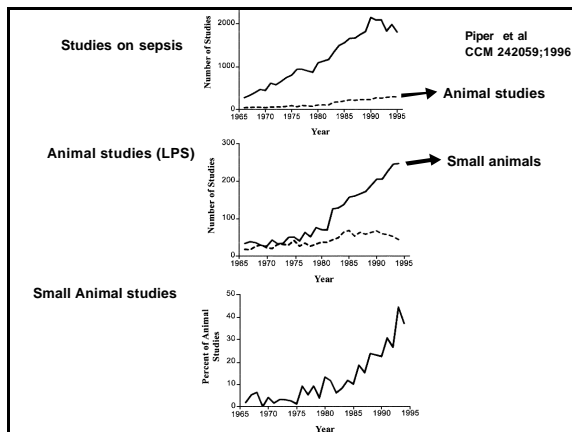


MODELES ANIMAUX DU SEPSIS: QUELLE RELEVANCE CLINIQUE ?

Daniel De Backer
Service des Soins Intensifs
Hôpital Erasme
Bruxelles

- Les modèles animaux sont largement utilisés pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques et l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques.



MODELES ANIMAUX

- Cultures cellulaires
=> aspects moléculaires
- Petits animaux (rats, souris, lapins)
=> génétique
=> réponse inflammatoire
=> aspects moléculaires
=> survie
- Grands animaux (chien, porc, mouton)
=> aspects hémodynamiques
=> survie
- Primates

- Les modèles animaux sont largement utilisés pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques et l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques.

- Cependant, ces divers modèles expérimentaux peuvent parfois différer de la réalité clinique.

De très nombreuses molécules ayant montré un effet bénéfique dans divers modèles animaux se sont révélées inefficaces dans des études humaines de phase III, voire de phase II.

1. Corticoïdes
2. Anti-TNF
3. TFPI
4. Anti-PAF
5. Surfactan
6.

=> quelle est la pertinence clinique des modèles expérimentaux ?

Représentativité du modèle:

Reflet adéquat de la situation clinique étudiée:

Aspects généraux

Etudes animales :

- animal jeune

Représentativité du modèle:

Reflet adéquat de la situation clinique étudiée:

Age des animaux

Ex: Cochon:

- pds habituel 25-30 kg (6sem, sevré, non pubère)
- Adulte: 100 kg (> 6 mois)

Question: est-ce que des observations réalisées chez des enfants 10-14 ans peuvent être étendues à des adultes sénescents ?

Représentativité du modèle:

Reflet adéquat de la situation clinique étudiée:

Aspects généraux

Etudes animales :

- animal jeune
- hôte immuno-compétant
- absence de comorbidité
- sélection des individus résistant à l'infection...

Représentativité du modèle:

Impact des agents anesthésiques

Effets des agents anesthésiques:

1. Effets de l'anesthésie
2. Effets liés à l'agent
3. Impact de la dose
4. Sensibilité de l'espèce animale

Effets des agents anesthésiques:

Effets de l'anesthésie:

1. Diminution des besoins métaboliques
2. Vasodilatation
3. Dépression myocardique
4. Modification des débits sanguins régionaux
5. Altérations microcirculatoires

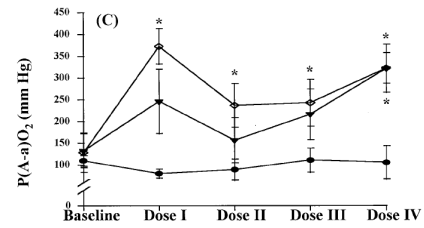
Effets des agents anesthésiques:

Effets spécifiques de l'agent anesthésique :

1. **Barbituriques:**
=> hypotension et dépression myocardique
2. **Halogénés:**
=> diminution EO2crit
3. **Alpha-2 récepteurs agonistes:**
=> hypoxémie

Effects of alpha2-adrenoreceptors agonists in sheep

Celly et al
JPET 289:712;1999



medetomidine

Effets des agents anesthésiques:

Spécificités de l'espèce animale:

1. **Métabolisme**
VO₂ basale: rat >>> chien > homme
2. **Sensibilité à l'hypoxémie**
moutons >>>> autres espèces

Représentativité du modèle:

Impact du timing de l'intervention

Impact du timing de l'intervention

1. **Durée de l'expérimentation <=> affection**
 1. délai infection-choc-MOF
 2. lésion unique vs répétée

Impact du timing de l'intervention

1. **Durée de l'expérimentation <=> affection**
 2. Pré vs post-traitement

Impact du timing de l'intervention

1. Durée de l'expérimentation \Leftrightarrow affection
2. Prév vs post-traitement
3. Compatibilité avec mécanismes d'action (ex: TNF, NO,...)

Représentativité du modèle:

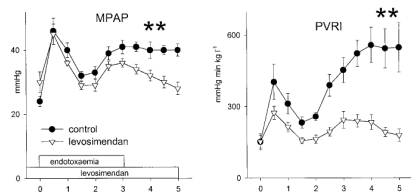
Reflet adéquat de la situation clinique étudiée:

Type d'infection

1. LPS ?
2. Infection focale ?
 1. Péritonite
 1. Perforation
 2. Caillots infectés
 2. Pneumonie
 3. Cholangite
3. Injection bactéries ?

Endotoxin induces severe pulmonary hypertension

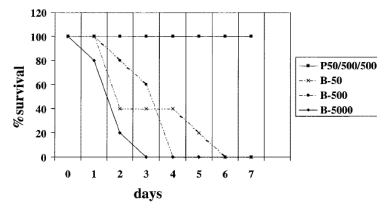
Oldner et al
CCM 29:2185;1999



Impact of the route of administration

Jeyarajah et al
CDLI 10:664;2003

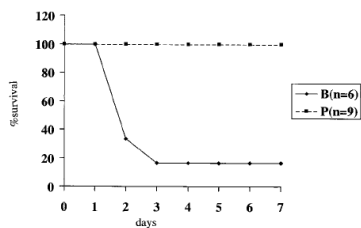
E. coli via PV or BD



N CFU of E coli/administered via portal vein or biliary duct

Impact of the route of administration

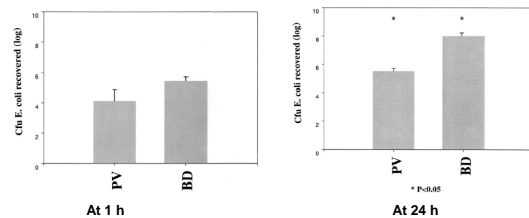
Jeyarajah et al
CDLI 10:664;2003



LPS administered via portal vein or biliary duct

Impact of the route of administration

Jeyarajah et al
CDLI 10:664;2003



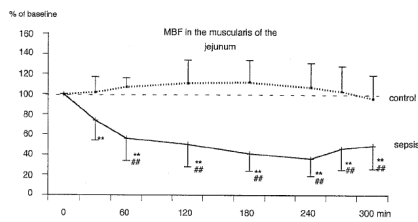
N CFU of E coli/recovered in blood when administered via portal vein or biliary duct

Représentativité du modèle:

Reflet adéquat de la situation clinique étudiée:
Influence des méthodes de mesure

La présence de selles dans la cavité péritonéale (CLP) peut générer une vasoconstriction locale (séreuse et musculuse) par irritation chimique.

De plus, la voie d'administration peut influencer la variable mesurée (ex: microcirculation mésentérique) Hillebrand et al Anesthesiol 98:658;2003



Gut, pig, CLP, Laser Doppler

Représentativité du modèle:

Reflet adéquat de la situation clinique étudiée:
Traitement "standard of care"

1. Antibiotiques
2. Réanimation liquidienne
3. Ventilation mécanique
4. Nutrition
5. Support métabolique
6.

Représentativité du modèle:

Reflet adéquat de la situation clinique étudiée:
Définition du "sepsis"

- Patients: critères de Bone, Piro system,...
- Etudes animales: ?

Représentativité du modèle:

Reflet adéquat de la situation clinique étudiée:
Aspects immunologiques

Une infection à un germe donné ne génère pas les mêmes effets chez l'homme et dans divers modèles animaux.

Représentativité du modèle:

Reflet adéquat de la situation clinique étudiée:
Aspects hémodynamiques

Sepsis sévère et choc septique

Systemiques

Altérations hémodynamiques:

- => Vasoplégie-diminution des résistances vasculaires systémiques
- => Hypovolémie -absolue (pertes)
-relative (redistribution)
- => Dépression myocardique
- => Altérations des capacités d'extraction en O₂
- => Choc initialement hypodynamique, ne devenant hyperdynamique qu'après remplissage....

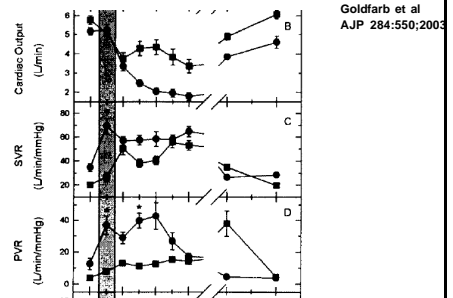
DOB USI

Représentativité du modèle:

Reflet adéquat de la situation clinique étudiée

1. Etat hyperdynamique
2. Hypotension
3. Nécessité réanimation liquidienne abondante
4. Défaillance d'organe
5. Mortalité

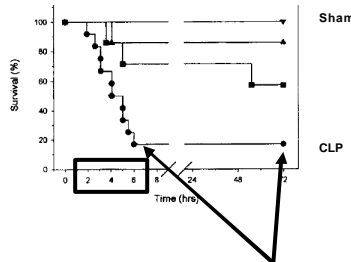
Does the hemodynamic alterations reflect human septic shock ?



Fecal peritonitis in pigs

Does the hemodynamic alterations reflect human septic shock ?

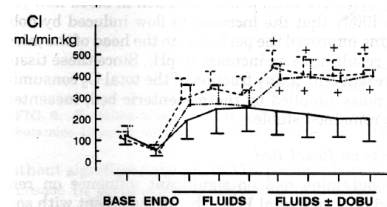
Goldfarb et al
AJP 284:550;2003



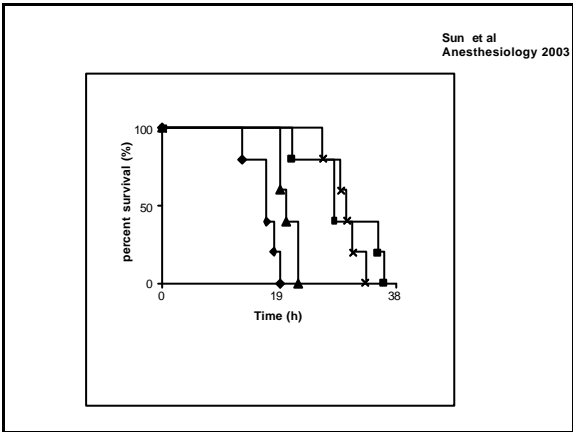
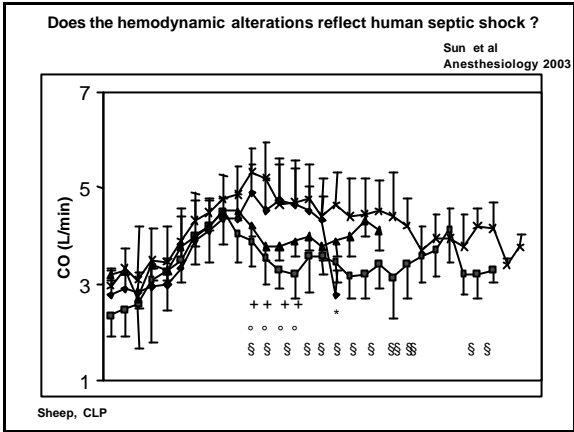
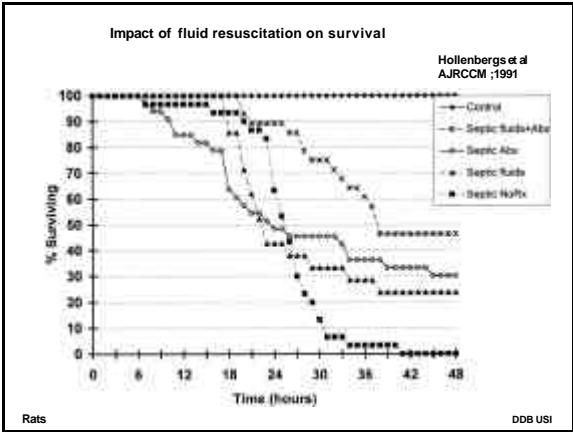
Does the hemodynamic alterations reflect human septic shock ?

De Backer et al
JSR 65:93;1996

Impact of fluid resuscitation



Dogs, Ips



Comment guider la réanimation liquidienne ?

Habituellement:

- Volume fixe
- CVP/PAP0 basale....

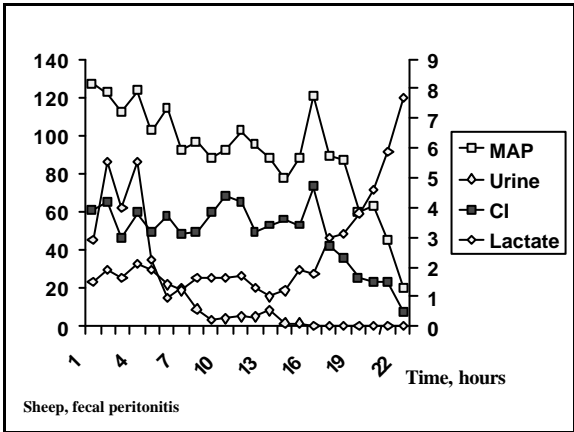
Optimalement:

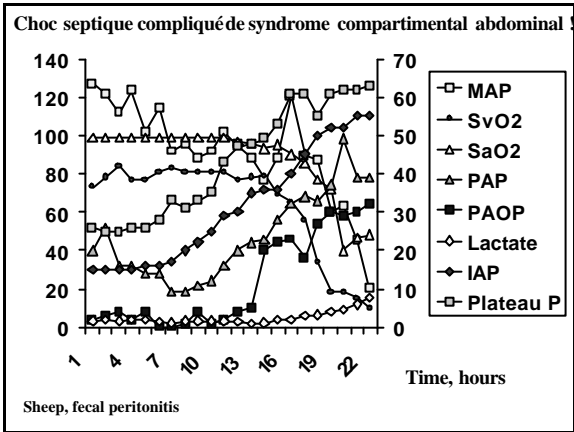
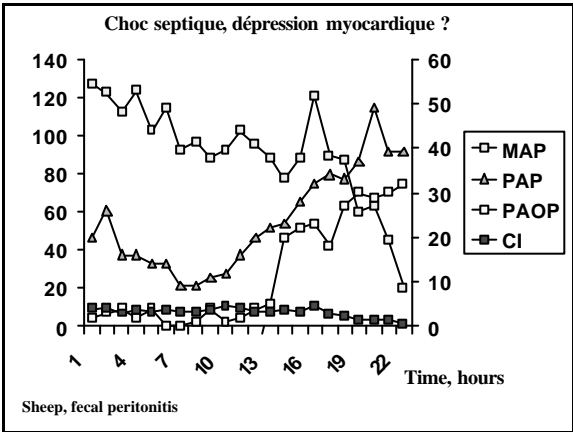
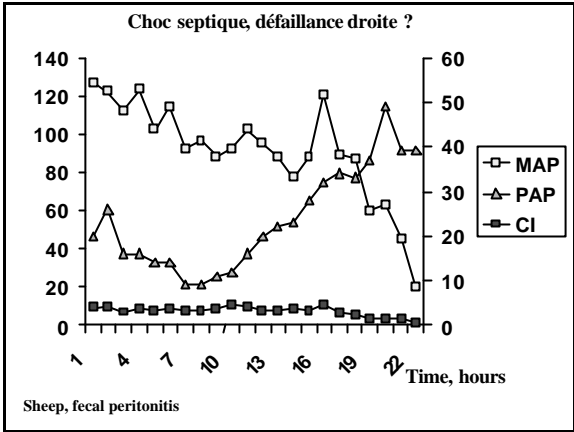
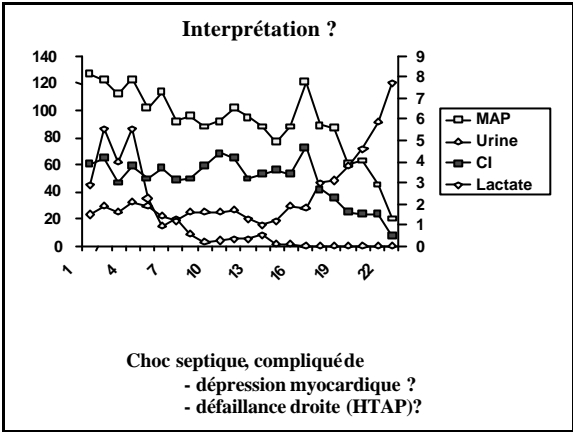
- Delta PP
- "Fluid challenge" répétés

Attention à l'interprétation hâtive des observations

Développement d'un modèle expérimental

Péritonite fécale chez le mouton





Représentativité du modèle:

Reflet adéquat de la situation clinique étudiée:

 Aspects biologiques

TNF levels:

Deitch et al
Shock 9:1;1998

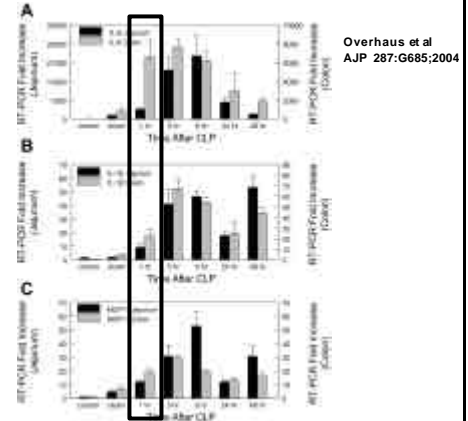
- Healthy volunteers: 358-812 pg/mL
- Septic patients: 40-200 pg/mL
- IV bolus models (baboons, rats, mice) 20,000-230,000 pg/mL

Nitric oxide inhibition

- Nitric oxide levels are increased in human sepsis
- iNos is involved in NO generation
- Expression of iNOS is not immediate

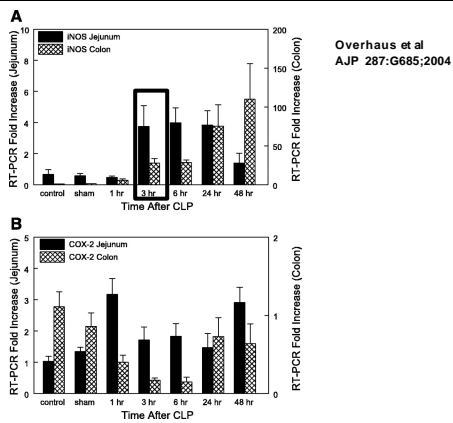
Timing of NO expression

mRNA expression of inflammatory molecules is immediate....



Timing of NO expression

...but mRNA expression of iNOS is delayed !



Nitric oxide inhibition

- Nitric oxide levels are increased in human sepsis
- iNos is involved in NO generation
- Expression of iNOS is not immediate

=> Effects of NO inhibition in short term animal studies may differ from effects of NO inhibition in human sepsis.

Représentativité des modèles animaux

Conclusions

Les études animales sont essentielles pour étudier les mécanismes physiopathologiques du sepsis et les effets de nouveaux traitements.

Cependant une bonne connaissance des limitations de ces différents modèles est essentielle pour l'interprétation des données.

Idéalement, les observations doivent être confirmées dans différents modèles (infection, espèce,...)