypasses. It also facilitates tolerance to cardiac manipulations for gaining exposure. In patients with severe stenosis of the left main trunk, who experience unstable angina, use of SMR allows surgeons to perform safely coronary bypasses without necessity to use an IABP.

In order to assess the use of SMR, we included patients with severe peripheral vascular disease precluding the use of IABP, with low LVEF and with a significant probability of operative myocardial ischemia considering data of preoperative angiography or scintigraphy.

Our policy was to design SMR with ACSS mainly for high-risk patients in whom operative solutions to reduce the risk of myocardial ischemia or deterioration of cardiac output were limited.

The technical solution had to be simple and rapidly available without CPB.

In our experience, SMR with ACSS significantly improved cardiac index ($P=3.104.10^{-8}$) with an overall CI increment of 47.87% and therefore showed a real capacity to increase myocardial perfusion.

The analysis of operative events and results, provided strong proof that myocardial ischemia is relieved as evidenced by the following facts: A) reversion of operative ECG changes and deleterious events in 8 patients; B) no ventricular arrhythmia; C) frequent ascertainment of a vigorous backbleeding of black blood arising from distality of coronary vessel after arteriotomy; D) increment of CI; E) low postoperative cTNT values.

Following this initial experience, we extended the technique to patients with specific anatomic configuration such as critical left main trunk stenosis with a right occluded coronary artery. These patients are likely to experience myocardial ischemia and hemodynamic instability during cardiac manipulations. IABP may represent an alternative solution but may also create vascular complications mainly in female diabetic patients. Furthermore, installing the SMR is easier than IABP.

Therefore, in our daily experience, patients with an obvious probability of myocardial ischemia resulting from angiographic data or who may experience unstable hemodynamics are systematically considered for SMR with ACSS. However, we do not foresee the use of SMR more generally for all OPCAB procedures since the majority of patients do not present with a significant risk of myocardial ischemia and the use of intra-coronary shunts remains a reliable option.

Beating heart preservation, optimized by SMR, contributed to reduce ischemia-reperfusion injury. In our experience, this benefit was confirmed by a significant and immediate improvement in CI after completion of coronary bypasses ($P=3.35009.10^{-9}$) as previously reported^{2, 5, 7} and a low level of release of cTNT.

Controversies exist about competitive flows between retrograde and antegrade perfusion. These controversies are of minor importance since clinical and experimental data, based upon predominant retrograde drainage via Thebesian veins and evidence that pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion during antegrade cardioplegic delivery enhances its distribution and protective proper-

ties, definitely demonstrated an obvious beneficial synergy of simultaneous antegrade and retrograde myocardial perfusion with normothermic oxygenated blood.^{10, 11, 24, 25}

Our experience showed that these concerns remain theoretical since, improvement of cardiac output with ACSS, reversion of deleterious operative events and postoperative release of cTNT are obvious criteria that clearly demonstrated the ability of SMR to improve myocardial perfusion and decrease myocardial ischemia.

At last, the concept of SMR extends the possibility to perform, safely on a beating heart, a reconstruction of the LAD whereas the technique was initially reported to be performed solely under CPB with cardioplegic arrest.¹²

Conclusions

SMR with ACSS is an original approach that definitely contributed to reduce the risks of myocardial ischemia and alteration of hemodynamic performances in high-risk patients undergoing OPCAB procedures. This concept clearly validated a real capacity to improve cardiac index and reverse ischemic features. It may represent an alternative to IABP and can be considered either at the beginning of the procedure or added in case of operative obvious signs of myocardial ischemia. Additionally, SMR remains a relevant surgical tool to familiarize surgeons with OPCAB surgery and achieve a safe learning curve without stress.

References

1. Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan I YP, Tang N LS, Yim A PC. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:52-7.
2. Gulcan O, Turkoz R, Turkoz A, Caliskan E, Sezgin AT. On-pump/beating-heart myocardial protection for isolated or combined coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricle dysfunction: assessment of myocardial function and clinical outcome. *Heart Surg Forum* 2005;3:178-82.
3. Polomsky M, Puskas JD. Off-pump coronary artery bypass grafting. The current state. *Circ J* 2012;4:784-90.
4. El Zayat H, Puskas JD, Hwang S, Thourani VH, Lattouf OM, Kilgo P, *et al*. Avoiding the clamp during off-pump coronary artery bypass reduces cerebral embolic events: result of a prospective randomized trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;1:12-6.
5. Rastan AJ, Bittner HB, Gummert JF, Walther T, Schewick CV,

- Girdauskas E, *et al.* On-pump beating heart versus off-pump coronary artery bypass surgery-evidence of pump-induced myocardial injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;6:1057-64.
6. Gonenç A, Hacisevski A, Griffiths HR, Torun M, Bakkaloglu B, Simsek B, *et al.* Free radical reaction products and antioxidant capacity in beating heart coronary artery surgery compared to conventional bypass. *Biochemistry* 2011;6:677-85.
 7. Grandmougin D, Fayad G, Crépin F, Pol A, Warembourg H. Beating heart revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction. Influence on release of Troponin I, early variation of LVEF and immediate postoperative course: Comparative study with antegrade cardioplegic arrest. In : Schoevaerdts JC, Biglioli P, Schüler S, editors. 49th International Congress of the European Society for Cardiovascular Surgery 2000. International Proceedings Division. p.109-13.
 8. Rastan AJ, Walther T, Falk V, Lehmann S, Kempfert J, Mohr FW. Coronary artery bypass grafting on the beating heart in high-risk patients. *Herz* 2007;6:483-90.
 9. Chowdury R, White D, Kilgo P, Puskas JD, Thourani VH, Chen EP, *et al.* Risk factors for conversion to cardiopulmonary bypass during off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2012;6:1936-41.
 10. Grandmougin D, Delolme MC, Derouck D, Yammine N, Minetti C, Rahmati M. Surgical options for beating-heart valve replacement in patients with patent coronary artery bypass. *The Journal of Heart Valve Disease* 2007;16:235-9.
 11. Ricci M, Macedo FI, Suarez MR, Rown M, Alba J, Salerno T. Multiple valve surgery with beating heart technique. *Ann Thorac Surg*. 2009;2:527-31.
 12. Barra JA, Bezon E, Mondine P, Resk A, Gilard M, Boshart J. Coronary artery reconstruction for extensive coronary disease: 108 patients and two year follow-up. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1541-5.
 13. Rankin JS, Harrell FE, Jr. Measuring the therapeutic efficacy of coronary revascularization: Implications for future management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:944-8.
 14. Edmunds LH, Jr. Why Cardiopulmonary bypass makes patient sick: strategies to control the blood-synthetic surface interface. In: Karp RB, Laks H, Wechsler AS, editors. *Advances in cardiac surgery*. St. Louis: Mosby ; 1995; p.131-67.
 15. Boivie P, Hansson M, Engstrom KG. Embolic material generated by multiple aortic crossclamping: A perfusion model with human cadaveric aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1451-60.
 16. Benetti FJ, Naselli C, Wood M, M Geffner L. Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation. Experience in 700 patients. *Chest* 1991;100:312-6.
 17. Buffolo E, Silva de Andrade JC, Rodrigues Branco JN, Teles CA, Aguiar LF, Gomes WJ. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996;61:63-6.
 18. Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;4:535-44.
 19. Ankeney JL. To use or not to use the pump oxygenator in coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1975;19:108-9.
 20. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:845-57.
 21. Wolf LG, Abu-Omar Y, Choudhary BP, Pigott D, Taggart DP. Gaseous and solid cerebral microembolization during proximal aortic anastomoses in off-pump coronary surgery: the effect of an aortic side-biting clamp and two clampless devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:485-93.
 22. Miyahara K, Matsuura A, Takemura H, Saito S, Sawaki S, Yoshioka T. On-pump beating-heart coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction has lower mortality and morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;3:521-6.
 23. Darwazah AK, Bader V, Isleem I, Helwa K. Myocardial revascularization using on-pump beating heart among patients with left ventricular dysfunction. *J Cardiothorac Surg* 2010;5:109.
 24. Chowdhury UK, Malik V, Yadav R, Seth S, Ramakrishnan L, Kalaivani M. Myocardial injury in coronary artery bypass grafting: on-pump versus off-pump comparison by measuring high-sensitivity C-reactive protein, cardiac troponin I, heart-type fatty acid-binding protein, creatine kinase-MB, and myoglobin release. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;5:1110-9, 1119.e1-10.
 25. Ihnken K, Morita K, Buckberg GD, Aharon A, Laks H, Panos AL. The safety of simultaneous arterial and coronary sinus perfusion: experimental background and initial clinical results. *J Cardiac Surg* 1994;9:15-25.

Conflicts of interest.—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Received on October 3, 2013.

Accepted for publication on March 18, 2014.

Epub ahead of print on March 19, 2014.

THE JOURNAL OF

CARDIOVASCULAR SURGERY

VOLUME 59 - 2018

**DEVELOPMENT OF A PORCINE BEATING-HEART MODEL
OF SELF-MYOCARDIAL RETROPERFUSION:
EVALUATION OF HEMODYNAMIC AND CARDIAC RESPONSES
TO ISCHEMIA AND CLINICAL APPLICATIONS**

Daniel GRANDMOUGIN, Jean-Mathieu CASSE, Antoine CHALON, Yun LUO,
Aude FALANGA, Vanessa MARIE, Frédérique GROUBATCH-JOINEAU,
Brice MOURER, Marie GRANDMOUGIN, David GRANDMOUGIN,
Guillaume GAUCHOTTE, Juan-Pablo MAUREIRA, Nguyen TRAN

PUBLISHED BY
MINERVA MEDICA

ORIGINAL ARTICLE
CARDIAC SECTION

Development of a porcine beating-heart model of self-myocardial retroperfusion: evaluation of hemodynamic and cardiac responses to ischemia and clinical applications

Daniel GRANDMOUGIN^{1,2,*}, Jean-Mathieu CASSE³, Antoine CHALON¹, Yun LUO^{1,4}, Aude FALANGA¹, Vanessa MARIE¹, Frédérique GROUBATCH-JOINEAU¹, Brice MOURER¹, Marie GRANDMOUGIN⁵, David GRANDMOUGIN⁶, Guillaume GAUCHOTTE³, Juan-Pablo MAUREIRA^{1,2}, Nguyen TRAN¹

¹School of Surgery, University of Lorraine, Nancy, France; ²Department of Cardiovascular Surgery, CHRU Nancy, Nancy, France; ³Department of Cytology and Pathology, CHRU Nancy, Nancy, France; ⁴INSERM Unit, Nancy, France; ⁵Faculty of Pharmacy, University of Lorraine, Nancy, France; ⁶Faculty of Letters and Human Sciences, University of Lorraine, Nancy, France

*Corresponding author: Daniel Grandmougin, Department of Cardiovascular Surgery, ILCV Louis Mathieu, CHRU Nancy, Rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France. E-mail: d.grandmougin@chu-nancy.fr

ABSTRACT

BACKGROUND: Retrograde perfusion into the coronary sinus is used to deliver cardioplegia. We developed an *in-vivo* porcine beating-heart model of self-myocardial retroperfusion (SMR) using the venous route to supply myocardial oxygenation and sought to assess hemodynamic and cardiac responses triggered by SMR before and after a prolonged occlusion of the LAD.

METHODS: A bypass-line between the ascending aorta and the coronary sinus was made to perform a selective retrograde perfusion of the great cardiac vein with oxygenated blood (SMR). A Control group (N.=6) was assigned to collect baseline data, and an SMR group (N.=6) was dedicated to undergo SMR with occlusion of LAD for 240 minutes. Cardiac output (CO), maximal pressure in the LV (Pmax in-LV), stroke volume (SV), left ventricular ejection fraction (LVEF), diastolic durations, heart rate, and arterial systemic pressure were evaluated with conductance catheters for the following periods: basal (before SMR), SMR with patent LAD, and SMR with occluded LAD. In order to assess peripheral perfusion, patterns of sublingual microcirculation were analyzed. At the end of the procedures, the hearts were harvested for histology.

RESULTS: Echographic LVEF evaluation was affected by sternotomy, but conductance catheter evaluation was not. Following pericardiotomy, CO decreased by 7.51% (P<0.05). SMR with patent LAD showed inotropic properties with improvements in CO, SV, Pmax in-LV and LVEF (P<0.0001). Following LAD occlusion, SMR supplied myocardial oxygenation with hemodynamic compensation and preserved the peripheral perfusion. Histology confirmed no signs of infarct.

CONCLUSIONS: SMR showed capacities to produce inotropic effects and protect against ischemia, opening interesting perspectives.

(Cite this article as: Grandmougin D, Casse JM, Chalon A, Luo Y, Falanga A, Marie V, *et al*. Development of a porcine beating-heart model of self-myocardial retroperfusion: evaluation of hemodynamic and cardiac responses to ischemia and clinical applications. J Cardiovasc Surg 2018;59: _____. DOI: 10.23736/S0021-9509.18.10087-5)

Key words: Coronary circulation - Hemodynamics - Ischemia.

Retrograde delivery of cardioplegia via the coronary sinus (CS) is a method used in cardiac surgery to arrest and protect the heart. The retrograde route is a technique particularly interesting in the setting of critical coronary stenosis, severe aortic insufficiency, or other conditions that may hamper the antegrade delivery of

cardioplegia. However, controversies concerning the retrograde route have been reported without any definitive evidence of superiority of antegrade administration.¹⁻³

The major concern with retrograde cardioplegia is that it may not adequately protect the right ventricle. In fact, most of these hypotheses result from studies on

dogs⁴ that documented inhomogeneous distribution of the cardioplegic solution in the right ventricle. In dogs, the lesser perfusion of, both, the septum and the free wall of the right ventricle was due to the presence of well-developed Thebesian veins in the septum; in pigs, it was due to the presence of a dominant left azygos vein (LAV) connected to the coronary sinus and small cardiac veins. In pigs, a large LAV draining into the CS can dramatically impair the retrograde perfusion, resulting in malperfusion of the left ventricle (LV).^{5, 6} In humans, concerns of myocardial protection due to the exclusive use of retrograde cardioplegia⁷ remains theoretical since the venous anatomy is quite different from that of pigs and, therefore, such route of delivery has been widely proven in terms of safety and reliability. Finally, the mode of delivering cardioplegia depends on the preference of the surgeons, and retrograde cardioplegia is often combined with antegrade delivery to enhance the myocardial protection.⁸

Additionally, many studies have reported⁹⁻¹¹ interesting results with a continuous retrograde perfusion of oxygenated blood via the coronary sinus, which allows to perform beating-heart valve surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) and decreases the risk of ischemia-reperfusion injury.

Therefore, we hypothesized that the heart can take care of its own oxygenation after acute occlusion of the left descending artery (LAD) via a selective retrograde perfusion through the great cardiac vein, with oxygenated blood arising from the ascending aorta. Following preliminary anatomic studies of the porcine heart,^{6, 12} we developed an innovative porcine beating-heart model of self-myocardial retroperfusion (SMR) with oxygenated blood and sought to assess the hemodynamic and cardiac responses triggered by SMR before and after a prolonged period of occlusion of LAD.

Materials and methods

All procedures for animal care and experimentation followed the NIH guidelines for Animal Research (Guide for the Care and Use of Laboratory Animal, Eighth Edition, 2011), were in accordance with the French legislation, and approved by an institutional committee.

A total of 12 pigs (male, weighing 40-45 kg) were allocated to two groups, a Control group (N.=6) and an SMR group (N.=6). The Control group was dedicated to

the acquisition of anatomic, hemodynamic, and histologic data necessary to develop the model of SMR. The SMR group was assigned to test the model of SMR, and study hemodynamic patterns and histological changes in the heart.

Anesthetic protocol

In order to facilitate intubation, animals were fasted six hours prior to the experimentation. On the day of the experiment, the pigs were premedicated with an intramuscular injection of ketamine (20 mg/kg, Virbac, Carros, France) and midazolam (0.1 mg/kg, Mylan, Saint Priest, France). Anesthesia was induced by administration of propofol (2.5 mg/kg, B Braun, Melsungen, Germany) and sufentanil (0.01 mg/kg bolus, Pharm-Link, Sweden). Ventilation anesthesia with isoflurane 3% (Isovet, Axience, Pantin, France) and continuous intravenous infusion of sufentanil (0.0045 mg/kg/h) were used to maintain anesthesia. After orotracheal intubation, the pigs were ventilated by assisted volume-controlled mode with a tidal volume of 8 mL/kg and FiO₂ of 0.3. At the end of each procedure, the pigs were euthanized by administering 0.2 mL/Kg pentobarbital (Exagon® 400 mg/mL Richter Pharma AG) and their hearts were excised and conserved in 4% formaldehyde solution for histological examination. Rectal and esophageal temperatures, using specific probes, were continuously monitored throughout the experimentation and preservation of a normothermic range close to 38°C was achieved both with a Bair Hugger warming system and perfusion with warm fluids.

Methodology for the control group

Following anesthesia, transthoracic echographic (TTE) evaluation of LVEF was performed. After heparinization (10,000 UI), the left carotid artery was dissected to introduce a conductance catheter (Millar®) into the LV and monitor the cardiac output (CO), left ventricular ejection fraction (LVEF), stroke volume (SV), maximal pressure in the LV (Pmax in-LV), diastolic durations (DD), and heart rate (HR). Acquisition of data with the conductance catheter was performed according to specific guidelines.¹³⁻¹⁶ Arterial blood pressure was monitored with a second conductance catheter placed in the left femoral artery. Median sternotomy and pericardiectomy were performed to expose

the heart. As we preliminarily validated the importance of occluding the LAV for achieving selective perfusion in the great cardiac vein (Figure 1A),⁶ in order to avoid pressure-induced injuries to the CS during the retroperfusion, we evaluated the baseline pressures in the CS before (LAV+) and after (LAV-) the ligation of the LAV, as well as hypothetical influence of this ligation on CO. These evaluations were made with a conduc-

tance catheter introduced into the CS and synchronized with systolic and diastolic phases for respective evaluation of maximal and minimal pressures. An Octopus® 4.3 stabilizer device (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) was used to separate LAD from the great cardiac vein (Figure 1B) and a 4-0 polypropylene suture passed through a tourniquet tube was placed around the LAD (Figure 1B). Blood flow into the LAD was measured

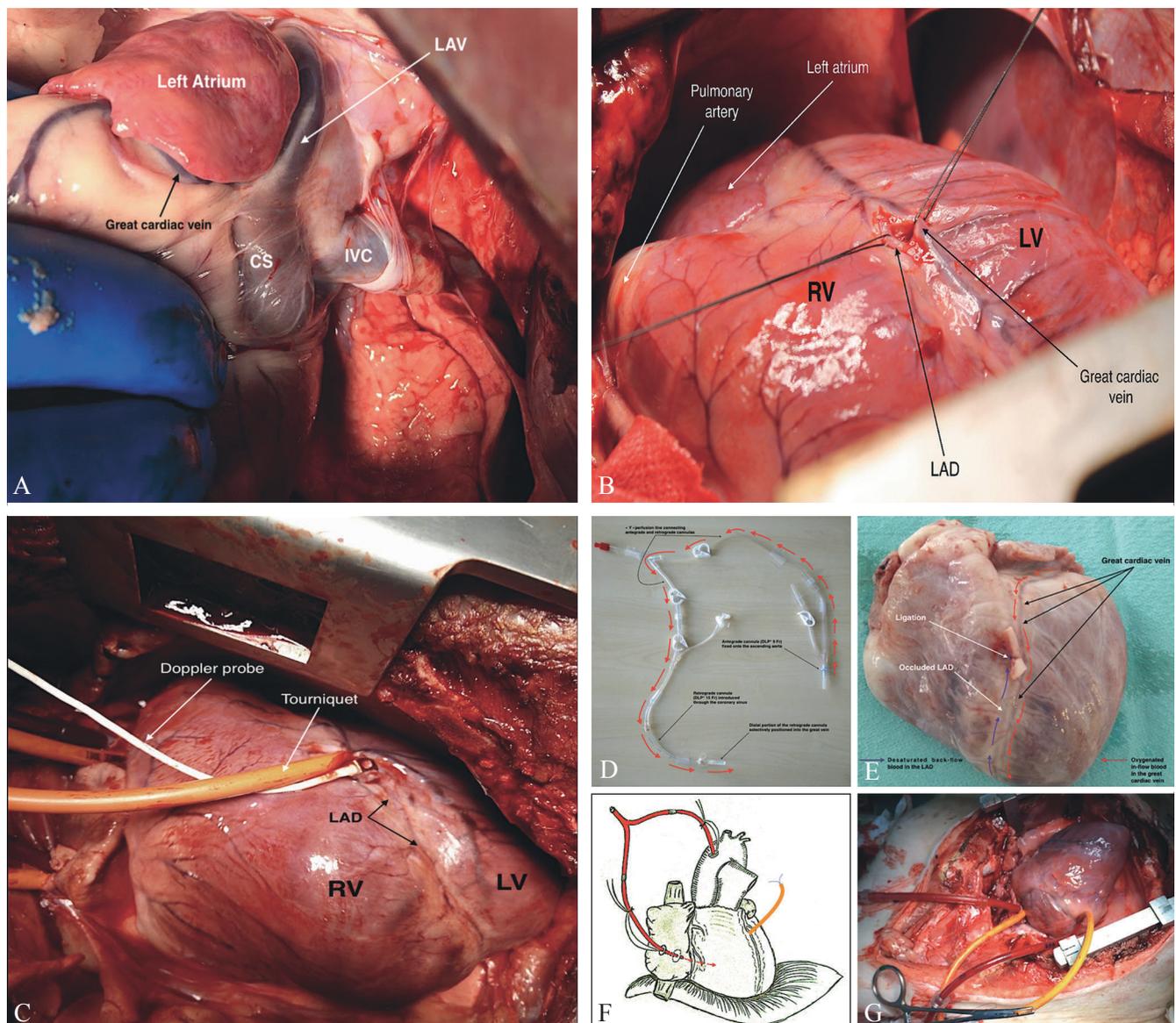


Figure 1.—A) Anatomic relationship of coronary sinus (CS) with inferior vena cava (IVC), LAV, great cardiac vein and left atrium (LA); B) the LAD is separated from the great cardiac vein; C) Doppler probe and tourniquet slipped around the LAD; D-G) illustration of the principles of SMR.

with Doppler vascular flowprobes (Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) slipped around the vessel, and LAD occlusion was confirmed after tightening the tourniquet (Figure 1C). Incidence and delay of ventricular arrhythmia as well as hemodynamic consequences were evaluated after coronary occlusion. Heparin (5000 UI) was administered hourly. Preload was maintained with crystalloid fluids to compensate for minor blood loss and urinary output. Gasometry and electrolytes were regularly monitored and optimized.

Methodology for the SMR group

The methodology was similar to that for the Control group. However, the details particular to this group are as follows. Following heparinization (10,000 UI), ligation of the LAV, and dissection of the LAD, the great vessels were exposed and an antegrade catheter DLP® 9 Fr (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) was fixed to the ascending aorta, followed by the placement of a DLP® 15 Fr retrograde cannula (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) into the CS, and selectively positioned in the great cardiac vein. Both catheters were connected together with a Y-shaped adapter perfusion line ready to start the SMR (Figure 1D-G). To minimize hemodynamic bias, it was decided to not use inotropic and vasopressor agents. Therefore, the pressure into the in-flow line of the retrograde perfusion was solely dependent on the arterial systemic pressure, which is known to decrease after occlusion of the LAD. As previously observed and reported,¹⁷ we postulated that, prior to LAD occlusion, the preliminary association of a simultaneous antegrade perfusion with SMR might increase tissue oxygenation and produce inotropic effects that will reduce the adverse hemodynamic consequences of LAD occlusion, and, thus, preserve the pressure of SMR. Therefore, prior to occluding the LAD, SMR was systematically started with a simultaneous physiological antegrade coronary perfusion. This particular step was considered as a preconditioning hemodynamic phase. Following this preconditioning phase, the LAD was occluded and the occlusion was documented by Doppler debimetry.

Acquisition of data with conductance catheters was performed chronologically as follows:

- period 1 (P1): baseline period before sternotomy and pericardiotomy;

- period 2 (P2): baseline period after sternotomy and pericardiotomy;

- period 3 (P3): SMR with patent LAD (SMR + LAD+) = preconditioning phase;

- period 4 (P4): SMR with occluded LAD (SMR + LAD-).

P4 was divided in two phases:

- early phase: <30 minutes;

- delayed phase: >30 minutes.

Evaluation of peripheral perfusion

The sublingual microcirculation, reflecting the consistency of peripheral perfusion, was evaluated by MicroScan® hardware. Perfused Vessel Density (PVD), Proportion of Perfused Vessels (PPV), Microvascular Flow Index (MFI), and Total Vessel density (TVD) were analyzed with the AVA® software version 3.0 (Automated Vascular Analysis, MicroVisionMedical, Amsterdam, The Netherlands).

Evaluation of capillary density

Multiple approaches for evaluating myocardial capillary density in pigs are available.¹⁸⁻²³ For our study, three representative blocks of the formalin-fixed paraffin embedded tissue from each case were selected, including the left ventricle (one sample of anterior LV and one of lateral left ventricle) and the right ventricle. Paraffin sections of 4 µm were immersed in a 10 mM sodium citrate buffer (pH 6) for 20 min at 97 °C for dewaxing and antigen retrieval. The primary antibody used was Factor VIII (1/300; rabbit polyclonal, Dako Denmark A/S, Glostrup, Denmark). Immunohistochemistry was performed with Dako Autostainer Plus (Dako) using Flex+Envision revelation system (Dako). The cytoplasmic endothelial cell staining for factor VIII was evaluated in the epicardial, myocardial, and endocardial areas in a surface area of 1 mm².

Assessment of cardiac troponin I positivity

Whole heparinized blood samples were collected before sternotomy and at the end of the procedures and refrigerated at -4 °C. Release of Troponin I was analyzed with the troponin assay OneStep Troponin I Serum/Whole Blood/Plasma RapiCard™ InstaTest (Diagnostic

Automation/Cortez Diagnostics, Inc., Calabasas, CA, USA). This is a qualitative test designed to yield a positive result for cardiac troponin I (cTnI) concentration >1.5 ng/mL with a specificity of 100%.

Statistical analysis

GraphPad Prism version 6.00 for Windows, GraphPad Software (La Jolla, CA, USA) was used for statistical analysis. Multiple group comparisons were performed by one-way analysis of variance (ANOVA). Comparisons between two independent groups were analyzed using unpaired *t*-test with Welch's correction. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Control group

VARIABILITY OF LVEF EVALUATION

In pigs, the heart is entirely surrounded by pleural cavities.^{6, 12} Therefore, the inferior wall of the heart is

separated from the diaphragm by the left pleural cavity, while in humans, it lies directly on the diaphragm. We hypothesized that this difference might influence the intrathoracic pressure on the heart and increase the paradoxical septal motion after pericardiectomy, thus affecting the LVEF echographic evaluation.

This was also a major issue while validating the reliability of the Millar catheter. LVEF was simultaneously evaluated by TTE and conductance catheter before and after sternotomy (Figure 2A). The differences observed validated our initial hypothesis, since LVEF evaluation with conductance catheter was not influenced by sternotomy and pericardiectomy, and matched the pre-sternotomy echographic values.

PATTERNS OF CO AND INDIVIDUAL VARIABILITY OF CARDIAC PARAMETERS

Changes in cardiac shape following pericardiectomy resulted in spheroidal ventricular morphology due to the loss of the lateral and diaphragmatic pleural com-

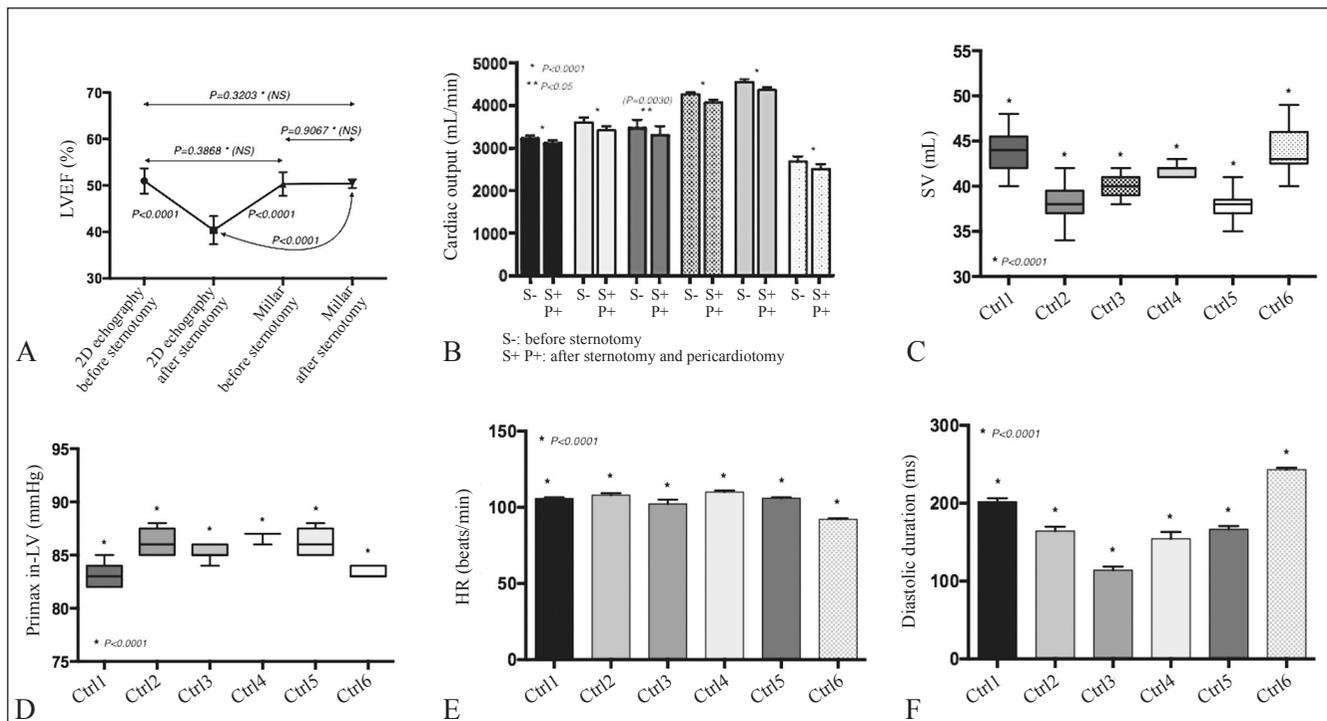


Figure 2.—Influence of sternotomy on comparative left ventricular ejection fraction (LVEF) evaluation with echocardiography (A) and Millar catheter; (B) influence of sternotomy on cardiac output (CO); C-F) illustration of individual variability of baseline cardiac parameters (SV, Pmax in-LV, HR, and DD).

pression that may impair CO. This was confirmed by an average decrease in CO of 7.51% (Figure 2B). This result suggests that loss of pleural and lung pressures on the heart reduces the systolic strength of the LV and has to be considered along with the myocardial depressive effects of propofol. In addition to variation in CO, the baseline cardiac parameters that were monitored demonstrated important individual variations as well (Figures 2C-F).

CHARACTERISTICS OF CS AND LAV

Due to the importance of azygos venous drainage into the CS, ligation of the LAV significantly reduced the pressure in the CS (Figure 3A). We noted that the residual pressure following ligation of LAV, 50 mmHg, is quite similar to that in humans. Thus, a retroperfusion pressure of at least >55 mmHg would be necessary to perfuse the LV via the great cardiac vein. Additionally, the ligation of the LAV did not significantly influence CO (Figure 3B).

DOPPLER DEBITOMETRY OF THE LAD AND VALIDATION OF LAD OCCLUSION

Average systolic and diastolic flow rates in the LAD were 36.1 mL/min and 102.3 mL/min, respectively (Figure 3C). Efficacy of LAD occlusion was confirmed (Figure 3G).

INCIDENCE AND DELAY OF VENTRICULAR ARRHYTHMIA

Following acute occlusion of the LAD, all animals experienced ventricular fibrillation (VF) after an average time delay of 9 min and 14 seconds (4-12 minutes) and rapidly developed a lethal cardiogenic shock. In all cases, VFs were systematically preceded by premature ventricular contractions.

BASELINE CAPILLARY DENSITY

Patent capillary vessels were immunostained (brown) with anti-Factor VIII antibodies (Figure 3D). Mean cap-

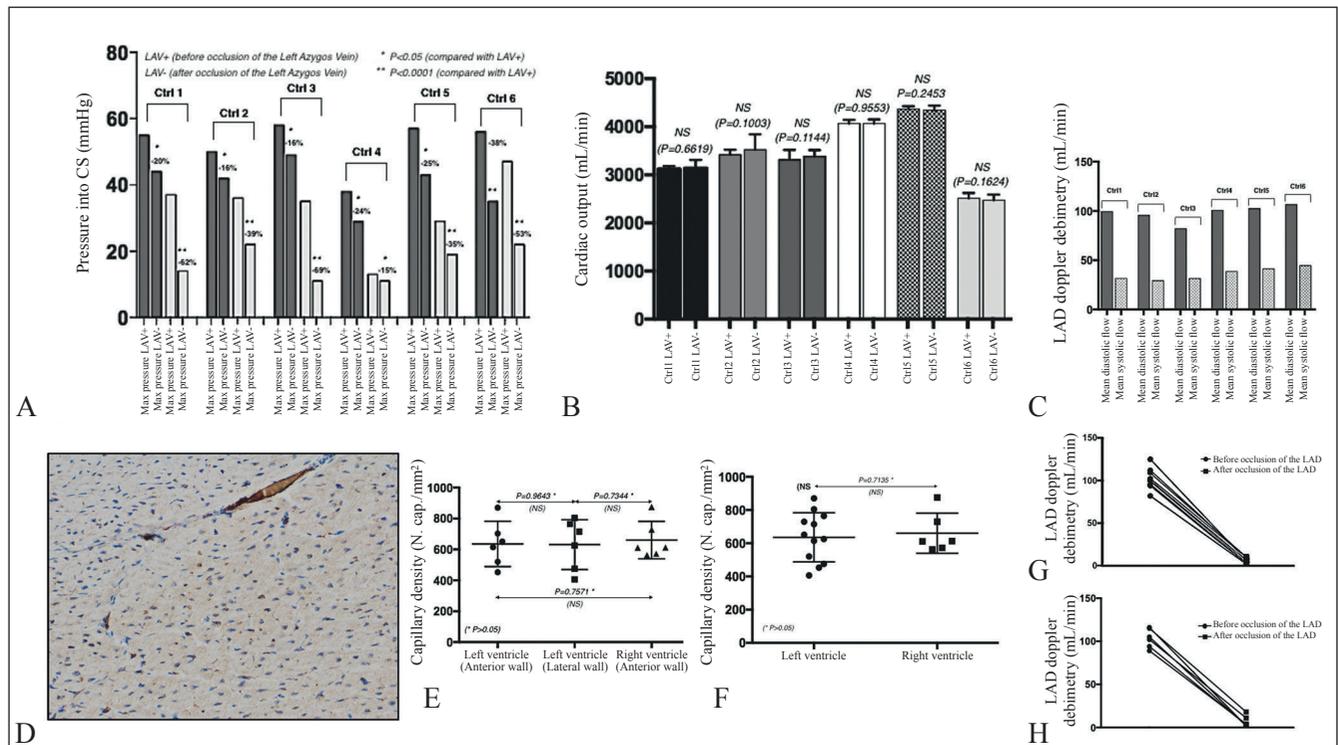


Figure 3.—A) Variations of pressure in the CS before (LAV+) and after occlusion of the LAV (LAV-); B) stability of CO before (LAV+) and after occlusion of the LAV (LAV-); C) Results of Doppler debimetry measured in the LAD; D) control group: Immunostaining of patent capillary vessels (brown) with anti-Factor VIII antibodies. (Original magnification x20); E, F) control group: evaluations of ventricular capillary density; G) documentation of LAD occlusion with the tourniquet in the control group; H) documentation of LAD occlusion with the tourniquet in the SMR group.

illary density in LV and RV was 636 cap/mm² and 660 cap/mm², respectively (P=0.7135) (Figure 3E, F).

SMR group

Six pigs underwent a complete SMR procedure. CO, LVEF, SV, Pmax in-LV, DD, and HR were monitored for at least 240 minutes. Since the baseline arterial systemic pressure ranged between 80 and 90 mmHg (mean: 86 mmHg), improving hemodynamic was necessary. Therefore, prior to occluding the LAD, the preconditioning phase (P3) took between 10 and 35 minutes to produce inotropic effects and increase the arterial systemic pressure.

ASSESSMENT OF CORONARY ARTERY OCCLUSION

Following P3, a tourniquet was snared around the LAD and the occlusion was confirmed by Doppler debimetry (Figure 3H).

HEMODYNAMIC PARAMETERS

Hemodynamic data were recorded and analyzed during the periods P1, P2, P3, and P4. The mean duration of

the procedures with SMR was 27 minutes (SD: 10.69) for P3, 235 minutes (SD: 15.01) for P4 and 282 minutes (SD: 14.023) for the overall procedure. The Figure 4 and Table I illustrate the patterns and variations of CO according to the 4 periods. Despite individual variations, CO and cardiac parameters validated common patterns. As previously observed in the Control group, all procedures confirmed a trend of decrease in CO after sternotomy and pericardiotomy (P1→P2). Then, the preconditioning phase (P3) took between 10 and 35 minutes to produce the inotropic effects characterized by significant improvement in CO (mean: 40.33%; SD: 19.94), SV, and Pmax in-LV (Figure 4), and variable chronotropic responses (Figure 5A). In all procedures, occlusion of the LAD with active SMR (P4) impaired, both, CO and cardiac performance, but ultimately preserved a level of retroperfusion pressure sufficient to initiate hemodynamic compensation and preserve cardiac contractility without any irreversible consequences that might have compromised the procedures. However, compared with P2, CO in the early phase of P4 significantly decreased in 3 cases, whereas in 3 others, it remained comparable to baseline values. The hemodynamic compensation observed in P4 after an average latency period of 21±9

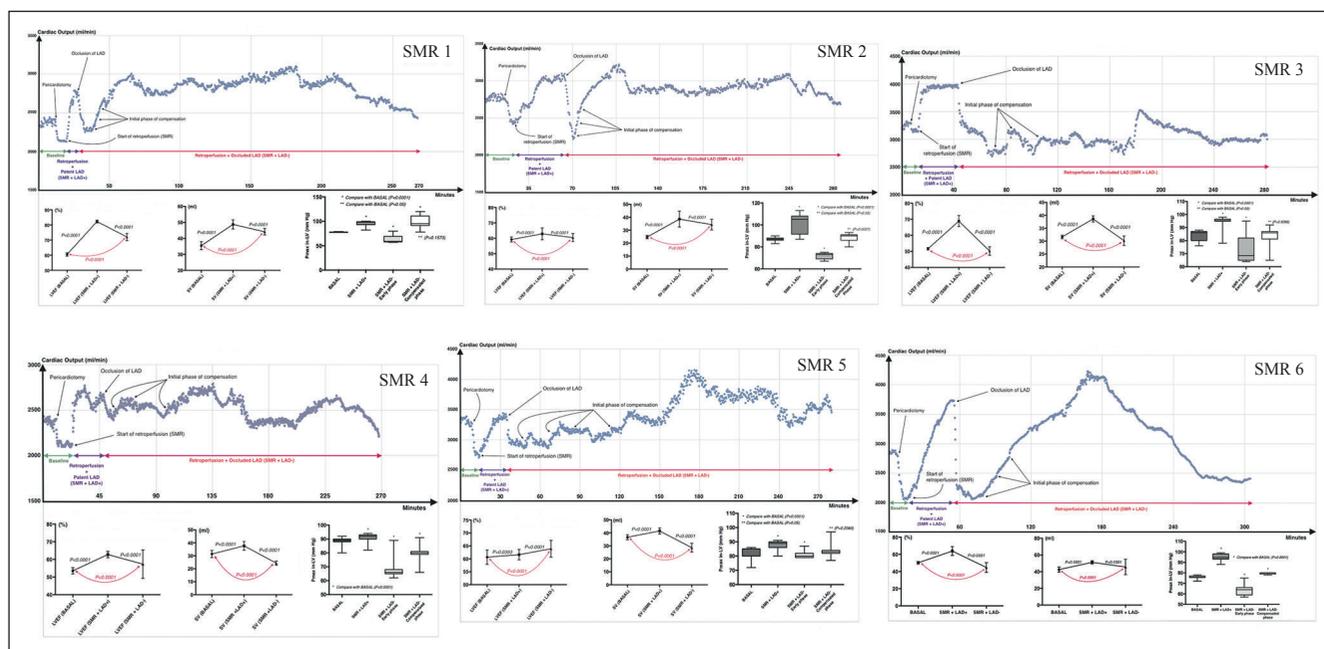


Figure 4.—Variations of CO and cardiac parameters according to periods, Basal, SMR with patent LAD (SMR + LAD+), SMR with occluded LAD (SMR + LAD-).

TABLE I.—Mean values of cardiac output (CO) in the SMR group.

	SMR 1	SMR 2	SMR 3	SMR 4	SMR 5	SMR 6
P1 Mean CO (L/min)	2.40	2.81	3.20	2.43	3.42	2.8
P2 Mean CO (L/min)	2.15* (-10.4%) P<0.05	2.38* (-15.3%) P<0.0001	3.07* (-4.0%) NS	2.10* (-13.6%) NS	2.47* (-27.8%) P<0.0001	2.05* (-26.8%) P<0.0001
P3 Mean CO (L/min)	2.82** (+31.2%) P<0.0001	3.14** (+32.0%) P<0.0001	4.0** (+30.3%) P<0.0001	2.72** (+29.5%) P<0.0001	3.42** (+38.5%) P<0.0001	3.70** (+80.50%) P<0.0001
P4 Early phase Mean CO (L/min)	2.25** (+4.65%) NS	2.16** (-9.25%) P<0.05	2.56** (-16.6%) P<0.0001	2.40** (+14.28%) P<0.0001	2.58** (+4.45%) NS	2.03** (-1%) NS
P4 Compensated phase Mean CO (L/min)	2.89** (+34.2%) P<0.0001	2.92** (+22.69%) P<0.0001	3.23** (+5.31%) NS	2.61** (+24.29%) P<0.0001	3.60** (+45.75%) P<0.0001	3.20** (+56.09%) P<0.0001

*Compared with mean Basal Pre sternotomy values; **compared with mean Basal Post sternotomy and pericardiotomy values.

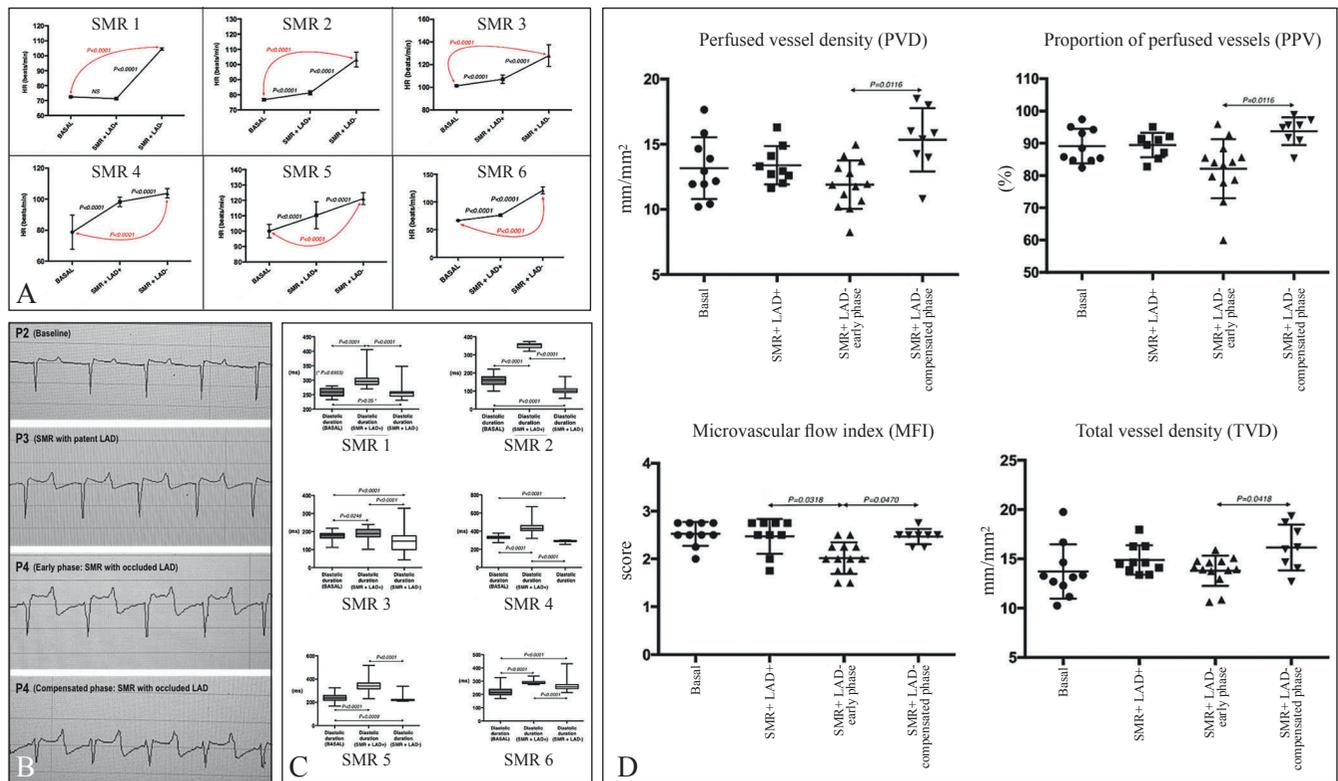


Figure 5.—A) Illustration of individual polymorphism of chronotropic responses; B) typical ECG patterns recorded (ex: SMR 3). P3 shows comparable patterns with the baseline period P2.; P4 (early phase: +11 minutes after LAD occlusion + SMR) shows ST segment elevation; P4 (compensated phase: +38 minutes after LAD occlusion + SMR) shows a regression of ST segment elevation; C) patterns of diastolic durations (DD). P3: antegrade and retrograde perfusion increase DD simultaneously with positive inotropism; P4: single SMR with occluded LAD restores DD comparable to these of basal period (P2). D) Characteristics of sublingual perfusion. P3 tended to moderately improve sublingual perfusion (NS). P4 (early phase) jeopardized markers of sublingual perfusion; P4 (compensated phase) restored nominal sublingual perfusion comparable to the baseline period.

minutes, significantly increased ($P < 0.0001$) and reached a steady-state level before slowly decreasing to baseline values after an average time of 265 ± 35 minutes.

ECG PATTERNS

In all procedures, we observed no differences between baseline ECG and ECG during P3. Throughout the early and compensated phases of P4, neither Pardee T wave nor ventricular arrhythmia was noted (Figure 5B). In order to investigate the electrophysiological adaptive mechanisms involved in variations of CO and SV, we investigated variations in DDs. P3 showed simultaneous improvement of CO and SV with immediate increase in diastolic duration whereas impairment of CO and SV noted in the early phase of P4 was associated with a rapid reduction in diastolic duration compensated by moderate tachycardia (Figure 5C).

SUBLINGUAL MICROCIRCULATION

P3 demonstrated moderate improvement in sublingual perfusion compared with P2. Additionally, impair-

ment of CO and SV, observed in the early phase of P4, was comparable to microcirculatory parameters of P2. Furthermore, the compensated phase of P4 showed improved sublingual microcirculation compared with the early phase, that confirmed the capacity of SMR to preserve myocardial performance and maintain systemic peripheral perfusion (Figure 5D).

TROPONIN CUTOFF LEVELS

None of the blood samples showed positive results, denoting levels of troponin I < 1.5 ng/mL.

HISTOLOGY

All hearts revealed moderate superficial hemorrhagic infiltration limited to the epicardium downstream from the occluded LAD with no transmural edema (Figure 6A). Despite the presence of a moderate vascular congestion and erythrocyte extravasation, signs of neither ischemia nor infarct were observed within the anterior wall of the LV (Figure 6B1, B2). Neither specific venous damage nor thrombi was observed. The capillary

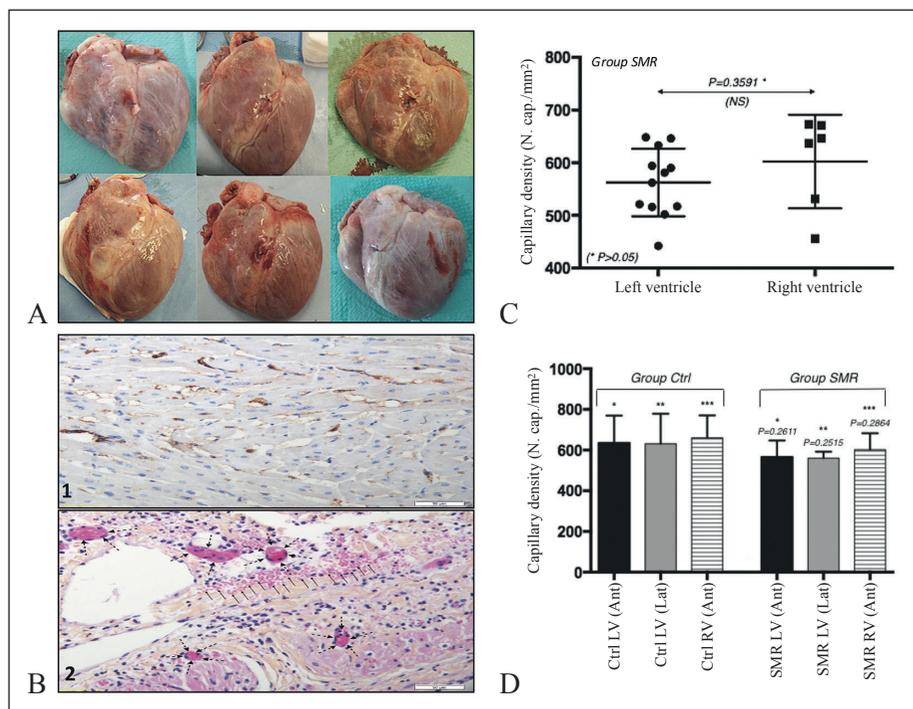


Figure 6.—A) Macroscopic view of the hearts of the SMR group, showing moderate superficial hemorrhagic epicardial infiltration; B) histologic examinations of a sample from the SMR group. 1: Immunostaining of patent capillary vessels (brown) with anti-Factor VIII antibodies. (Original magnification x20). 2: Typical Hematoxylin-Eosin stained section of the superficial myocardial layer displaying vascular congestion (black dotted arrows) and erythrocyte extravasation (black thin arrows). (Original magnification x20). C) SMR group: Evaluations of ventricular capillary density; D) ventricular capillary density: Group Ctrl vs. Group SMR.

density of the anterior wall of the LV showed a moderate tendency to decrease (Figure 6C) compared with the control group (-12%). Nevertheless, this trend was not statistically significant ($P=0.2611$). The modification of the capillary density also involved a limited area of the right ventricle adjacent to the LAD (Figure 6D).

Discussion

Acute occlusion of a coronary artery produces severe ischemia and may lead to myocardial infarction with deterioration of cardiac contractility and increased mortality rate. Such a challenging situation is usually managed by cardiologists. However, sometimes surgeons have to face complex coronary cases with surgery being the only option. Coronary surgery performed with cardioplegia in patients presenting with severe myocardial ischemia or acute myocardial infarction is characterized by operative complications mainly due to ischemia-reperfusion injuries. In contrast, myocardial revascularization performed in a beating heart reduces the incidence of ischemia-reperfusion injuries. This advantage is crucial in patients who present with severely impaired LVEF. For multiple reasons, few high-risk patients with coronary diseases are not eligible for CPB, and an off-pump coronary artery bypass (OPCAB) approach may be the unique solution. Additionally, cardiogenic shock resulting from acute occlusion of a coronary vessel is usually treated by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in order to restore hemodynamic balance and provide the cardiologist with enough time to reopen the vessel. Nevertheless, though ECMO restores hemodynamic balance, it does not specifically contribute to preserving the myocardial integrity.

In order to facilitate the management of such difficult cases, we developed an experimental model of SMR dedicated to preserving myocardial oxygenation. Since no animal can completely reproduce the human cardiac physiology, the choice of a relevant model was crucial for our protocol. Significant differences exist between species with regards to cardiovascular characteristics. Therefore, in order to approximate the human cardiac system, large animal models are often required. Traditionally, large animal studies have involved dogs and pigs. However, due to financial and social pressures, the pig remains a more favored animal. Additionally, the

porcine model has gained popularity owing to the greater similarity in coronary anatomy and cardiac physiology with humans.

The selection of a suitable model does not depend on anatomic similarities alone. Indeed, coronary artery systems of dogs and pigs are similar to human coronary arteries,⁶ but their respective early responses to ischemia are significantly different because of contrasting characteristics of collateral circulation as reported by Schaper.^{24, 25} Despite individual variations, dogs have a well-developed coronary collateral circulation, whereas collateralization in pigs, baboons, and young humans remains quite poor.²⁴⁻²⁷ Finally, the domestic pig still is the most relevant *in vivo* model to study myocardial ischemia in humans. The age and the weight of pigs have to be accurate to mimic human cardiac features. First, the age of domestic pigs usually ranges from 3 to 6 months, which is enough time for the maturation of the central nervous system regulation of cardiovascular function.^{28, 29} Second, as reported in previous studies,^{6, 12} the relationship between weight of the heart and body weight is crucial in simulating the human morphology. In humans, the ratio of weight of the heart to the weight of the body ranges from 0.45 to 0.50. For pigs weighing less than 50 kg, the ratio is similar to the human range, whereas for pigs exceeding 50 kg, the ratio dramatically decreases and reaches 0.25 over 100 kg. Finally, domestic pigs weighing less than 50 kg provide the best approximate human heart.

Developing a model of SMR required a thorough knowledge of cardiac anatomy in pigs. We previously described⁶ a different positioning of the heart, characterized by an anti-clockwise rotation associated with an anterior lift-off. This specific cardiac orientation limits access to the ascending aorta, mandatory to set up the SMR. Additionally, our model necessitated accurate knowledge of, both, coronary arteries and veins. If arterial coronary network of swine heart is well known and quite similar to that of humans despite few minor differences,⁶ in contrast, the importance of the coronary venous return has been poorly understood and probably underestimated. In human cardiac surgery, the venous coronary network remains limited to being a route to deliver, through the CS, a cardioplegic solution to arrest and protect the heart. The concept of SMR required a good knowledge of the coronary venous system to be safely used as a "reverse arterial" route. Therefore, due

to lack of information,¹² we meticulously studied this system⁶ and reported a major difference with human hearts since pigs have an LAV directly draining into the CS. The diameter of the LAV is important compared with that of the adjacent venous structures such as CS and inferior vena cava, resulting in larger dimensions of the CS when compared with human anatomy. Therefore, native pressure in CS is likely to be influenced by the LAV.

It was essential to assess this pressure before and after ligation of the LAV in order to ensure an efficient retrograde perfusion. We previously reported⁶ a baseline pressure of 50 mmHg with a maximal cut-off resisting pressure ranging from 120 to 150 mmHg. Finally, resistance of CS to pressure-induced strain is remarkable. As the venous return supplied by the LAV is a major component of the blood flow into the CS, in order to complete the “anatomic humanization” of the swine heart and achieve selective retrograde perfusion via the great cardiac vein, occlusion of the LAV was mandatory.⁶ Additionally, it was necessary to ensure that the occlusion of the LAV did not influence CO and cardiac parameters.

The choice of a reliable method for continuous monitoring of hemodynamic and cardiac parameters, was a major challenge since our experimentations were not conducted in closed-chests. Indeed, due to specific interactions between pleural and pericardial cavities, we observed a significant influence of sternotomy and pericardiotomy on the echographic evaluation of both the LVEF and regional contractility. Since transesophageal echography was not available, and despite multiple attempts with a senior cardiologist, it was not possible to consider transthoracic echography as a reliable methodology for acquisition of continuous and homogenous data about cardiac contractility and performances. In contrast, the conductance catheter (Millar[®]) was not influenced by surgical access and showed a remarkable reliability and stability for a continuous monitoring of hemodynamic and cardiac parameters. As initially hypothesized, the Millar[®] methodology confirmed that sternotomy and pericardiotomy impaired CO. The conductance catheter allowed a simultaneous recording of CO, SV, Pmax in-LV, HR, and DD, which were considered to be relevant markers of hemodynamic and cardiac performances.

The concept of SMR originated from several experi-

ences with beating-heart valve surgery performed under CPB on a cross-clamped and vented beating heart, mimicking an isolated and non-working perfused heart model.⁹⁻¹¹ Although major improvements have been made to improve myocardial protection, cardioplegia inevitably produces some degree of reperfusion injury with obvious adverse effects in patients presenting with severely impaired LVEF and ischemia.³⁰ Various methods have been reported to reduce the severity of ischemia-reperfusion injury but none has been demonstrated to be superior to regular blood supply itself.³¹ In fact, this beating-heart approach is not new, since Lillehei³² in 1956 reported a case of valvular surgery using venous retrograde perfusion with oxygenated blood. For a few decades, this technique remained quiescent because of advances in cardioplegia. However, a better knowledge of mechanisms of ischemia-reperfusion injury and correlations with cardioplegic arrest emphasized the importance of keeping the heart pumping while performing valvular surgery under CPB. Finally, this approach showed definitive properties of achieving myocardial perfusion with early recovery in patients with severely impaired LVEF and an obvious capacity for the venous retrograde route to achieve reliable myocardial oxygenation.⁹⁻¹¹

Then, on the basis of these previous reports, considering coronary artery dominance,³³⁻³⁵ arterial collaterality, and coronary venous anatomy,^{6, 12} we postulated that the heart might supply its own oxygenation via a selective retrograde perfusion of the great cardiac vein with oxygenated blood from the ascending aorta and then offset any myocardial damages resulting from acute occlusion of the LAD. We called this technique, the SMR. Due to cardiac characteristics in pigs, the development of the model of SMR required a rigorous surgical learning curve to safely access the ascending aorta and achieve a selective retrograde perfusion of the great cardiac vein. The capacity of SMR to produce inotropic effects with a combination of simultaneous antegrade and retrograde perfusion, was previously reported by us in a preliminary experience with OPCAB surgery.¹⁷ However, limited data were available and the methodology of monitoring was different since we had used a Swan-Ganz catheter. Additionally, a previous study⁸ highlighted improved cardiac protection with a combination of antegrade and retrograde perfusion that enhanced the distribution of cardioplegia.

Inotropic properties of SMR were supported by electrophysiological adaptations that showed a rapid increase in DDs to improve cardiac filling. We do not exclude that these adaptations are likely to depend on paracrine regulations triggered by changes in tissue oxygenation and patterns of perfusion. Positive inotropism reported in P3 was a crucial advantage of our “drugless model,” since acute occlusion of the LAD rapidly jeopardized the hemodynamic balance that was previously worsened by sternotomy and propofol.^{36, 37} Following LAD occlusion, the hemodynamic compensation observed in P4 required a latency delay before reaching a nominal threshold, therefore highlighting the importance of preliminarily induced inotropic effects to preserve a minimal efficient pressure and an adequate flow in the line of retroperfusion throughout the early phase. This point was reinforced by three preliminary experimental observations showing that, for an arterial systemic pressure of 90 mmHg, the flow into the retroperfusion line ranged between 392 mL/min and 470 mL/min.⁶ These values were similar to the values recommended in beating heart valve surgery.⁹⁻¹¹

Finally, SMR demonstrated a capacity to provide myocardial oxygenation of the anterior aspect of a beating LV after occlusion of the LAD for at least 240 minutes, keep the heart in good shape without any ventricular arrhythmia, and achieve a baseline peripheral tissue perfusion, which was supported by integrity of the sublingual microcirculatory parameters known to be influenced by hypoxia and hypoperfusion.³⁸ In contrast, in the control group, the acute occlusion of the LAD rapidly triggered premature ventricular complexes followed by refractory VF and lethal cardiogenic shock despite multiple attempts of defibrillation with electric shocks.

Our experimental study validated preliminary clinical experiences conducted with either pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion³⁹⁻⁴¹ or synchronized coronary sinus retroperfusion with arterial blood performed during the diastolic phase and simultaneously with percutaneous transluminal coronary angioplasty that showed a reduction of ischemia during coronary balloon inflation in patients undergoing angioplasty with critical left main stenosis or obstruction.^{42, 43}

On the same way, Guo⁴⁴ had suggested protective effects against ischemia-reperfusion injuries in pigs while coronary sinus retroperfusion was conducted solely dur-

ing the reperfusion phase after lifting the LAD occlusion. Nevertheless, whatever the study previously cited, the protocol reported was dramatically different from ours since, in all situations, the occlusion of the LAD was either much more distal,^{39, 44} limited to the second and third diagonal branches⁴⁰ or even reduced the luminal diameter of the LAD to 80%.⁴¹ None of these reports involved a proximal occlusion of the LAD for at least 240 minutes like it was in our protocol. Additionally, the sinus retroperfusion was started after lifting the LAD occlusion and therefore during the period of reperfusion. This means that these previous reports^{39-41, 44} actually targeted the phase of ischemia-reperfusion injuries and despite few similarities with our model, Guo's report⁴⁴ did not intend to entirely supply perfusion and oxygenation of the LV while the LAD remained occluded for a delay allowing to produce myocardial damages such as infarction. **This latter point represents a major difference with our experimental study.**

As reported, the distal occlusion of the LAD,^{39, 44} the reduction of its luminal diameter,⁴¹ or the occlusion of diagonal branches⁴⁰ followed by an antegrade reperfusion, was mandatory to avoid premature death of animals since coronary collaterality in swine is poor and therefore hemodynamic tolerance to acute and severe myocardial ischemia is extremely low. Despite interesting and encouraging results, the effects of retroperfusion as well as different locations of LAD occlusion introduce methodological bias that may interfere with the reliability of the results. Incidentally, one may assume that benefits of retroperfusion reported in these reports were partly supported by the antegrade reperfusion of the LAD and mainly contributed to reduce ischemia-reperfusion injuries.

Finally, as reported by Lazar,⁴⁵ the main application of pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion is to improve the quality of an antegrade cardioplegia. However, this concept is not easy for a safe use in human surgery mainly because of hazards of coronary sinus injuries and remains limited to animal experiments. Additionally, main advantages of this approach might be considered for a very narrow cohort of patients in whom the coronary network is so worsened that even an antegrade cardioplegia could not adequately perfuse the heart and therefore provide a poor myocardial protection. Even for these challenging patients, surgeons still have the option to use the retrograde cardioplegia.

Even though our model of SMR showed properties of compensating for the adverse effects of LAD occlusion, this compensation may not be considered similar to antegrade perfusion since SMR is not a physiological route to deliver oxygenated blood. Efficacy of the compensation observed with our drugless model was subject to a minimal retrograde pressure, originating from the ascending aorta, of 55 mmHg. We assume that increasing CO and arterial systemic blood pressure with inotropic agents might easily improve the performance of SMR.

The principle of SMR is based on the creation of a left ventricular myocardial perfusion with a reverse oxygenated blood circulation from the venous system towards the arterial vessels. Then, we speculated that SMR might possibly influence the density of patent capillaries. Therefore, the comparative assessment of capillary density between baseline conditions and SMR was a major step to investigate the adaptive mechanisms. Since, in baseline conditions, about 60 to 80% of myocardial capillary vessels are functional while this percentage significantly increases in case of tissue hypoxia,⁴⁶ our preference was given to a functional evaluation.

Adaptive mechanisms of microvasculature depend on the properties of resistance arteries to alter their diameters in order to regulate and protect the distal capillary perfusion⁴⁷⁻⁵⁰ and recruit latent capillaries. Our evaluation of capillary density obviously underestimated the reality of the capillary network since only patent and functional capillaries were immunostained. Additionally, the baseline values of capillary density were not influenced by ventricular topography.

Owing to controversies with retrograde cardioplegia, we hypothesized that SMR, did not faithfully mimic the antegrade perfusion regarding the characteristics of myocardial microcirculation. This hypothesis considered that SMR supplies, like saphenous aorto-coronary bypass, a predominant systolic flow, whereas the physiological antegrade perfusion is predominant during the diastole. This distinction is crucial since, in systole, subendocardial layers are underperfused with increased blood flow resistance in the capillary vessels. This issue was partly confirmed by the comparative evaluation of capillary density which showed a moderately decreased left ventricular capillary density in the SMR group compared with the Control group, nevertheless with a preservation of the native capillary architecture.

Finally, it is remarkable to note that SMR, despite a systolic predominant flow, was able to preserve myocardial tissue integrity and cardiac performances as experimentally suggested in a canine model.⁵¹ Additionally, histologic findings supported moderate imperfections of SMR and showed erythrocyte extravasation and vascular congestion due to prolonged retroperfusion. It is quite likely that an experimental model of chronic SMR may initiate venous modifications that will be further investigated in a forthcoming study.

Conclusions

Ultimately, this experimental study initiates discussions for potential clinical applications of SMR. Induction of positive inotropism has become a reality in OPCAB surgery since we regularly use SMR to preserve and improve hemodynamic balance in patients presenting with severe myocardial ischemia, impaired LVEF, and low CO.¹⁷ Our OPCAB experience with SMR dramatically reduced the necessity to use an intraaortic balloon pump (IABP) in such challenging situations.

Additionally, following informed consent of patients and ethical clearance, in order to reduce the severity of ischemia-reperfusion injuries due to cardioplegic arrest, we successfully combined SMR with CPB to perform beating-heart surgical revascularization in five patients with low LVEF (<30%) presenting with acute myocardial infarction and not eligible for percutaneous angioplasty. Experimental studies, to investigate the benefits and indications of combined SMR with ECMO, in ischemic cardiogenic shock, might be of interest. Based on results of this study and following the report published by Hata,⁵² such a combination is likely to promote synergistic effects; ECMO will restore hemodynamic balance while SMR will improve myocardial perfusion and reduce ischemia. Nevertheless, still there is no consensus on the adequate arterial flow to provide into the coronary sinus. For our porcine model, we postulate an average flow of 200 mL/min whereas Hata reported a flow of 60 to 70 mL/min.⁵² Additionally, inotropic effects of SMR might delay the incidence of pulmonary edema due to the retrograde arterial inflow from peripheral ECMO and therefore avoid to switch to an antegrade arterial perfusion.

Although the retrograde venous coronary perfusion may not be considered as a new concept,^{42-44, 52, 53} this

study reports a novel surgical experimental concept of SMR developed to demonstrate, despite an acute and prolonged occlusion of the proximal LAD, the capacity of the heart to supply entirely the perfusion of the anterior wall of the LV and preserve the integrity and the contractility of the myocardium via a selective retrograde perfusion of the great cardiac vein. Furthermore, SMR showed interesting inotropic effects when performed with a patent LAD, opening interesting perspectives to investigate clinical applications supported by new experimental protocols.

References

- Lee JH, Jeong DS, Sung K, Kim WS, Lee YT, Park PW. Clinical results of different myocardial protection techniques in aortic stenosis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;48:164-73.
- Jasinski M, Kadziola Z, Bachowski R, Domaradzki W, Wenzel-Jasinska I, Piekarski M, *et al.* Comparison of retrograde *versus* antegrade cold blood cardioplegia: randomized trial in elective coronary artery bypass patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:620-6.
- Menasché P, Piwnica A. Cardioplegia by way of the coronary sinus for valvular and coronary surgery. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:628-36.
- Shiki K, Masuda M, Yonenaga K, Asou T, Tokunaga K. Myocardial distribution of retrograde flow through the coronary sinus of the excised normal canine heart. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:265-71.
- Ye J, Sun J, Hoffenberg EF, Shen J, Yang L, Summers R, *et al.* Does retrograde warm blood cardioplegic perfusion provide better protection of ischemic areas than antegrade warm blood cardioplegic perfusion? A magnetic resonance study in pig hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:994-1003.
- Grandmougin D, Casse JM, Chalon A, Mourer B, Danli M, Groubatch-Joineau F, *et al.* Anatomie du cœur porcine. Similitudes et différences principales avec le cœur humain et conséquences potentielles en chirurgie cardiaque expérimentale porcine. *Journal de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire* 2016;20:1-18.
- Allen BS, Winkelmann JW, Hanafy H, Hartz RS, Bolling KS, Ham J, *et al.* Retrograde cardioplegia does not adequately perfuse the right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:1116-24.
- Radmehr H, Soleimani A, Tatari H, Salehi M. Does combined antegrade-retrograde cardioplegia have any superiority over antegrade cardioplegia? *Heart, Lung and Circ* 2008;17:475-7.
- Macedo FI, Rodriguez Y, Salerno TA. Myocardial preservation: beating heart techniques. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011;23:314-7.
- Grandmougin D, Delolme MC, Derouck D, Yammine N, Minetti C, Rahmati M, *et al.* (2007). Surgical options for beating-heart aortic valve replacement in patients with patent coronary artery bypass. *J Heart Valve Dis* 2007;16:235-9.
- Derouck D, Grandmougin D, Delolme MC. Superior biatrial septotomy and beating heart approach for aortic and mitral valve replacement in a patient with refractory cardiac failure. *Acta Chir Belg* 2007;107:472-5.
- Crick SJ, Sheppard MN, Ho SY, Gebstein L, Anderson RH. Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. *J Anat* 1998;193:105-19.
- Pacher P, Nagayama T, Mukhopadhyay P, Bátkai S, Kass DA. Measurement of cardiac function using pressure-volume conductance catheter technique in mice and rats. *Nat Protoc* 2008;3:1422-34.
- Wei AE, Maslov MY, Pezone MJ, Edelman ER, Lovich MA. Use of pressure-volume conductance catheters in real-time cardiovascular experimentation. *Heart Lung Circ* 2014;23:1059-69.
- Applegate RJ, Cheng CP, Little WC. Simultaneous conductance catheter and dimension assessment of left ventricle volume in the intact animal. *Circulation* 1990;81:638-48.
- Szwarc RS, Mickleborough LL, Mizuno SI, Wilson GJ, Liu P, Mohamed S. Conductance catheter measurements of left ventricular volume in the intact dog: parallel conductance is independent of left ventricular size. *Cardiovasc Res* 1994;28:252-8.
- Grandmougin D, Vanhuysse F, Fiore A, Delolme MC, Liu Y, Laurent N, *et al.* Effects of the self-myocardial retroperfusion with aortic-coronary sinus shunt on cardiac output and ischemic events in high-risk patients undergoing OPCAB surgery. *J Cardiovasc Surg* 2015;56:929-37.
- Marcus ML, Chilian WM, Kanattuka H, Dellsperger KC, Eastham CL, Lamping KG. Understanding the coronary circulation through studies at the microvascular level. *Circulation* 1990;82:1-7.
- Maxwell MP, Hearse DJ, Yellon DM. Species variations in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischemia: a critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1987;21:737-46.
- Suzuki Y, Yeung AC, Ikeno F. The representative porcine model for human cardiovascular disease. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:1-10.
- Guensch D. Myocardial blood flow reflects myocardial oxygenation in healthy swine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:S36.
- Kanonchoff AD, Filusch E, Shook D, Bartels RL, Fox EL, HamLin RL. Changes in myocardial nuclear and capillary densities in endurance-exercised, thyroxin-stimulated, and sedentary swine. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1983;15:164.
- Rakusan K, Batra S, Veprek P, Turek Z. Capillary density, distribution, and length parameters related to oxygen supply in myocardial hypertrophy and atrophy. *Idiopathic Dilated Cardiomyopathy* 1993;155-64.
- Schaper J, Weihrach D. Collateral vessel development in the porcine and canine heart. *Collateral Circulation* 1992;65-102.
- Schaper W, Jageneau A, Xhonneux R. The development of collateral circulation in the pig and dog heart. *Cardiology* 1967;51:321-35.
- White FC, Bloor CM. Coronary collateral circulation in the pig: correlation of collateral flow with coronary bed size. *Basic Res Cardiol* 1981;76:189-96.
- Seiler C. Assessment of the human coronary collateral circulation. *Collateral Circulation of the Heart* 2009;71-163.
- Buckley NM, Gootman PM, Yellin EL, Brazeau P. Age-related cardiovascular effects of catecholamines in anesthetized piglets. *Circ Res* 1979;45:282-92.
- Duncker DJ, Stubenitsky R, Verdouw PD. Autonomic control of vasomotion in the porcine coronary circulation during treadmill exercise: evidence for feed-forward -adrenergic control. *Circulation Research* 1998;82:1312-22.
- Weman SM, Karhunen PJ, Penttilä A, Järvinen AA, Salminen US. Reperfusion injury associated with one-fourth of deaths after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;70:807-12.
- Buckberg GD. Oxygenated cardioplegia: blood is a many splendored thing. *Ann Thorac Surg* 1990;50:175-7.
- Lillehei CW, DeWall RA, Gott VL, Varco RL. The direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pump-oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion. *Dis Chest* 1956;30:123-32.
- Waziri H, Jorgensen E, Kelbaek H, Fosbol EL, Pedersen F, Mogensen UM, *et al.* Acute myocardial infarction and lesion location in the left circumflex artery: importance of coronary dominance. *EuroIntervention* 2016;12:441-8.
- Abu-Assi E, Castineira-Busto M, Gonzalez-Salvado V, Raposeiras-Roubin S, Riziq-Yousef Abumuaileq R, Pena-Gil C, *et al.* Coronary Artery Dominance and Long-Term Prognosis in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Angioplasty. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:19-27.
- Omerbasic E, Hasanovic A, Omerbasic A, Pandur S. Prognostic value of anatomical dominance of coronary circulation in patients with surgical myocardial revascularization. *Med Arch* 2015;69:6-9.
- Coetzee A, Fourie P, Coetzee J, Badenhorst E, Rebel A, Bolliger C, *et al.* Effect of various propofol plasma concentrations on regional

- myocardial contractility and left ventricular afterload. *Anesth Analg* 1989;69:473-83.
37. Kurita T, Uraoka M, Jiang Q, Suzuki M, Morishima Y, Morita K, *et al.* Influence of cardiac output on the pseudo-steady state remifentanyl and propofol concentrations in swine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:754-60.
 38. Martin DS, Goedhart P, Vercueil A, Ince C, Levett DZ, Grocott MP, Caudwell Xtreme Everest research Group. Changes in sublingual microcirculatory flow index and vessel density on ascent to altitude. *Exp Physiol* 2010;95:880-91.
 39. Mohl W, Glogar DH, Mayr H, Losert U, Sochor H, Pachinger O, *et al.* Reduction of infarct size by pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion. *Am J Cardiol* 1984;53:923-8.
 40. Lazar HL, Rajaii A, Roberts AJ. Reversal of reperfusion injury after ischemic arrest with pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:637-42.
 41. Fedele FA, Capone RJ, Most AS, Gewirtz H. Effect of pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion on pacing-induced myocardial ischemia in domestic swine. *Circulation* 1988;77:1403-13.
 42. Incorvati RL, Tauberg SG, Pecora MJ, Macherey RS, Krucoff MW, Diazumba SB, *et al.* Clinical applications of coronary sinus retroperfusion during high risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:127-34.
 43. Nanto S, Nishida K, Hirayama A, Mishima M, Komamura K, Masai M, *et al.* Supported angioplasty with synchronized retroperfusion in high-risk patients with left main trunk or near left main trunk obstruction. *Am Heart J* 1993;125:301-9.
 44. Guo HM, Zhang JF, Wu RB, Zheng SY, Zhuang J. Aortic-coronary sinus shunt retroperfusion protects against acute myocardial ischemia in pigs during off-pump beating heart surgery. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005;25:457-61.
 45. Lazar HL, Khoury T, Rivers S. Improved distribution of cardioplegia with pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion. *Ann Thorac Surg* 1988;46:202-7.
 46. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008;88:1009-86.
 47. Henrion D, Benessiano J, Lévy BI. *In vitro* modulation of a resistance artery diameter by the tissue renin-angiotensin system of a large donor artery. *Circ Res* 1997;80:189-95.
 48. Matrougui K, Maclouf J, Lévy BI, Henrion D. Impaired nitric oxide and prostaglandin mediated responses to flow in resistance arteries of hypertensive rats. *Hypertension* 1997;30:942-47.
 49. Iglarz M, Matrougui K, Lévy BI, Henrion D. Chronic blockade of endothelin ETA receptors improves flow dependent dilation in resistance arteries of hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 1998;39:657-64.
 50. Algranati D, Kassab GS, Lanir Y. Mechanisms of myocardium-coronary vessel interaction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298:H861-873.
 51. Mitsugi M, Saito T, Saitoh S, Sato M, Maruyama Y. Effects of synchronized retroperfusion on the coronary arterial pressure-flow relationship. *Cardiovasc Res* 1996;32:335-43.
 52. Hata M. Experimental application of synchronized coronary sinus retroperfusion (SCSR) and left heart bypass (LHB) for severe cardiogenic shock. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1995;43:1646-56.
 53. Kassab GS, Navia JA, March K, Choy JS. Coronary venous retroperfusion: an old concept, a new approach. *J Appl Physiol* 2008;104:1266-72.

Conflicts of interest.—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript. Article first published online: January 9, 2018. - Manuscript accepted: January 8, 2018. - Manuscript revised: October 5, 2017. - Manuscript received: June 27, 2017.



The Society of Thoracic Surgeons



STS 54th Annual Meeting

Your invitation status has been updated.

ID: 133

Title: Development of a Porcine Beating-Heart Model of Self-Myocardial Retroperfusion (SMR): Evaluation of Hemodynamic and Cardiac Responses to Ischemia and Potential Clinical Applications.

Invitation Status: Accepted

Updated: August 29, 2017

Session Assignment - *Basic Science Research: Adult Cardiac*

Date: Monday, Jan 29, 2018

Session Time: 11:30 AM - 12:30 PM

Your Presentation Time: 12:20 PM - 12:30 PM

STS 54th Annual Meeting

VERIFICATION OF COMPLIANCE WITH SUBMISSION RULES, AGREEMENT AND COPYRIGHT ASSIGNMENT

By clicking the "Accept" button below, I signify that I have read, understand, verify compliance with and agree to abide by the [STS Policy for Presenters and Moderators](#) and other STS rules governing my presentation for the STS 54th Annual Meeting. I also signify that upon my acceptance of this invitation, all right, title and interest, including copyright, in and to the presentation is hereby assigned to The Society of Thoracic Surgeons.

STS/AATS Tech-Con 2018 Presenters and Moderators

By clicking the "Accept" button below, I signify that I have read, understand, verify compliance with and agree to abide by the [STS Instructions for STS/AATS Tech-Con Presenters and Moderators](#) and other STS rules governing my presentation for STS/AATS Tech-Con 2018.

Invitation Status ^{*}

Accept

Decline

Invitation Comments

12:20 PM

Rooms 301-302

Development of a Porcine Beating Heart Model of Self-Myocardial Retroperfusion: Evaluation of Hemodynamic and Cardiac Responses to Ischemia and Potential Clinical Applications

D. Grandmougin, J. Casse, A. Chalon, Y. Luo, F. Groubatch-Joineau, B. Mourer, M. Grandmougin, D. Grandmougin, G. Gauchotte, J. Maureira, N. Tran

University of Lorraine

Purpose: Retrograde perfusion into the coronary sinus is used to deliver cardioplegia. We developed a drugless porcine beating heart model of self-myocardial retroperfusion (SMR) using the retrograde venous route to supply myocardial oxygenation and assessed hemodynamic and cardiac responses triggered by SMR before and after a prolonged period of left anterior descending (LAD) occlusion (>240 minutes).

Methods: In six pigs, a bypass line between the ascending aorta and the coronary sinus was made to perform a selective retrograde perfusion of the great cardiac vein with oxygenated blood (SMR). Cardiac output (CO), left ventricular maximal pressure (Pmax in-LV), stroke volume (SV), left ventricular ejection fraction (LVEF), diastolic durations (DD), heart rate, and arterial systemic pressure were evaluated with Millar catheters for the following periods: baseline, SMR with patent LAD, and SMR with occluded LAD. In order to assess systemic peripheral perfusion, patterns of sublingual microcirculation were analyzed. At the end of the procedures, the hearts were harvested for histology.

Results: In baseline conditions, echographic evaluation of LVEF was affected by sternotomy, but Millar catheter evaluation was not. Following sternotomy and pericardiotomy, CO decreased by 7.51% ($P < .05$). In all procedures, SMR with patent LAD showed obvious inotropic properties with significant improvements in CO, SV, Pmax in-LV, and LVEF ($P < .0001$) supported by adaptation of DD with a moderate chronotropic response. Following acute occlusion of the LAD, SMR showed capacities to supply myocardial oxygenation of the anterior wall of the left ventricle and preserve cardiac contractility, hemodynamic balance, capillary density, and peripheral perfusion. Troponin I release was negative (<1.5 ng/mL). Histology showed no signs of myocardial infarction with a moderate superficial epicardial extravasation of red cells.

Conclusions: Selective SMR of the great cardiac vein produced interesting inotropic effects when associated with an antegrade physiological coronary perfusion and showed properties to protect from ischemic damage following a prolonged occlusion of the LAD, thus opening interesting clinical perspectives for off-pump coronary artery bypass surgery and extracorporeal membrane oxygenation.

PARTIE I / PART I

RESUME

Objectifs. Ce travail propose une étude anatomique du coeur de porc afin d'élaborer des recommandations pour la réalisation d'une chirurgie cardiaque expérimentale. **Matériels et méthodes.** 16 porcs ont été étudiés. Le réseau coronaire artériel a été étudié chirurgicalement (n=13) et angiographiquement (n=10). Le réseau veineux coronaire a été analysé par dissections anatomiques (n=13) et injections rétrogrades de bleu de méthylène via le sinus coronaire (n=8). **Résultats.** Le positionnement intrapéricardique spécifique du coeur de porc, limite l'accès à l'aorte ascendante et à l'oreillette droite et nécessite des précautions particulières pour la réalisation d'une sternotomie et d'une canulation de l'aorte ascendante avec cardioplégie antérograde par la racine de l'aorte. Le réseau coronaire artériel est comparable au réseau humain (réseau droit dominant: 70%). Le sinus coronaire reçoit 4 afférences contre 3 chez l'homme. L'étude de la distribution de surface du réseau veineux nécessite la ligature préalable de la veine azygos gauche et confirme une asymétrie de perfusion au détriment du VD. La paroi antérieure du VD étant drainée par des petites veines cardiaques indépendantes du sinus coronaire. **Conclusions.** La connaissance des spécificités anatomiques cardiaques du porc a permis d'établir des recommandations pour la réalisation du modèle d'autorétroperfusion myocardique et plus largement de procédures chirurgicales cardiaques expérimentales sécurisées.

ABSTRACT

Objectives. This work reports an anatomic study of swine heart in order to produce technical recommendations and achieve successful experimental cardiac surgical procedures. **Methods.** 16 swines were studied. Coronary artery vessels were surgically (n=13) and angiographically (n=10) assessed. Coronary venous vessels were studied by anatomic dissections (n=13) and retrograde injection of methylene blue through the coronary sinus (n=8). **Results.** Specific pericardial positioning of swine heart dramatically differs from human heart resulting in a limited access to ascending aorta and right atrium, requiring surgical precautions to perform a safe sternotomy and canulation of ascending aorta with an antegrade cardioplegia. Arterial coronary pattern is similar to that of humans (right dominant supply: 70%). Pig coronary sinus receives 4 main branches vs 3 in human sinus. Preliminary ligation of the left azygos vein is required to visualize the surface distribution of methylene blue within the venous vessels, thereby confirming an optimized perfusion of the left ventricle whereas the right ventricle remains poorly perfused. This asymmetry of perfusion results from a specific venous drainage of the right ventricle through small cardiac veins disconnected from coronary sinus. **Conclusions.** Anatomic knowledge of swine heart validated surgical guidelines for designing the model of self-myocardial retroperfusion and safely performing experimental cardiac surgical procedures.

PARTIE I / PART II

RESUME

Objectifs. La perfusion rétrograde dans le sinus coronaire est utilisée pour la diffusion d'une solution de cardioplégie. Nous avons développé un modèle porcin d'autorétroperfusion myocardique à coeur battant (SMR) utilisant le réseau veineux coronaire pour assurer l'oxygénation du myocarde ventriculaire gauche. Ce modèle nous a permis d'évaluer les réponses hémodynamiques et cardiaques induites par SMR avant et après occlusion de l'artère IVA. **Matériels et Méthodes.** Une dérivation entre l'aorte ascendante et le sinus coronaire a été mise en place pour assurer une perfusion rétrograde sélective de la grande veine coronaire en sang oxygéné (SMR). Un groupe Contrôle (n=6) a permis de collecter des données physiologiques de référence et un groupe SMR (n=6) a été spécifiquement dédié à l'évaluation du concept d'autorétroperfusion myocardique après occlusion de l'artère IVA pendant au moins 240 minutes. Le débit cardiaque (CO), la pression maximale intra-VG (Pmax in-LV), le volume éjecté (SV), la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), la durée diastolique (DD), la fréquence cardiaque (HR) et la pression artérielle systémique ont été monitorés en continu durant la période d'autorétroperfusion au moyen d'un cathéter de conductance type Millar® avant et après occlusion de l'IVA. La qualité de la perfusion systémique périphérique a été évaluée par l'analyse de la microcirculation sublinguale. En fin de procédure, les coeurs étaient prélevés pour une analyse histologique. **Résultats.** L'évaluation échographique de la FEVG était biaisée par la sternotomie alors que celle réalisée par le cathéter de conductance ne l'était pas. Le débit cardiaque après sternotomie a chuté en moyenne de 7.51% (P < 0.05). L'autorétroperfusion avec artère IVA perméable a généré des effets inotropes positifs, caractérisés par une augmentation du CO, du SV, de la Pmax in-LV et de la FEVG (P < 0.0001). Après occlusion de l'IVA, l'autorétroperfusion a assuré, durant 240 minutes, une oxygénation myocardique et une compensation hémodynamique garantissant la préservation de la perfusion périphérique. L'analyse histologique a confirmé l'absence d'infarctus myocardique. **Conclusions.** L'autorétroperfusion myocardique a confirmé des propriétés inotropes positives et protectrices contre l'ischémie ouvrant des perspectives d'applications intéressantes.

ABSTRACT

Background. Retrograde perfusion into the coronary sinus is used to deliver cardioplegia. We developed an in-vivo porcine beating-heart model of self-myocardial retroperfusion (SMR) using the venous route to supply myocardial oxygenation and sought to assess hemodynamic and cardiac responses triggered by SMR before and after a prolonged occlusion of the LAD. **Methods.** A bypass-line between the ascending aorta and the coronary sinus was made to perform a selective retrograde perfusion of the great cardiac vein with oxygenated blood (SMR). A Control group (n=6) was assigned to collect baseline data, and an SMR group (n=6) was dedicated to undergo SMR with occlusion of LAD for 240 minutes. Cardiac output (CO), maximal pressure in the LV (Pmax in-LV), stroke volume (SV), left ventricular ejection fraction (LVEF), diastolic durations, heart rate, and arterial systemic pressure were evaluated with conductance catheters for the following periods: basal (before SMR), SMR with patent LAD, and SMR with occluded LAD. In order to assess peripheral perfusion, patterns of sublingual microcirculation were analyzed. At the end of the procedures, the hearts were harvested for histology. **Results.** Echographic LVEF evaluation was affected by sternotomy, but conductance catheter evaluation was not. Following pericardiotomy, CO decreased by 7.51% (P < 0.05). SMR with patent LAD showed inotropic properties with improvements in CO, SV, Pmax in-LV and LVEF (P < 0.0001). Following LAD occlusion, SMR supplied myocardial oxygenation with hemodynamic compensation and preserved the peripheral perfusion. Histology confirmed no signs of infarct. **Conclusions.** SMR showed capacities to produce inotropic effects and protect against ischemia, opening interesting potential applications.

Mots-clefs : Autorétroperfusion myocardique (SMR) - Ischémie myocardique - Sinus coronaire - Veine azygos gauche - Grande veine coronaire - Cathéter de conductance

Key-words : Self-myocardial retroperfusion (SMR) - Myocardial ischemia - Coronary sinus - Left azygos vein - Great cardiac vein - Conductance catheter