

UNIVERSITÉ DE LILLE
UFR3S-MÉDECINE
Année :2025

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Physiologie de l'insuffisance myocardique néonatale post-hypoxique;
apport d'un modèle expérimental à la prise en charge postnatale**

Présentée et soutenue publiquement le 28/04/2025 à 14h
au *Pôle Formation*
par **Naïma ABSHIR ALI**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur *François GODART*

Assesseurs :

Monsieur le Professeur *Laurent STORME*

Monsieur le Professeur *David MONTAIGNE*

Monsieur le Professeur *Charles GARABEDIAN*

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur *Ali HOUEIJEH*

Travail du Laboratoire : Unité de recherche ULR 2694

AVERTISSEMENT

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

BE	Excès de base
Cv	Compliance ventriculaire
Ea	Élastance artérielle
Ets	Élastance ventriculaire
FiO2	Fraction inspirée en Oxygène
PAM	Pression Artérielle Moyenne
pCO2	Pression partielle en Dioxyde de Carbone
pO2	Pression partielle en Oxygène
PTD	Pression Télédiastolique
PTS	Pression Télésystolique
PV loop	Courbe pression volume
Qc	Débit cardiaque
VD	Ventricule droit
VES	Volume d'Éjection Systolique
VG	Ventricule gauche
VTD	Volume Télédiastolique
VTS	Volume Télésystolique

Abstract

Physiology of Neonatal Post-Hypoxic Myocardial Failure: Insights from an Experimental Model for Postnatal Management

Abshir Ali Naïma M,D , Sanchez Maeva M,D, Tournier Alexane M,D, Garabedian Charles M,D, PhD, Houeijeh Ali, M,D, PhD

Background: Hemodynamic and myocardial alterations, as well as compensatory mechanisms during perinatal asphyxia, are not yet fully understood.

Objective: To investigate hemodynamic and myocardial function changes during prolonged umbilical cord occlusion (UCO).

Methods: This is the first study with real time assessment of cardiac performance in alive sheep foetus. Five near-term fetal sheep were surgically instrumented under general anesthesia. A venous central catheter was placed for blood sampling, a controlled occlusion system was positioned around the UC, and a 5 Fr. pressure-volume impedance catheter was inserted into the left ventricle through a 6Fr. introducer placed into the right carotid artery. The foetus was then repositioned into the uterus. Hemodynamic responses were assessed during long UCO (12 minutes) through analysis of ventricular pressures and volumes, pressure-volume loops, allowing estimation of ventricular (Ees) and arterial (Ea) elastance. Longer UCO was done to determine the time of hemodynamic failure.

Results: A biphasic response to complete cord occlusion was observed. An initial adaptive phase (30 s) was characterized by abrupt bradycardia (mean heart rate dropped from 175 to 126 bpm , -28 %), decreased stroke volume (4,43 mL to 2,8mL, -35 %) and cardiac output (775 to 348 mL/min, -52 %), along with increased myocardial workload as reflected by a rise in Ea/Ees ratio (+12 %). This was followed by a transient compensatory phase with partial recovery of heart rate (+25 %), SV (+20 %), and CO (+25 %), while the Ea/Ees ratio decreased but remained slightly elevated (+3 %) compared to baseline. Left ventricular end-diastolic pressure progressively increased (+30 %) despite volume reduction. The hemodynamic parameters recovered quickly after UCO relieve. Hemodynamic markers remained stable during the compensatory phase. In prolonged UCO, lactic acidosis occurred at the 15 th minutes, before a hemodynamic collapse and severe systolic dysfunction at 17 minutes, marked by a 50% drop in SV and CO, and a significant Ea/Ees imbalance (-20 %), ultimately resulting in irreversible arterial hypotension.

Conclusion: umbilical cord blood flow interruption is associated with a rapid and sustained increase in myocardial workload and diastolic dysfunction before the systolic dysfunction. Diastolic function should be assessed in all newborns with perinatal asphyxia.

Sommaire

Introduction	Page 12
1. Contexte.....	Page 12
2. Physiologie fœtale.....	Page 13
3. Performance cardiaque.....	Page 14
3.1. Courbe pression-volume.....	Page 14
3.2. Propriétés mécaniques du cœur.....	Page 15
3.3. Forces intracardiaques.....	Page 15
3.4. Couplage ventriculo-artériel.....	Page 16
Matériel et méthodes	Page 17
1. Design de l'étude.....	Page 17
2. Préparation animale.....	Page 18
3. Protocole chirurgical.....	Page 19
4. Protocole expérimental.....	Page 22
5. Paramètres étudiés.....	Page 23
5.1. Les paramètres hémodynamiques fœtaux.....	Page 23
5.2. Les paramètres biologiques fœtaux.....	Page 25
6. Analyse des données.....	Page 25
7. Analyse statistique.....	Page 26
8. Cadres réglementaires.....	Page 26
Résultats	Page 27
1. Design de l'étude.....	Page 27
2. Évaluation hémodynamique.....	Page 28
3. Dynamique des courbes pression volume.....	Page 33
4. Évolution des paramètres biologiques.....	Page 35
5. Réponses hémodynamiques à une mauvaise adaptation.....	Page 36
6. Analyse supplémentaire : cas d'occlusion très longue.....	Page 39
Discussion	Page 45
Conclusion	Page 54
Annexe	Page 55
Références	Page 56

Introduction

1. Contexte

L'asphyxie périnatale est une cause majeure de morbidité et de mortalité fœtales au cours de la grossesse humaine. Elle survient chez environ 1 à 3 nouveau-nés pour 1000 naissances vivantes dans les pays développés (1).

En situation physiologique, l'apport en sang oxygéné chez le fœtus qui se fait via la circulation utéro-placentaire est limité. Les saturations en oxygène fœtales sont physiologiquement basses. Les adaptations fœtales comprennent les propriétés de l'hémoglobine fœtale permettant de lier plus d'oxygène et de le libérer à des pressions partielles en oxygène faibles (2).

L'asphyxie résulte d'une hypoxémie profonde associée à une acidémie, généralement causée par un défaut d'apport en oxygène au fœtus et une restriction du flux sanguin ombilical.

En réponse à une interruption totale du flux ombilical, plusieurs mécanismes d'adaptation se mettent en place. Des études antérieures (3,4) ont montré que le clampage du cordon ombilical entraîne une bradycardie réactionnelle, une augmentation de la pression artérielle, une diminution du débit cardiaque fœtal ainsi qu'une redistribution préférentielle du flux sanguin vers le cerveau, le cœur et les glandes surrénales (5).

Lorsque l'asphyxie se prolonge et dépasse les capacités d'adaptation du fœtus, une défaillance multiviscérale s'installe (6). La dysfonction cérébrale post-anoxique est largement documentée (7). Les travaux de Faro et Windle en 1969 (8) ont mis en évidence que des lésions cérébrales sévères surviennent après une asphyxie prolongée de plus de 10 minutes, ce qui justifie dans la pratique actuelle un délai décision-naissance moyen de 11 minutes dans les césariennes code rouge (9).

Les mécanismes conduisant à la dysfonction myocardique restent moins bien connus (10). Certaines études (11) (10), suggèrent une origine ischémique de la dysfonction cardiaque post-anoxique, se traduisant en période postnatale par un tableau d'insuffisance cardiaque pouvant évoluer jusqu'au choc cardiogénique (13).

Une compréhension approfondie de ces mécanismes physiopathologiques est essentielle afin de proposer une prise en charge postnatale adaptée.

Cette étude est la première à évaluer les réponses hémodynamiques à l'aide d'une sonde intraventriculaire mesurant en continu des pressions et volumes lors d'une occlusion complète et prolongée du cordon ombilical pendant 12 minutes chez des agneaux foetaux vigiles à terme, afin d'étudier les mécanismes de compensation cardiovasculaire et leurs limites.

2. Physiologie fœtale

Le système cardiovasculaire fœtal présente des caractéristiques distinctes qui reflètent son immaturité structurelle et fonctionnelle.

Les cardiomyocytes du cœur fœtal sont significativement plus petits que ceux de l'adulte. L'architecture cardiaque est moins développée et moins structurée. De plus, la proportion de protéines non contractiles est plus élevée, atteignant 60 % contre 30 % chez l'adulte, ce qui influence directement la capacité contractile du myocarde. La croissance myocardique fœtale repose principalement sur l'hyperplasie, c'est-à-dire l'augmentation du nombre de myocytes, contrairement au myocarde adulte, qui s'adapte essentiellement par hypertrophie cellulaire (14).

La contractilité myocardique et la compliance ventriculaire sont limitées. Cette limitation des fonctions systolique et diastolique explique la moins bonne adaptation aux variations de pression et de volume.

Par ailleurs, le fœtus évolue dans un environnement hypoxique avec une pression partielle d'oxygène faible. Cette hypoxie, bien que marquée, est physiologique et ne reflète pas une souffrance tissulaire, mais plutôt une adaptation nécessaire à son développement (15).

La circulation cardiaque fœtale est caractérisée par une circulation en parallèle, où le débit cardiaque fœtal combiné représente la somme des débits des ventricules droit et gauche du cœur fœtal. La distribution préférentielle varie en fonction du ventricule: le VG distribue vers la partie supérieure du corps dont le cerveau et le VD vers la partie inférieure du corps via le canal artériel (15). L'étude s'intéresse au débit ventriculaire gauche afin d'évaluer la dysfonction ventriculaire gauche.

3. Performance cardiaque

1. Courbe pression volume

Les travaux originaux de Frank-Starling (16) illustrent l'interaction cardiaque avec son environnement. En effet, le cœur s'adapte aux conditions de charge et à l'état des artères réceptrices.

La loi de Starling stipule que la réponse contractile sera d'autant plus forte que les fibres sont étirées, augmentant ainsi la contractilité cardiaque. Le volume d'éjection s'adapte aux variations des volumes, en assurant un débit cardiaque.

La mesure quantitative de la fonction cardiaque est modélisée par la courbe pression-volume des ventricules (**Figure1**).

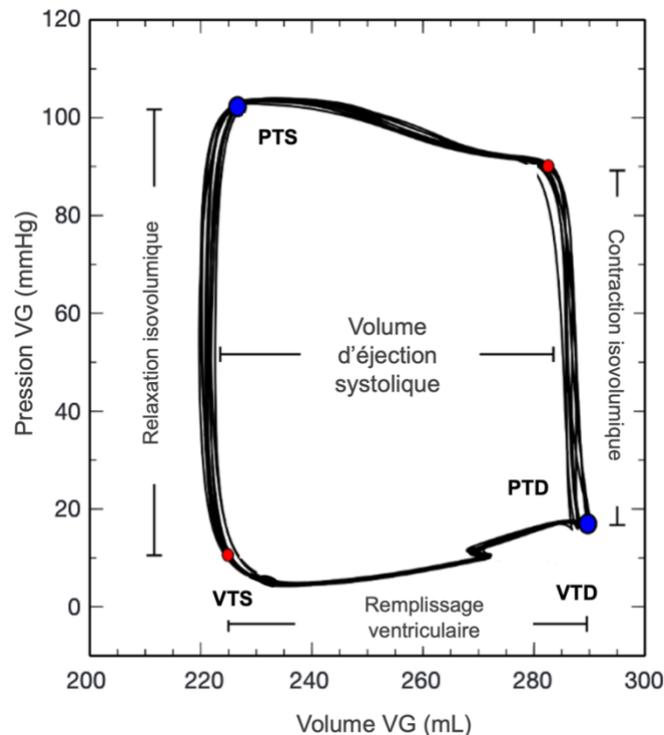


Figure 1 : Courbe pression-volume (adaptée de la figure 1 de l'article Understanding ventriculo-arterial coupling de Santos et al. (17))

L'ouverture de la valve mitrale marque le début du remplissage rapide du ventricule pendant la diastole (point inférieur gauche de la boucle PV). Cette phase s'achève avec la contraction auriculaire, atteignant la pression et le volume télédiastoliques (point inférieur droit). La fermeture de la valve mitrale signe alors le début de la phase de

contraction isovolumique. Lorsque la pression intraventriculaire dépasse celle de l'aorte, la valve aortique s'ouvre (point supérieur droit), permettant l'éjection du sang. Le volume intraventriculaire diminue progressivement jusqu'à atteindre le volume et la pression téléstoliques (point supérieur gauche). À la fermeture de la valve aortique, la pression intraventriculaire chute sans variation de volume, caractérisant la phase de relaxation isovolumique. Dès que la pression intraventriculaire devient inférieure à la pression auriculaire, la valve mitrale s'ouvre de nouveau, amorçant un nouveau cycle cardiaque.

2. Propriétés mécaniques du cœur

Les propriétés mécaniques du cœur régissent sa fonction et assurent un débit cardiaque adapté aux besoins métaboliques de l'organisme. Elles reposent sur trois caractéristiques fondamentales : la contractilité, l'élastance et la compliance.

La **contractilité** désigne la capacité du muscle cardiaque à générer une force suffisante pour éjecter le sang du ventricule vers l'aorte. Elle dépend de l'activité des cellules myocardiques et de la concentration intracellulaire en calcium.

L'**élastance** mesure la rigidité du ventricule et sa capacité à générer une pression en réponse à un volume donné. En systole, l'élastance téléstolique exprime la relation pression-volume maximale atteinte par le ventricule, traduisant sa capacité contractile au pic de la contraction. En diastole, l'élastance télédiastolique reflète la compliance ventriculaire, soit la facilité avec laquelle le ventricule se relâche et se remplit.

La **compliance** représente l'aptitude du ventricule à se distendre pour accueillir le volume sanguin durant la diastole. Une bonne compliance garantit un remplissage efficace à basse pression, tandis qu'une diminution de cette propriété, comme dans l'hypertrophie ventriculaire, impose une contrainte supplémentaire au cœur.

3. Forces intracardiaques

Les forces intracardiaques comprenant la précharge, la postcharge et la force contractile intrinsèque, jouent un rôle clé dans la performance cardiaque. Elles modulent directement le fonctionnement du cœur et son adaptation aux variations hémodynamiques.

La **précharge** correspond à la tension exercée sur les parois myocardiques à la fin de la diastole. Elle est principalement déterminée par le volume télédiastolique, influençant ainsi la capacité du cœur à se remplir avant la contraction.

La **postcharge** représente la résistance que le ventricule doit surmonter pour éjecter le sang dans la circulation. Elle est directement liée à la pression artérielle systolique et aux résistances vasculaires périphériques.

Enfin, la **force contractile intrinsèque** traduit la capacité du muscle cardiaque à se contracter indépendamment des charges imposées. Elle est un indicateur clé de la performance myocardique, permettant d'évaluer l'état du cœur en l'absence de toute influence extérieure.

4. Couplage ventriculo-artériel

Le couplage ventriculo-artériel constitue un déterminant fondamental de la performance cardiaque, permettant d'évaluer l'état du cœur et d'anticiper les risques cardiovasculaires.

Défini par Sunagawa et al. (18), il décrit l'interaction dynamique entre le ventricule gauche et le système artériel, qui partagent des paramètres communs de volume et de pression systolique. Cet équilibre conditionne l'efficacité du système cardiovasculaire et repose sur la relation entre l'élastance télésystolique ventriculaire (Ets), indicateur de la contractilité intrinsèque du myocarde, et l'élastance artérielle effective (Ea), qui intègre la résistance vasculaire et la compliance artérielle.

L'élastance ventriculaire est calculée par $Ets = \frac{PTS}{VTS}$ où Ets est l'élastance ventriculaire en mmHg/mL, PTS est la pression télésystolique en mmHg et VTS est le volume télésystolique en mL.

L'élastance artérielle est calculée par $Ea = \frac{PTS}{VES}$ où Ea est l'élastance artérielle en mmHg/mL, PTS est la pression télésystolique en mmHg, VES est le volume d'éjection systolique en mL.

Le rapport ETS/Ea, ou index de couplage ventriculo-artériel, est un indicateur clé de la performance cardiovasculaire. Le système cardiovasculaire ajuste en permanence ce couplage pour optimiser l'efficacité métabolique et maintenir un débit cardiaque adéquat. Chez un individu en bonne santé, le couplage VA varie généralement entre 0,6 et 1,2, garantissant un équilibre entre travail systolique et efficacité énergétique.

Matériel et méthodes

1. Design de l'étude

L'étude repose sur le travail de recherche de Master 2 réalisé par Maeva Sanchez (19). Cette étude expérimentale s'est déroulée au sein du Département Hospitalo-Universitaire de Recherche Expérimentale (DHURE), à l'unité de recherche 2694 du CHU de Lille.

Durant la période de janvier 2023 à octobre 2023, un total de 5 brebis proches du terme (130-138 jours de gestation; le terme étant 147 jours environ) de race "Île-de-France" et provenant d'une ferme expérimentale (Institut National de Recherche Agronomique, Tours) ont été instrumentées.

Avant le début de l'étude, une période d'acclimatation d'une semaine était prévue afin de garantir une adaptation optimale des animaux à leur environnement et aux conditions expérimentales. Les animaux séjournèrent ainsi au sein de l'unité dans des boxes individuels, regroupés dans une même pièce.

Ils avaient accès à un régime alimentaire équilibré, comprenant des granulés distribués matin et soir, ainsi qu'un accès illimité à l'eau et au foin. Les soins quotidiens étaient assurés par l'équipe de zootechniciens du DHURE.

Certaines brebis ont été exclues de l'étude en raison de plusieurs critères :

- causes physiopathologiques : décès maternel, troubles hémodynamiques sévères, décès fœtal.
- problèmes liés à la manipulation : défauts de clampage, clampage incomplet ou insuffisamment prolongé.
- difficultés techniques : anomalies d'acquisition des données, interférences ou erreurs logicielles.

2. Préparation animale

Après 24 h de jeûne, des cathéters ont été insérés dans la veine jugulaire externe et une artère auriculaire, chez un animal vigile. Un remplissage vasculaire a ensuite été réalisé avec 1500mL de Ringer Lactate.

Après une phase de préoxygénation de 20 minutes par masque avec FiO₂ à 100 %, l'anesthésie a été induite après une prémédication par kétamine intraveineuse à 0,5mg/kg suivie d'une induction par Propofol en intraveineuse à 2 à 3 mg/kg, par titration progressive lente jusqu'à la perte de conscience. La sédation est maintenue par gaz halogénés (isoflurane à 2 %) et par kétamine en intraveineuse continue à la posologie de 0,1 à 0,25 mg/kg/h.

Le protocole anesthésique, défini dans le **tableau 1** a été adapté par l'utilisation de kétamine afin d'éviter les troubles hémodynamiques liés à l'hypotension réfractaire et à la désaturation maternelle ce qui rendait l'expérience ininterprétable (20). Ces traitements anesthésiques n'impactent pas la fonction cardiaque.

Les voies aériennes sont contrôlées par intubation orotrachéale avec une sonde n°8 avec une ventilation à circuit fermé.

La brebis a été placée en position dorsale, en position d'anti-Trendelenburg inclinée à gauche. La température est maintenue à l'aide d'une couverture chauffante.

Le monitoring per-opératoire inclut une surveillance continue de la saturation en oxygène, de la capnie, de la pression artérielle invasive et de la diurèse. Une sonde nasogastrique et urinaire complètent le conditionnement de l'animal.

L'optimisation du protocole anesthésique permet de maintenir une saturation comprise entre 96 et 100 %, ainsi qu'une pression artérielle moyenne (PAM) dans les objectifs définis (entre 60 et 90 mmHg).

Afin d'améliorer la prise en charge de l'animal, une feuille de surveillance anesthésique ainsi qu'un protocole de réveil ont été mis en place afin d'assurer un suivi optimal.

	Protocole anesthésique
Préoxygénation	20 minutes à FiO2 100% au masque
Prémédication	Injection intraveineuse de kétamine (Ketamine®) à 0,5 mg/kg
Induction	Injection de diprivan (Propofol 2%®) à 2 à 3 mg/kg par titration progressive lente jusqu'à la perte de conscience
Entretien sédation	Gaz halogénés (Isoflurane à 2%®) kétamine (Kétamine®) en intraveineuse continue à 0,1-0,25 mg/kg/h
Analgésie	Injection intra-musculaire de 0,6 mL/10kg de buprénorphine (Bupaq® , demi-vie 6 heures)

Tableau 1: Protocole anesthésique et analgésique péri-opératoire

3. Protocole chirurgical

Après déterision et aseptie cutanée à la Biseptine, une incision médiane abdominale sous ombilicale a ensuite été pratiquée et l'utérus a été palpé afin de déterminer la position fœtale.

Le membre supérieur gauche fœtal est extériorisé par une incision de la paroi utérine dans une zone avasculaire du myomètre, afin de préserver la circulation placentaire. Sous anesthésie locale avec de la lidocaïne, un cathéter rempli d'une solution saline héparinisée est inséré via l'artère axillaire disséquée au préalable, puis avancé dans l'aorte ascendante sur environ 6 à 7cm. Ce cathéter est ensuite fixé pour maintenir sa position malgré les mouvements fœtaux et extériorisé à la peau. Le membre supérieur est réintroduit dans l'utérus.

Un dispositif d'occlusion gonflable de 16 mm de diamètre ou « occluteur » (OC VO-16HD – DOCXS Biomedical Products - Ukiah, California) a été positionné autour du cordon ombilical. L'occluteur est ensuite fixé et le raccord permettant son gonflement autour du cordon est extériorisé hors de l'utérus. La fonctionnalité du dispositif est vérifiée en préopératoire.



Figure 2 : Mise en place d'un occluder

(issue du mémoire de Master 2 de Maeva Sanchez)

Figure 2A: test de l'occluder en préopératoire; **Figure 2B:** repérage du cordon ombilical pour la mise en place de l'occluder; **Figure 2C:** occluder noué autour du cordon ombilical

La tête du fœtus, positionnée au niveau de l'orifice d'hystérotomie, est extériorisée dans un gant rempli de sérum salé isotonique chauffé à environ 39 °C. Cette technique permet de reproduire les conditions du liquide amniotique et d'éviter toute inspiration fœtale.

Sous anesthésie locale à la lidocaïne, la carotide commune droite est disséquée, afin d'insérer un cathéter. Un guide est ensuite introduit jusqu'au ventricule gauche, sous échoguidage, où il est avancé jusqu'à sa butée.

Le cathéter est ensuite retiré et remplacé par un désilet relié à une tête de pression, dont la position dans le ventricule gauche est confirmée par l'obtention d'un profil de pression ventriculaire (**Tableau 2**). Ce désilet sert de site d'insertion pour une sonde de mesure de pression et de volume par impédancemétrie, placée sous échoguidage et sous la supervision d'un cardiologue pédiatrique spécialisé en cathétérisme cardiaque. Il est fixé afin de maintenir sa position.

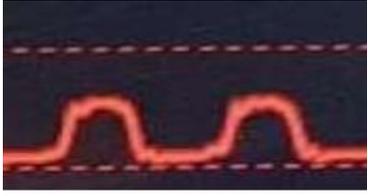
A: Courbe de pression aortique	B: Courbe de pression ventriculaire
	

Tableau 2 : Profils de pression capté par la sonde

(issue du mémoire de Master 2 de Maeva Sanchez)

Tableau 2A: profil de pression aortique; **Tableau 2B:** profil de pression ventriculaire

Cette sonde est équipée d'un capteur de pression permettant la mesure en temps réel des pressions intracavitaires ainsi que d'électrodes de conductance permettant d'estimer le volume sanguin par la conductance.

Son extrémité peut être droite ou courbée, appelée "pigtail". Cette dernière est privilégiée afin de réduire le risque de perforation ventriculaire.

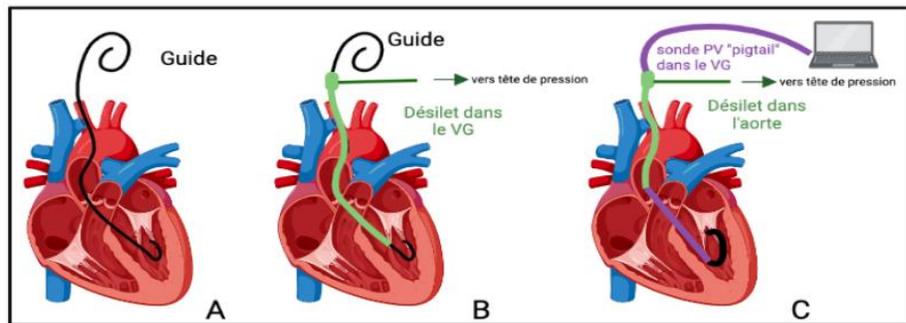


Figure 3 : Schéma de l'introduction de la sonde ventriculaire gauche
(issue du mémoire de Master 2 de Maeva Sanchez)

Figure 3A: guide introduit dans la carotide jusqu'à l'aorte ascendante puis dans le ventricule gauche; **Figure 3B:** introduction d'un désilet de 7 French (vert) autour du guide dans le ventricule gauche, confirmation de la position par le profil de pression observé sur le moniteur; **Figure 3C:** remplacement du guide par la sonde de mesure pression-volume et le désilet est ensuite remonté au niveau de l'aorte ascendante. Leurs positions sont contrôlées à la fois par leurs profils de pression respectifs, et par échographie cardiaque peropératoire.

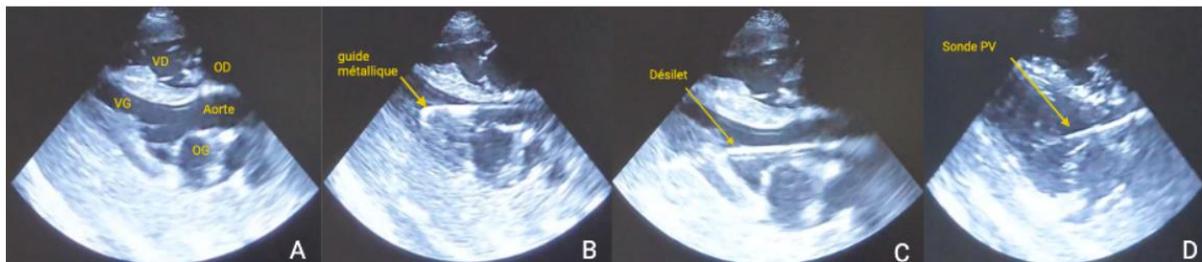


Figure 4 : Echoguidage de la pose de la sonde
(issue du mémoire de Master 2 de Maeva Sanchez)

Figure 4A: repérage échographique peropératoire de la continuité entre le ventricule gauche (VG) et l'aorte; **Figure 4B:** progression sur le guide métallique dans le VG; **Figure 4C:** progression du désilet sur le guide métallique; **Figure 4D:** mise en place de la sonde PV après le retrait du guide et le repositionnement du désilet dans l'aorte.

Le fœtus est ensuite réintroduit dans la cavité utérine, en veillant à maintenir sa tête fléchie et à ce que la sonde reste correctement en place. Un cathéter intra-amniotique est positionné dans la cavité utérine afin d'injecter du sérum physiologique réchauffé, reproduisant ainsi les conditions du liquide amniotique. L'incision utérine est ensuite refermée, suivie de la fermeture de l'aponévrose et de la peau, tout en laissant passer les différents cathéters à travers la laparotomie. Ceux-ci sont ensuite acheminés vers le flanc droit de la brebis.

4. Protocole expérimental

Une période de récupération postopératoire de 2 heures a été respectée avant le début de l'expérimentation, garantissant l'élimination complète de l'isoflurane. En postopératoire, les brebis étaient placées librement, au calme, dans une cage pour la suite des expérimentations.

L'acquisition des données hémodynamiques débutait avec un enregistrement continu pendant environ 2 heures. Le débit sanguin ombilical était interrompu par le gonflement de l'occluser autour du cordon ombilical.

Le protocole d'occlusion illustré à la **Figure 5** comprenait deux phases :

- Une première phase de six occlusions complètes courtes d'une durée de 1 minute chacune, suivies d'une phase de stabilisation de 9 minutes.
- Une deuxième phase d'une occlusion complète prolongée d'environ 12 minutes, sur laquelle porte notre analyse.

Des prélèvements sanguins étaient effectués selon un protocole prédéfini.

À la fin du protocole, ou en cas de décès fœtal, les brebis étaient euthanasiées par injection intraveineuse de T61®, un agent anesthésique vétérinaire.

En cas de décès précoce, une autopsie fœtale était réalisée afin d'identifier d'éventuelles causes sous-jacentes.

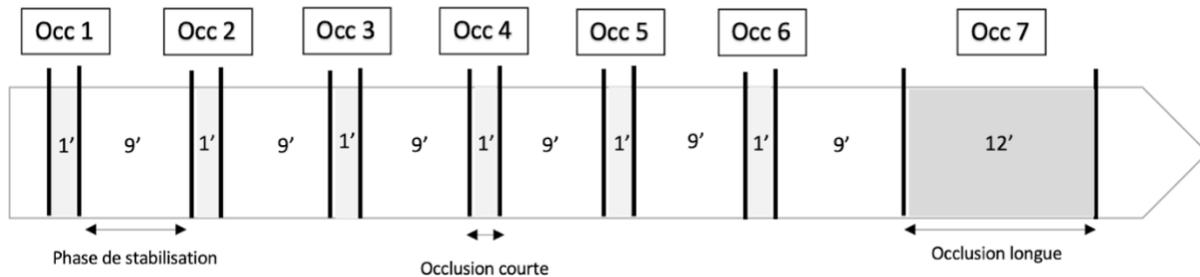


Figure 5 : Protocole d'occlusion
(issue du mémoire de Master 2 de Maeva Sanchez)

Occlusion 1 à 6 : six occlusions complètes courtes d'une durée de 1 minute chacune, suivies d'une phase de stabilisation de 9 minutes; **Occlusion 7:** occlusion complète prolongée d'environ 12 minutes; Occ: occlusion

5. Paramètres étudiés

1. Les paramètres hémodynamiques foetaux

Les paramètres de fréquence cardiaque, volume télédiastolique, volume télésystolique, pression télédiastolique, pression télésystolique, pression aortique et volume d'éjection systolique sont mesurés en continu. Le débit cardiaque, l'élastance artérielle, et l'élastance ventriculaire télésystolique sont calculés (**Tableau 3**).

Les variations de pression sont détectées à chaque cycle cardiaque grâce à un effet piézoélectrique.

Le volume ventriculaire est mesuré par conductance sanguine, via la sonde pression-volume. Deux électrodes génèrent un courant, dont la tension électrique mesurée est proportionnelle à la conductance du volume de sang présent dans les cavités gauches. La conductance (G) est ainsi déterminée selon la loi d'Ohm : $G = I / \Delta V$ (où I représente le courant injecté et ΔV la différence de potentiel mesurée). Le volume ventriculaire est ensuite calculé à l'aide d'une équation de calibration.

La conductance est fixée à 12 mS en télédiastole et à 8 mS en télésystole. Une calibration initiale des filtres haut et bas est réalisée pour les mesures de pression, volume et magnitude. Un paramétrage de référence, appelé « Baseline scan », est ensuite effectué pour déterminer le volume ventriculaire de base, fixé à 5 mL.

Les données de volume et de pression sont transmises sous forme de signaux analogiques à un boîtier d'acquisition Transonic ADV500.

Paramètre hémodynamique		Unité	Mesure	Définition
Fréquence cardiaque	FC	bpm	Invasive	Nombre de battements cardiaques par minute
Volume télédiastolique	VTD	mL	Invasive	Quantité de sang présent dans le ventricule en fin de diastole
Volume télésystolique	VTS	mL	Invasive	Quantité de sang présent dans le ventricule en fin de systole
Pression télésystolique	PTS	mmHg	Invasive	Pression présent dans le ventricule en fin de systole
Pression télédiastolique	PTD	mmHg	Invasive	Pression présent dans le ventricule en fin de diastole
Volume d'éjection systolique	VES	mL	Invasive	Quantité de sang éjectée par un ventricule au cours du cycle cardiaque calculé par $VES=VTD-VTS$
Débit cardiaque	Qc	mL/min	Invasive et calculée	Volume de sang éjecté dans la circulation systémique par minute calculé par $Qc= FC \times VES$
Élastance artérielle	Ea	mmHg/mL	Calculée	Résistance à la distension cardiaque lorsque la postcharge est augmentée $Ea=\frac{P_{max}}{VES}$
Élastance ventriculaire télésystolique	Ets	mmHg/mL	Calculée	Capacité du ventricule à générer une pression en réponse à une variation de volume. Reflet de la contractilité ventriculaire intrinsèque calculé par $Ea=\frac{PTS}{VTS}$
Compliance ventriculaire	Cv	mmHg/mL	Calculée	Distensibilité du ventricule à la fin de la diastole, indicateur de la capacité de remplissage

Tableau 3 : Paramètres hémodynamiques étudiés

2. Les paramètres biologiques foetaux

Un monitoring biologique est effectué afin de surveiller les marqueurs de souffrance systémique et myocardique.

Les gaz du sang foetaux sont analysés une minute avant chaque occlusion via le cathéter axillaire, puis lors des occlusions longues, aux temps 10, 30 et 50 secondes, puis toutes les 3 minutes.

Les paramètres étudiés incluent le pH, de la pression partielle en oxygène (pO₂), de la pression partielle en dioxyde de carbone (pCO₂), l'excès de bases (BE), les lactates plasmatiques et les bicarbonates. Ces mesures sont réalisées à l'aide d'une cassette CG4+ par microméthode sur un appareil I-STAT® (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA).

Les fœtus sont considérés en acidose si le pH artériel est inférieur à 7,10.

Enfin, les troponines sont dosées avant l'occlusion prolongée et après 20 minutes de récupération et l'analyse est différée et envoyée au laboratoire de biologie.

Après chaque prélèvement de gaz du sang, les cathéters sont rincés avec une solution saline héparinée afin d'assurer leur perméabilité.

6. Analyse des données

Les données relatives à l'évaluation ventriculaire ont été extraites du logiciel IOX, qui génère une mesure toutes les 0,5 secondes. Afin de réduire les artefacts liés aux interférences, une mesure a été sélectionnée toutes les deux secondes, permettant ainsi d'éliminer les valeurs aberrantes. Lorsque des points isolés anormaux persistaient visuellement, elles étaient exclues des courbes présentées.

Après cette correction, l'évolution des boucles pression-volume (PV loop) dans le temps a pu être analysée au cours des occlusions, garantissant une interprétation fiable des résultats en excluant celles altérées par des interférences enregistrées lors des manipulations.

Les variables numériques quantitatives sont exprimées en pourcentage de variation par rapport à la moyenne lors de la phase de stabilité. Les paramètres hémodynamiques et cardiologiques analysés correspondent aux occlusions longues de 12 minutes et sont rapportés pour les cinq manipulations jugées interprétables.

7. Analyse statistique

En raison du faible effectif, aucun test statistique n'a été réalisé ; les résultats sont donc présentés de manière descriptive.

8. Cadres réglementaires

Les manipulations ont été réalisées conformément aux recommandations du ministère français de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, et l'étude a été approuvée par le Comité d'éthique de l'expérimentation animale. Elle respecte les directives ARRIVE 2.0.

Résultats

1. Design de l'étude

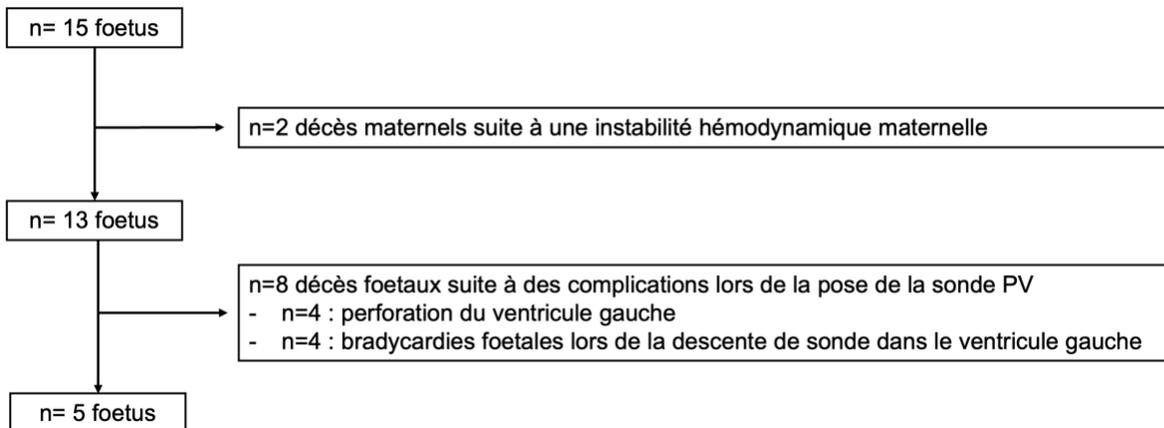


Figure 6 : Flow chart de l'étude

(issue du travail de Master 2 de Maeva Sanchez)

La **figure 6** présente le flow chart de l'étude.

Quinze expérimentations ont été réalisées, avec un succès obtenu dans 5 cas, soit un taux de réussite de 33 %.

Les principales complications sont survenues lors de la pose de la sonde, entraînant le décès de 8 foetus (soit 53 %). Cette procédure complexe était réalisée par un cardiologue expérimenté en cathétérisme cardiaque. Le risque de perforation s'expliquait par la difficulté d'apprécier les résistances du ventricule gauche lors de la descente de la sonde de pression. Pour limiter ce risque, l'utilisation d'une sonde pigtail à l'extrémité courbée a été privilégiée.

Les complications maternelles observées lors des premières expérimentations étaient principalement dues aux épisodes de désaturation profonde et d'hypotension artérielle réfractaire, attribués à l'induction anesthésique. Le protocole anesthésique a été modifié par la suite afin de prévenir ces instabilités hémodynamiques.

2. Evaluation hémodynamique

À l'état basal

La fréquence cardiaque moyenne était d'environ 175 bpm, le VES moyen de 4,4 mL, le VTD moyen de 20,28 mL, le VTS moyen de 15,86 mL, la PTS moyenne était de 78,19 mmHg et la PTD moyenne de 15,04 mmHg. Le débit cardiaque moyen était de 775,86 mL/min (**tableau 4**).

Pendant l'occlusion du cordon ombilical

Phase initiale d'adaptation (tableau 4)

Cette phase d'une durée d'environ 45 secondes, est marquée par une baisse de la fréquence cardiaque moyenne de 175 bpm à 126 bpm (soit -28% par rapport à l'état de base).

Le VES moyen diminue de 4,4 mL à 2,9 mL (diminution de -35% par rapport à l'état basal, **figure 7**). La postcharge augmente, traduite par une majoration de l'élastance artérielle de +77,6 % en moyenne par rapport à l'état basal, tandis que la majoration de la contractilité cardiaque reste faible : +6,3 % (**figure 10**).

La précharge ventriculaire diminue, passant de 20,28 mL à 19,81 mL soit une baisse de -3,71% par rapport à la moyenne (**figure 8**).

Malgré la baisse du volume télédiastolique, la PTD augmente en moyenne de +42 % (de 15mmHg à 21 mm Hg), suggérant une dysfonction diastolique (**figure 9**) avec une baisse de la compliance cardiaque visible sur les courbes PV, décalées vers la gauche (**figure 12A**).

La variation de la PTS est moins marquée, avec une augmentation de +14,9 %, passant de 78,1 mmHg à 89,01 mmHg (**figure 9**).

Le couplage ventriculo-artériel est déséquilibré dès le début du clampage ombilical et atteint 12% de sa valeur basale (**figure 11**).

Phase de compensation (tableau 4)

Cette phase débute dès la première minute et se poursuit jusqu'à la troisième minute de clampage. On observe une récupération de plus de la moitié du débit cardiaque, augmentant de 348,37 mL au clampage à 503,74 mL à 2 minutes de clampage, soit une variation de +26 % par rapport au nadir.

La fréquence cardiaque se normalise, augmentant de 123 bpm à 173 bpm soit une variation de +24% par rapport au nadir.

Le volume d'éjection systolique se restitue partiellement, variant de 2,89 mL au clampage à 3,78 mL à la 4^{ème} minute soit +17 % par rapport au nadir (**figure 7**).

A partir de la quatrième minute, la fréquence cardiaque se stabilise à 166 bpm (soit -5 % par rapport à l'état basal (**figure 7**)).

La PTS diminue progressivement pour atteindre -15 % dès la deuxième minute (**figure 7**).

La PTS se stabilise autour de -15 % par rapport à l'état basal à partir de 2 minutes de clampage, tandis que la dysfonction diastolique perdure avec la majoration progressive de la PTD jusqu'à atteindre +70 % de sa valeur de départ à 6 minutes de clampage (**figure 9**), témoignant de la persistance de la dysfonction diastolique.

La compliance ventriculaire gauche reste diminuée (**figure 12B**).

La contractilité ventriculaire gauche s'accroît progressivement pendant toute la durée du clampage, atteignant +30 % à 11 minutes (**figure 10**). Cette amélioration de l'élastance ventriculaire s'accompagne d'une diminution du VTS, qui baisse jusqu'à -13 % par rapport à son pic (**figure 7**).

Dès la troisième minute, le VES se stabilise à 3,45 mL (soit -25 %), et le débit cardiaque à 580 mL/min (-25 %) (**figure 7**). Le couplage ventriculo-artériel s'améliore, mais reste légèrement élevé, à +2 % de la valeur de base (**figure 11**).

Après la levée l'occlusion du cordon ombilical (tableau 4)

La levée de l'occlusion entraîne une baisse rapide de la postcharge, liée à une diminution de l'élastance artérielle de -48 % (**figure 10**) concomitante à une réduction de la PTD de -28 % (**figure 9**).

La PTS se normalise dès la première minute post-déclampage, tandis que la PTD reste élevée à 34mmHg (soit +30 % par rapport à la valeur basale, **figure 9**).

L'élastance ventriculaire revient progressivement à la normale, tandis que l'élastance artérielle reste élevée, autour de +20 %, permettant une normalisation transitoire du couplage ventriculo-artériel (**figure 10 et 11**).

Le VES se normalise dans un premier temps, puis autour de -10 % de la valeur de base (**figure 7**) en lien avec une baisse progressive de la contractilité cardiaque de -27 % à -5 % de la valeur initiale (**figure 10**).

Le débit cardiaque se stabilise autour de 740 mL/min, soit -5 % de la moyenne de base (**figure 7**).

Le rapport Ea/Ets se normalise brièvement avant de réaugmenter, en raison d'un rebond transitoire de l'élastance artérielle (**figure 10**) concomitant à une augmentation de la PTS observée deux minutes après le déclampage, avec une hausse de +14 % par rapport à la valeur de base (**figure 9**).

Paramètres	État de base	Clampage	1 minute	4 minutes	11 minutes	Après levée occlusion
FC (bpm)	175	126	147	163	171	191
VTD (mL)	20,28	19,81	19,27	17,44	16,77	17,84
VTS (mL)	15,86	16,47	15,68	15,68	14,89	14,75
PTD (mmHg)	15,04	21,19	19,53	23,42	21,62	19,75
PTS (mmHg)	78,19	89,01	82,73	96,88	90,95	76,71
VES (mL)	4,44	2,89	3,49	3,41	3,64	3,93
Qc (mL/min)	775,86	348,37	503,74	534,54	611,34	730,24
Ea (mmHg/mL)	17,61	30,54	27,01	30,95	29,48	22,67
Ets (mmHg/mL)	6,36	6,32	6,59	7,40	8,22	6,47

Tableau 4 : Données brutes des paramètres hémodynamiques étudiés, moyenne des 5 expériences; ; FC: Fréquence cardiaque, VES : volumes d'éjection systolique, Qc: débit cardiaque, VTD: Volume télédiastolique, VTS: volume télésystolique, PTD: Pression télédiastolique, PTS: Pression télésystolique, Ea: Elastance artérielle, Ets: Elastance ventriculaire

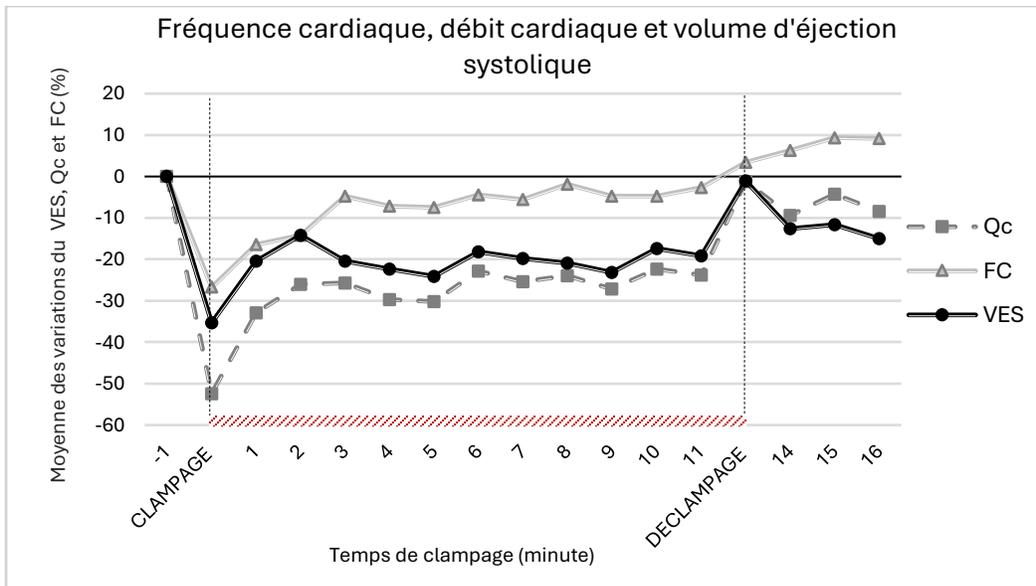


Figure 7 : Evolution de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et du volume, moyenne des 5 expériences, exprimée en pourcentage de variation, par rapport à la phase de stabilité, en fonction du temps de clampage du cordon ombilical; FC: Fréquence cardiaque, VES : volumes d'éjection systolique, Qc: débit cardiaque

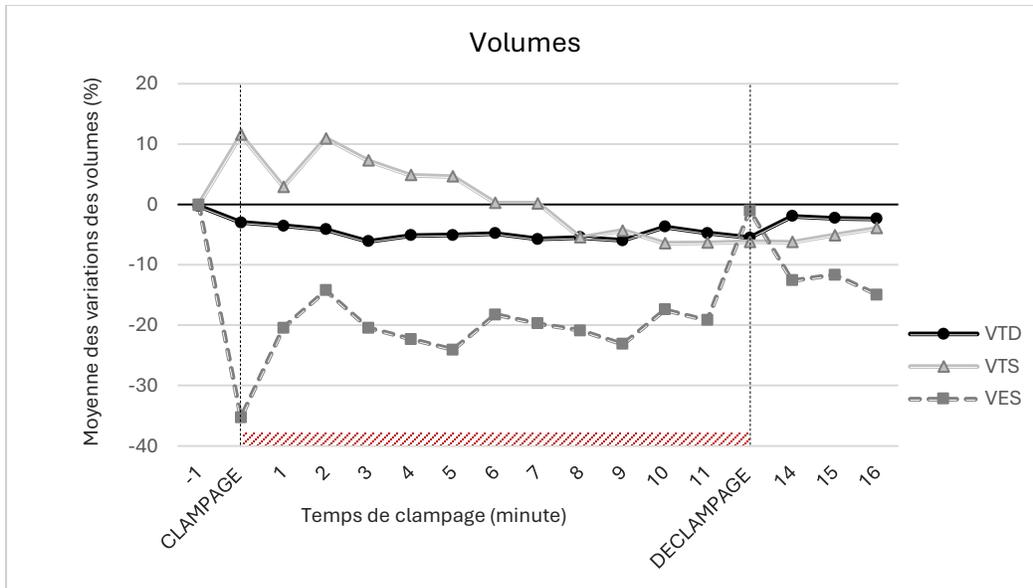


Figure 8 : Evolution du volume télédiastolique, du volume télésystolique et du volume d'éjection systolique, moyenne des 5 expériences, exprimée en pourcentage de variation, par rapport à la phase de stabilité, en fonction du temps de clamage du cordon ombilical; VTD: Volume télédiastolique, VTS: volume télésystolique, VES: volumes d'éjection systolique

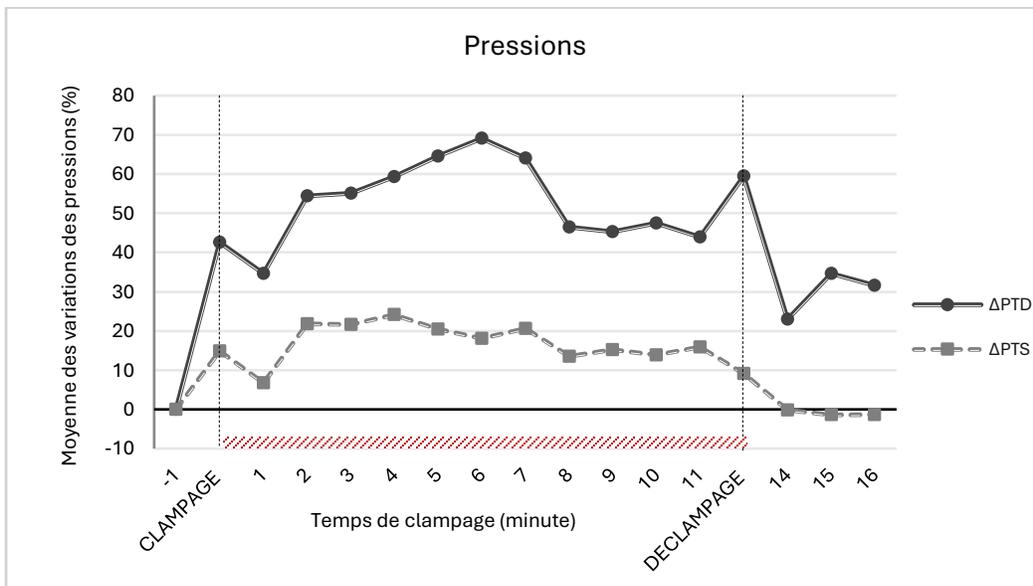


Figure 9 : Evolution de la pression télésystolique et de la pression télédiastolique, moyenne des 5 expériences, exprimée en pourcentage de variation par rapport à la phase de stabilité, en fonction du temps de clamage du cordon ombilical; PTD: Pression télédiastolique, PTS: Pression télésystolique

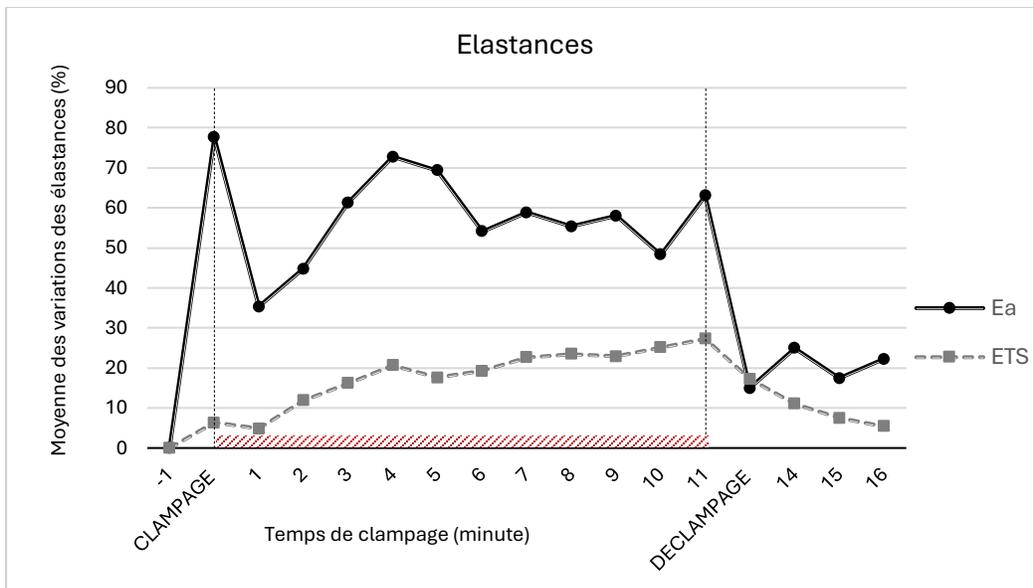


Figure 10 : Evolution de l'élastance artérielle et de l'élastance ventriculaire systolique, moyenne des 5 expériences, exprimée en pourcentage de variation par rapport à la phase de stabilité, en fonction du temps de clampage du cordon ombilical; Ea: Elastance artérielle, Ets: Elastance ventriculaire

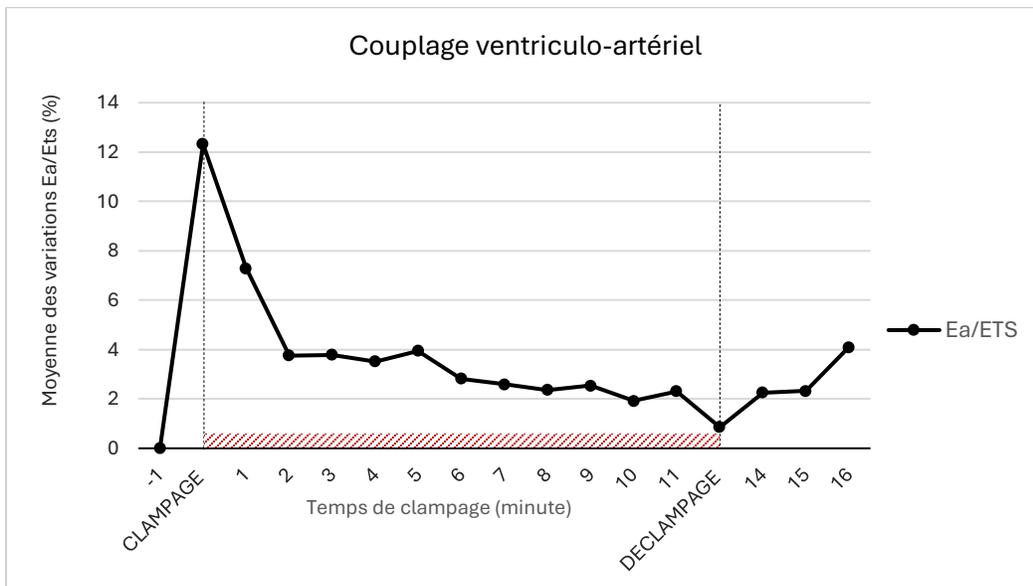


Figure 11 : Evolution du couplage ventriculo-artériel, moyenne des 5 expériences, exprimée en pourcentage de variation par rapport à la phase de stabilité; Ea: élastance artérielle, Ets : élastance ventriculaire

3. Dynamique des courbes pression-volume

Les courbes pression-volume (**figure 12 et 13**) illustrent l'adaptation hémodynamique cardiaque globale lors du clampage du cordon ombilical. La cinétique des boucles PV est décrite par comparaison à la boucle PV obtenue lors de la phase de stabilisation avant le clampage aortique (courbe PV en gras). Les courbes représentent les mesures de pression et de volume au cours d'un cycle cardiaque, à un instant donné.

À l'état de base, le VES est de 3,7 mL, la PTD à 18 mmHg, la PTS à 76 mmHg. La pente de l'élastance télésystolique est raide, traduisant une contractilité efficace. Le VTD est de 9,5 mL et le VTS est de 5,8 mL (**Figure 12A et 13A**).

Au début du clampage (**Figure 12A et figure 13A**), le VES diminue à 2,3 mL (soit une baisse de 37,8 %), VTD diminue à 8,5 mL, et le VTS augmente à 6,2 mL. La compliance ventriculaire diminue avec une courbe de compliance ventriculaire déplacée vers le haut. La PTD augmente à 29 mmHg. La contractilité ventriculaire est réduite, avec une pente d'Ets moins raide qu'à l'état basal, tandis que la pente de l'élastance artérielle est plus raide, traduisant une postcharge élevée.

Entre 1 et 5 minutes de clampage (**Figure 12B et figure 13B**), le VES reste bas, avec un VTS et VTD qui diminuent.

La compliance ventriculaire diminue progressivement, la courbe se rapprochant de celle observée à l'état basal. La contractilité s'améliore, avec une pente plus raide qu'au départ. L'élastance artérielle reste toutefois élevée, avec une pente toujours marquée.

Entre 9 et 11 minutes de clampage (**Figure 12C et figure 13C**), la compliance ventriculaire, le VTD, le VTS et la PTS se rapprochent des valeurs normales. La PTS reste néanmoins élevée, et l'élastance artérielle commence à diminuer. La contractilité ventriculaire demeure élevée.

Après le déclampage (**Figure 12D et figure 13D**), la compliance ventriculaire et l'élastance artérielle se normalisent. L'élastance ventriculaire diminue avec une pente moins raide, traduisant une baisse de la contractilité. Les volumes ventriculaires se rétablissent, la PTS diminue et la PTD revient à une valeur normale.

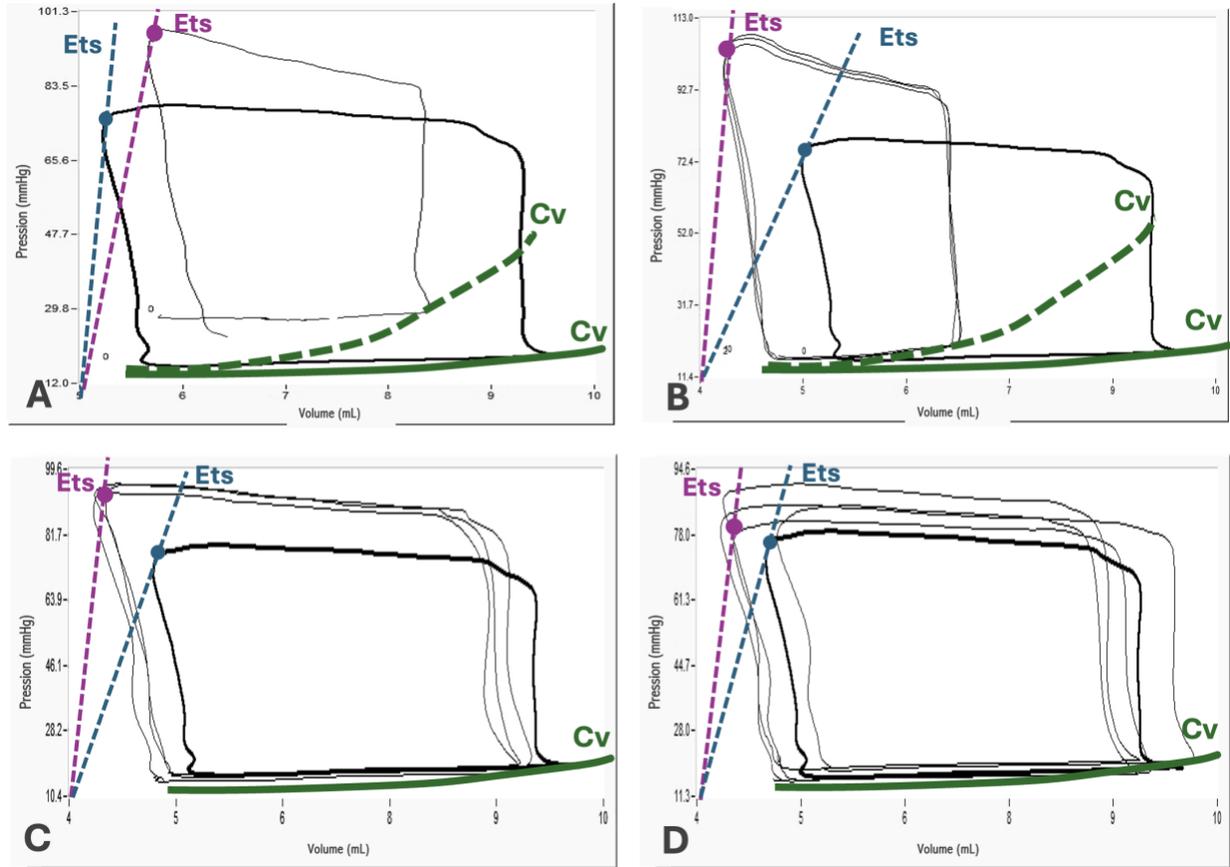


Figure 12: Courbe pression-volume d'évolution de l'élastance ventriculaire et compliance ventriculaire en fonction de la durée de clampage
Figure 12 A: au moment du clampage **Figure 12 B:** PV loop entre 1 et 5 minutes de clampage, **Figure 12 C:** PV loop 9 à 11 minutes **Figure 12 D:** PV loop déclampage; Ets élastance ventriculaire, Cv compliance ventriculaire;

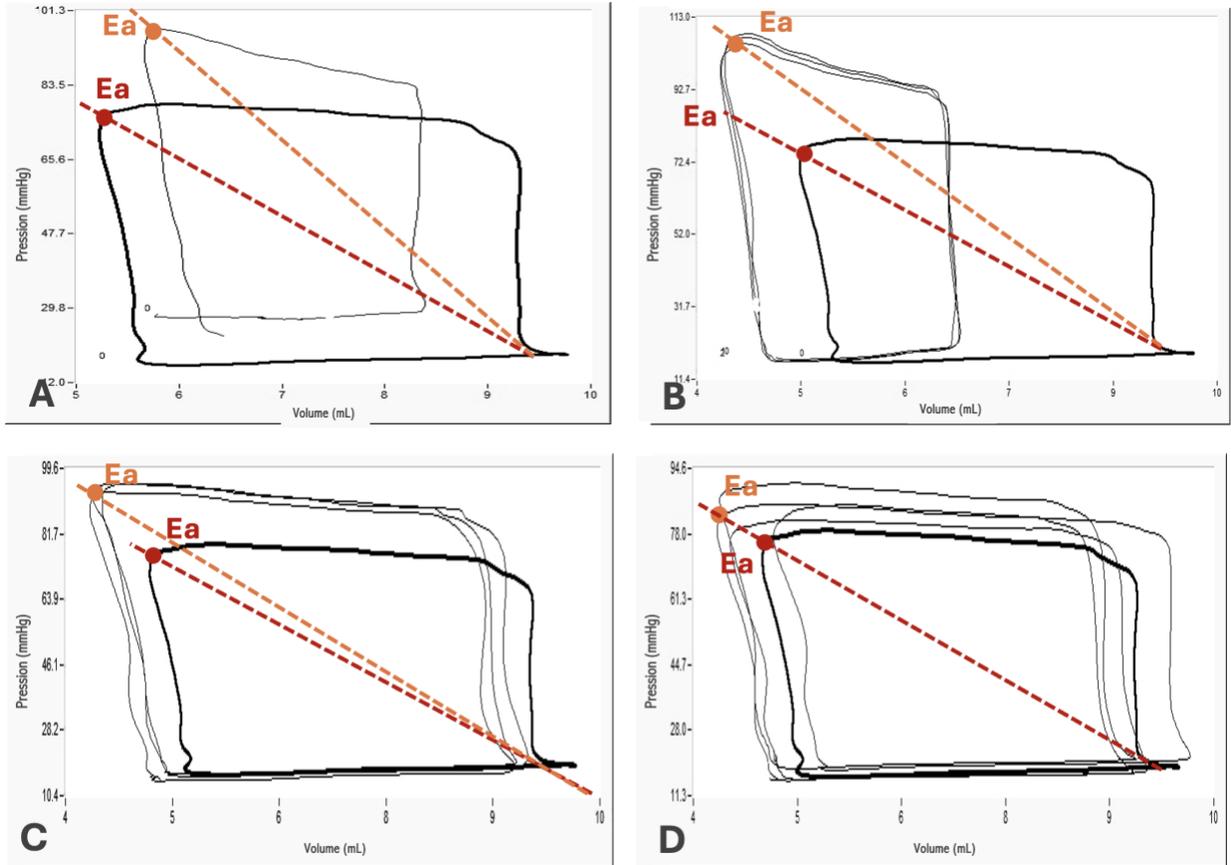


Figure 13 : Courbe pression-volume d'évolution de l'élastance artérielle en fonction de la durée de clampage

Figure 13 A: au moment du clampage **Figure 13 B:** PV loop entre 1 et 5 minutes de clampage, **Figure 13 C:** PV loop 9 à 11 minutes **Figure 13 D:** PV loop déclampage; Ea: élastance artérielle.

4. Évolution des paramètres biologiques

Les gaz du sang à l'état basal montrent un pH de 7,30, une $p\text{CO}_2$ de 56 mmHg, une $p\text{O}_2$ de 13 mmHg. Les lactates sont élevés à 9,95 mmol/L, traduisant une souffrance tissulaire initiale.

Les paramètres métaboliques restent stables pendant les occlusions. Une acidose mixte persiste avec des lactates autour de 10 mmol/L, une $p\text{CO}_2$ autour de 50 mmHg, et un pH à 7,25 (**figure 14**). Les troponines, par ailleurs, restent stables.

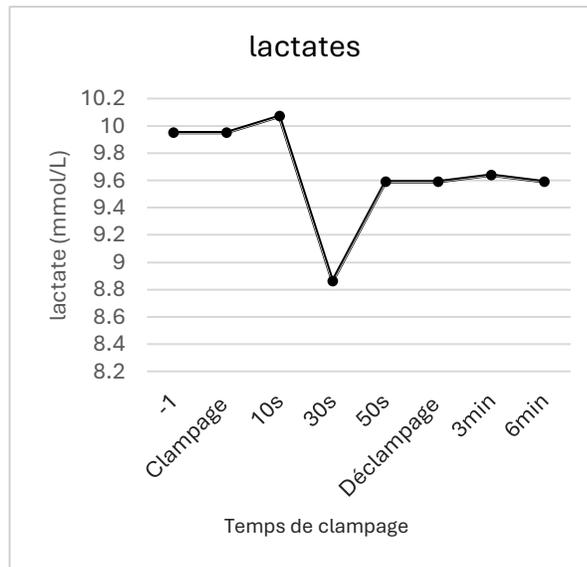


Figure 14: Paramètres métaboliques lors du clampage

5. Réponses hémodynamiques à une mauvaise adaptation cardiaque

Nous avons détaillé la deuxième manipulation afin de mieux comprendre la réponse hémodynamique en cas de mauvaise adaptation cardiaque.

La réponse initiale au clampage se traduit par une diminution plus prolongée du débit cardiaque qui passe de 769 mL/min à 311 mL/min (-59,5 % par rapport à l'état basal), du volume d'éjection systolique de 4,7 mL à 3,0 mL (-35 % par rapport à l'état basal) et de la fréquence cardiaque de 164 bpm à 105 bpm (-36% par rapport à l'état basal) (**figure 15**). Toutefois, la PTS diminue paradoxalement de 77 mmHg à 70 mmHg (-8 % de la valeur à l'état basal), tandis que la PTD s'élève de 20 mmHg à 23 mmHg (+17 % de la valeur à l'état basal) (**Annexe 2**).

L'hémodynamique reste très perturbée, sans phase d'amélioration du VES et du Qc, qui continuent à diminuer avant de se stabiliser à -50 % de la valeur à l'état basal entre 3 et 11 minutes de clampage (**figure 15**).

Une tachycardie compensatrice s'installe à 2 minutes de clampage atteignant 170 à 185 bpm soit de + 3 à 12 % de la valeur basale (**figure 15**).

La PTD augmente progressivement pour se stabiliser à 28,9 mmHg à 4 minutes (+44 % de la valeur à l'état basal), et la PTS se majore à 89,9 mmHg dès la 2^e minute (+16 %) avant de se stabiliser (+16 % de la valeur à l'état basal) (**Annexe 2**).

À 1 minute de clampage, la baisse de l'élastance ventriculaire est plus marquée (-15 % de la valeur à l'état basal) tandis que l'augmentation de l'élastance artérielle reste modérée (+40 % de la valeur à l'état basal) (**figure 16**).

Les mécanismes d'adaptation initiaux sont dépassés, avec un couplage ventriculo-artériel négatif dès 1 minute de clampage, le rapport Ets/Ea chutant à -4 % de la valeur de base (**figure 16**).

À partir de 4 minutes, la contractilité ventriculaire augmente progressivement, atteignant +60 % à 11 minutes, tandis que l'élastance artérielle s'accroît fortement, jusqu'à +200 % par rapport à la valeur basale (**figure 16**).

Après le déclampage, le VES et le Qc augmentent, sans toutefois retrouver les valeurs de base (-40 % pour le VES et -20 % pour le Qc à 3 minutes de récupération) (**figure 15**).

Le déséquilibre du couplage artério-ventriculaire persiste, sans retour à l'état d'équilibre, même après la levée du clampage (**figure 17**).

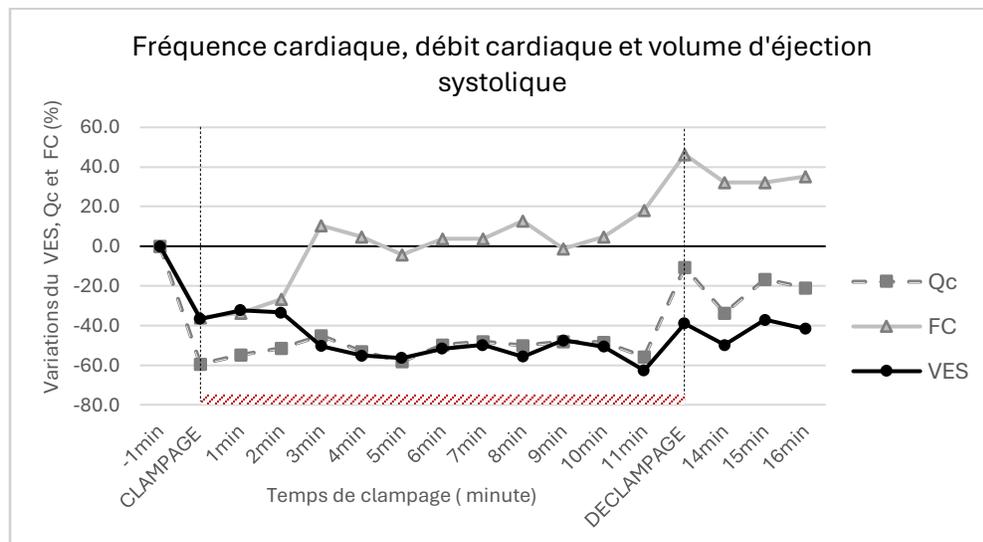


Figure 15 : Evolution de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et du volume, de l'expérience 2, exprimée en pourcentage de variation, par rapport à la phase de stabilité, en fonction du temps de clampage du cordon ombilical; FC: Fréquence cardiaque, VES : volumes d'éjection systolique, Qc: débit cardiaque

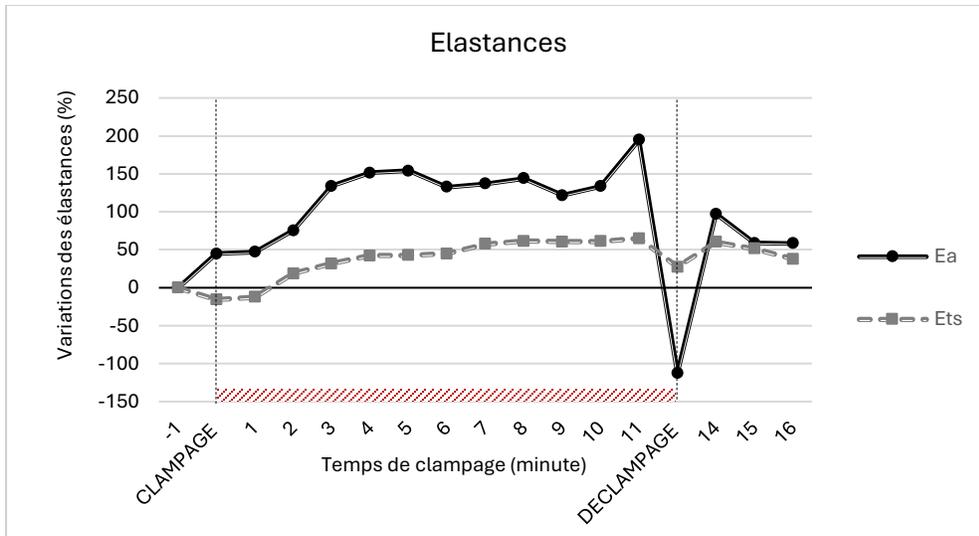


Figure 16 : Evolution de l'élastance artérielle et de l'élastance ventriculaire télésystolique, de l'expérience 2, exprimée en pourcentage de variation par rapport à la phase de stabilité, en fonction du temps de clampage du cordon ombilical; Ea: Elastance artérielle, Ets: Elastance ventriculaire

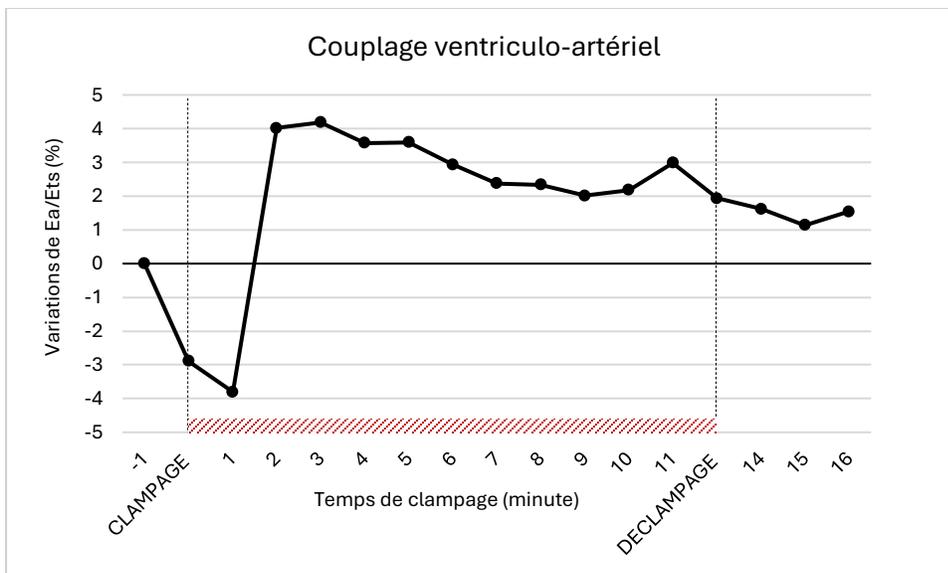


Figure 17 : Evolution du couplage ventriculo-artériel, de l'expérience 2, exprimée en pourcentage de variation par rapport à la phase de stabilité; Ea: élastance artérielle, Ets : élastance ventriculaire

6. Analyse supplémentaire: A propos de 2 cas d'occlusion très longue (annexe)

Afin de mieux comprendre le seuil critique d'adaptation cardiovasculaire en contexte d'hypoxie sévère et irréversible, deux expériences complémentaires ont été analysées, issues de protocoles expérimentaux antérieurs menés par Alexane Fournier dans le cadre de son Master 2, en 2022. Dans ces expérimentations, le clampage était maintenu jusqu'à l'apparition d'un collapsus cardiovasculaire. Les brebis ont bénéficié de la même instrumentation que dans notre protocole précédent, bien que le protocole anesthésique ait été différent (21).

Aspect hémodynamique

À l'état basal, la fréquence cardiaque moyenne est d'environ 137 bpm, le VES moyen est de 3,1 mL, le VTD moyen de 6,38 mL, le VTS moyen de 3,25 mL, la PTD est de 8,17 mmHg et la PTS moyenne de 146,58 mmHg. Le débit cardiaque moyen est de 429,97 mL/min.

Dans cette expérience, la fréquence cardiaque augmente de 137 bpm à 156 bpm à la 2^e minute, contrairement à la bradycardie initiale post-clampage observée précédemment ; cette réponse est expliquée par les effets anesthésiants (21).

La réponse initiale, entre 1 et 3 minutes, est marquée par une baisse du débit cardiaque passant de 429,97 mL/min à 345,84 mL/min (-19 % de la valeur à l'état basal) et du volume d'éjection systolique passant de 3,1 mL à 2,4 mL (-22 % de la valeur à l'état basal) (**figure 18**).

Au-delà de la 3^e minute, une phase de compensation prolongée s'installe et dure jusqu'à la 17^e minute : la fréquence cardiaque se stabilise autour de 128 bpm (soit -10 % de la valeur à l'état basal), le débit cardiaque se normalise à la 10^e minute, et le VES augmente à environ 3,45 mL, soit +10 % de la valeur à l'état basal (**figure 18**).

Les volumes VTD et VTS se stabilisent autour de +15 % par rapport à la valeur basale (**figure 19**). La PTD reste élevée, atteignant 13,25 mmHg (soit +80 % de sa valeur à l'état de base), tandis que la PTS reste stable autour de 52,5 mmHg (soit -10 % de la valeur à l'état basal) (**figure 20**). Cette phase dure 17 minutes.

À la 17^e minute, une baisse progressive de la fréquence cardiaque apparaît, atteignant -50 % de la valeur à l'état basal à la 26^e minute.

La chute brutale du Qc est concomitante à la chute du VES diminuant de -50 % de la valeur basale à la 20^e minute de clampage (**figure 18**).

Les VTS et VTD (**figure 19**) sont transitoirement majorés (+38 % VTD de la valeur basale et +80 % VTS de la valeur basale) associés à une augmentation concomitante des

pressions : PTS à +80 % de la valeur à l'état basal à 20 minutes) et PTD à +140 % de la valeur à l'état basal à 21 minutes) (**figure 20**). Cette variation prédomine sur la PTD.

Après un déséquilibre initial à la 1^{re} minute, le couplage ventriculo-artériel reste équilibré et compensé jusqu'à la 17^e minute, avant l'apparition d'un déséquilibre marqué. Celui-ci est caractérisé par une élévation de l'élastance artérielle et une instabilité de la réponse ventriculaire : bien que l'élastance ventriculaire ait augmenté initialement jusqu'à +50 % à la 18^e minute, la contractilité ne parvient pas à se maintenir et chute par la suite (**figure 21 et 22**).

Le couplage ventriculo-artériel devient négatif à la 24^e minute (-22 % de la valeur basale). Cette phase de collapsus dure 11 minutes, période au cours de laquelle les mécanismes de compensation sont dépassés.

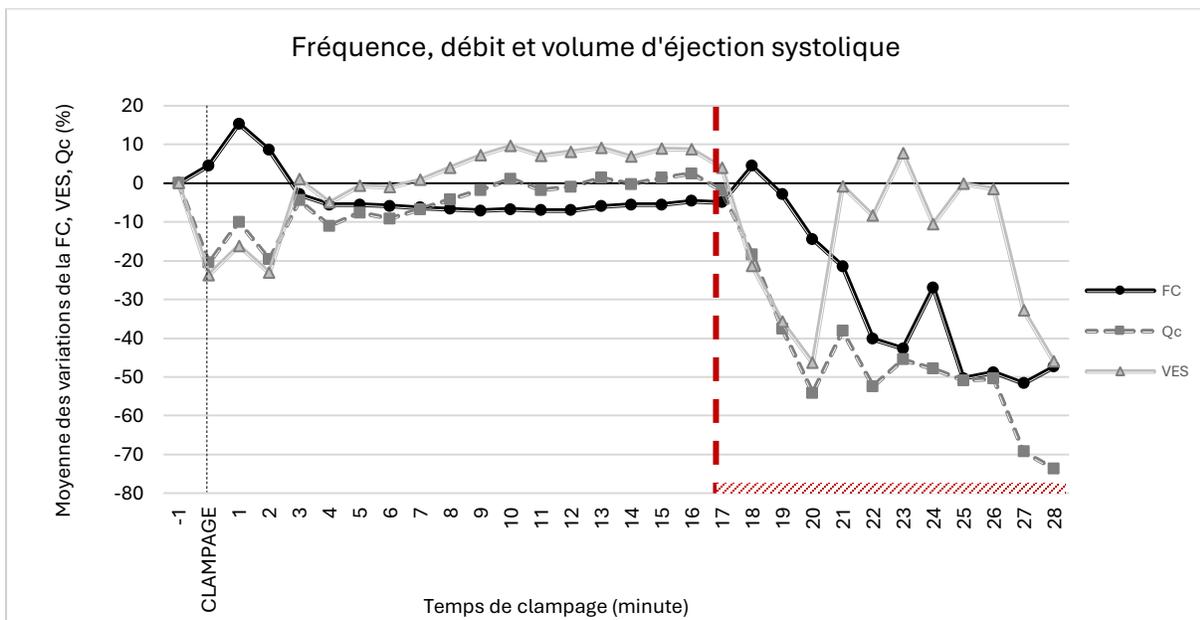


Figure 18 : Evolution de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et du volume, moyenne des 2 expériences, exprimée en pourcentage de variation, par rapport à la phase de stabilité, en fonction du temps de clampage du cordon ombilical; FC: Fréquence cardiaque, VES : volumes d'éjection systolique, Qc: débit cardiaque

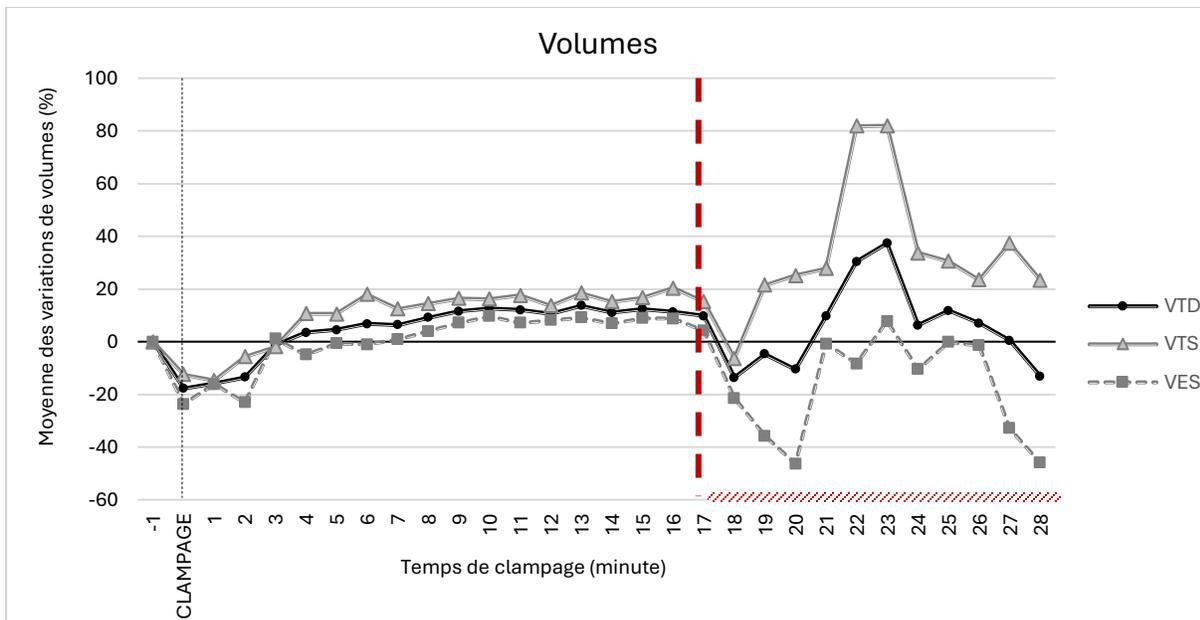


Figure 19 : Evolution du volume télédiastolique, du volume télésystolique et du volume d'éjection systolique, moyenne de 2 expériences, exprimée en pourcentage de variation, par rapport à la phase de stabilité, en fonction du temps de clampage du cordon ombilical; VTD: Volume télédiastolique, VTS: volume télésystolique, VES: volumes d'éjection systolique

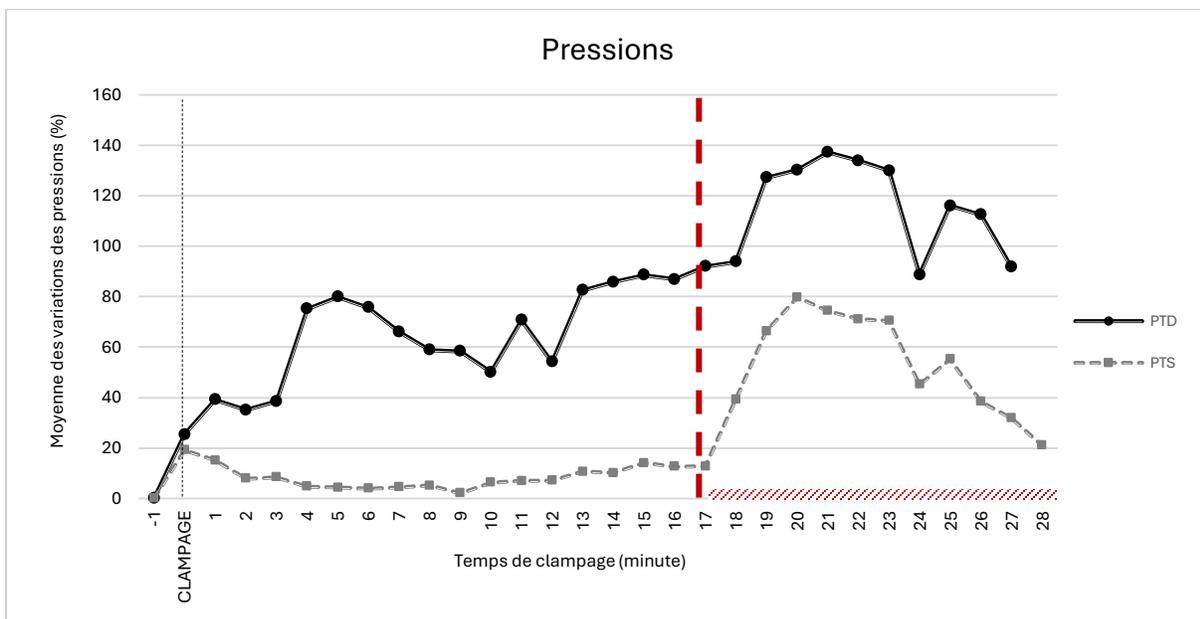


Figure 20 : Evolution de la pression télédiastolique et de la pression télésystolique, moyenne de 2 expériences, exprimée en pourcentage de variation par rapport à la phase de stabilité, en fonction du temps de clampage du cordon ombilical; PTD: Pression télédiastolique, PTS: Pression télésystolique

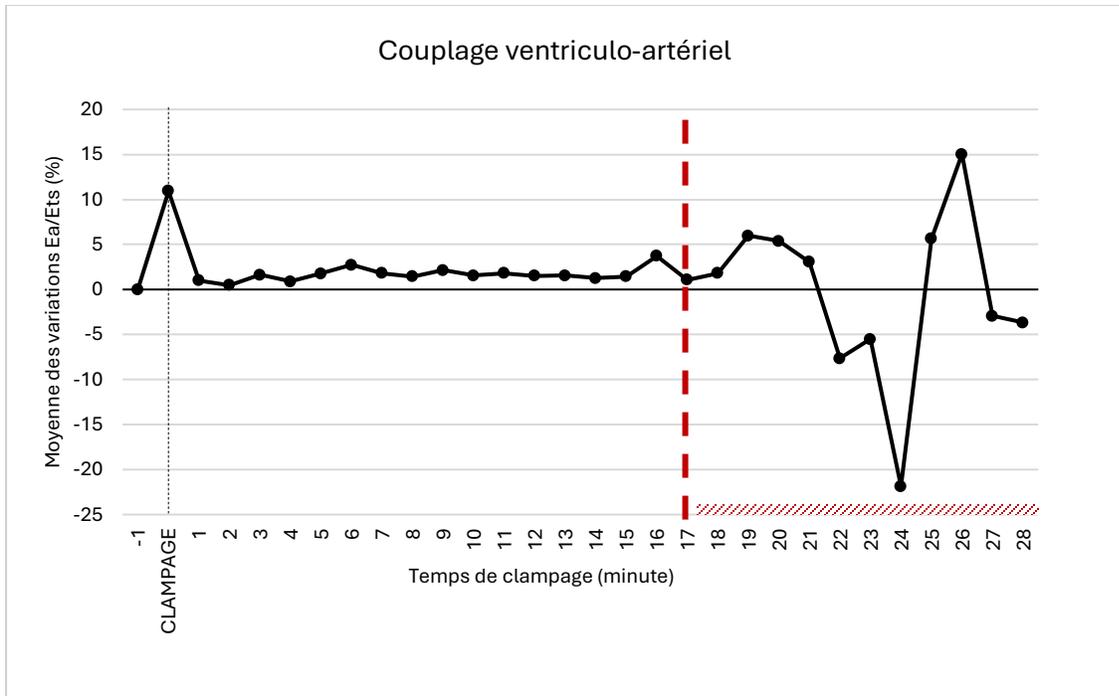


Figure 21 : Evolution du couplage ventriculo-artériel, moyenne de 2 expériences, exprimée en pourcentage de variation par rapport à la phase de stabilité; Ea: élastance artérielle, Ets : élastance ventriculaire

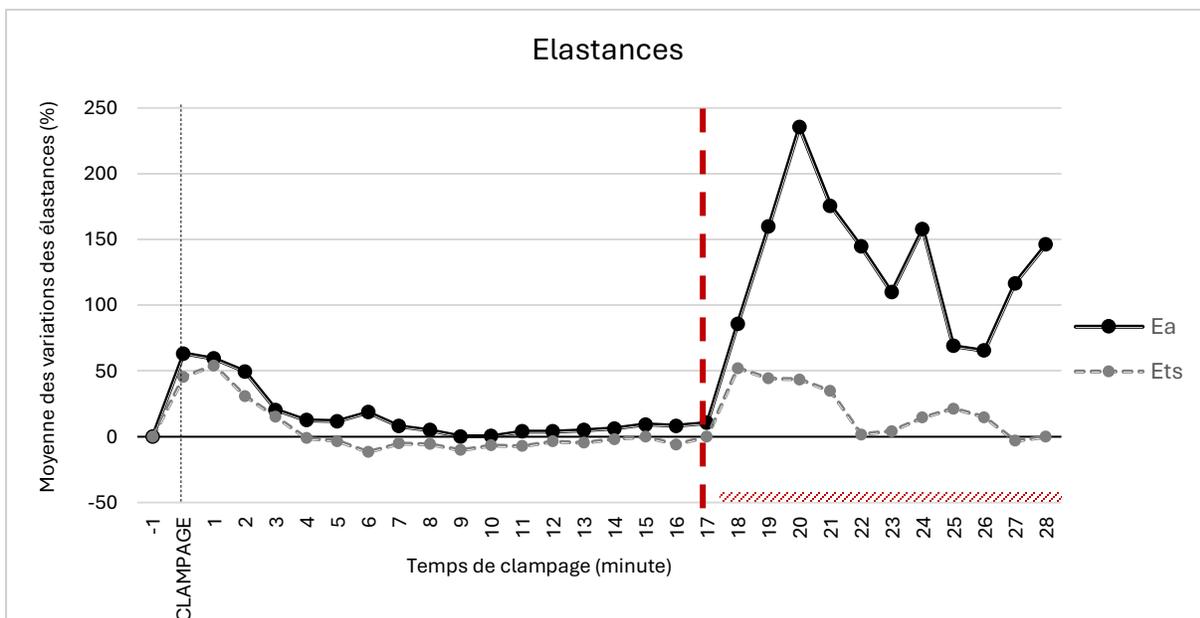


Figure 22 : Evolution de l'élastance artérielle et de l'élastance ventriculaire télésystolique, moyenne de 2 expériences, exprimée en pourcentage de variation par rapport à la phase de stabilité, en fonction du temps de clampage du cordon ombilical; Ea: Elastance artérielle, Ets: Elastance ventriculaire

Aspect métabolique

Lors de la phase de compensation, le pH, les lactates et la pCO₂ restent stables.

La phase de décompensation cardiaque s'accompagne de l'apparition d'une acidose mixte, caractérisée par une chute du pH à 6,8, une majoration de la pCO₂ au-delà de 130 mmHg, et des lactates jusqu'à 10 mmol/L, témoignant de l'évolution vers une défaillance multiviscérale (**figure 23**).

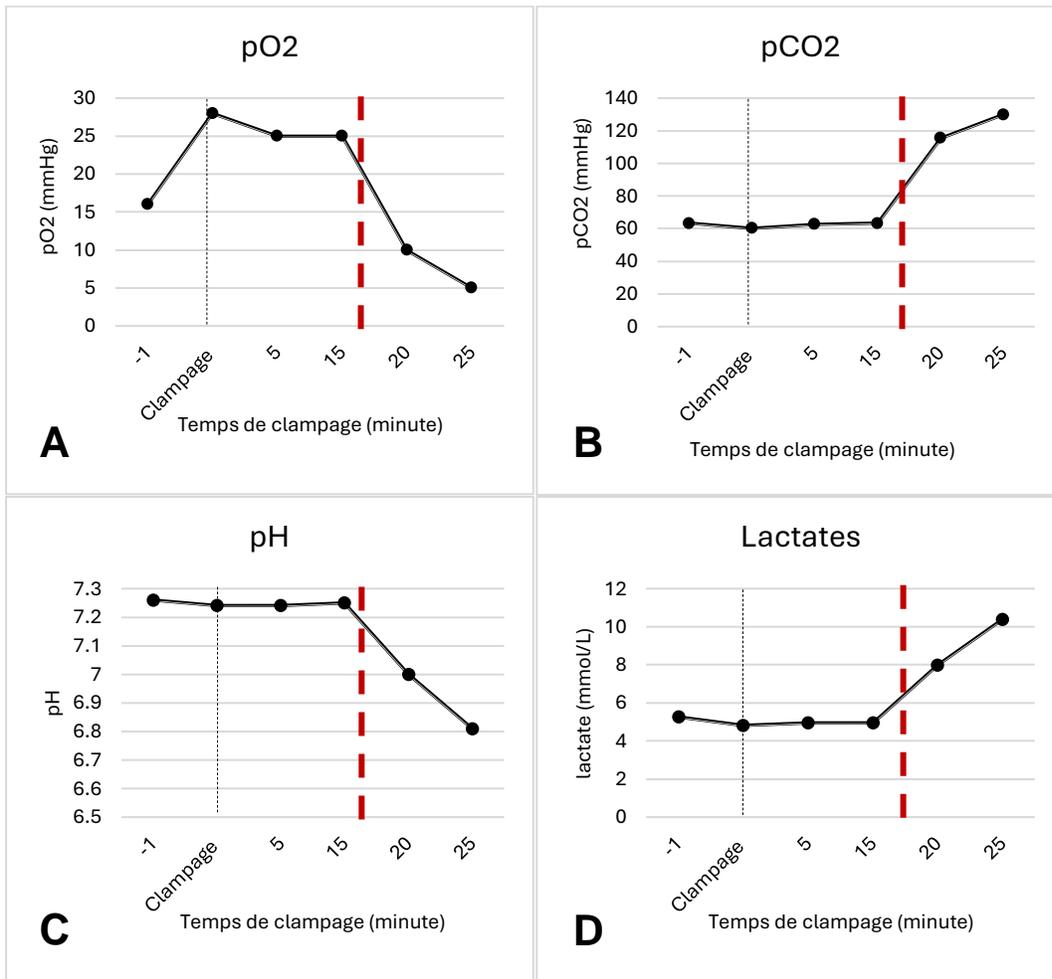


Figure 23 : Evolution des paramètres biologiques lors du clampage

Figure 23 A: évolution de la pO₂ **Figure 23 B:** évolution de la pCO₂, **Figure 23 C:** evolution de la pH **Figure 23 D:** évolution des lactates; pO₂ pression partielle en oxygène, pCO₂ pression partielle en dioxyde de carbone

Discussion

L'hypoxie périnatale sévère entraîne des complications périnatales majeures.

Il s'agit de la première étude évaluant les réponses hémodynamiques à une occlusion cordonale complète et prolongée de 12 minutes, chez des agneaux fœtaux vigiles à terme, à l'aide d'une sonde intraventriculaire permettant la mesure continue des pressions et des volumes cardiaques. Cette approche permet d'étudier de manière dynamique les mécanismes de compensation cardiovasculaire et leurs limites.

Nos résultats mettent en évidence que la compression du cordon ombilical induit une chute brutale et significative du débit cardiaque fœtal. Cette diminution est directement liée à une baisse de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique, secondaire à une réduction du retour veineux ombilical.

Un mécanisme de compensation rapide se met en place, illustré par une augmentation de la fréquence cardiaque associée à une récupération progressive du volume sanguin et une amélioration de l'élastance ventriculaire. Toutefois, cette compensation demeure incomplète et ne permet pas la normalisation des paramètres hémodynamiques pendant le clampage. L'augmentation de la postcharge cardiaque, induite par la contrainte du clampage ombilical, combinée à la diminution de la précharge, entraîne un déséquilibre du couplage artério-ventriculaire (Ea/Ets). Lorsque cette contrainte dépasse les capacités d'adaptation du fœtus, le découplage artério-ventriculaire aboutit à un collapsus cardiovasculaire brutal.

Effets physiologiques immédiats sur la fréquence cardiaque

La compression du cordon ombilical entraîne, dès les premières secondes d'occlusion, une bradycardie foetale rapide, brève, durant une minute. L'amplitude et le nadir de la décélération sont comparables à ceux observés dans les expériences de clampages courts répétés qui sont décrites dans une autre étude de notre laboratoire (19). Une durée de bradycardie allant jusqu'à 5 minutes a été décrite dans l'étude de Wassink et al., portant sur l'occlusion complète et prolongée du cordon ombilical pendant 15 minutes chez huit brebis à terme. (22)

Plusieurs mécanismes interviennent dans cette réponse hémodynamique. Recher et al. ont montré que la bradycardie était médiée exclusivement par le système parasympathique avec l'absence d'implication du système sympathique dans la réponse précoce au clampage du cordon ombilical. Cette étude portait sur 13 fœtus de brebis proches du terme, soumis à des occlusions courtes complètes d'une minute, après administration préalable de blocs pharmacologiques ciblant le système nerveux autonome. Les résultats montraient que l'administration d'atropine, inhibiteur parasympathique, abolit la bradycardie alors que l'administration de propranolol, inhibiteur sympathique n'entraîne aucun changement sur la bradycardie initiale (23).

Les premières secondes de la bradycardie seraient attribuées au baroréflexe (24). Ce réflexe nerveux est déclenché par des récepteurs sensibles à la distension situés dans les parois des artères carotidiennes et de l'aorte. L'élévation soudaine de la pression artérielle par l'augmentation des résistances vasculaires déclenche la diminution de la fréquence cardiaque fœtale en réponse à l'activation du système parasymphatique, afin de rétablir l'homéostasie de la pression artérielle (25,26).

L'activation du chémoréflexe est initiée par la baisse de la pression partielle d'oxygène détectée par les récepteurs périphériques (sinus carotidien et de l'arche aortique) et centraux (27). Les chémorécepteurs déclenchent une bradycardie réflexe par l'augmentation de l'activité parasymphatique via le nerf vague. Lear et al. ont confirmé chez huit brebis que la vagotomie abolissait la bradycardie initiale. (28)

Cette activation des chémorécepteurs semble être retardée. Smolich et al. ont montré que la PaO₂ chute de manière significative à partir de 15 secondes après le début de l'occlusion du cordon (29). Kunzel et al. ont constaté qu'un seuil de saturation en oxygène de l'hémoglobine fœtal en dessous de 40% déclenchait une bradycardie. (30)

Le réflexe de Bezold-Jarisch (19) a été évoqué comme l'un des mécanismes pouvant entraîner une bradycardie réflexe. Ce réflexe entraîne une hypotension, une bradycardie et une vasodilatation périphérique. Il est activé par des mécanorécepteurs situés dans le ventricule gauche sensible à la diminution de la précharge. Son rôle chez le fœtus reste débattu, certains auteurs privilégiant le chémoréflexe et le baroréflexe comme principales explications des ralentissements cardiaques observés.

Cette bradycardie réflexe est un mécanisme d'adaptation initiale visant à réduire le travail myocardique et la consommation d'oxygène afin de protéger le fœtus contre l'hypoxie. (26) De manière similaire, la bradycardie prolonge le temps de relaxation, permettant ainsi de compenser partiellement la diminution des volumes sanguins causée par le clampage du cordon ombilical. Toutefois, cette bradycardie entraîne une réduction significative du débit cardiaque, sans compensation volumétrique. Une compensation rapide est alors mise en place, garantissant une circulation sanguine prioritairement dirigée vers le cerveau. Parallèlement, des ajustements hémodynamiques et hormonaux sont activés pour rétablir le débit cardiaque.

Modifications des conditions de charge et du débit cardiaque

Le débit cardiaque fœtal dépend de la fréquence cardiaque, de la précharge, de la postcharge et de la contractilité intrinsèque. Les variations de volumes sont limitées.

La compression du cordon ombilical entraîne une réduction rapide et importante du débit sanguin cardiaque ventriculaire gauche à -50 %, due à une interruption brutale du retour veineux ombilical. Chez le fœtus, le débit utéro-placentaire représente, en effet, plus de 50% du retour veineux fœtal (31). Nos résultats sont concordants avec l'étude de Smolich et al. chez douze agneaux fœtaux prématurés, extériorisés par césarienne en l'absence de ventilation dans laquelle les débits du ventricule droit et gauche chutent de moitié (-50 %) dans la première minute de clampage.

Précharge et dysfonction ventriculaire gauche

La phase initiale est marquée par une baisse significative de la précharge ventriculaire gauche mais paradoxalement accompagnée d'une augmentation de la PTD (+15%). Les résultats de l'étude de Smolich et al. montrant une baisse modérée de volume ventriculaire gauche (30). L'hypothèse évoquée par Smolich et al. est celle d'une dépression myocardique retrouvée, dans notre étude qui montre une baisse transitoire de la contractilité myocardique par une baisse de l'élastance ventriculaire (-5%) à une minute de clampage.

Lors d'une compression cordonale, l'interruption du flux sanguin ombilical induit une augmentation des résistances systémiques par la suppression du circuit ombilical à basse pression. Grâce à l'isthme aortique, une partie de cette élévation de postcharge est amortie au niveau du ventricule gauche. L'augmentation de la postcharge concerne davantage le ventricule droit avec une inversion immédiate du shunt par le canal artériel (15). Smolich et al. ont montré que le débit du ventricule droit baisse d'une façon plus marquée par rapport à la baisse du débit du ventricule gauche (29). Cette augmentation de postcharge et du débit du ventricule droit, entraînent un bombement du septum interventriculaire vers le ventricule gauche. Ce phénomène, associé au trouble de la compliance du cœur fœtal immature, pourrait contribuer à l'élévation des pressions télédiastoliques. Le myocarde fœtal est composé de myocytes fœtaux de petite taille, peu contractiles du fait d'une faible quantité de myofibrilles peu organisées. La croissance du myocarde avant la naissance repose sur une hyperplasie par multiplication des cellules musculaires immatures. Cette architecture explique la rigidité du muscle cardiaque en le rendant moins compliant, ce qui altère sa capacité d'adaptation à une surcharge hémodynamique. Ces caractéristiques expliquent le risque élevé de dysfonction systolique et diastolique transitoire (14).

La baisse significative du débit cardiaque est attribuée à l'association d'une bradycardie réflexe, à une réduction des volumes d'éjection et à l'installation initiale d'une dysfonction diastolique. À ce stade, il n'existe pas encore de compensation ni par un recrutement volumique ni par une augmentation de la contractilité intrinsèque.

Postcharge et dysfonction ventriculaire gauche

Le clampage du cordon ombilical entraîne la suppression brutale du lit vasculaire placentaire qui est une circulation à très faible résistance. Par conséquent, la résistance vasculaire systémique augmente fortement induisant une majoration de la postcharge ventriculaire qui se traduit par une élévation rapide et significative de l'élastance artérielle (+80 %) et de la PTS (+15 %). Ainsi, la pression artérielle augmente dès le début du clampage.

Cette hypertension est maintenue par le chémoréflexe en réponse à l'hypoxie via la branche efférente sympathique. Le baroréflexe constitue un mécanisme compensatoire essentiel permettant d'assurer une relative stabilité hémodynamique en réponse aux perturbations brusques de la charge. L'augmentation brutale des résistances vasculaires systémiques consécutive à l'interruption du débit placentaire induit une élévation des pressions artérielles. Ce changement hémodynamique active les barorécepteurs qui par une activation du système parasympathique, déclenche une bradycardie réflexe qui contribue à limiter l'augmentation de la pression artérielle. La réponse sympathique du barorécepteur intervient secondairement et vise à maintenir une pression artérielle en augmentant la fréquence cardiaque et la contractilité myocardique. Ce baroréflexe existe dès 85 jours de gestation, et sa sensibilité augmente à mesure que le fœtus s'approche du terme (32)

Cette adaptation hémodynamique favorise la redistribution efficace du flux sanguin.

Déséquilibre du couplage ventriculo-artériel

Le couplage ventriculo-artériel résulte principalement d'un équilibre entre l'élastance artérielle (Ea) et l'élastance ventriculaire télé-systolique (Ets) (17).

Dès le début du clampage, le couplage ventriculo-artériel présente une altération rapide de +12 % par rapport à l'état basal. Cette altération s'explique par une majoration de l'élastance artérielle du fait de la suppression de la circulation à basse pression ce qui majore les résistances vasculaires périphériques.

Ce déséquilibre ventriculo-artériel augmente le travail cardiaque et la consommation en oxygène, ce qui explique la chute initiale de courte durée de l'élastance ventriculaire. Cette augmentation constante de la contrainte myocardique peut entraîner une ischémie myocardique (12).

Mécanismes de compensation cardiovasculaire

Les mécanismes de compensation se mettent en place dès la première minute suivant le clampage, avec un rétablissement partiel de l'hémodynamique, suivi d'une phase de stabilité.

Compensation de la précharge

La précharge augmente progressivement jusqu'à +70 % de la valeur basale, sans variation significative du volume télédiastolique (VTD), malgré la réduction marquée du retour veineux.

La stabilité relative du VTD observée en contexte d'hypoxie aiguë s'explique par l'activation de mécanismes adaptatifs visant à préserver la perfusion des organes vitaux, en particulier le cerveau et le myocarde.

Les études d'Itskovitz, LaGamma et Rudolph ont démontré qu'une réduction progressive du débit ombilical entraîne une redistribution préférentielle du flux sanguin vers le ventricule gauche via un shunt droite-gauche au niveau du foramen ovale pour plusieurs raisons qui sont détaillées ultérieurement (5).

Ce mécanisme permet le maintien du remplissage du ventricule gauche ainsi que du volume d'éjection systolique, malgré la diminution du retour veineux placentaire.

Lear et al. ont montré, dans une étude chez vingt-deux fœtus de brebis, qu'il n'y avait pas de diminution significative de la précharge ni du débit ventriculaire après occlusion complète du cordon. Toutefois, leur analyse reposait sur des indicateurs indirects, sans mesure en temps réel des volumes ventriculaires gauches, contrairement à notre protocole et à celui de Smolich et al.

Cette restitution de la précharge est expliquée également par une mobilisation rapide des réserves veineuses capacitatives fœtales que sont la veine cave inférieure, le ductus artériel et le foie. Ce mécanisme se met en place grâce à la baisse de pression de l'oreillette droite créant un gradient de pression favorisant le retour veineux vers l'oreillette et permettant de maintenir le remplissage ventriculaire.(33)

Un autre mécanisme pouvant soutenir la reprise du volume d'éjection systolique, en dépit de l'absence de retour veineux placentaire, repose sur l'augmentation de la postcharge du ventricule droit, associée à une diminution de son débit. Cette situation entraînerait une élévation de la pression télédiastolique (PTD) du ventricule droit, favorisant ainsi un shunt droite-gauche au niveau du foramen ovale. Ce shunt permettrait un passage progressif du flux sanguin vers l'oreillette gauche, puis vers le ventricule gauche, contribuant ainsi au maintien du volume d'éjection systolique (34).

Enfin, en situation d'hypoxie, une vasoconstriction des sinusoides hépatiques, associée à une dilatation fonctionnelle du canal veineux, favorise l'augmentation du shunt intracardiaque. Cette adaptation permet un acheminement rapide du sang le plus oxygéné vers l'oreillette droite, puis le ventricule gauche via le foramen ovale. Ainsi, l'ensemble de ces mécanismes contribue à prioriser la perfusion des organes nobles et à compenser transitoirement le déficit en oxygène induit par la compression du cordon ombilical (35).

Cette redistribution du volume sanguin est également favorisée par une vasoconstriction périphérique réflexe, qui permet de rediriger le flux sanguin systémique vers le cœur pour préserver la perfusion centrale (14),(11),(12).

Compensation hormonale et équilibre sympathique/ parasymphatique

Effet sur l'élastance ventriculaire

Nos résultats suggèrent une amélioration progressive de la contractilité du ventricule gauche, malgré une postcharge élevée, comme en témoigne l'augmentation de l'élastance ventriculaire gauche, atteignant jusqu'à +30 % par rapport à la valeur de base. Cette association entre l'amélioration de la précharge et la réponse inotrope adaptative permet une stabilisation du débit ventriculaire gauche. Cette dynamique est corroborée par la diminution puis la stabilisation du couplage ventriculo-artériel, tout en restant en deçà des valeurs initiales. Un effet identique sur l'amélioration de l'élastance ventriculaire a été observé dans d'autres études (20,22)

Les catécholamines, sécrétées par la médullosurrénale en réponse à l'activation du système nerveux sympathique, jouent un rôle déterminant dans cette amélioration de la contractilité myocardique. L'étude de Comline & Silver, réalisée chez six fœtus de brebis soumis à un clampage ombilical prolongé de cinq minutes, a montré que l'adrénaline et la noradrénaline sont libérées dès les premières secondes suivant le clampage, atteignant un pic entre 2 et 3 minutes.(36)

Certains auteurs mettent en évidence une augmentation tardive à 2 minutes des catécholamines plasmatiques après une occlusion cordonale.(22)

L'étude de Recher et al. a montré que lors de l'occlusion complète d'une minute, les bradycardies ne sont pas influencées par l'activité des adrénorécepteurs β_1 . Ces catécholamines augmentent l'effet inotrope sur les récepteurs β adrénergiques myocardiques augmentant ainsi la contractilité ventriculaire. (23)

Nos observations semblent davantage être en faveur de cette sécrétion plus tardive des catécholamines, intervenant au cours de la phase dite de compensation, ce qui pourrait expliquer la majoration progressive de la contractilité cardiaque observée dans notre protocole.

Effet sur la fréquence cardiaque

Nos résultats montrent une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque, suivie d'une stabilisation autour des valeurs de base, accompagnée d'une tachycardie de rebond à la levée de l'occlusion.

Cette élévation initiale de la fréquence cardiaque s'explique par la libération de catécholamines en réponse au stress hypoxique, associée à une inhibition du tonus vagal. (20)

La stabilisation observée semble résulter d'un nouvel équilibre entre les systèmes nerveux sympathique et parasympathique.

La tachycardie de rebond reflète une activité sympathique prédominante, au détriment du système parasympathique, durant la phase de compensation. Les travaux de Lear et al. montrent que, chez huit brebis vagotomisées, l'occlusion brève du cordon ombilical induit une tachycardie marquée, mettant ainsi en évidence le rôle régulateur essentiel du système parasympathique (28).

Compensation de la postcharge

La phase de compensation est marquée par une postcharge qui reste élevée pendant le clampage du cordon ombilical avec l'élastance artérielle à +60 % et de la PTS à +15 %. Le myocarde foetal s'adapte en augmentant la contractilité myocardique et la fréquence cardiaque, permettant ainsi de préserver le débit cardiaque malgré l'élévation de la résistance vasculaire systémique.

Le réflexe barorécepteur, par la détection des variations de la pression artérielle et la rapidité de variation de pression, participe au maintien de la stabilité cardiovasculaire en modulant la fréquence cardiaque et la pression artérielle (32).

Les chémoréflexes participent au maintien de la pression artérielle via le système sympathique (28).

Ce maintien de la postcharge fait également intervenir le système hormonal via les catécholamines. Le cortisol potentialise les effets vasoconstricteurs des catécholamines (adrénaline, noradrénaline), permettant ainsi de préserver une pression artérielle efficace et stabilisant la fonction cardiovasculaire (37).

Des études suggèrent l'implication d'autres substances vasoconstrictrices non adrénérgiques : angiotensine II, neuropeptide Y, endothéline-1, vasopressine, qui jouent un rôle majeur dans le maintien de la pression artérielle (38) (22).

Compensation de la contractilité cardiaque

Plusieurs études expérimentales ont mis en évidence que la coactivation simultanée des systèmes sympathique et parasympathique constitue une stratégie adaptative du fœtus. L'étude pionnière de Koizumi et al. (1982) montre que cette coactivation entraîne une augmentation significative du débit cardiaque. Le système nerveux autonome coopère de manière synergique pour préserver le débit cardiaque et la perfusion des organes vitaux. Le tonus parasympathique freine la fréquence cardiaque, optimisant le remplissage diastolique, tandis que la stimulation sympathique accroît la contractilité myocardique. Ainsi, l'amélioration progressive de la compliance ventriculaire résulte de cette adaptation.(39)

Limites de la compensation cardiaque, évolution vers le collapsus cardiovasculaire

Ces mécanismes de compensation mis en place lors des premières minutes de clampage présentent des limites, puisqu'ils ne corrigent pas l'hypoxie et induisent simultanément une surconsommation énergétique liée à un déséquilibre du couplage ventriculo-artériel.

Nos résultats précisent les mécanismes menant au collapsus lors de clampages prolongés de 28 minutes. Ces mécanismes adaptatifs sont dépassés à 17 minutes d'occlusion, marquant l'entrée dans une phase de décompensation cardiaque irréversible, caractérisée par une chute brutale et simultanée de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque.

La tolérance à l'anoxie évaluée à 10-15 minutes chez des agneaux à terme est cohérente avec nos résultats (40) avec, après 15 minutes, une chute très rapide de la pression artérielle, et une fréquence cardiaque atteignant le seuil critique. Le mécanisme de collapsus est donc brutal et imprévisible.

Dans l'étude de Wassink et al., portant sur huit fœtus de brebis à terme soumis à une occlusion complète et prolongée de 15 minutes du cordon ombilical, une phase de décompensation progressive se met en place marquée par une chute progressive de la pression artérielle, une hypotension marquée ainsi qu'une baisse du volume d'éjection systolique probablement liée à une déplétion du glycogène cardiaque et à une altération de la contractilité ventriculaire. (41)

Le myocarde tolère l'hypoxémie sévère prolongée (pO_2 à 14 mmHg) et sans acidémie (pH à 7,25) qui est comparable à celle rapportée lors d'une occlusion prolongée à 66 % (3) quand d'autres études montrent une acidose métabolique plus marquée (42). L'absence d'acidémie peut s'expliquer par la dilatation des vaisseaux ombilicaux au niveau du site d'échange placentaire induit par la compression favorisant l'échange placentaire ce qui augmente sa capacité à diffuser le CO_2 . (5) L'acidose mixte métabolique et respiratoire après 15 minutes de clampage souligne son rôle précipitant dans la défaillance myocardique évoluant vers le collapsus foetal.

Plusieurs mécanismes expliquent cette évolution vers un collapsus cardiovasculaire.

L'hypoxémie sévère isolée ($\text{PaO}_2 < 35 \text{ mmHg}$) réduit significativement la contractilité du ventricule gauche mais sans entraîner d'effondrement immédiat du débit cardiaque.

L'acidose métabolique diminue la capacité du myocarde à compenser l'hypoxie entraînant une chute significative du débit cardiaque. La correction du pH et le maintien d'une oxygénation adéquate sont une stratégie thérapeutique importante pour maintenir la fonction cardiaque chez les nouveau-né en état de choc hypoxique (43).

Friedman et al. observent que les réserves de catécholamines du cœur sont faibles chez le fœtus de mouton à terme, comparées à l'adulte. Le collapsus cardiovasculaire brutal pourrait être expliqué par un épuisement de ces réserves (36).

L'hypoxie et la diminution de l'efficacité métabolique sont contrebalancées par une augmentation du travail myocardique, résultant du déséquilibre du couplage ventriculo-artériel et de l'élévation de la PTD du ventricule gauche.

L'association d'une hypoxie prolongée à une augmentation de la consommation d'oxygène myocardique déclenche une cascade d'événements menant à la défaillance myocardique. L'acidose intracellulaire, la baisse des réserves énergétiques et en glycogène, et les perturbations ioniques entraînent une diminution progressive de la contractilité ventriculaire qui chute. Contrairement à ce que l'on pourrait attendre, le tonus vasculaire périphérique reste préservé, excluant une perte de résistance vasculaire comme cause principale de l'hypotension.

Le collapsus cardiovasculaire est donc lié à une défaillance cardiaque centrale lié à l'hypoxie myocardique entraînant une bradycardie fœtale persistante qui n'est plus un réflexe. (28)

Ces mécanismes mènent à l'hypotension artérielle irréversible évoluant vers le collapsus cardiovasculaire.

Forces et limites de l'étude

La force de cette étude est que l'adaptation cardiovasculaire lors du clampage se fait par la surveillance continue des paramètres hémodynamiques grâce à une sonde pression-volume permettant une exploration large des mécanismes en cause. Les brebis sont vigiles lors du recueil, ce qui permet d'éviter les biais de l'anesthésie. Le clampage prolongé de 12 minutes se rapproche des situations de travail compliquées.

Nos résultats sont issus d'un modèle expérimental animal qui ne peut refléter totalement la complexité clinique des conditions obstétricales humaines. La répétition de clampages courts avant le clampage prolongé pourrait influencer les réponses cardiovasculaires par une adaptation progressive. Enfin, la période de stabilisation avant l'occlusion prolongée pourrait modifier les paramètres hémodynamiques de base, influençant l'interprétation des résultats.

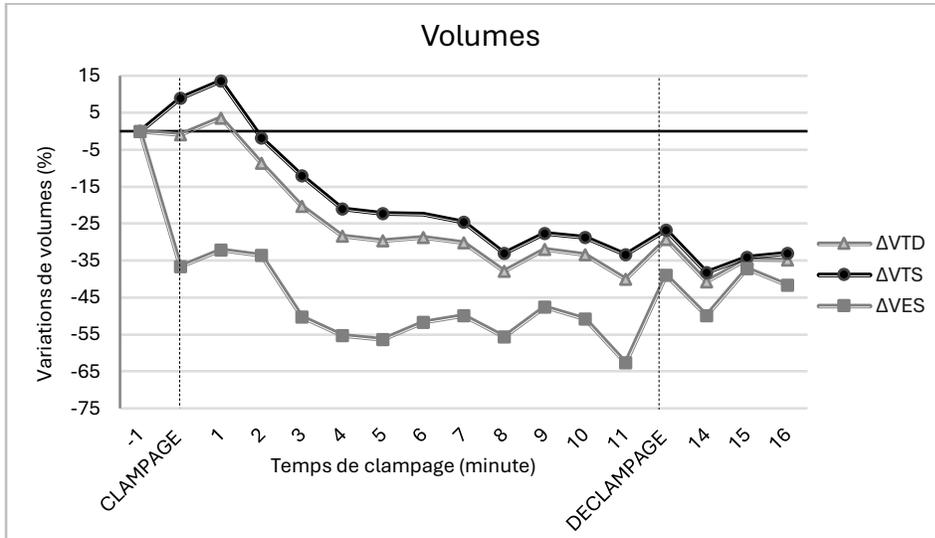
Conclusion

Cette étude met en évidence les mécanismes physiopathologiques cardiovasculaires induits par un clampage prolongé du cordon ombilical. La phase initiale est marquée par une diminution du débit cardiaque, suivie d'une phase de compensation reposant sur la restitution des volumes et l'augmentation de l'élastance ventriculaire, au prix d'une altération de la fonction diastolique et d'une augmentation du travail myocardique.

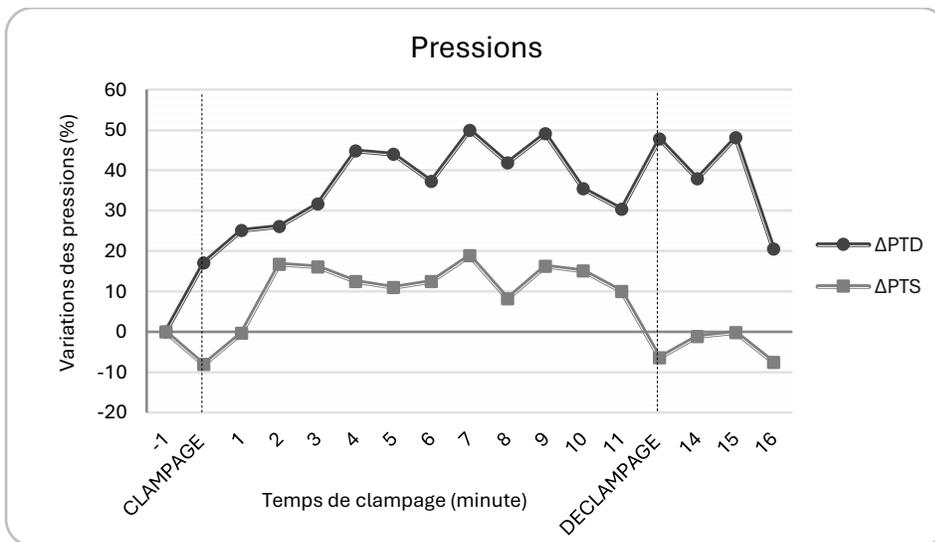
Chez un fœtus d'agneau sain, ces mécanismes compensatoires sont dépassés après environ 17 minutes, témoignant la nécessité d'une extraction rapide en cas de détresse fœtale prolongée, afin d'éviter les complications irréversibles liées à une hypoxie sévère et prolongée.

Notre étude montre que la dysfonction diastolique précède la dysfonction systolique. La fonction diastolique devrait ainsi être systématiquement évaluée chez les nouveau-nés présentant une asphyxie périnatale.

Annexe



Annexe 1 : Evolution du volume télédiastolique, du volume téléstolique et du volume d'éjection systolique, de l'expérience 2, exprimée en pourcentage de variation, par rapport à la phase de stabilité, en fonction du temps de clampage du cordon ombilical; VTD: Volume télédiastolique, VTS: volume téléstolique, VES: volumes d'éjection systolique



Annexe 2 : Evolution de la pression téléstolique et de la pression télédiastolique, de l'expérience2, exprimée en pourcentage de variation par rapport à la phase de stabilité, en fonction du temps de clampage du cordon ombilical; PTD: Pression télédiastolique, PTS: Pression téléstolique

Références

1. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013 Nov;10(Suppl 1):S2.
2. Barcroft J. *Researches on Pre-natal Life*. Vol. 1. Springfield (IL): Charles C. Thomas; 1947.
3. Rudolph AM, Heymann MA. Effects of umbilical cord compression on fetal blood pressure and heart rate. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 Oct 15;147(4):451–8.
4. Nathanielsz PW, Jensen A, Reller MD, et al. Intrauterine asphyxia and the breakdown of physiologic circulatory compensation in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 May;162(5):1550–6.
5. Rudolph AM, Heymann MA. Effects of reducing uterine blood flow on fetal blood flow distribution and oxygen delivery. *J Dev Physiol*. 1991 Mar;15(2):71–84.
6. Quero J, Aguirre M, Cabañas F, et al. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr*. 1995 Nov;127(5):786–93.
7. Longo LD, Pearce WJ. Ten-minute umbilical cord occlusion markedly reduces cerebral blood flow and heat production in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jan;188(1):240–6.
8. Windle WF, Becker RF, Corbin KB. Transneuronal degeneration in brains of monkeys asphyxiated at birth. *Exp Neurol*. 1969 May;24(1):38–53.
9. Dupont R, Storme L, Garabedian C, et al. Césariennes urgentes non programmées: intérêt des codes couleur pour la gestion optimale des urgences obstétricales. *Bull Acad Natle Méd*. 2014 Jun;198(6):1191–202.
10. Yadav BS, Gupta M. Assessment of myocardial function in birth asphyxia. *Int J Med Res Rev*. 2013 Dec;1(4):180–5.
11. Fisher DJ, Heymann MA, Rudolph AM. Regional myocardial blood flows and oxygen deliveries during hypoxemia in lambs. *Pediatr Res*. 1984 May;18(5):417–21.
12. Gluckman PD, Gunn AJ, Johnston BM. Transient myocardial ischemia of the newborn infant: a form of severe cardiorespiratory distress in full-term infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Nov;167(5):1217–23.

13. Emmanouilides GC, Riemenschneider TA. Cardiogenic shock associated with perinatal asphyxia in preterm infants. *J Pediatr.* 1980 Apr;96(4):643–7.
14. Rudolph AM. Myocardial growth before and after birth: clinical implications. *Acta Paediatr.* 2000;89(5):517–23.
15. Rudolph AM. *Congenital Diseases of the Heart: Clinical-Physiological Considerations.* 7th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2009.
16. Noble MI. The Frank-Starling mechanism in the intact heart. *J Physiol.* 1967 Jul;191(3):569–83.
17. Santos-Gallego CG, Vahl TP, Goliash G, et al. Understanding ventriculo-arterial coupling. *Ann Transl Med.* 2013 Oct;1(2):29.
18. Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL. Ventricular interaction with the loading system. *Circ Res.* 1984 Jul;55(3):479–90.
19. Sanchez M. Quel est le rôle du réflexe de Bezold-Jarisch dans la physiologie des ralentissements cardiaques fœtaux? Une étude expérimentale chez le fœtus brebis [Master's thesis]. Lille: Université de Lille; 2023.
20. Lin HC. *Farm Animal Anesthesia: Cattle, Small Ruminants, Camelids, and Pigs.* Ames (IA): Wiley-Blackwell; 2014.
21. Tournier A. Quel est le rôle du réflexe de Bezold-Jarisch dans la physiopathologie des ralentissements cardiaques fœtaux? Une étude expérimentale chez le fœtus brebis à terme [Master's thesis]. Lille: Université de Lille; 2023.
22. Galinsky R, Jensen EC, Bennet L, et al. Sustained sympathetic nervous system support of arterial blood pressure during repeated brief umbilical cord occlusions in near-term fetal sheep. *J Physiol.* 2017 Jan;595(1):309–21.
23. Recher M, Lauriot Dit Prévost A, Sharma D, et al. Roles of parasympathetic and sympathetic outflow in the cardiovascular response to brief umbilical cord occlusion in fetal sheep. *J Physiol.* 2021 Mar;599(6):1817–32.
24. Lear CA, Kasai M, Booth LC, et al. Peripheral chemoreflex control of fetal heart rate decelerations overwhelms the baroreflex during brief umbilical cord occlusions in fetal sheep. *J Physiol.* 2016 Apr;594(8):2201–13.
25. Giussani DA. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J Physiol.* 2016 Apr;594(5):1215–30.

26. Boddy K, Dawes GS, Fisher R, Pinter S, Robinson JS. Foetal respiratory movements, electrocortical and cardiovascular responses to hypoxaemia and hypercapnia in sheep. *J Physiol.* 1974 Dec;243(3):599–618.
27. Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. *Compr Physiol.* 2012 Jan;2(1):141–219.
28. Lear CA, Beacom MJ, Dhillon SK, et al. Dissecting the contributions of the peripheral chemoreflex and myocardial hypoxia to fetal heart rate decelerations in near-term fetal sheep. *J Physiol.* 2020 Jan;598(1):157–73.
29. Smolich JJ, Kenna KR, Cheung MM. Onset of asphyxial state in nonrespiring interval between cord clamping and ventilation increases hemodynamic lability of birth transition in preterm lambs. *J Physiol.* 2015 Feb;593(3):817–29.
30. Jensen A, Künzel W, Kastendieck E. Repetitive reduction of uterine blood flow and its influence on fetal transcutaneous PO₂ and cardiovascular variables. *Arch Gynecol Obstet.* 1987;241(1):33–41.
31. Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM, et al. Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol.* 2013 May;591(8):2113–26.
32. Shinebourne EA, Vapaavuori EK, Williams RL, Heymann MA, Rudolph AM. Development of baroreflex activity in unanesthetized fetal and neonatal lambs. *Circ Res.* 1972 Jun;30(6):710–9.
33. Lear CA, Bennet L, Lear BA, et al. Lack of evidence for impaired preload or Bezold-Jarisch activation during brief umbilical cord occlusions in fetal sheep. *J Physiol.* 2016 Mar;594(6):1671–87.
34. Smolich JJ, Kenna KR, Phillips SE, et al. Characteristics and physiological basis of falls in ventricular outputs after immediate cord clamping at delivery in preterm fetal lambs. *J Physiol.* 2017 Apr;595(8):2589–608.
35. Johnson P, Maxwell DL, Tonge DA. Regional blood flow and metabolism in ovine fetuses during severe cord occlusion. *Am J Obstet Gynecol.* 1983 Jan;145(1):120–6.
36. Comline RS, Silver M. The release of adrenaline and noradrenaline from the adrenal glands of the foetal sheep. *J Physiol.* 1966 Mar;182(1):114–29.
37. Giussani DA, McGarrigle HH, Spencer JA, et al. Carotid sinus nerve section and the increase in plasma cortisol during acute hypoxia in fetal sheep. *J Physiol.* 1994 Jan;478(Pt 1):61–7.

38. Giussani DA, McGarrigle HH, Spencer JA, et al. Effect of carotid denervation on plasma vasopressin level during acute hypoxia in the late-gestation sheep fetus. *J Physiol*. 1994 Jan;478(Pt 1):149–57.
39. Koizumi K, Brooks CM. Functional significance of coactivation of vagal and sympathetic cardiac nerves. *Am J Physiol*. 1972 Apr;222(4):931–8.
40. Shelley HJ. The importance of cardiac glycogen for the maintenance of life in foetal lambs and newborn animals during anoxia. *J Physiol*. 1959 Jun;147(3):515–27.
41. Wassink G, Bennet L, Booth LC, et al. The ontogeny of hemodynamic responses to prolonged umbilical cord occlusion in fetal sheep. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Sep;103(3):812–20.
42. Richardson BS, Rurak DW, Patrick JE. Adaptation of cardiovascular responses to repetitive umbilical cord occlusion in the late gestation ovine fetus. *J Physiol*. 2001 Sep 15;537(Pt 3):889–99.
43. Cohn EH, Sacks EJ, Heymann MA, Rudolph AM. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol*. 1974 Apr 15;118(8):817–24.

AUTEUR(E) : Nom : ABSHIR ALI

Prénom : Naïma

Date de soutenance : 28/04/2025

Titre de la thèse : Physiologie de l'insuffisance myocardique néonatale post-hypoxique; apport d'un modèle expérimental à la prise en charge postnatale

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : *Physiologie cardiovasculaire*

DES + FST/option : Pédiatrie + FST cardiologie pédiatrique

Mots-clés : insuffisance cardiaque post-anoxique

Résumé

Contexte : Les altérations hémodynamiques et myocardiques ainsi que les mécanismes compensatoires liés à l'asphyxie périnatale sont encore mal compris.

Objectif : Analyser les modifications de la fonction hémodynamique et myocardique au cours d'une occlusion prolongée du cordon ombilical (OCO).

Méthodes : Il s'agit de la première étude évaluant en temps réel la performance cardiaque chez des fœtus de brebis vivants. Cinq fœtus ovins proches du terme ont été instrumentés sous anesthésie générale. Un cathéter veineux central a été placé pour les prélèvements, un système d'occlusion contrôlée a été positionné autour du cordon, et une sonde de 5 Fr. à impédance pression-volume a été insérée dans le ventricule gauche. Le fœtus était ensuite replacé dans l'utérus. Les réponses hémodynamiques ont été analysées durant une OCO de 12 minutes par étude des pressions et volumes ventriculaires, des boucles pression-volume et des indices d'élastance ventriculaire (Ets) et artérielle (Ea). Une OCO prolongée a permis d'identifier le moment de la défaillance hémodynamique.

Résultats : Une réponse biphasique a été observée. Une phase adaptative initiale (30 s) montrait une bradycardie (FC de 175 à 126 bpm, -28 %), une baisse du volume d'éjection (4,43 à 2,8 mL, -35 %) et du débit cardiaque (775 à 348 mL/min, -52 %), avec une augmentation du ratio Ea/Ets (+12 %). S'en suivait une phase compensatoire transitoire avec récupération partielle de la FC (+25 %), du VE (+20 %) et du DC (+25 %), le ratio Ea/Ets restant modérément élevé (+3 %). La pression télédiastolique augmentait progressivement (+30 %) malgré une réduction volumique. Les paramètres hémodynamiques se normalisaient rapidement après la levée de l'occlusion et restaient stables durant la phase compensatoire. Lors d'une OCO prolongée, une acidose lactique apparaissait à la 15e minute, suivie d'un

collapsus hémodynamique à 17 minutes, avec réduction de 50 % du VE et du DC, déséquilibre Ea/Ets (-20 %) et hypotension artérielle irréversible.

Conclusion : L'interruption du flux ombilical induit une augmentation rapide et soutenue de la charge myocardique, avec dysfonction diastolique précoce précédant la dysfonction systolique. La fonction diastolique devrait être systématiquement évaluée chez les nouveau-nés présentant une asphyxie périnatale.

Composition du Jury :

Président : Professeur *François GODART*

Asseseurs : Professeur *Laurent STORME*

Professeur *David MONTAIGNE*

Professeur *Charles GARABEDIAN*

Directeur de thèse : Docteur *Ali HOUEJEH*