

Préconditionnement ischémique et tolérance hépatique à l'ischémie chaude et à l'ischémie froide

Étude expérimentale chez le gros animal

DESC Chirurgie viscérale

Coordonnateur régional du DESC : Pr. J. PAINEAU

Directeur de mémoire : Pr. K. BOUDJEMA

Transplantation et Chirurgie de résection hépatique



Lésions d'ischémie-reperfusion



Dysfonctionnement du greffon



Insuffisance hépatocellulaire

Préconditionnement ischémique : meilleure tolérance hépatique à l'ischémie-reperfusion chez le rongeur (conditions normothermiques ou hypothermiques)

Cet effet protecteur existe-t-il chez le gros animal ?

Chiens Beagle (adultes, femelles)

Préconditionnement ischémique (PI)
(10 min d'ischémie / 10 min de reperfusion)

(n=6)



Modèle I

Ischémie chaude (55 min)
Revascularisation
Observation 3 jours

(n=5)



Modèle II

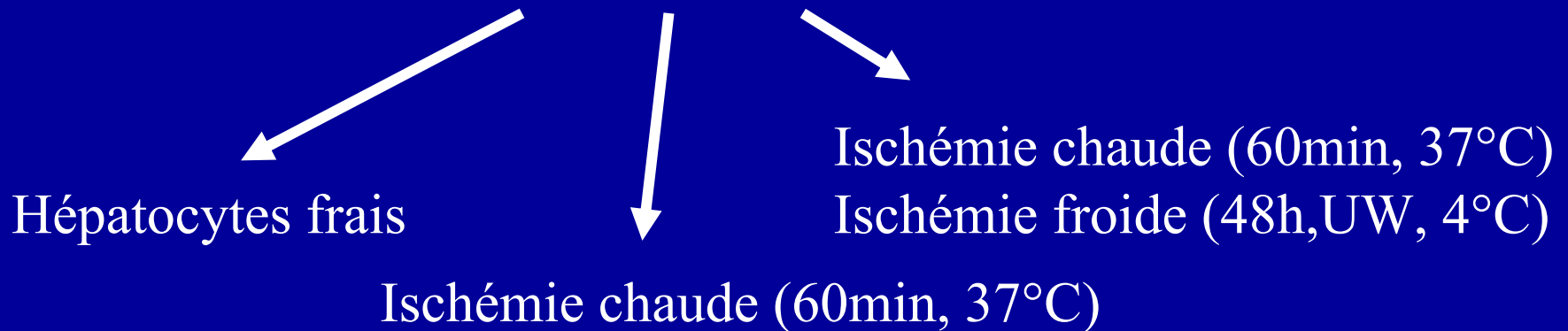
Ischémie froide (48h, UW, 4°C)
Transplantation orthotopique
Observation 6 jours

Groupes contrôles: Animaux non préconditionnés
(n=5 dans chaque modèle)

Modèle III

Hépatocytes isolés de Chiens
(beagle, adultes, femelles)

Préconditionnement ischémique (PI)
(10 min d'ischémie / 10 min de réoxygénation à 37°C)



→ Réoxygénation à 37°C

Groupe contrôle: Hépatocytes non preconditionnés

Modèle I

Influence du PI sur l'ischémie chaude-reperfusion

Evaluation au décours de la revascularisation (3 jours)

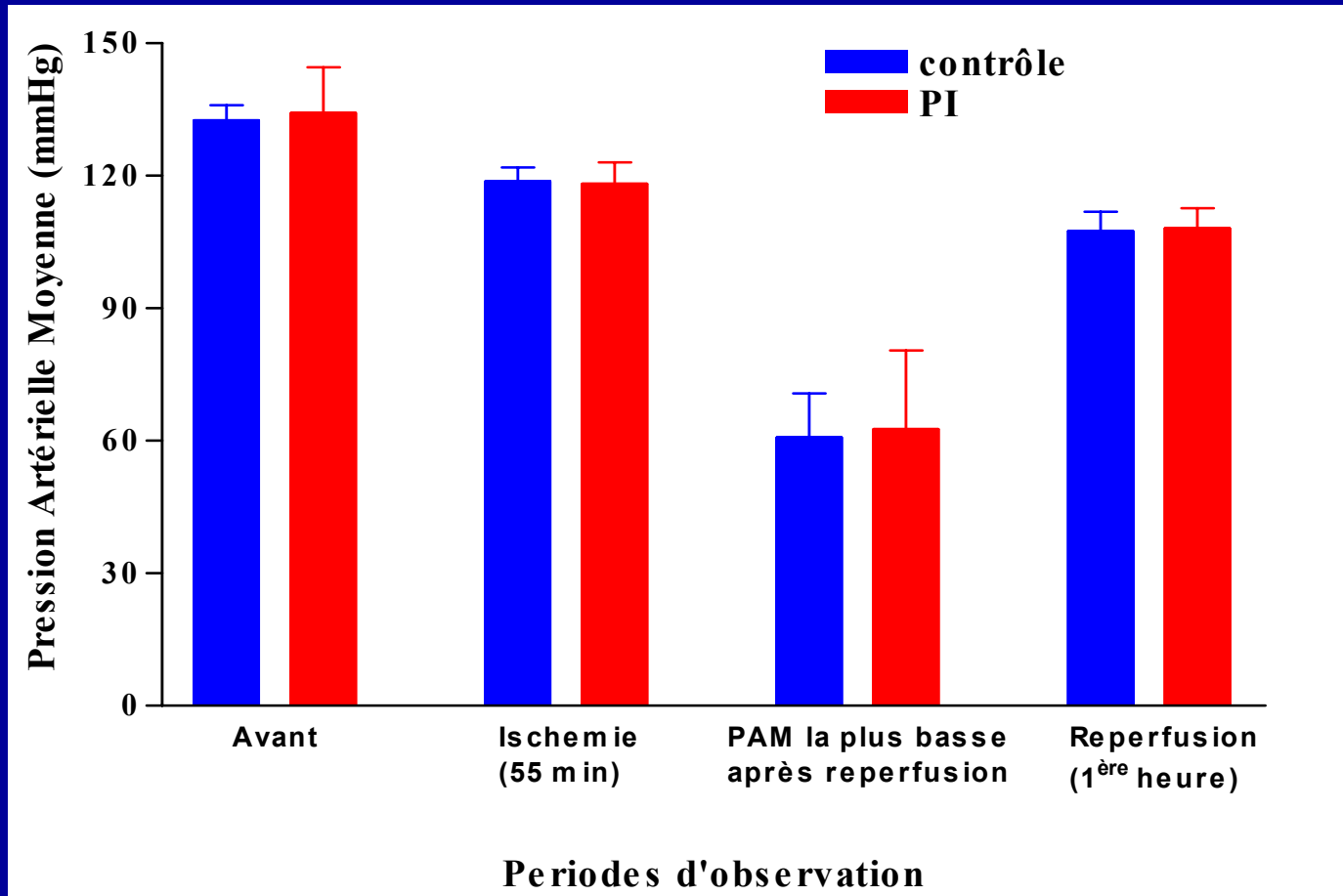
Activité sérique des transaminases

Production de bile

Métabolisme énergétique

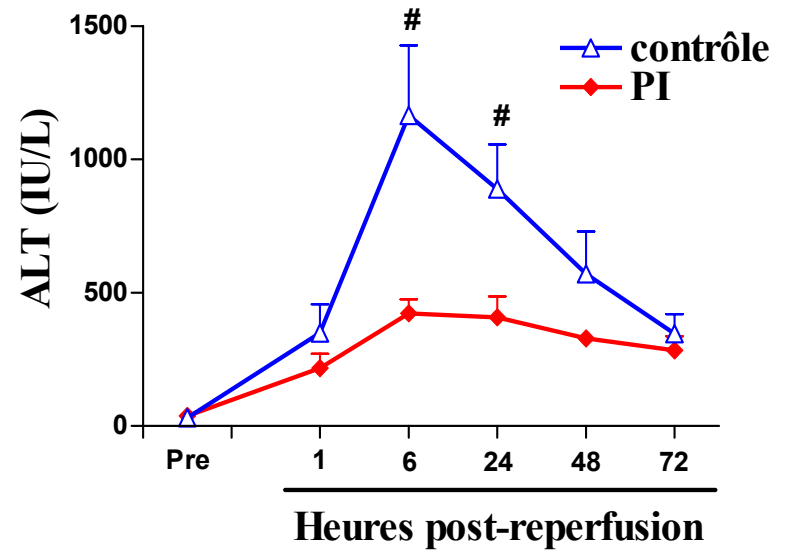
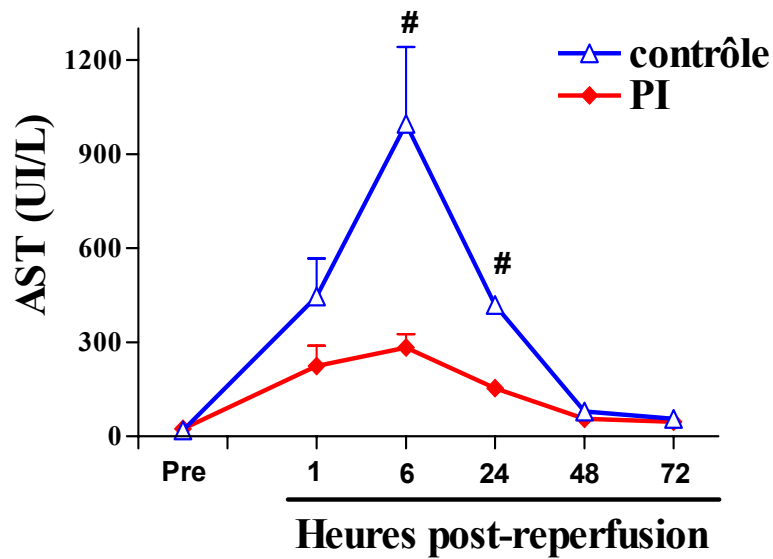
Infiltration tissulaire/neutrophiles

Profils hémodynamiques au cours de l'ischémie chaude-reperfusion (n=7)

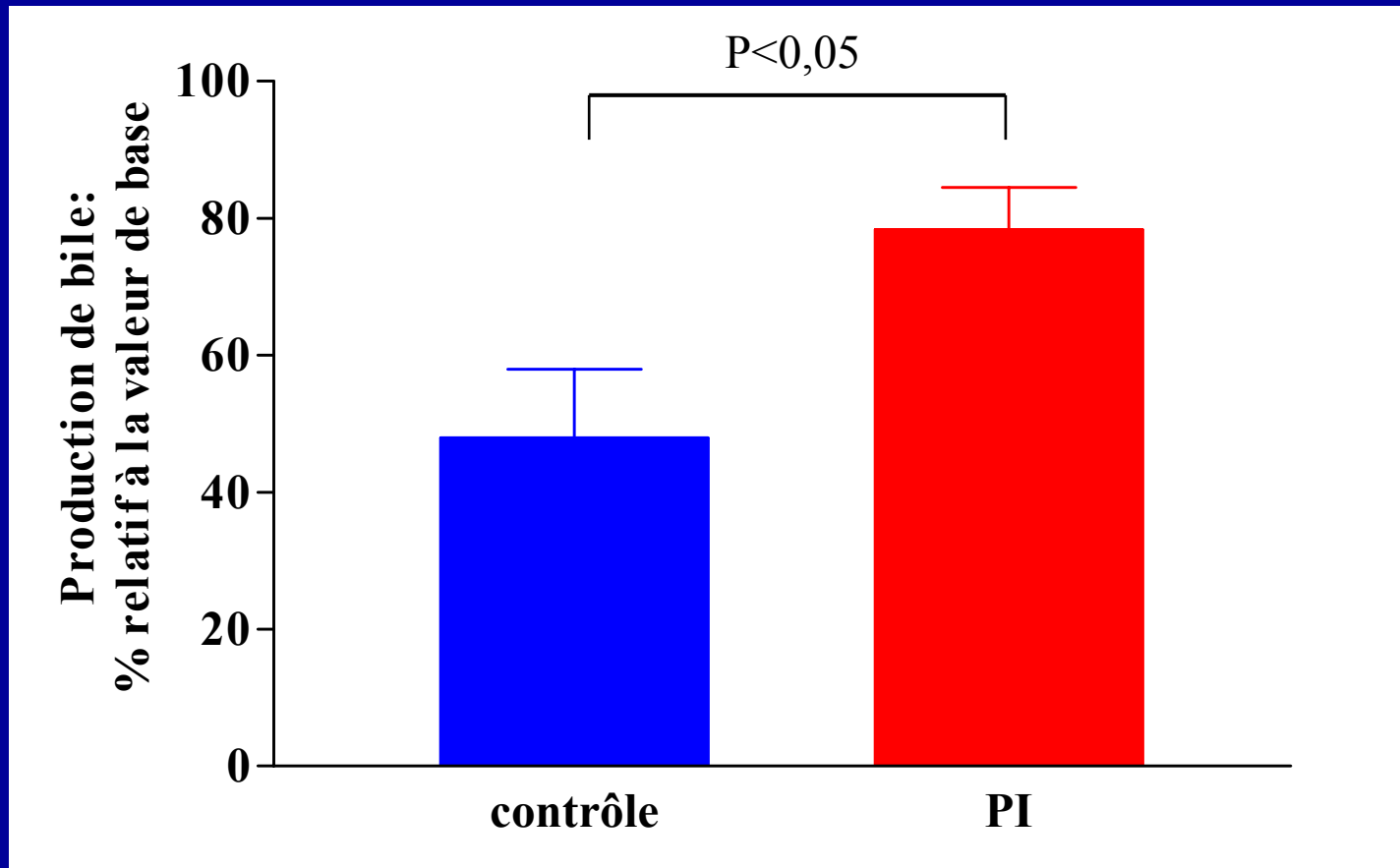


Taux sériques des transaminases au cours de la reperfusion

P<0.05 vs PI

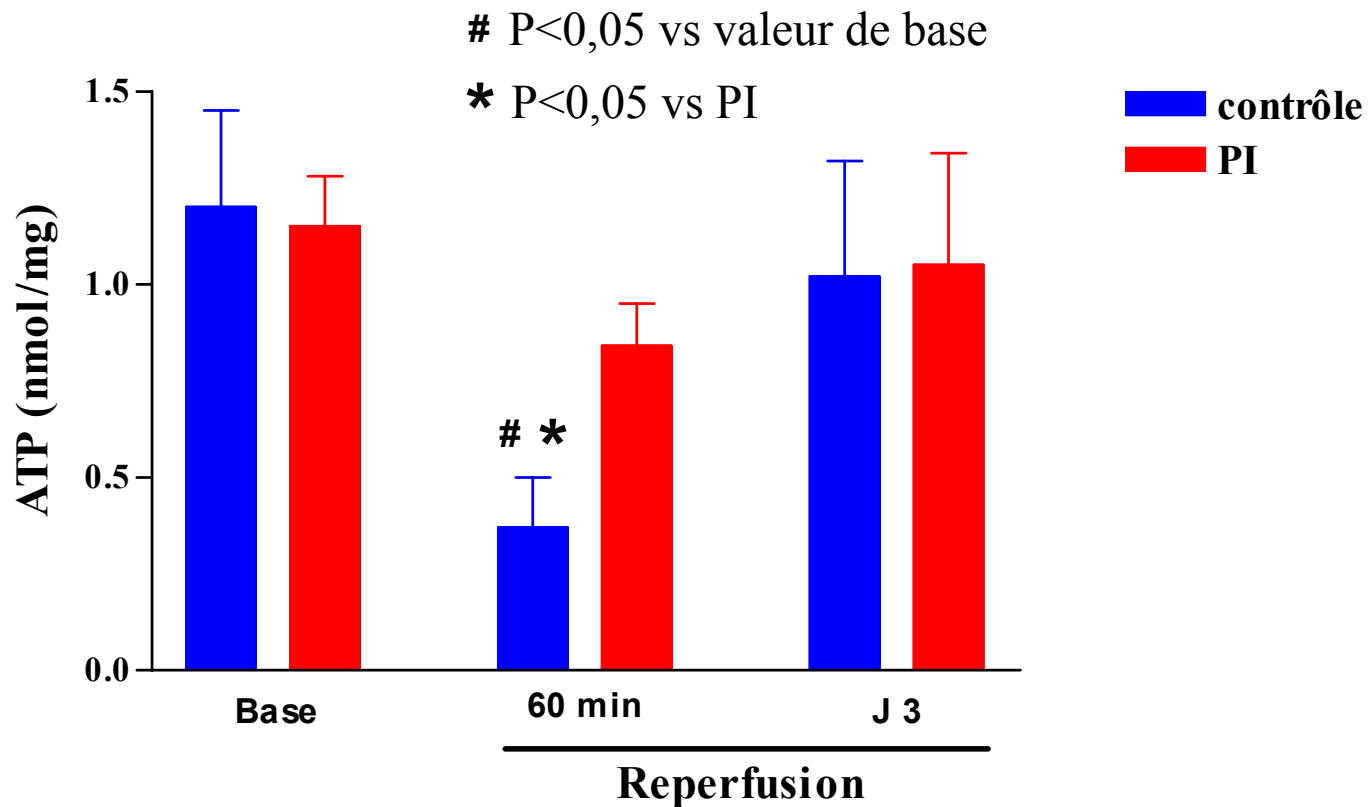


Production de bile au cours de la 1^{ère} heure de reperfusion

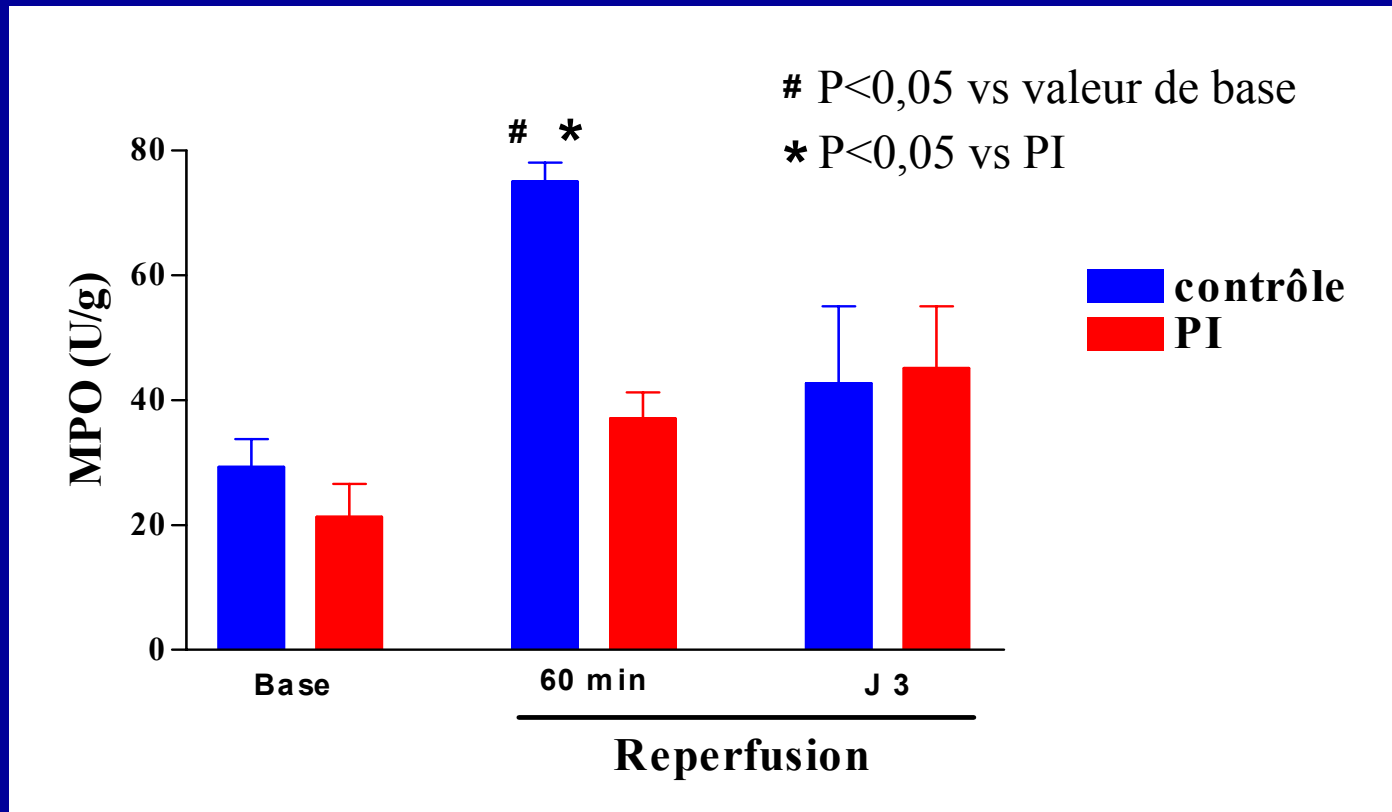


Débit basal de bile: contrôles = 6.45 ± 1.18 ml/hr
groupe PI = 6.65 ± 0.49 ml/hr

Concentration en ATP tissulaire au cours de la reperfusion



Activité tissulaire de la myéloperoxidase (MPO) au cours de la reperfusion



Modèle II

Effet du PI sur les lésions d'ischémie froide-reperfusion

Evaluation au décours de la transplantation hépatique de foies conservés 48h en hypothermie

Survie du receveur (jusqu'au 6^{ème} jour)

Taux sériques des enzymes hépatiques

Ammoniémie

Ratio en corps cétoniques artériels

Profils de coagulation

Paramètres métaboliques

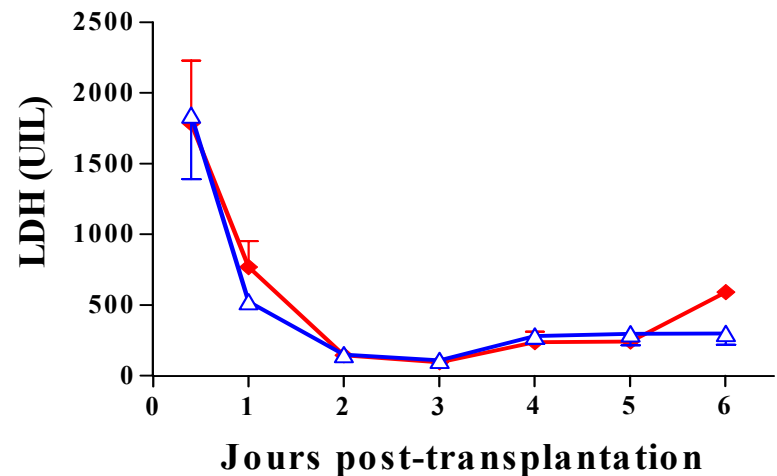
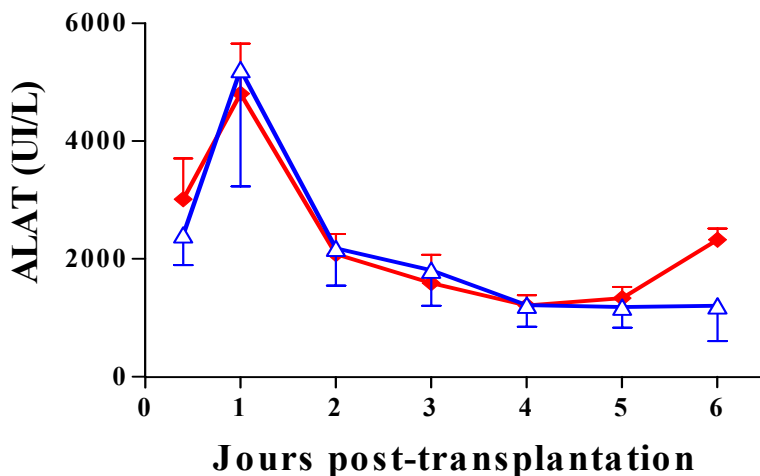
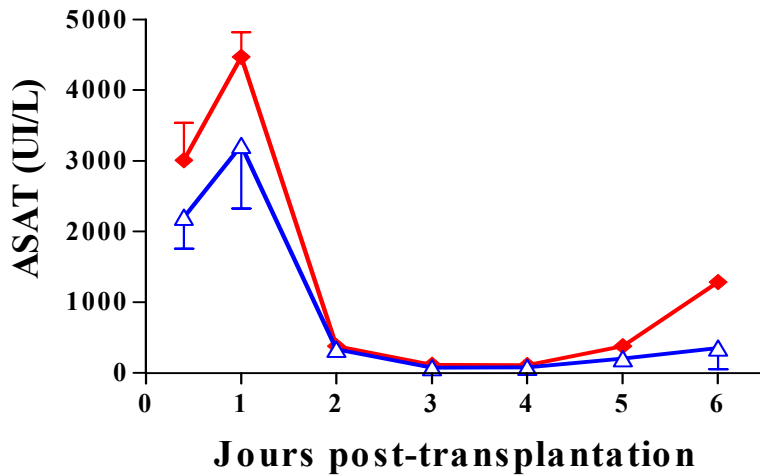
Caractéristiques opératoires chez les receveurs

Groupes	Contrôle (n=5)	PI (n=5)	p
Durée opératoire (min)	208 ± 15	223 ± 12	NS
Durée du shunt (min)	32.9 ± 1.4	34.2 ± 3.9	NS
Transfusion sanguine peropératoire (ml)			
CG	570 ± 131	620 ± 191	NS
PFC	120 ± 56	140 ± 82	NS
Administration de fluides (ml/poids corporel)			
/opération	165 ± 5	170 ± 6	NS
/12 hr post-reperfusion	178 ± 16	162 ± 7	NS
Profils hémodynamiques			
PAM / shunt	107.4 ± 4.8	115.3 ± 4.3	NS
PAM / 12 hr post-reperfusion	64.2 ± 3.4	70.5 ± 3.3	NS
Administration d'éphédrine sulfate (mg)	5 ± 3.1	3.7 ± 2.4	NS

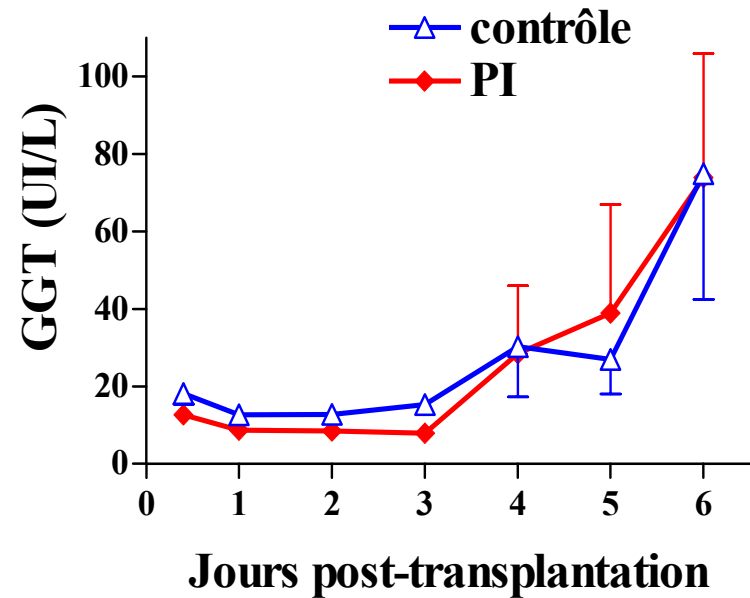
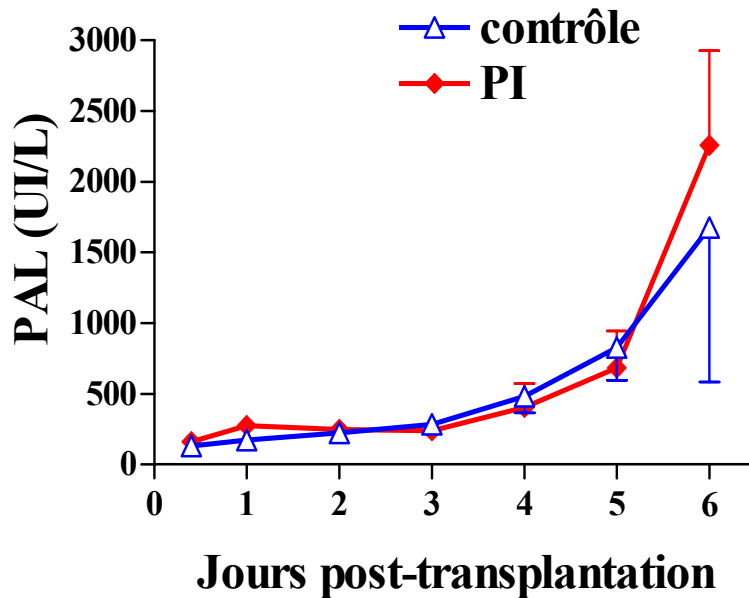
Survie des receveurs après transplantation hépatique orthotopique (6 jours d'observation)

	NFP	Survie
<hr/>		
Groupe contrôle (n=5):		
Conservation 48hr (4°C, UW)	0	5/5 (100%)
Groupe PI (n=5):		
PI (10min/10min)		
Conservation 48hr (4°C, UW)	0	5/5 (100%)
<hr/>		

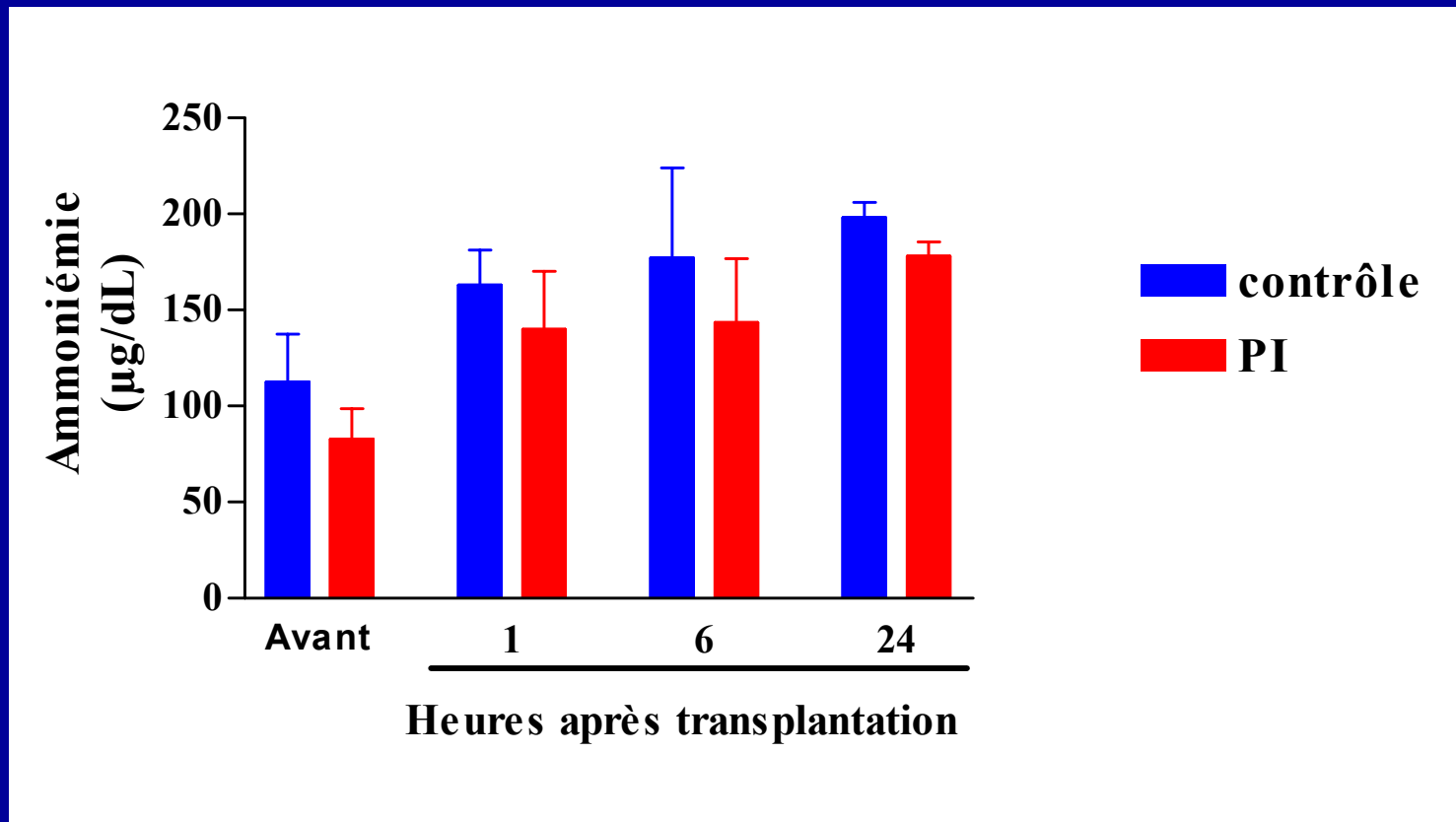
Taux sériques en transaminases chez les receveurs après transplantation hépatique orthotopique



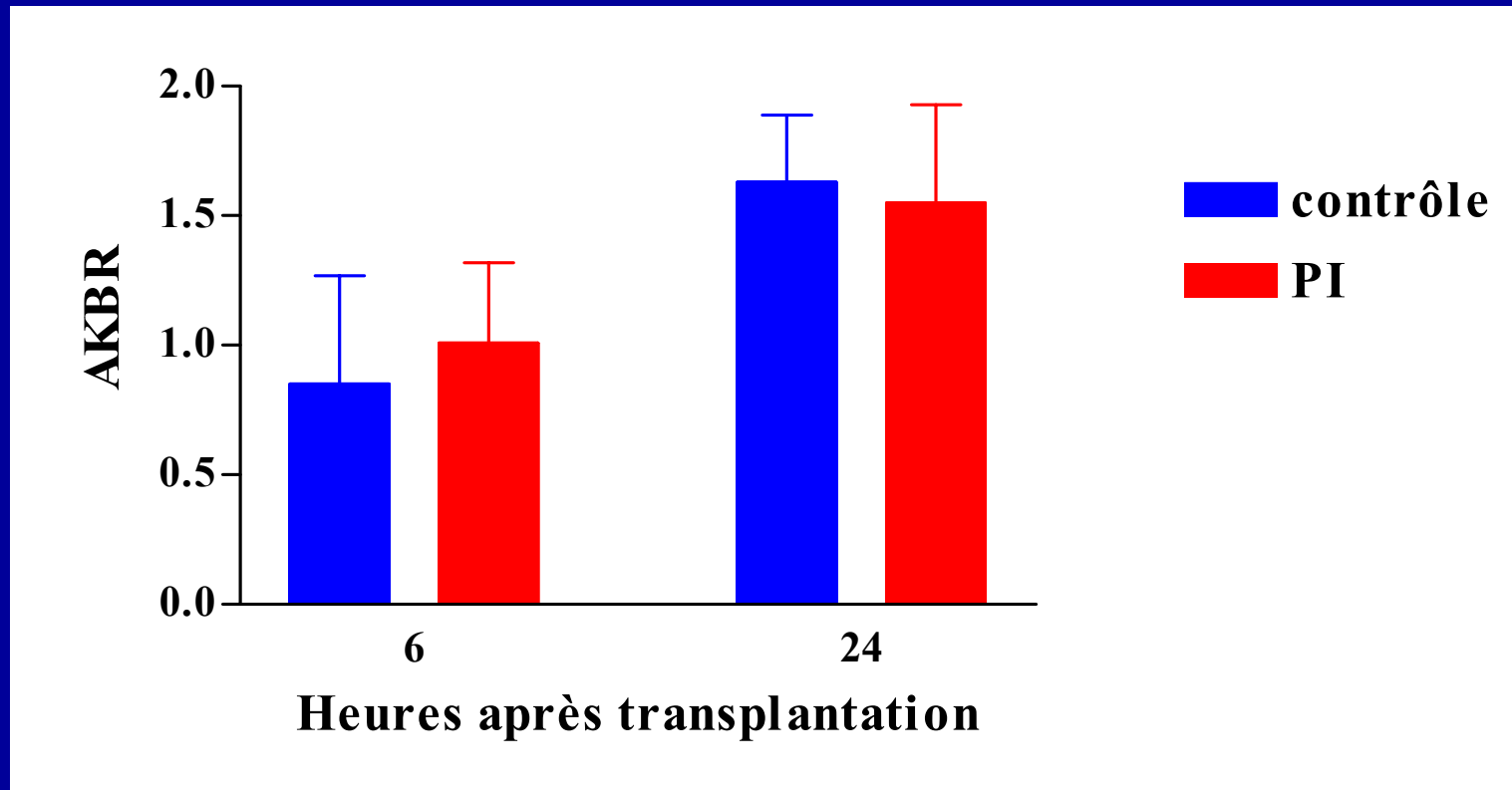
Taux sériques en PAL et en GGT chez les receveurs après transplantation hépatique orthotopique



Ammoniémie chez les receveurs au cours des 24 premières heures après transplantation hépatique orthotopique



AKBR chez les receveurs au cours des 24 premières heures après transplantation hépatique orthotopique



Profils de coagulation et besoins en NaHCO₃ après transplantation hépatique orthotopique

Groupes		Contrôle (n=5)	PI (n=5)	p
INR	6 hr	1.6 ± 0.2	1.5 ± 0.3	NS
	24 hr	1.3 ± 0.3	1.6 ± 0.2	NS
	72 hr	0.9 ± 0.1	1.1 ± 0.2	NS
Tps de Thrombine	6 hr	27.2 ± 2.7	30.1 ± 3.0	NS
	24 hr	23.7 ± 2.5	29.9 ± 1.2	NS
	72 hr	24.2 ± 3.1	21.3 ± 5.5	NS
Besoins en NaHCO ₃ (mEq)	< 12 hr	32.8 ± 9.6	27 ± 5.5	NS
	12 à 24 hr	16.8 ± 4.4	13.8 ± 10.1	NS

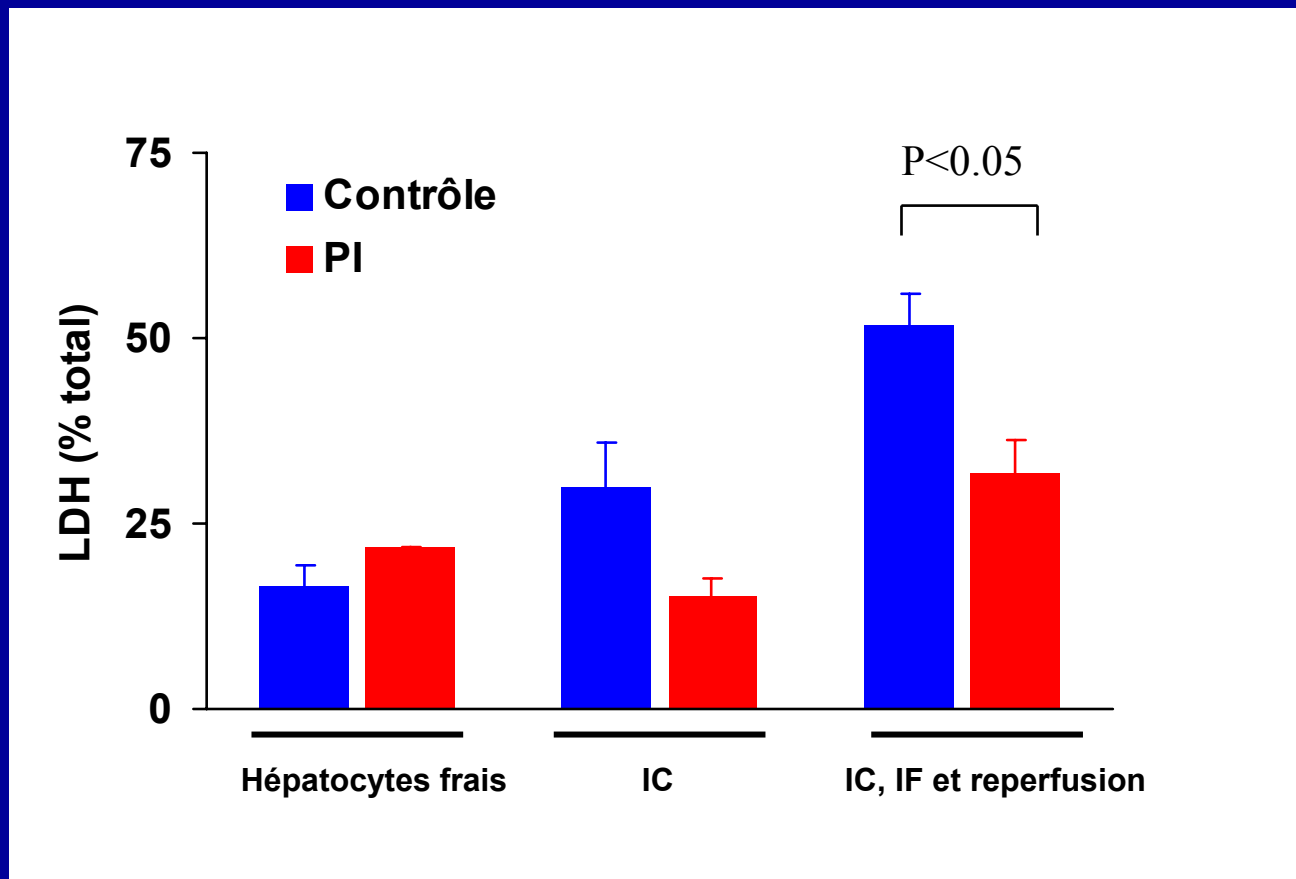
Modèle III

Effet du PI sur les lésions d'ischémie chaude
et d'ischémie froide

Hépatocytes isolés de Chiens
(beagle, adultes, femelles)

→ Libération en LDH

Libération de LDH par des hépatocytes isolés au cours de la réoxygénation à 37°C (modèle canin)



Conclusions

Nos résultats chez le gros animal confirment que le PI a un effet protecteur sur les lésions hépatiques induites par l'ischémie chaude

Cette hépatoprotection est associée à une diminution de l'infiltration tissulaire par les neutrophiles ainsi qu'une meilleure régénération des réserves en ATP après reperfusion

Cette technique pourrait être utile en chirurgie de résection hépatique et en transplantation hépatique à donneur vivant (foie restant chez le donneur)

Par contre, le PI n'augmente pas la tolérance du greffon hépatique à l'ischémie froide.

Ceci va contre l'idée que l'ischémie chaude améliorerait le comportement du greffon hépatique à la revascularisation

Ph. Compagnon¹,

J.H. Southard², M.J. Mangino², A.M D'Alessandro², H. Wang²,
S.L. Lindell², M.S. Ametani²



1 Département de chirurgie viscérale.
Hôpital Pontchaillou - CHU de Rennes, France.



2 Department of Surgery, Division of Transplantation
University of Wisconsin,
Madison, WI, USA



Explication de l'absence d'effet protecteur du PI dans le modèle de TH:

1. Trop grande sévérité des lésions hépatiques induites

Le PI induirait une résistance hépatique aux lésions d'I/R par la stimulation de la production endogène de NO (inhibition de la synthèse d'endothéline, de l'apoptose induite par le TNF- α , de l'expression de molécules d'adhésion)

Le NO est un gaz instable dans les milieu biologique qui peut également avoir un effet toxique en médiant des effets tissulaires pro-oxydants: NO + radical superoxyde \rightarrow radical hydroxyle (toxicité++). \Rightarrow les concentrations cellulaires relatives en NO, radicaux libres oxygénés et complexes ferrique à haute valence constitueraient le facteur qui induirait le caractère protecteur ou toxique du NO.

La génération en grande quantité de NO pourrait être délétère (Dhar et al).

En plus des ratios en NO/radical superoxyde, il semble que les réserves hépatiques en GSH et la durée d'ischémie pourrait également déterminer si le NO peut agir comme un agent cytoprotecteur ou cytotoxique.

Dans ce modèle de TH, les greffons étaient préservés pendant 48H = relative longue durée d'ischémie au cours de laquelle les concentrations tissulaires en GSH diminuent sensiblement. (GSH: rôle clef dans le nettoyage des radicaux libres et la prévention des lésions d'oxydations des greffons exposés à l'I/R).

\rightarrow l'interaction du métabolisme du NO, la durée de préservation, et les taux tissulaires en GSH pourraient représenter autant de conditions déterminantes quand à l'effet du PI sur la tolérance hépatique à l'IF.