

Applications de la cardioprotection à l'insuffisance Cardiaque dans les modèles canins

IMRB U 841

Equipe 12

Université Paris 12 Val de Marne
Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
Fédération de Cardiologie (CHU Henri Mondor)



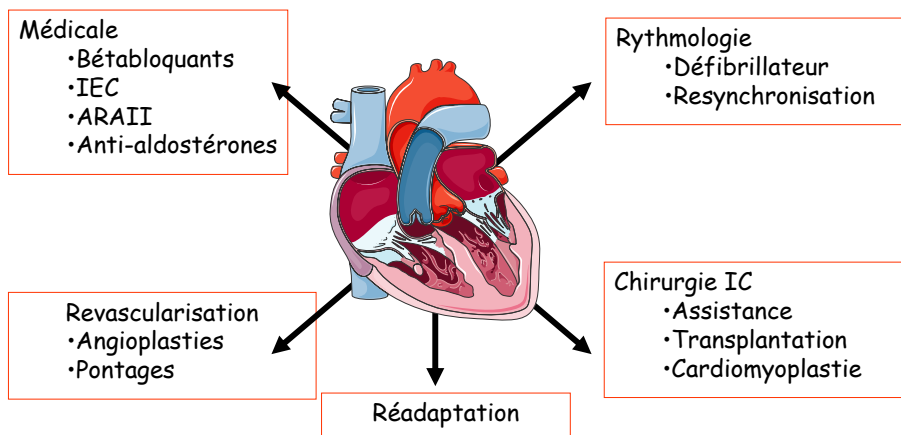
Luc Hittinger

- PU-PH de cardiologie à H Mondor (Créteil), spécialiste de l'insuffisance cardiaque.
- Post-Doc Harvard Medical School 1987-1988, puis consultant pendant 20 ans.
- Chargé de Recherche puis Directeur de Recherche à l'Inserm.
- Exerçant actuellement les fonctions:
 - Président de la CSS4 Inserm (Cœur, Poumon, Hémostase, Hématologie non cancérologique, Muscle).
 - Responsable d'équipe Inserm localisée en partie à l'ENVA (Equipe 12, U 841)

Epidémiologie de l'I. Cardiaque en France

- L'I. Cardiaque est un défi majeur de santé publique
 - Augmentation croissante de sa prévalence (500 000) et de son incidence (120 000).
 - En 1999 : 142 421 hospitalisations pour IC; (IDM : 77 521) (PMSI)
- Les explications :
 - la voie finale commune de la plupart des MCV
 - le vieillissement de la population
 - Les avancées thérapeutiques dans les autres domaines cardiologiques
 - L'augmentation de l'incidence des cancers et la cardiotoxicité de leurs traitements

La prise en charge des I. Cardiaques : des thérapeutiques complexes



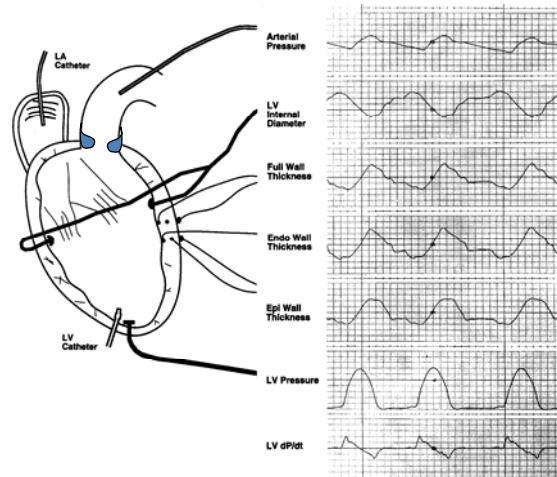
Différences étiologiques de l'IC: homme vs chien

- Homme
 - Cardiopathie ischémique (post infarctus) 50%
 - Hypertension artérielle 30%
 - Cardiomyopathie dilatée 10 %
 - Valvulopathies aortiques (RA) et mitrales (IM) 5 %
 - Autres (toxiques, génétique, malformation congénitale...)
- Chiens
 - Insuffisance mitrale dégénérative (80 %)
 - Cardiomyopathie dilatée 10 %
 - Autres (toxiques, génétique, malformation congénitale...)

Modèles d'insuffisance cardiaque Chez le chien

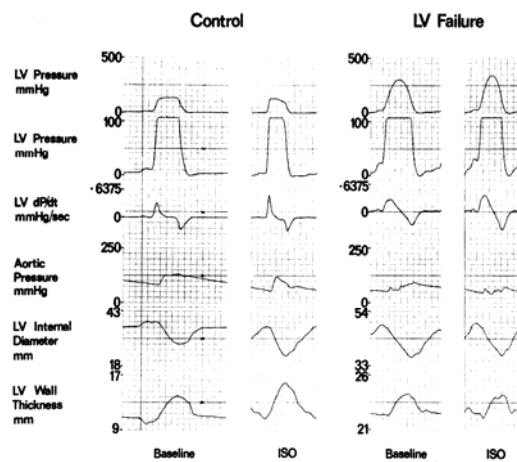
- Induit
 - Surcharge ventriculaire (Sténose aortique) : hypertrophie ventriculaire
 - Accélération de la fréquence cardiaque (pacing : 240 bpm): cardiopathie dilatée
 - Ligature coronaire (infarctus du myocarde)
 - Valvulopathies induites aortiques (IA) et mitrales (IM)
 - Autres (toxiques, génétique, malformation congénitale...)

HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE



Hittinger Circ Res, 1992; 71: 423

EFFETS DES CATECHOLAMINES DANS L'IC AVEC HVG



Hittinger Circulation, 1989; 80: 658

EFFETS DES CATECHOLAMINES DANS L'IC AVEC HVG

TABLE 4. Effects of Isoproterenol on Myocardial Blood Flow

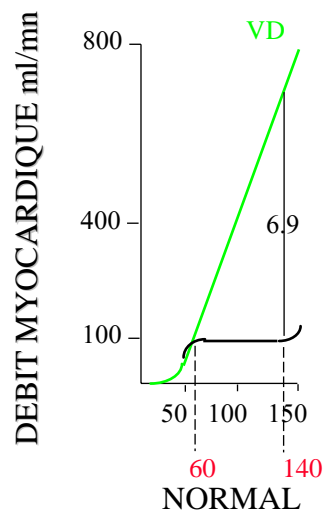
	Baseline	Isoproterenol (0.4 µg/kg/min)	Δ
Mean perfusion pressure (mm Hg)			
Control dogs (n=6)	95±5	89±5	-6±7
LV failure dogs (n=5)	144±17†	169±12*‡	25±9
Diastolic aortic pressure (mm Hg)			
Control dogs (n=6)	78±3	69±1	-9±4
LV failure dogs (n=5)	81±4	66±7	-14±4
Endocardial blood flow (ml/min/g)			
Control dogs (n=6)	0.90±0.08	2.29±0.27**	1.39±0.26
LV failure dogs (n=5)	1.20±0.29	2.10±0.31**	0.90±0.18
Epicardial blood flow (ml/min/g)			
Control dogs (n=6)	0.87±0.11	2.44±0.20**	1.57±0.13
LV failure dogs (n=5)	1.21±0.21	3.67±0.59*	2.46±0.60
Endo/Epi blood flow ratio			
Control dogs (n=6)	1.07±0.06	0.93±0.06	-0.14±0.07
LV failure dogs (n=5)	0.96±0.10	0.59±0.06*‡	-0.37±0.11

Δ, change from baseline.

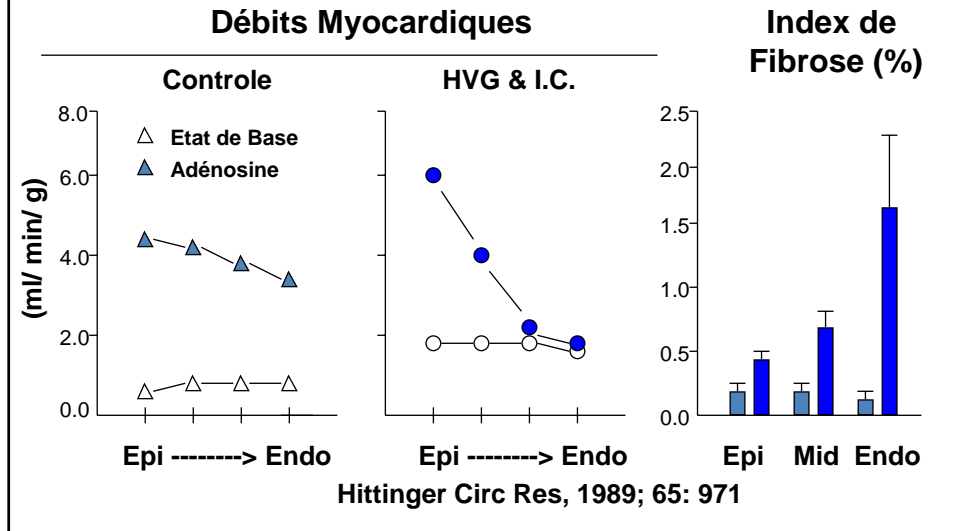
LV, left ventricular; Endo/Epi, endocardial/epicardial.

*p<0.05, **p<0.01, responses during isoproterenol different from baseline; †p<0.05, ‡p<0.01, LV failure dogs different from control dogs.

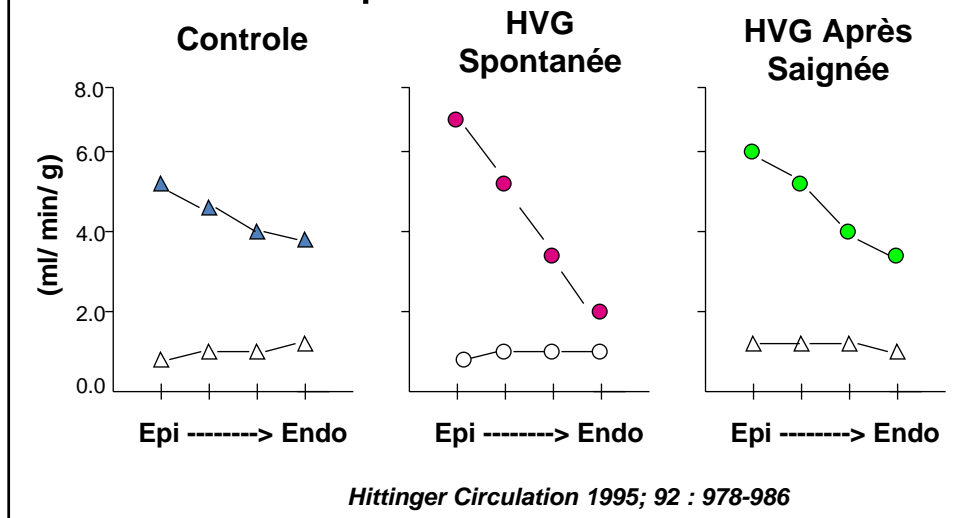
RESERVE CORONAIRE



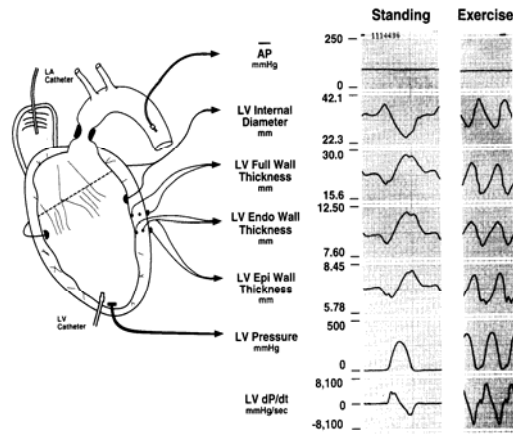
HVG, Insuffisance Cardiaque & Fibrose sous endocardique.



HVG Compensée : Effets des Contraintes pariétales

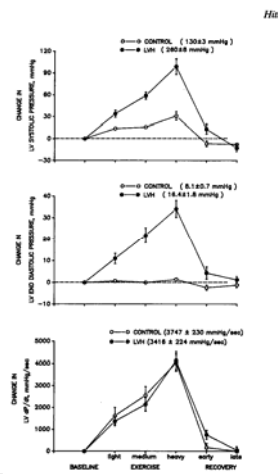


HVG Compensée : Effets de l'exercice



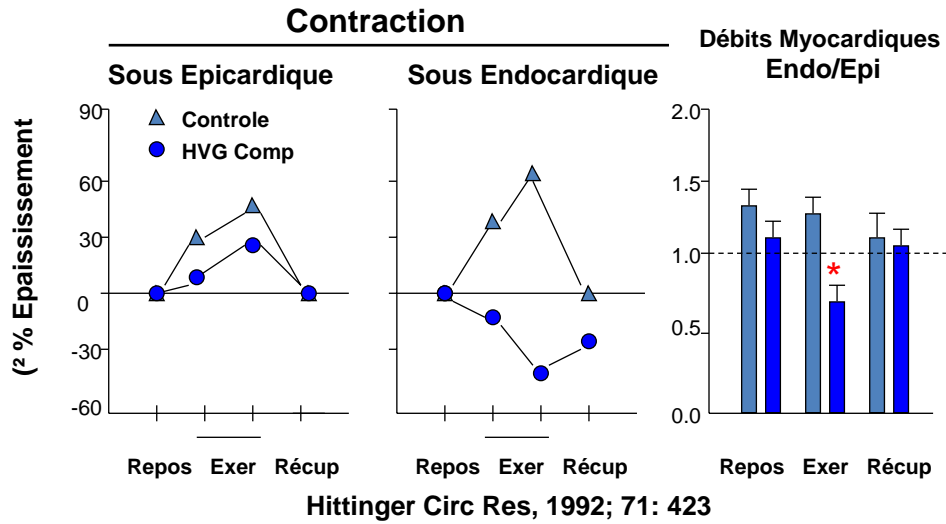
Hitinger Circ Res, 1992; 71: 423

HVG Compensée : Effets de l'exercice

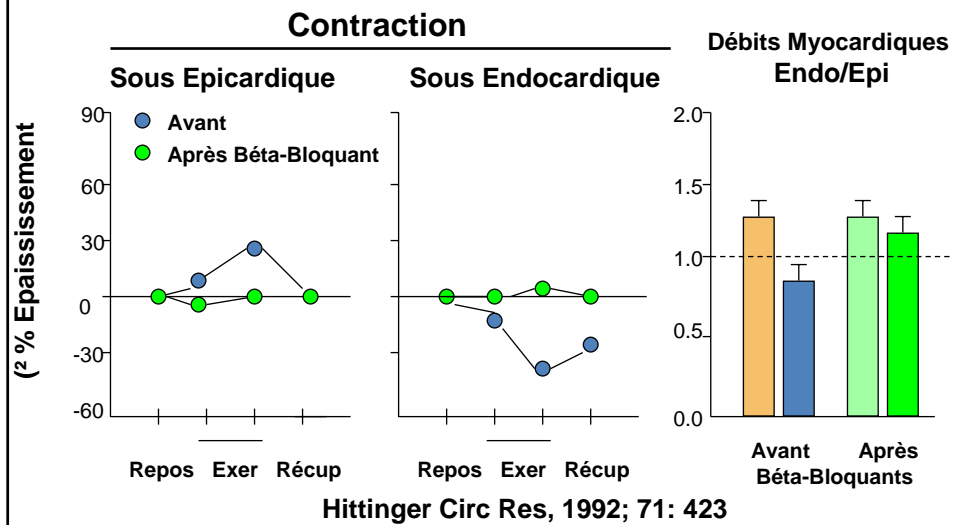


Hitinger Circ Res, 1992; 71: 423

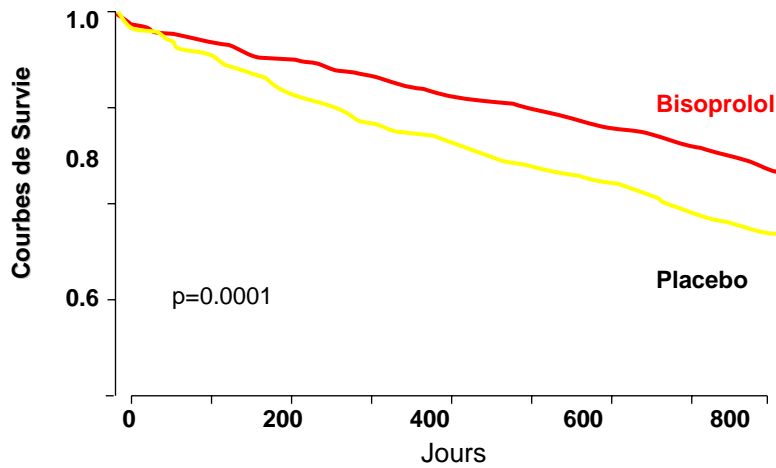
HVG Compensée : Effets de l'exercice



HVG Compensée : Exercice & Béta-Bloquant

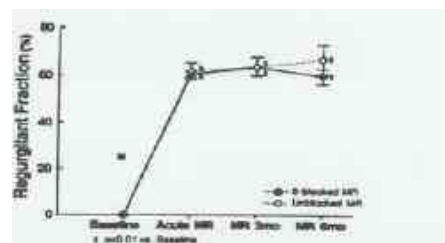
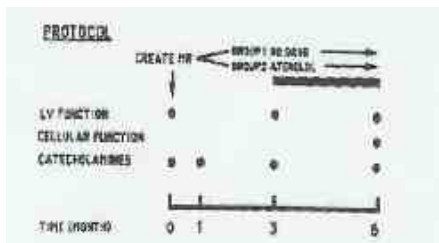


EFFETS DES BETA-BLOQUANTS DANS L'IC HUMAINE: CIBIS II



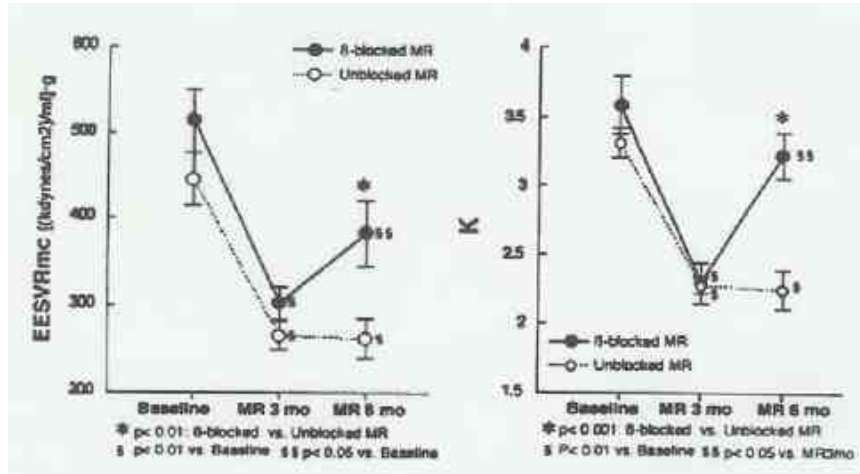
CIBIS II. Lancet 1999;353:9

Effets des BETA-BLOQUANTS dans l'I Mitrale chez le chien



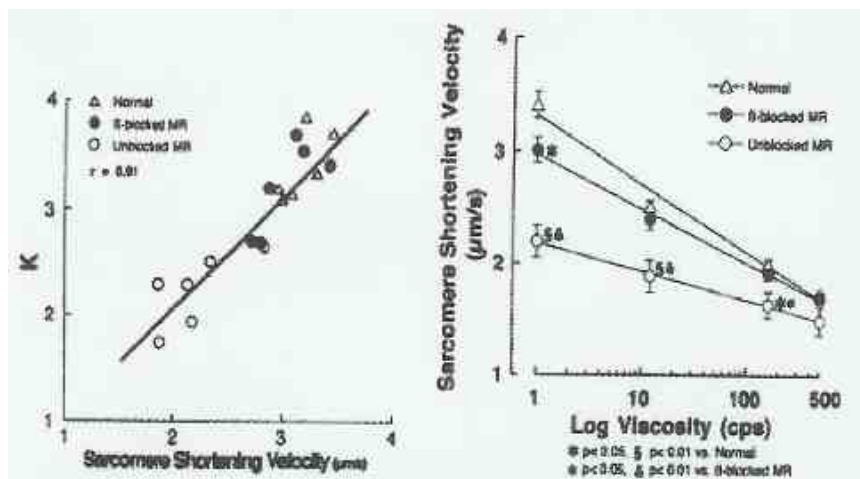
Tsutsui J Clin Invest 1994;93:2639

Effets des BETA-BLOQUANTS dans l'I Mitrale chez le chien



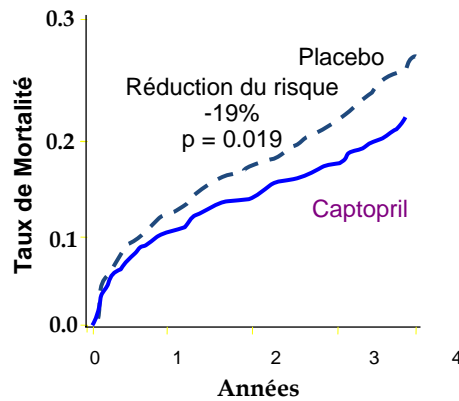
Tsutsui J Clin Invest 1994;93:2639

Effets des BETA-BLOQUANTS dans l'I Mitrale chez le chien



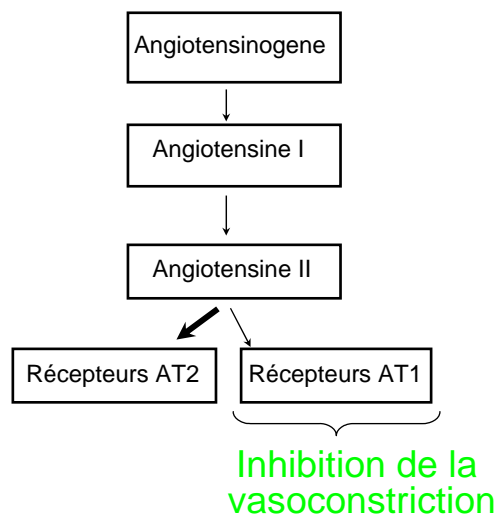
Tsutsui J Clin Invest 1994;93:2639

EFFETS DES IEC DANS L'IC HUMAINE (SAVE)

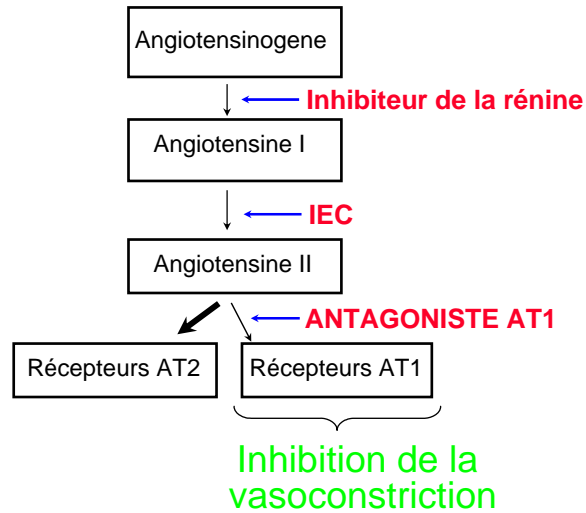


Pfeffer, NEJM 1992; 327: 669

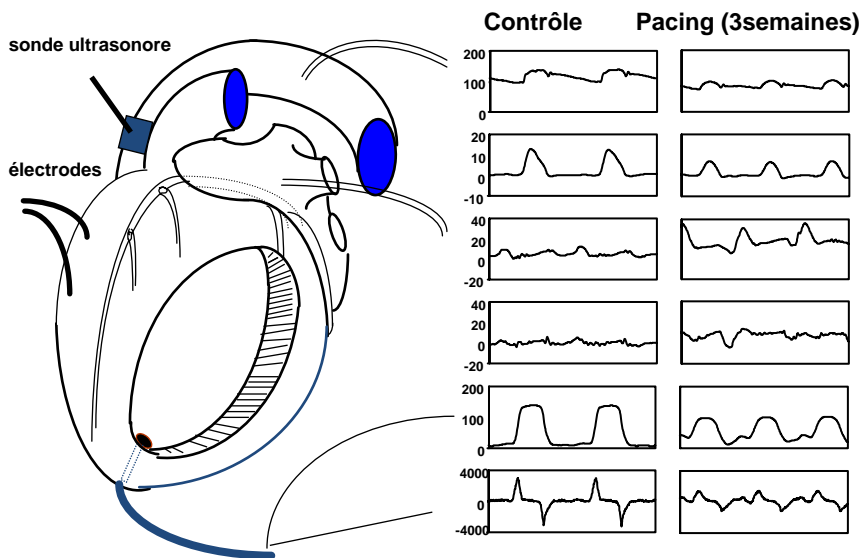
Systeme rénine angiotensine et kinines



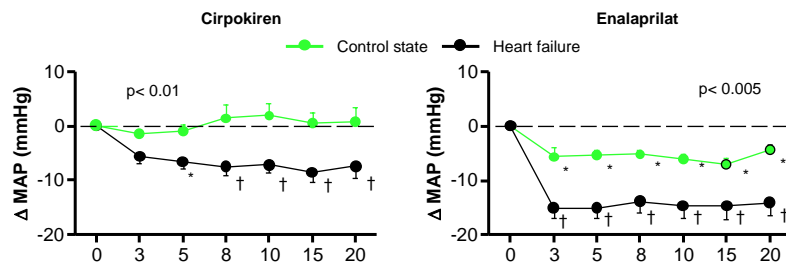
Systeme rénine angiotensine et kinines



Insuffisance Cardiaque Modèle de Pacing

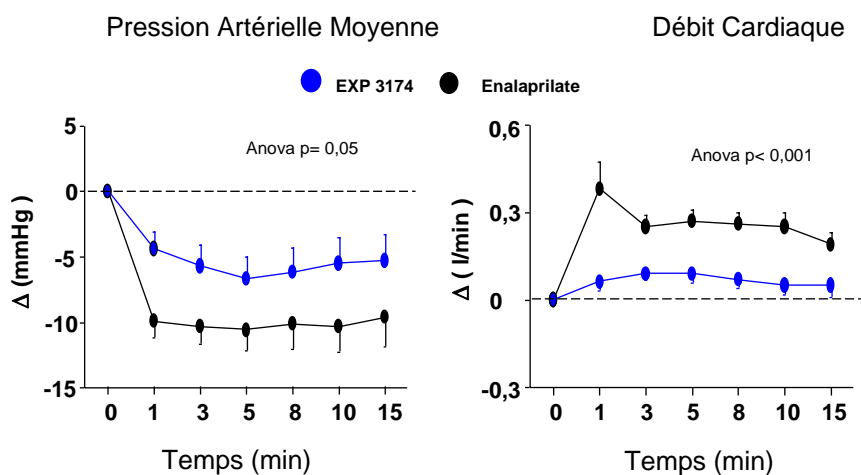


IEC vs Inhibiteurs de la Rénine dans l'IC



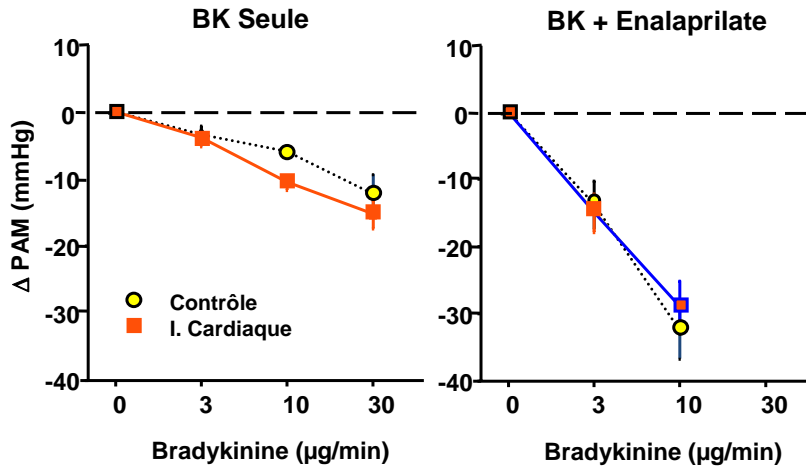
Su et al, Circulation, 1998, 98:2911

IEC vs Antagoniste AT1 dans l'IC



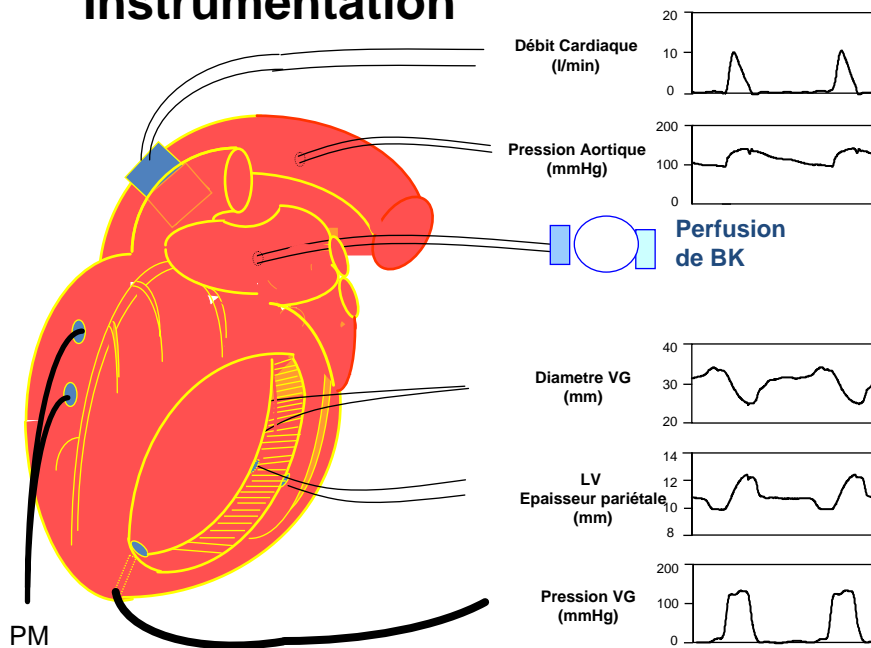
Su et al, Basic Res Cardiol 1999, 94 : 128

Bradykinine & Insuffisance Cardiaque

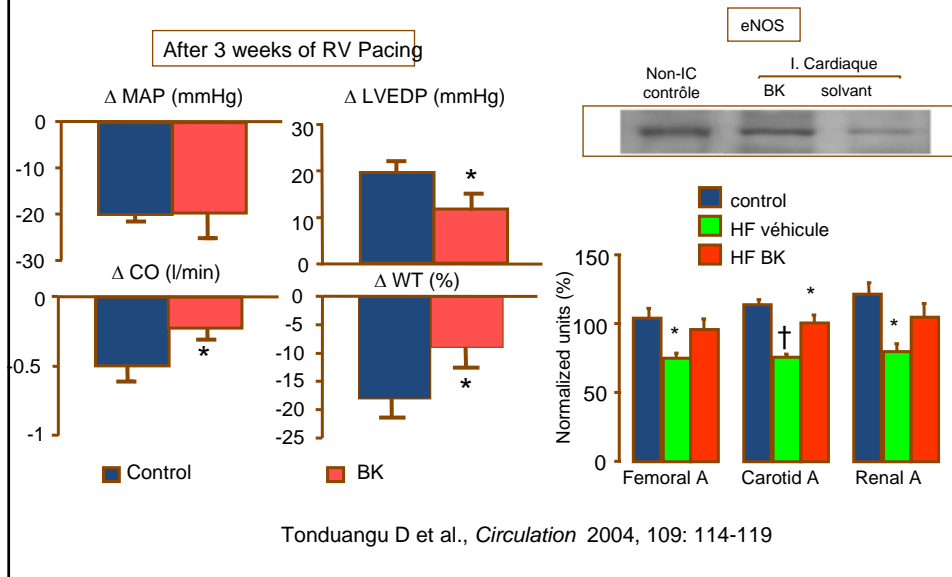


Su et al, Circulation 1998; 98:2911-2918

Instrumentation



La Bradykinin exerce ses effets protecteurs via la voie du NO chez les chiens IC



GRMD

Golden Retriever Muscular Dystrophy

Myopathie Génétique liée à une matutation lié à l'X
Du gène de la dystrophine



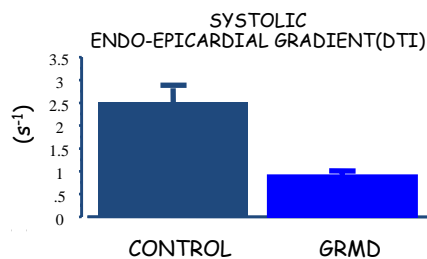
3 mois



4 mois

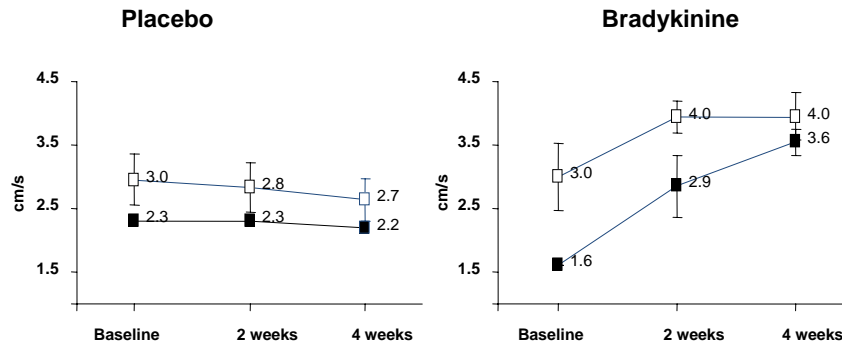


9 mois

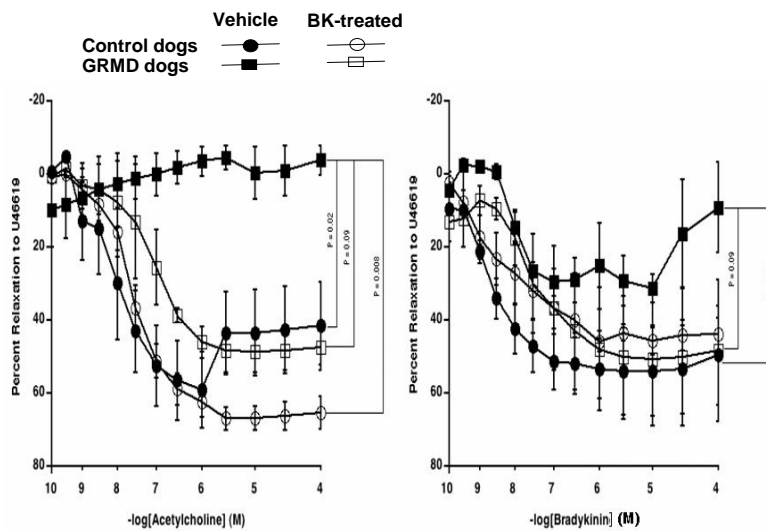


Résultats préliminaires: La perfusion Chronique de BK améliore la fonction VG chez le chien GRMD

Gradient de vitesse endo-epicardique systolique Moyen



Résultats préliminaires Effets relaxant de l'Ach et de la BK sur des anneaux coronaires isolés



Batiment Ferrando (ENVA)



Ouverture Septembre 2004

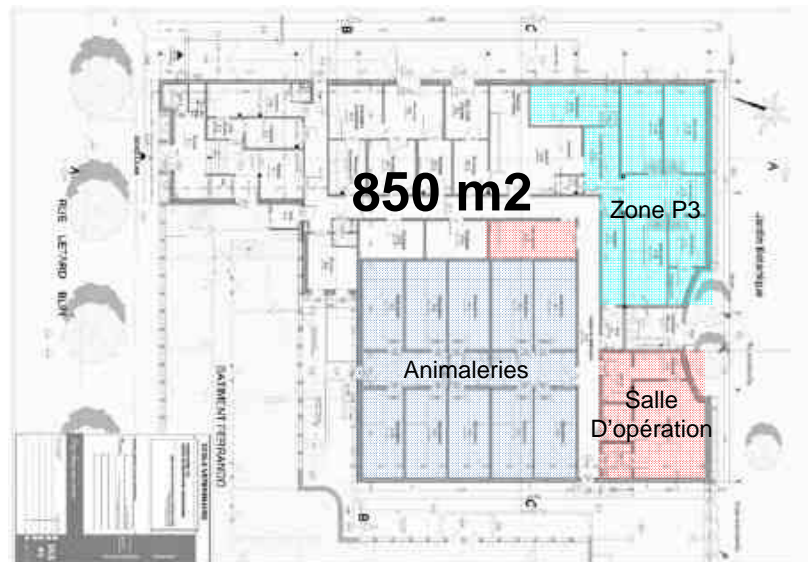
460 m², 2 niveaux: 1 Secrétariat, 1
salle d'opération, 6 laboratoires , pour
des mesures in vivo & in vitro

Le CRBM



Ouverture 1er trimestre 2008

Le CRBM



Departement de Cardiologie (Centre d'I Cardiaque)



16 lits ouverts du Lundi ou vendredi
3 Médecins spécialistes, 1 interne, 5 infirmières, 3 aides soignantes.
2006, 1089 admissions , 50 % des patients IC DMS : 2.4 jours

Conclusion

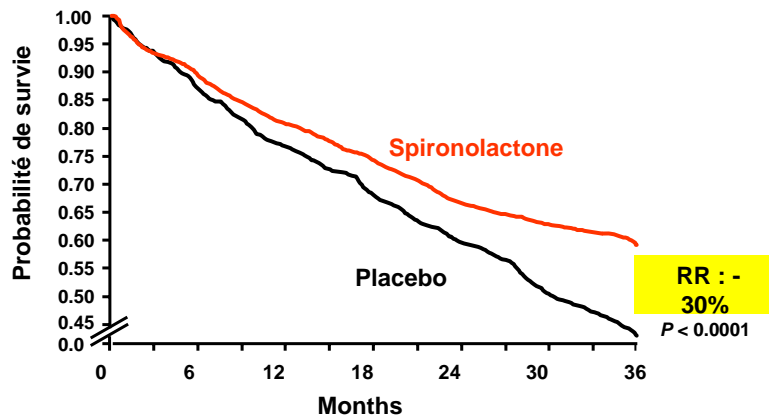
- La cardioprotection est un sujet essentiel dans le cadre de l'insuffisance cardiaque.
- Des avancées majeures ont été obtenues dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque humaine.
- Ces avancées reposent sur des concepts physiopathologiques et pharmacologiques qui ont été démontrés dans des modèles animaux canins.
- Le rapprochement des cardiologues, des pharmacologues et des vétérinaires spécialisés dans le domaine CV est en cours.
- Les outils nécessaires à cet interface se mettent en place.

RALES Methodologie

- Etude internationale, multicentrique, double aveugle, randomisée, placebo versus spironolactone (25 mg).
- 1663 patients en IC sévère (FE <35%) stable
- Stade III à IV de la NYHA
- En plus d'un traitement conventionnel (IEC+diurétique)
- Étude de mortalité totale

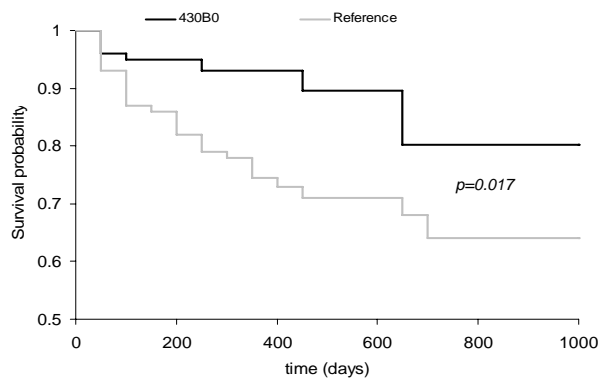
Pitt. N Engl J Med 1999;341: 709

RALES Résultats



Pitt. N Engl J Med 1999;341: 709

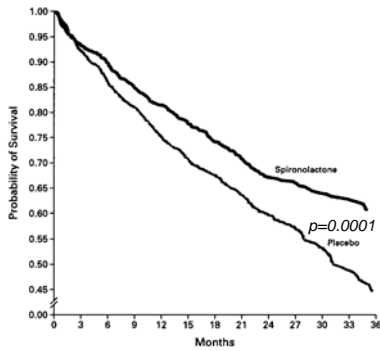
Résultats à 3 ans : Survie (Etudes 201-209-211-406)



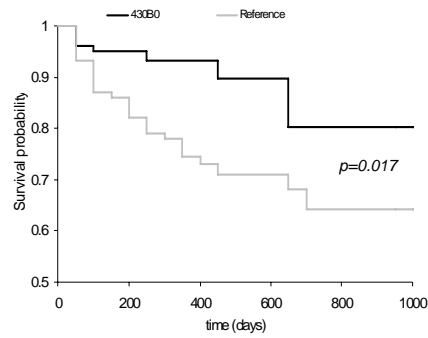
Taux de survie= 80% avec la spironolactone vs 64% pour le placebo
Réduction du risque de mortalité de 59%

Comparaison des données humaine et canine à 3 ans

Homme



Chien



Etudes cliniques chez le chien avec la Spironolactone

Etude CLI/430B0/0201
Spironolactone vs Placebo
+ Tt Standard IEC +/- Furosemide
3 mois
N= 117 (104)

Etude CLI/430B0/0209
Spironolactone vs Placebo
+ Tt Standard IEC +/- Furosemide
2 mois
N= 103 (93)

Etude CLI/430B0/0211
Spironolactone vs Placebo
12 mois
N= 125 (97)

Etude CLI/430B0/0406
Spironolactone vs Placebo
Jusqu'au décès
N= 125 (97)

*Etude Stoppée
au 31/05/07*

Moyen terme

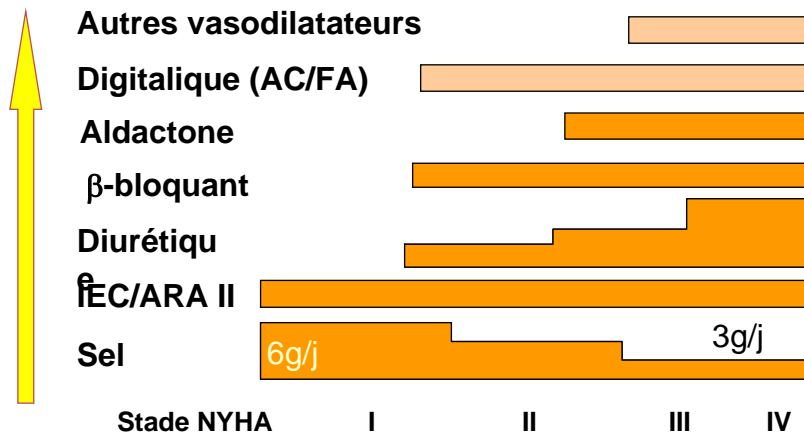
Long terme

Ensemble de la
vie

Efficacité et
sécurité

Efficacité à Long terme

Schéma thérapeutique de l'IC Humaine



Goals

To determine :

- Whether chronic infusion of bradykinin improves LV, vascular and skeletal muscular functions in golden retriever muscular dystrophy (GRMD) dogs.
- the role of different NOS in these effects

Experimental Protocol

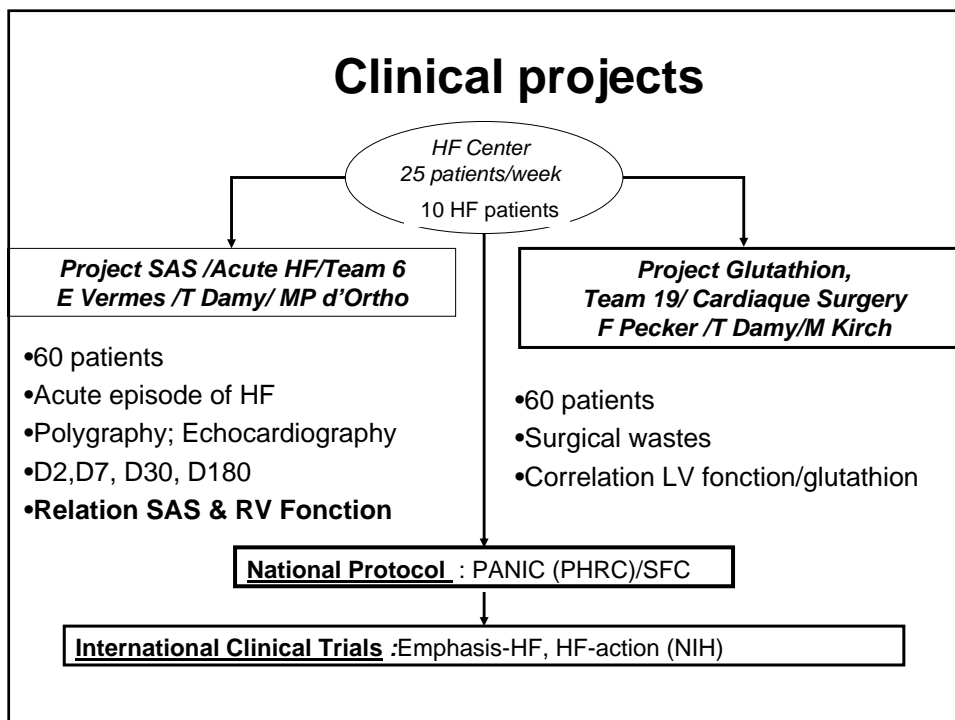
In vivo Studies:

1. Vascular function: measurement of the pulse wave velocity synchronized with ECG by PulsePen at baseline & during response to Ach (3 µg/kg/min) & NTG (3 µg/kg/min) at 0 & 4 weeks of infusion
2. LV dimensions and function: echocardiography (standard & TDI) at 0, 2 & 4 weeks of infusion
3. LV response to β-adrenergic stimulation: dobutamine (5, 10, 15 & 20 µg/kg/min, iv) by Millar at 0 & 4 weeks of infusion
4. Skeletal muscle function: locomotion test and behavior analysis at 0 & 4 weeks of infusion

In vitro studies:

1. CK & BNP dosage: 0, 2 & 4 weeks of infusion
2. Isolated vessel study (coronary & femoral arteries): effects of Ach (10^{-9} - 10^{-4} M) and BK (10^{-9} - 10^{-4} M) in the absence & presence of LNA (3×10^{-5} M) , indomethacin (10^{-5} M) or LNA+indomethacin, et NTG (10^{-9} - 10^{-4})
3. Histological studies (fibrosis, necrosis, morphology of muscular fibers)
4. Immunohistological studies: localization of the nNOS in cardiac and skeletal muscles
5. Western blot: expression of NOS (eNOS, nNOS & iNOS) in cardiac, skeletal muscular and vascular tissues

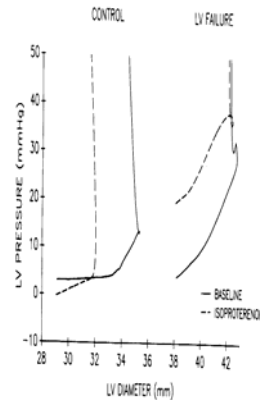
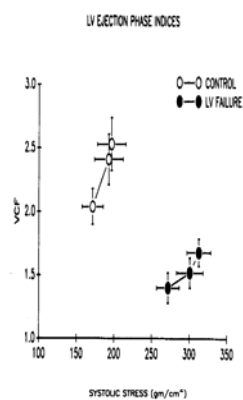
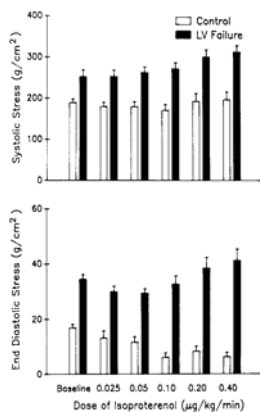
Clinical projects



Caractéristiques des populations à l'inclusion

Etude	0201 (3 mois)	0209 (2 mois)
• N	117	104
• Etiologie : VD – DCM – DCM+VD	90% - 3% - 7%	87% - 4% - 9%
• Races Poodle/Yorkshire/Dachshund/CKC	16% / 10% / 10% / 8%	18% / 10% / 6% / 6%
• Traitements - % (durée) IEC Furosemide Digoxine	71% (10 m)	99% (12 m)
• Biochimie Urée (mmol/L) Créatinine (µmol/L) K (mmol/L)	0% 2% (1 m)	97% (5 m) 8% (5 m)
• Sévérité de l'IC	8 ± 5 82 ± 51 4,7 ± 0,6	19 ± 7 92 ± 35 4,5 ± 0,6

EFFETS DES CATECHOLAMINES DANS L'IC AVEC HVG



ALTERATION DE LA RESERVE CORONAIRE

DANIEL HUG AVEQUILLO

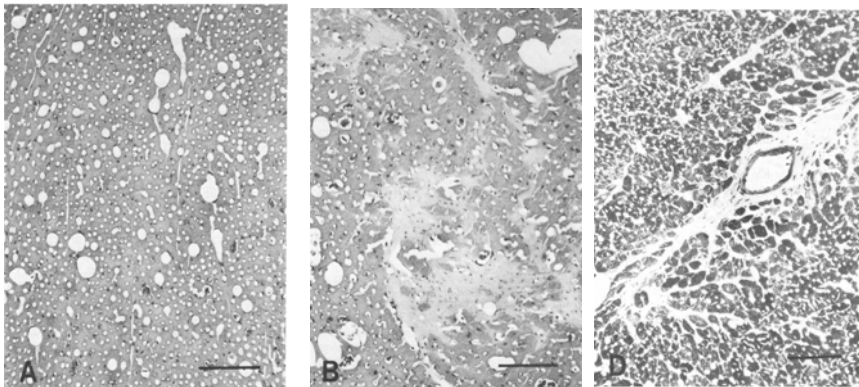
TABLE 2. Hemodynamic Response to Adenosine

	<i>n</i>	Baseline	Adenosine
LV systolic pressure (mm Hg)			
Control	8	125±3	113±6*
LV hypertrophy	7	218±9†	203±15†
LV failure	10	237±18†	224±21†
LV end-diastolic pressure (mm Hg)			
Control	8	8.6±1.0	5.7±1.4*
LV hypertrophy	7	12.6±1.5†	13.2±1.8†
LV failure	10	26.5±2.8†	29.2±2.5†
Heart rate (beats/min)			
Control	8	89±5	126±7*
LV hypertrophy	7	99±6	128±7*
LV failure	10	142±6†	137±7
Mean arterial pressure (mm Hg)			
Control	8	97±3	73±5*
LV hypertrophy	7	99±5	65±3*
LV failure	10	85±6	59±7*

LV, left ventricular.
**p*<0.05 vs. baseline.
†*p*<0.05 vs. control.

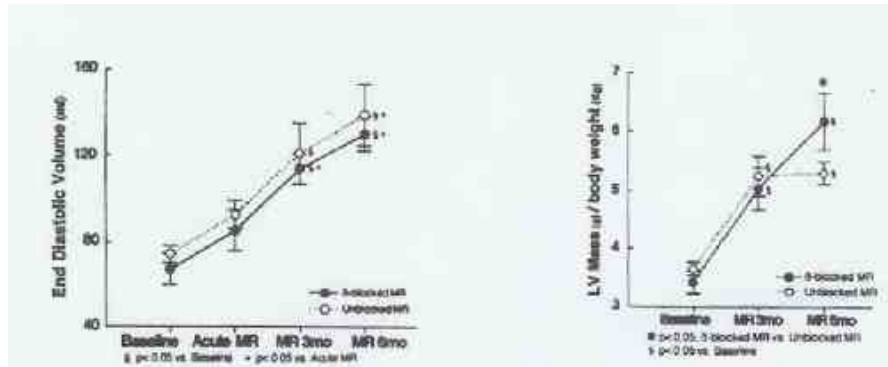
Hittinger Circ Res, 1989; 65: 971

HVG, Insuffisance Cardiaque & Fibrose sous endocardique.



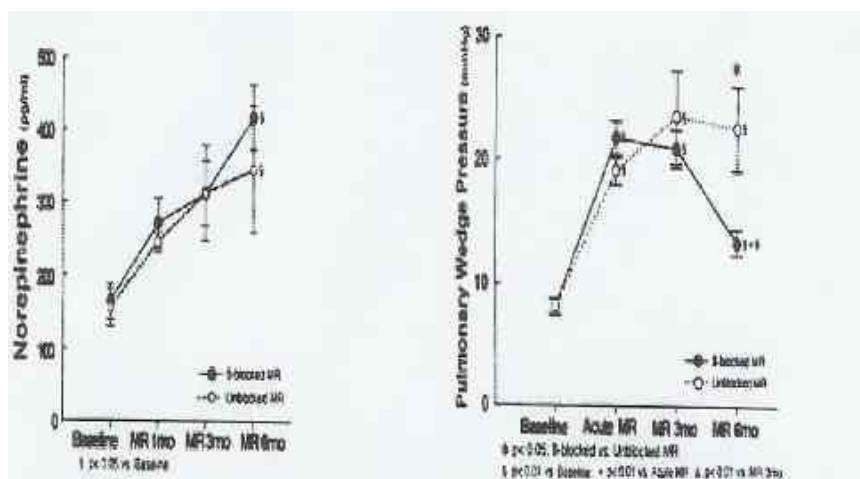
Hittinger Circ Res, 1989; 65: 971

EFFETS DES BETA-BLOQUANTS DAND l'I Mitrale chez le chien



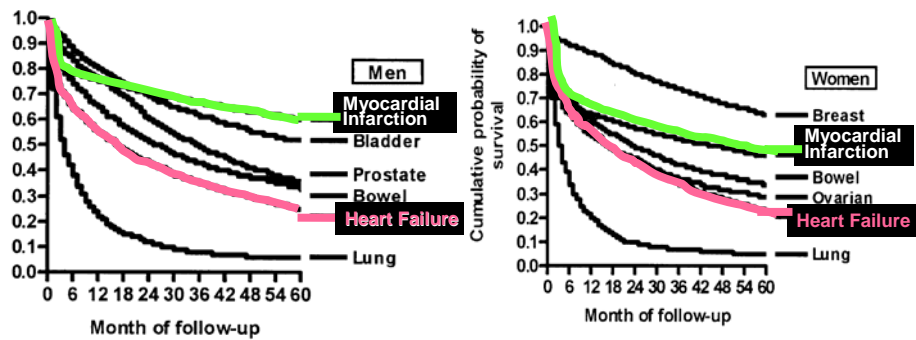
Tsutsui J Clin Invest 1994;93:2639

EFFETS DES BETA-BLOQUANTS DAND l'I Mitrale chez le chien



Tsutsui J Clin Invest 1994;93:2639

L'IC est associée à une forte mortalité



Stewart et al, *Eur J Heart Fail* 2001; 3, 315

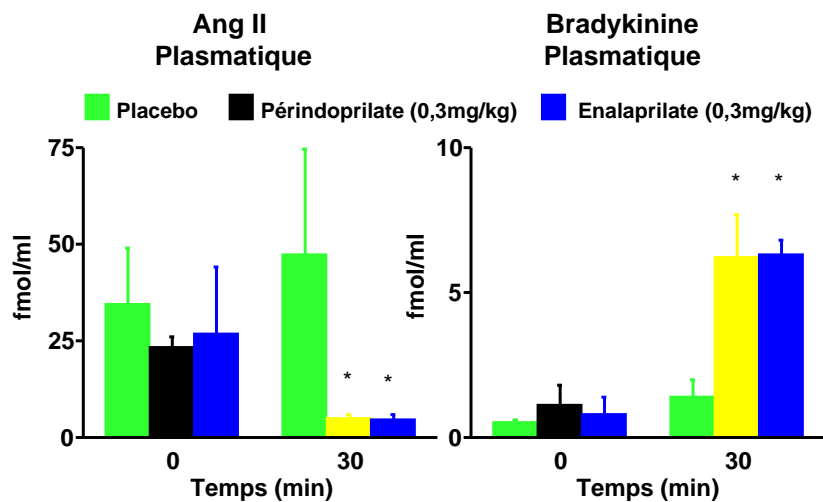
Mortalité à un an chez les patients hospitalisés pour un OAP : 47%

EFICA Zannad et al *Eur Heart J* 2006.

1ère cause de mortalité au sein de la fédération de cardiologie : 44%

Bradykinine et IEC dans l'IC

Su et al, *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34:700-710



Intérêts des modèles animaux vs études humaines

➤ Etudes chez l'homme

- Hétérogénéité des individus,
- Durée d'évolution de la maladie,
- Traitements concomitants.

➤ Modèles animaux

- Groupes homogènes,
- Evolution relativement rapide,
- Absence de traitement supplémentaire,
- Inconvénient, ne reproduiront jamais totalement la pathologie humaine.

Principales avancées en cardiologie dépendantes des modèles animaux

Date	Avancées Médicales
Avant 1900	Management de l'insuffisance cardiaque
1900-1910	ECG, cathétérisme cardiaque
1920-	Ventilation à thorax ouvert
1930-	Transfusion, typage des groupes sanguins, anticoagulant
1940-	Anastomoses pulmonaires
1950-	Stimulateurs, chirurgie à cœur ouvert, cathéter flottant
1960-	Coronarographie, défibrillateur, anastomose coronaire Manœuvre de réanimation cardiaque
1970-	Traitement médicale de l'insuffisance coronaire et de l'insuffisance cardiaque, mesure du débit coronaire, préservation myocardique, effets bénéfiques de la réadaptation cardiaque, Anastomose vasculaire.
1980-	Cœur artificiel, fibrinolytique, thrombolytique.

Principales espèces utilisées.

- **Veau (assistance circulatoire)**
- **Cochon (Infarctus, I cardiaque, protection myocardique, rythmologie)**
- **Brebis (techniques chirurgicales, infarctus)**
- **Chien (infarctus, insuffisance cardiaque, HTA)**
- **Lapin (infarctus, I. cardiaque, rythmologie)**
- **Rat (infarctus, sténose de l'aorte, HTA, génétique)**
- **Hamster (infarctus, insuffisance cardiaque)**
- **Souris (infarctus, I. Cardiaque, souche transgénique)**

Intérêts respectifs des espèces.

- **Gros Animaux** : particulièrement adaptés pour les études fines des mécanismes physiopathologiques, la physiologie est plus proche de celle de l'homme, les mesures effectuées sont proches de celles réalisables en clinique. Cependant le nombre d'animaux par étude est généralement limité (coût).
- **Petits animaux** : nombre d'animaux par étude est plus important, études en cohorte, étude relation génotype phénotype, coût peu élevé, différences d'espèces plus importante.

Modèle de Gros animal chroniquement instrumenté

➤ Avantages

- Effectuer des études dans des conditions proches de la physiologie humaine
- Coupler les mesures in vivo (fonction-débit) et in vitro (cellules isolées, biochimie, moléculaire).
- Suivre dans le temps un processus pathologique, les animaux étant leur propre contrôle.
- Accessible aux méthodes d'investigation clinique.

➤ Inconvénients

- Coût relativement élevé, lourdeur de la maintenance des animaux
- Difficulté des études gènes-fonction
- Limites d'espèces propres à tous les modèles.