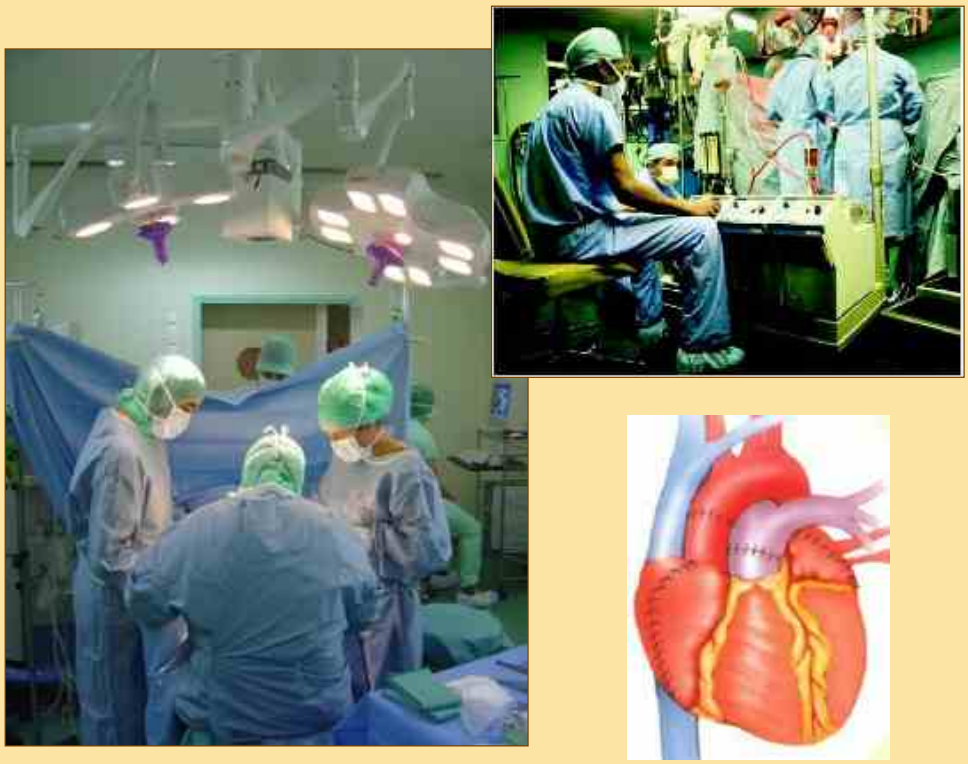
# Un exemple de stratégie cardioprotectrice : l'hypothermie thérapeutique par ventilation liquide

*Académie Vétérinaire de France – 6 décembre 2007*
*Renaud Tissier, Luc Hittinger, Alain Berdeaux*
*INSERM U841, Créteil, France*
*Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort*

*Collaboration avec l'University of South Alabama (Dr Downey, Cohen and Parker)*

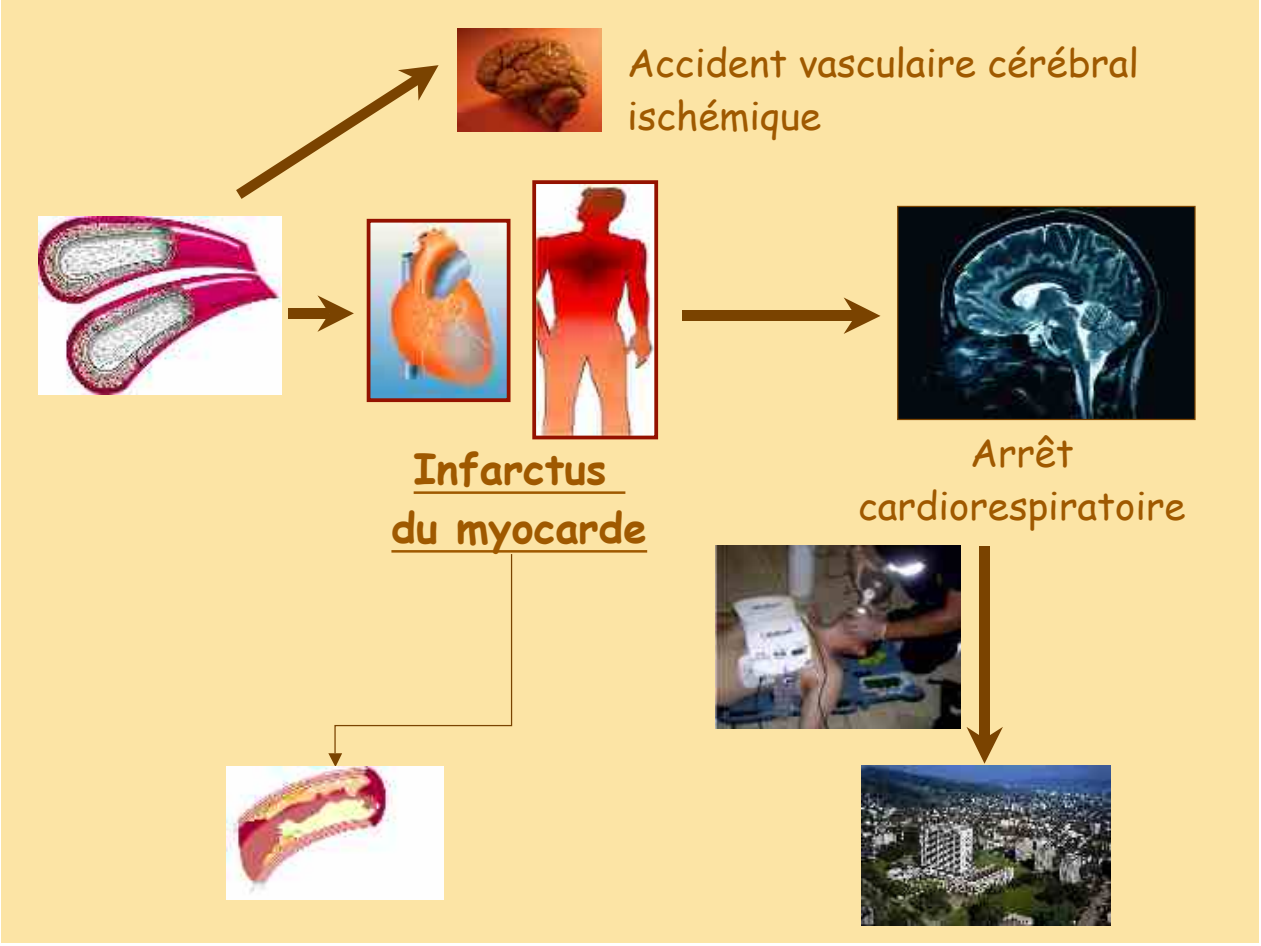
*Le papyrus Edwin Smith (découvert à Thèbes en 1862, daté du 17ème siècle avant JC)*

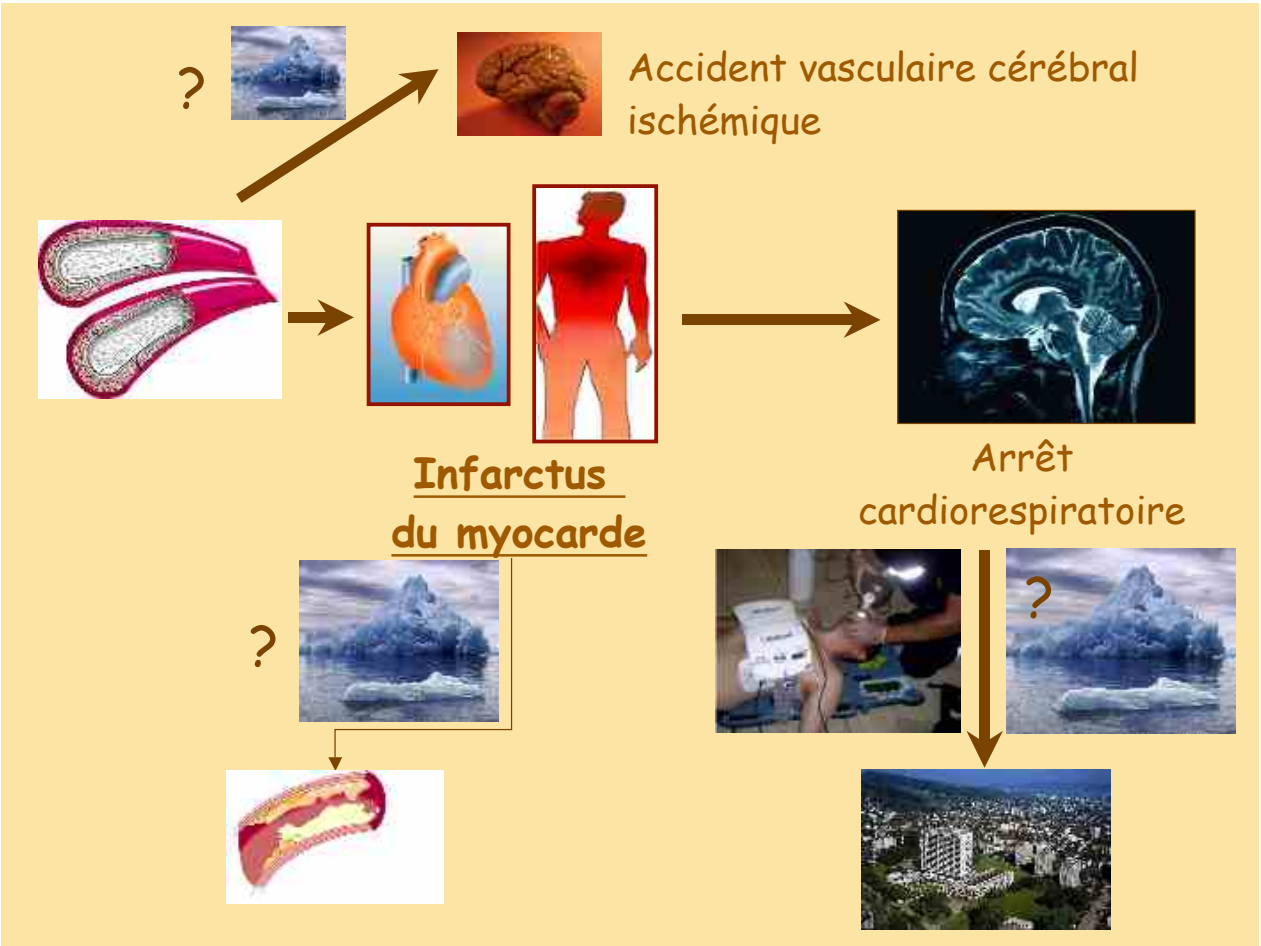


Arrêt cardiorespiratoire

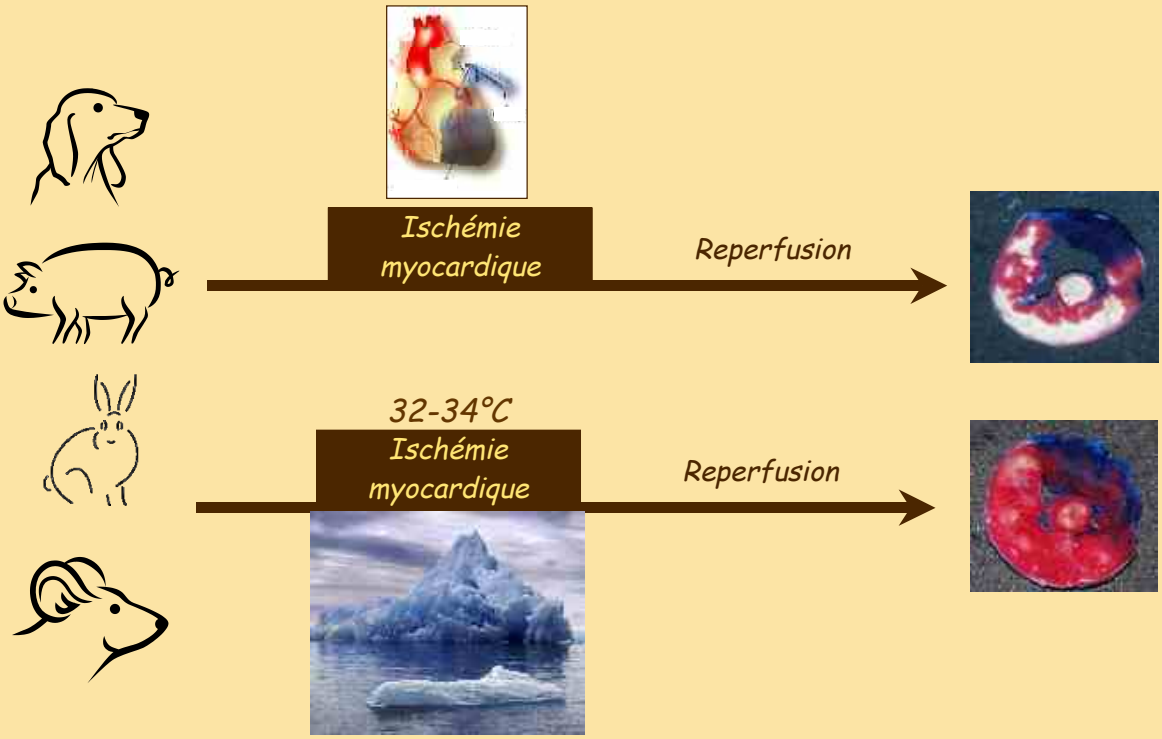
*Hypothermie thérapeutique « tardive » # 24h*

L'hypothermie thérapeutique peut-elle aussi être considérée comme une stratégie de <u>préservation</u> *in vivo* des tissus ischémiques, à instaurer en urgence ?


Accident vasculaire cérébral ischémique
Infarctus du myocarde
Arrêt cardiorespiratoire


?
Accident vasculaire cérébral ischémique
Infarctus du myocarde
Arrêt cardiorespiratoire
?
?

## Refroidissement cardiaque et infarctus myocardique




Comment refroidir rapidement l'organisme de façon à préserver rapidement les tissus ischémiques ?

*Contact direct*

*Voie externe*

*Contact direct*

*Lavage gastrique*

*Refroidissement du sang*

*Refroidissement Par le poumon*

*Voie externe*

*Contact direct*

*Lavage gastrique*

*Refroidissement du sang*

*Refroidissement Par le poumon*

Conductivité thermique des gaz:
0.0006 kCal/h.m.°C pour $O_2$ 100%
0.0031 kCal/h.m.°C pour He80%-$O_2$20%

| | Density, g/mL | Vapor pressure at 37 °C, mm Hg | Surface tension, dyn/cm | $O_2$ solubility, mL/L | $CO_2$ solubility, mL/L |
|---|---|---|---|---|---|
| Water | 1.0 | 47 | 72 | 30 | 530 |
| Perfluorooctyl bromide | 1.92 | 10.5 | 18 | 500 | 2100 |
| Perfluorodecalin (PFD-10) | 1.92 | 14 | 15 | 450 | 1400 |
| Perfluorooctane (CF 3280) | 1.92 | n.a. | 22 | 400 | 1200 |
| PFC 77 | 1.78 | 57 | 17 | 500 | 1530 |
| PM-01 | 1.77 | 61 | 17 | 500 | 1600 |
| PCF-21 | 1.78 | 64 | 17 | 500 | 1800 |

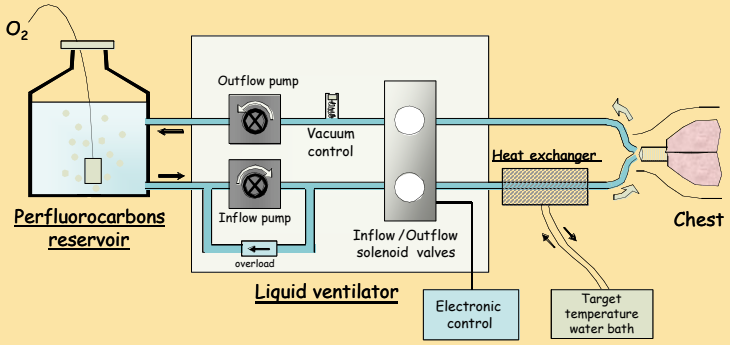
# *Quels liquides ?*

A Faible tension de surface

**A Forte solubilité pour les gaz (O2 et CO2)**

A forte conductivité thermique

# Un ventilateur liquide total pour animaux de laboratoire

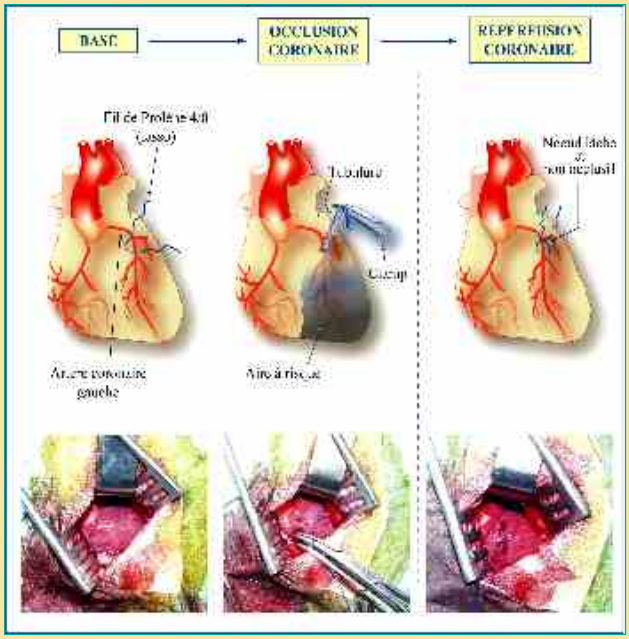


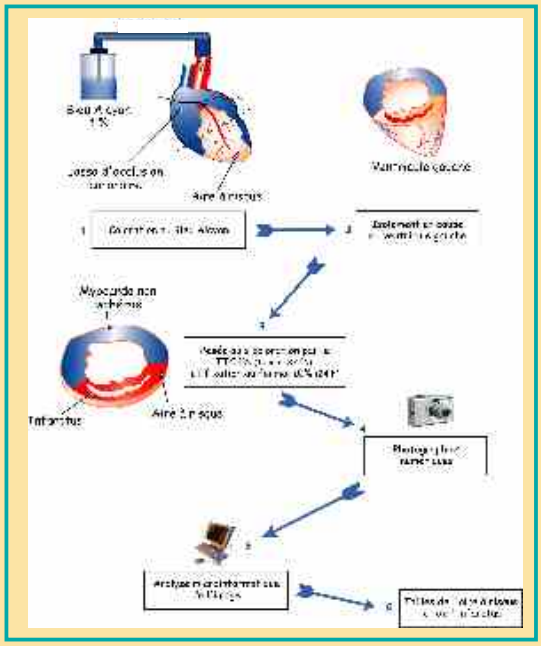

*Dr Downey*
*Dr Parker*
*Dr Cohen*

- PFC : RIMAR 101
- 5 cycles respiratoires /min
- Temps d'inspiration : 4 s ; Temps d'expiration : 8 s (I/E= _)
- Volume courant : ≈ 15 ml/kg
- Température de l'échangeur thermique : 15 to 30°C

➡ pH et pressions partielles en $O_2$ / $CO_2$ normales dans le sang

# Etude dans un modèle d'ischémie aiguë chez le lapin



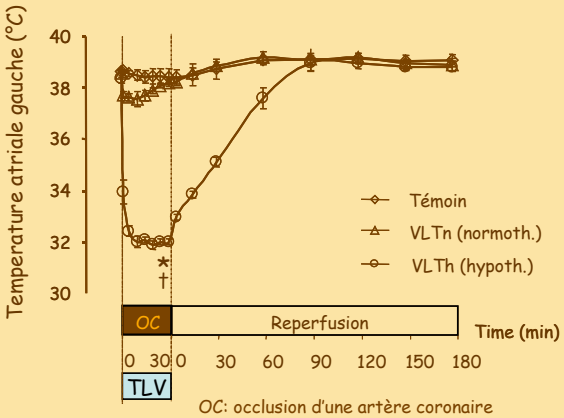
**Occlusion artérielle coronaire** → *Reperfusion* → *Evaluation des tailles d'infarctus*

# Etude dans un modèle d'ischémie aiguë chez le lapin

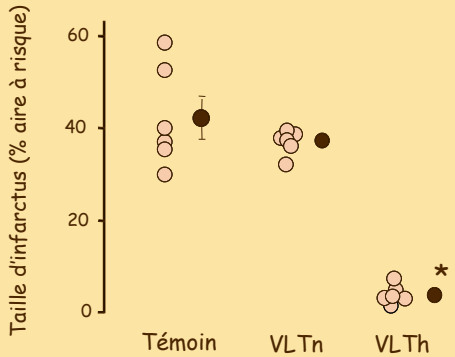
*Occlusion artérielle coronaire*

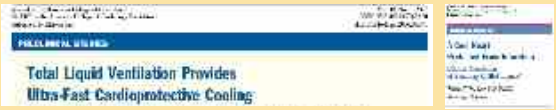
| | 30 min | Reperfusion 3h |
|---|---|---|
| Témoin | Gaz ($O_2$) | Gaz ($O_2$) |
| VLTn | VLT Normoth. | Gaz ($O_2$) |
| VLTh | VLT Hypoth. | Gaz ($O_2$) |

*Evaluation des tailles d'infarctus*




OC: occlusion d'une artère coronaire
VLT: ventilation liquide totale



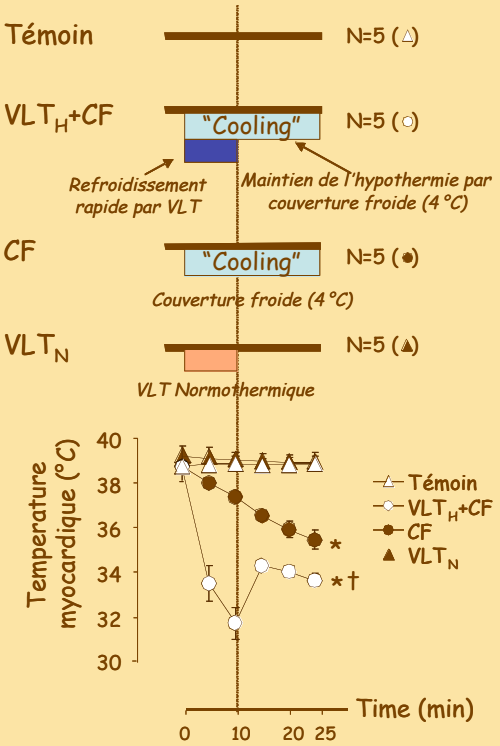




=> *Nécessité d'une étude évaluant la tolérance pour le poumon et les conséquences fonctionnelles de cette procédure*

## Association entre une brève VLT et un refroidissement de surface

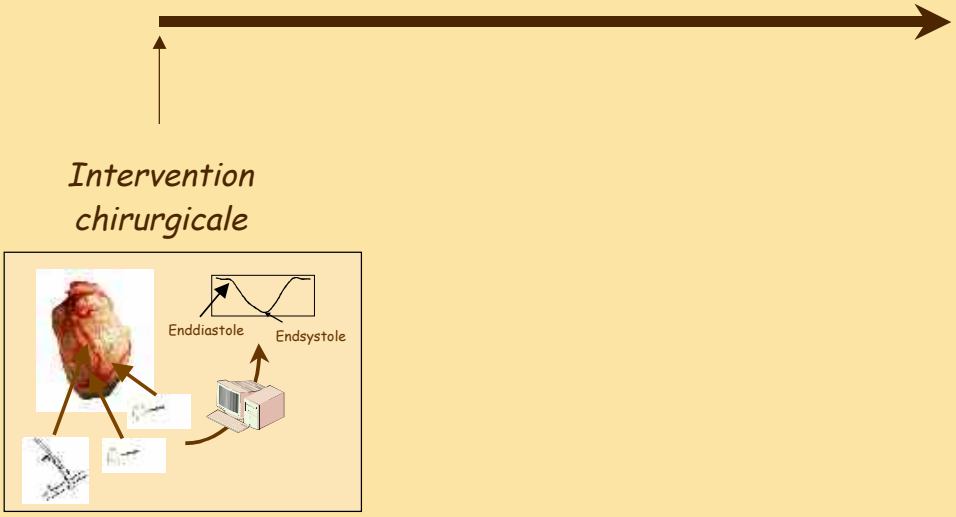
Sonde myocardique

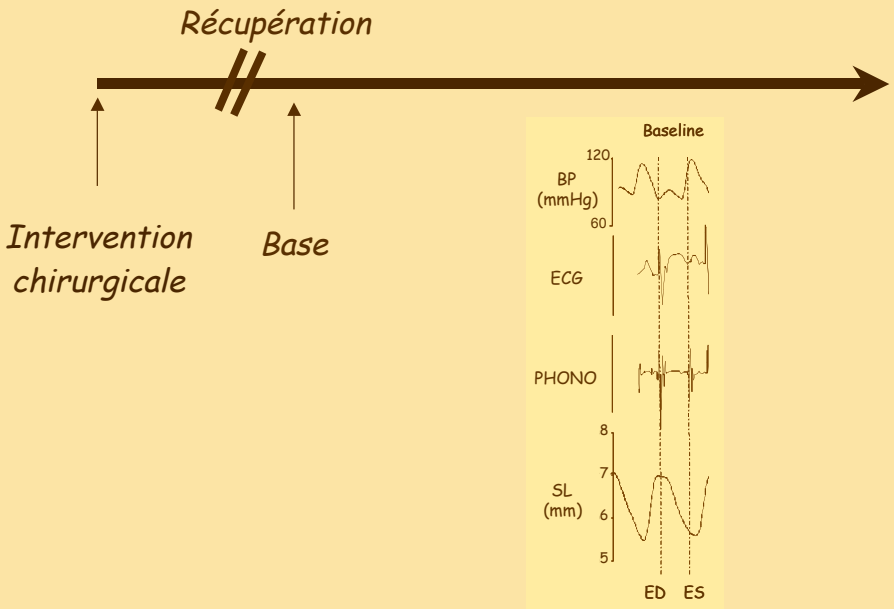
**± Couverture froide**
**± Ventilation liquide totale**

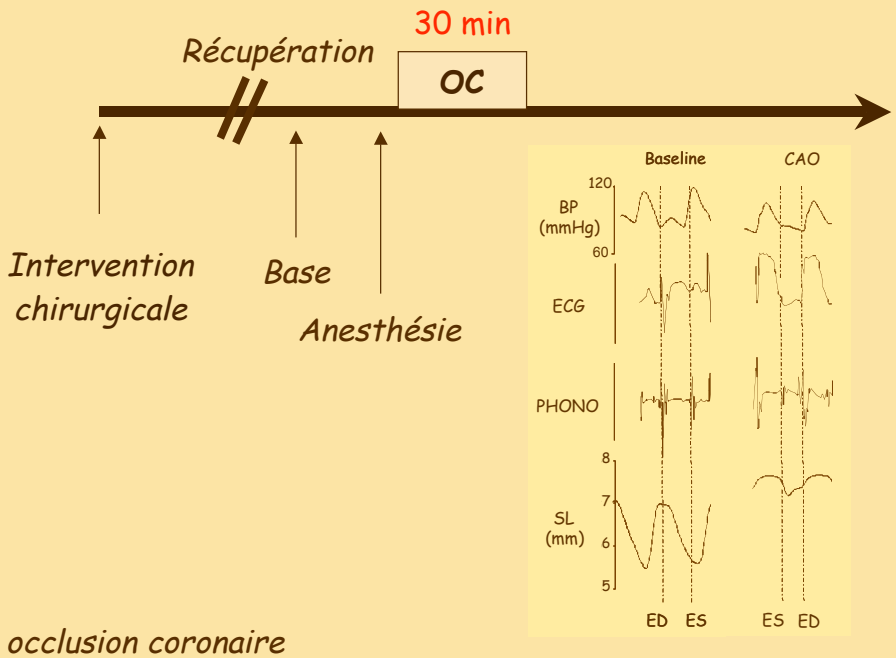



*, p<0.05 vs Témoin and VLTN$_H$; †, p<0.05 vs CF

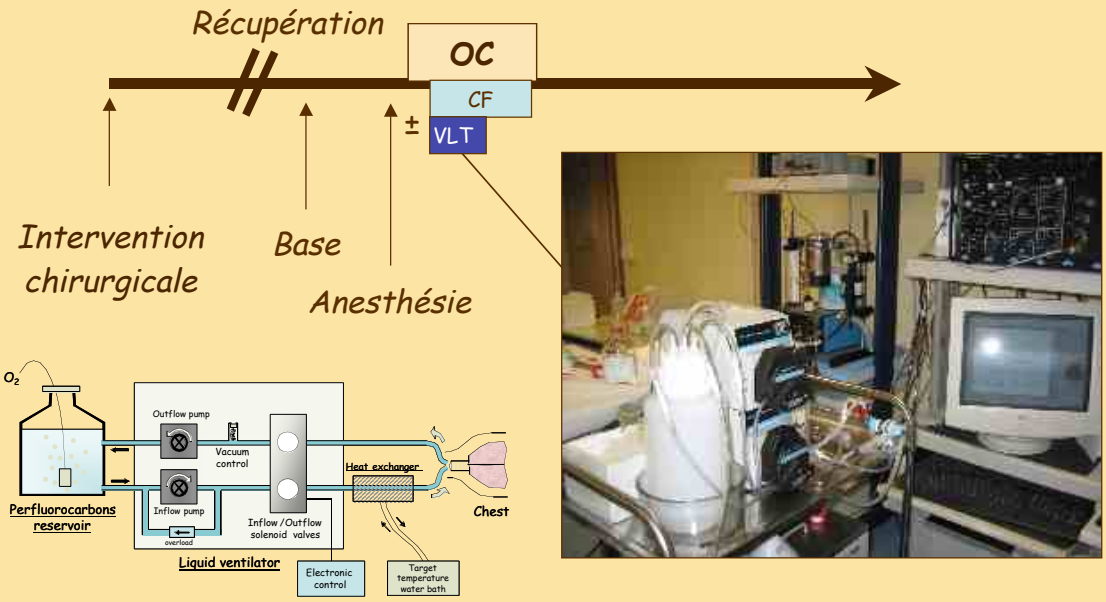
=> Etude des conséquences à moyen terme sur un modèle chroniquement instrumenté


Intervention
chirurgicale
Enddiastole
Endsystole

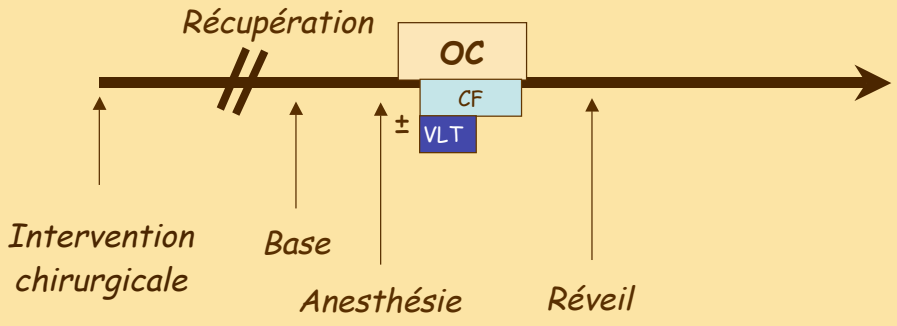

Récupération
Intervention
chirurgicale
Base
Baseline
120
BP
(mmHg)
60
ECG
PHONO
8
7
SL
(mm)
6
5
ED
ES

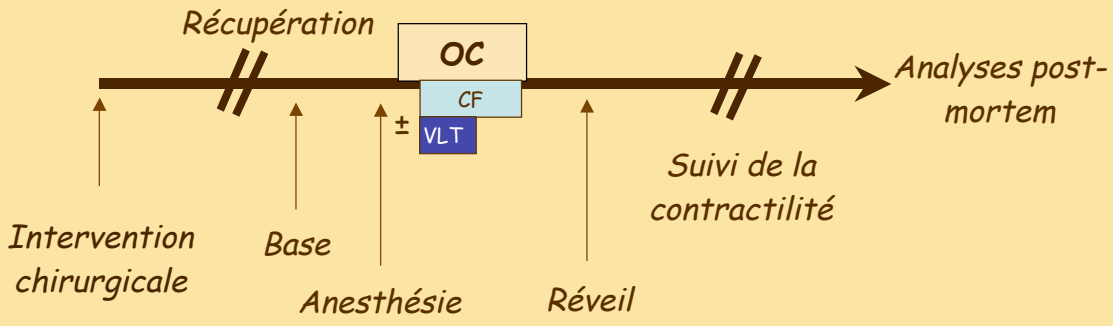


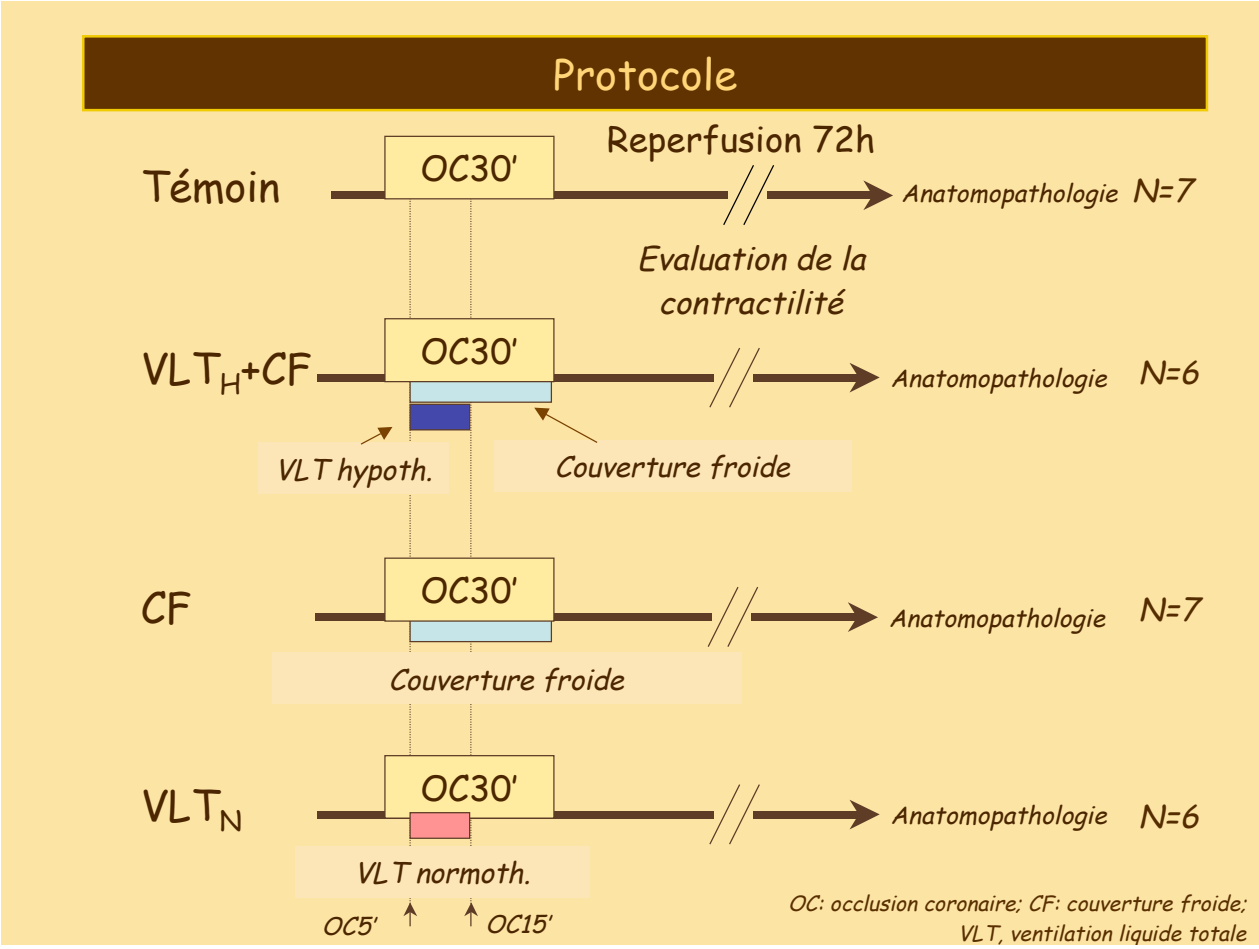

OC: occlusion coronaire

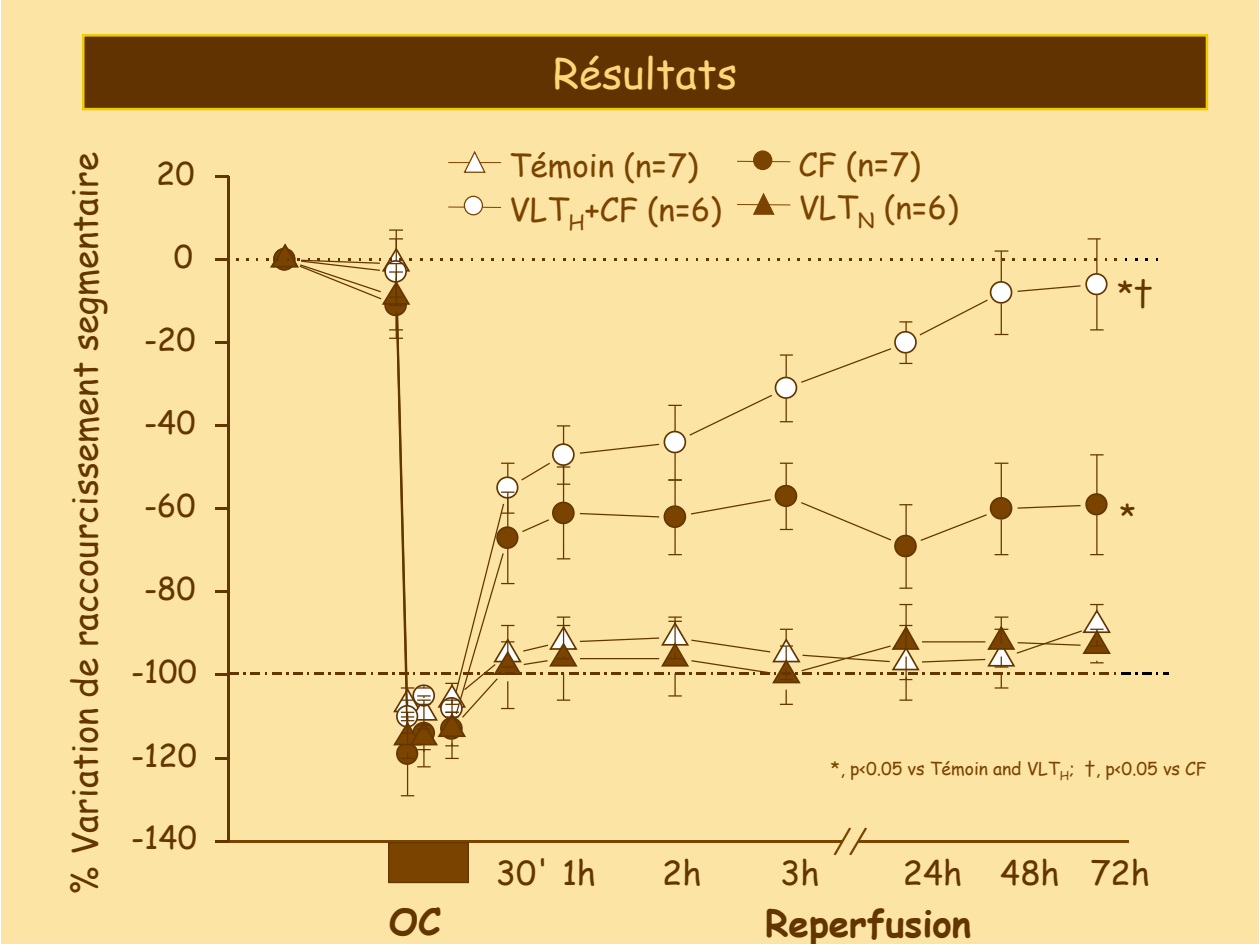



CF: couverture froide; VLT, ventilation liquide totale

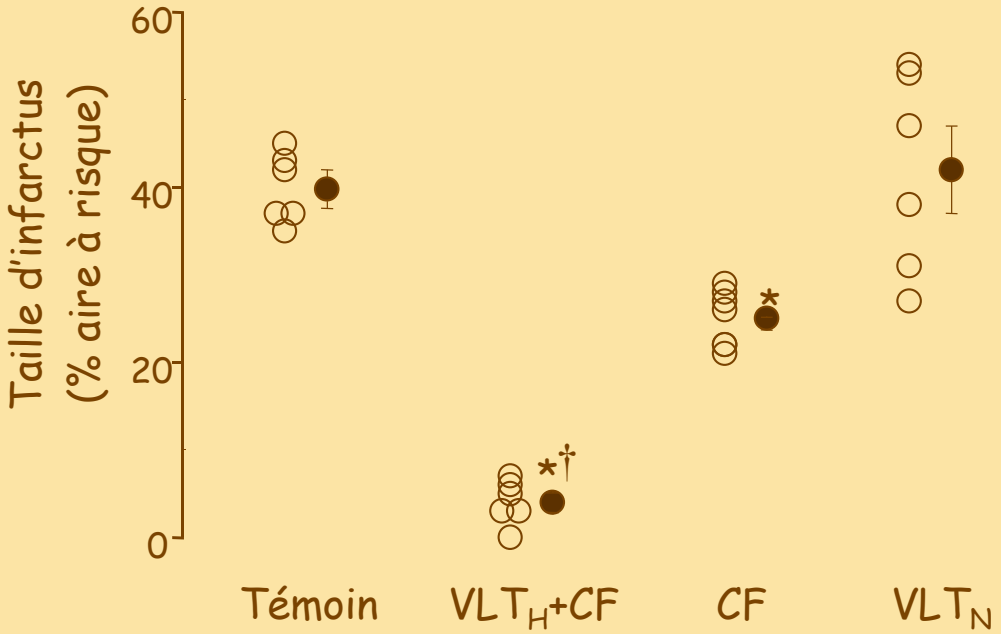

Récupération
OC
CF
±
VLT
Intervention chirurgicale
Base
Anesthésie
Réveil


Récupération
OC
CF
±
VLT
Analyses post-mortem
Suivi de la contractilité
Intervention chirurgicale
Base
Anesthésie
Réveil


Protocole
Témoin
OC30'
Reperfusion 72h
Anatomopathologie N=7
Evaluation de la contractilité
VLT$_H$+CF
OC30'
Anatomopathologie N=6
VLT hypoth.
Couverture froide
CF
OC30'
Anatomopathologie N=7
Couverture froide
VLT$_N$
OC30'
Anatomopathologie N=6
VLT normoth.
OC5'
OC15'
OC: occlusion coronaire; CF: couverture froide;
VLT, ventilation liquide totale


Résultats
Témoin (n=7)
CF (n=7)
VLT$_H$+CF (n=6)
VLT$_N$ (n=6)
% Variation de raccourcissement segmentaire
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
-120
-140
*†
*
*, p<0.05 vs Témoin and VLT$_H$; †, p<0.05 vs CF
30' 1h 2h 3h 24h 48h 72h
OC
Reperfusion

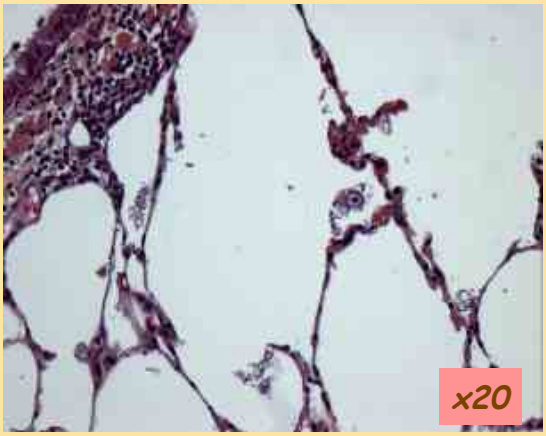
## Résultats




*, $p<0.05$ vs Témoin and TLV$_H$; †, $p<0.05$ vs CF

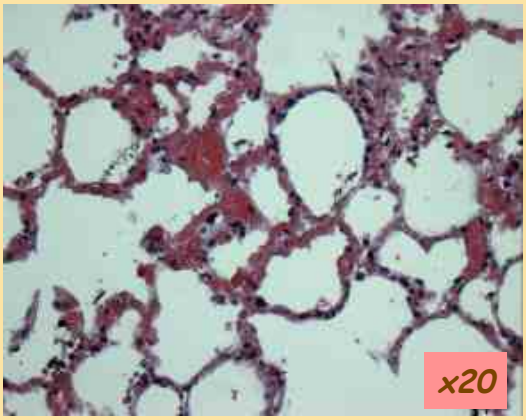
## Résultats, Histologie

Analyses histologiques des poumons
dans le groupe VLT$_H$+CF

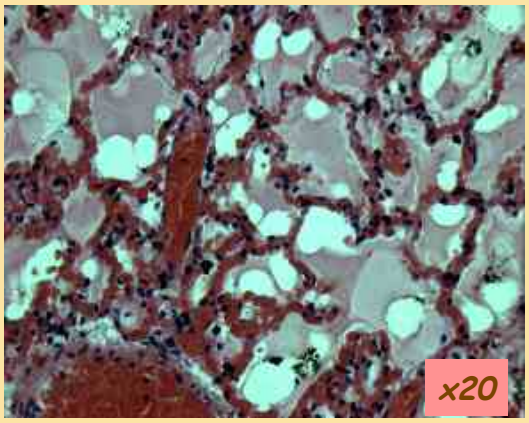



Poumons normaux chez 3/6 lapins

## Résultats, Histologie




Congestion mineure chez 3/6 lapins du groupe $VLT_H$+CF




Congestion beaucoup plus sévère et associée à un oedème séreux cardiogénique dans les autres groupes

## Résultats, Microscopie électronique

*Expériences additionnelles*

- Témoin — OC30'
- $TLV_H$+CF — OC30' — Couverture froide — $VLT_H$

*Fixation du cœur par la glutaraldéhyde*

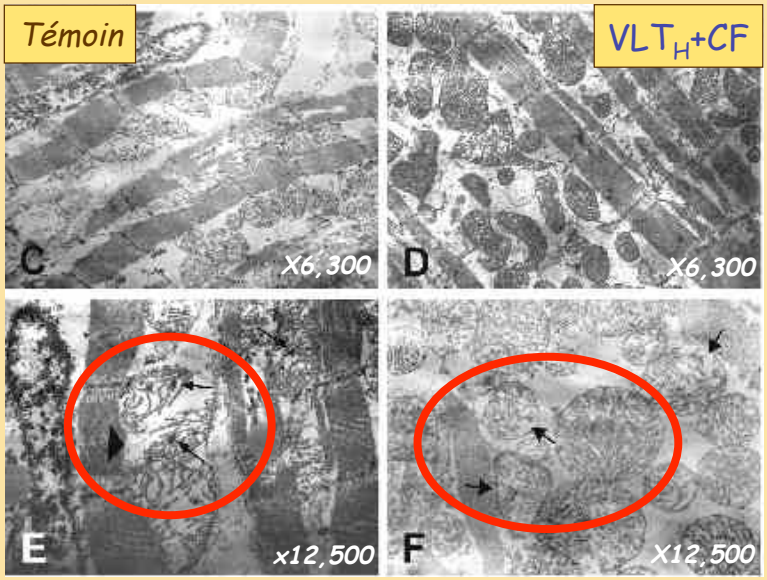
## Résultats, Microscopie électronique

*Expériences additionnelles*

- Témoin — OC30'
- $TLV_H$+CF — OC30' (Couverture froide, $VLT_H$)

*Fixation du cœur par la glutaraldéhyde*

Dommages étendus des mitochondries (foyers de densifications[ flèches] et rupture membranaire [têtes de flèches ])




Dommages mitochondriaux mineurs avec des pertes localisées et mineures de densité (flèches)

## Conclusion

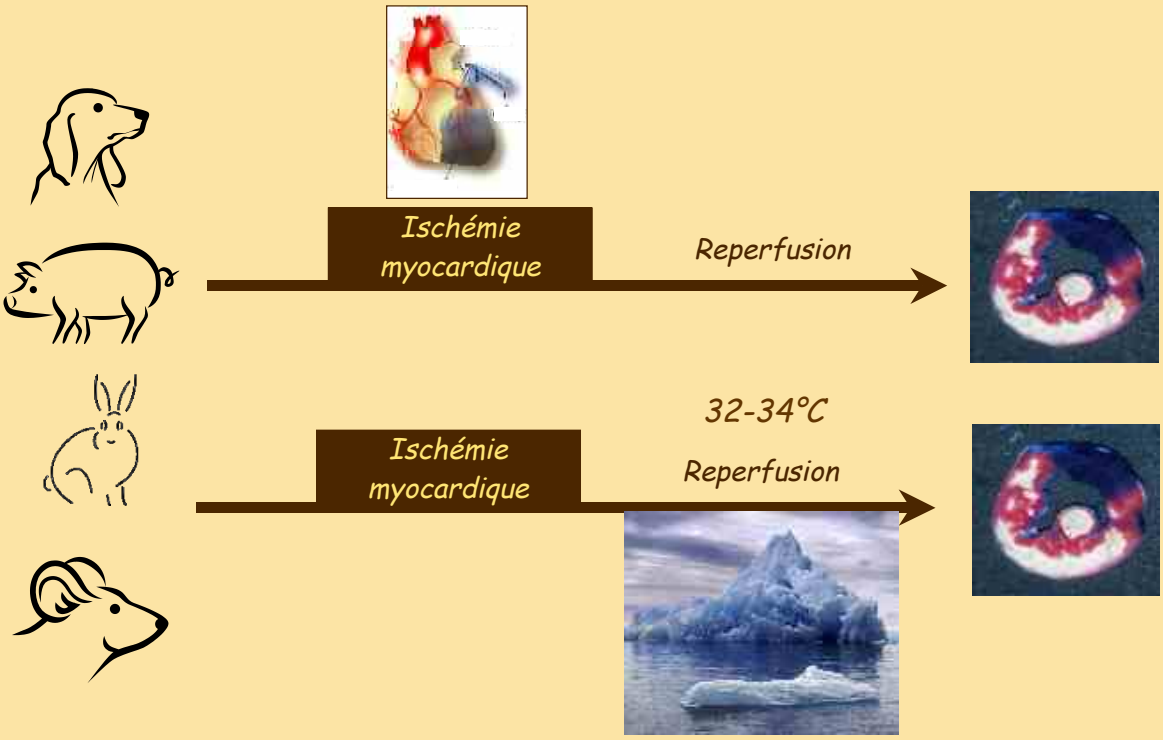
L'hypothermie thérapeutique peut-être considérée comme une stratégie de préservation du myocarde ischémique, y compris in vivo.

La ventilation liquide totale est une stratégie permettant d'induire une hypothermie thérapeutique « ultra-rapide » sans dommage pulmonaire majeur.

## Conclusion

L'hypothermie thérapeutique peut-être considérée comme une stratégie de préservation du myocarde ischémique, y compris in vivo.

La ventilation liquide totale est une stratégie permettant d'induire une hypothermie thérapeutique « ultra-rapide » sans dommage pulmonaire majeur.

*La température, 5ème dimension dans les situations ischémiques…*

## Refroidissement cardiaque et infarctus myocardique