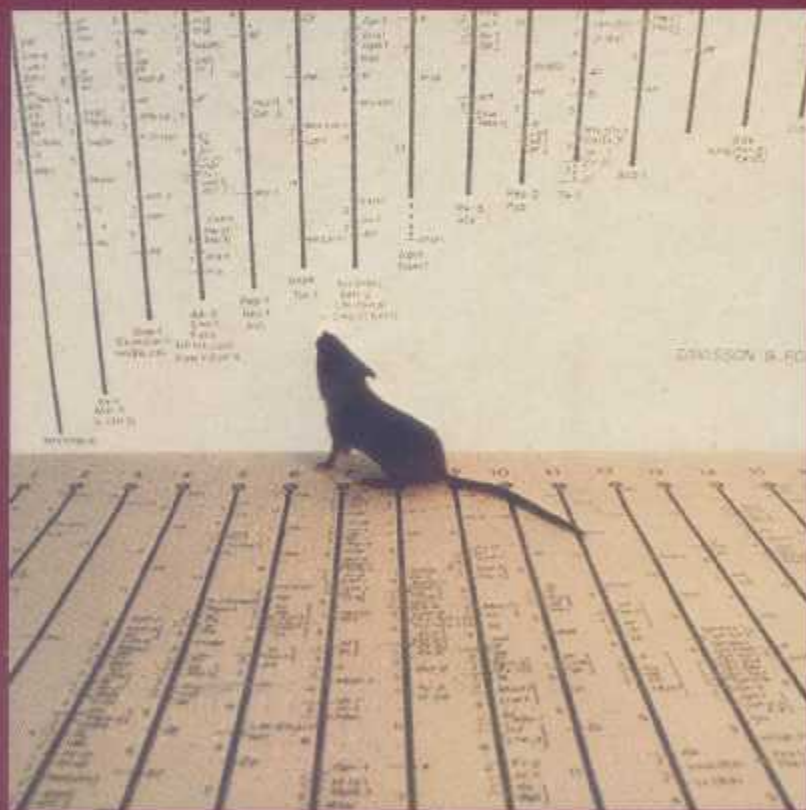


EXPERIMENTATION
ANIMALE EN

CARDIOLOGIE

BERNARD SWYNGHEDAUW



INSERM

Médecine-Sciences

Flammarion

EXPÉRIMENTATION ANIMALE EN CARDIOLOGIE

Cœur et circulation

Bernard Swynghedauw



3040 $\frac{2}{2}$
BL 32

INSERM

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Médecine-Sciences
Flammarion

Sommaire

Introduction	13
1 Prélèvements	15
Prélèvements de sang et injections	16
Prélèvements sanguins.....	16
Sinus orbitaire	16
Ponction cardiaque	18
Prélèvements (trans)vasculaires.....	18
Incisions tissulaires et vasculaires	19
Injections	19
Modalités des prélèvements myocardiques en histologie.....	21
Fixation par immersion.....	21
Taille des fragments.....	22
Fixation in vivo par perfusion par voie vasculaire.....	22
Conditions mécaniques d'une bonne perfusion	23
Choix du fixateur.....	23
Utilisation de la technique de perfusion sur des fragments d'organes	24
Prélèvements de myocarde en biochimie et biologie moléculaire.....	25
Technique générale de prélèvement cardiaque.....	25
Solutions relaxantes.....	25
Congélation in situ.....	26
Pince congelante.....	26
Trépans	27
Vases de Dewar à congélation instantanée automatique.....	28
2 Hémodynamique sur l'animal entier	31
Hémodynamique à thorax ouvert chez le chien	32
Modifications cardiocirculatoires induites par la thoracotomie et l'ouverture du péricarde.....	32
Instrumentation	33
Pression.....	33
Débit.....	33
Données chirurgicales	34
Voies d'abord thoraciques.....	34
Détail de techniques chirurgicales	35
Méthodes d'étude de la performance ventriculaire gauche et de la fonction myocardique régionale chez l'animal éveillé	39
Indices de « contractilité »	39
Informations sur la fonction ventriculaire	40
Détermination de la taille et de la forme du ventricule gauche.....	40
Méthodes indirectes.....	40
Méthodes directes.....	40

Sonomicrométrie	41
Caractéristiques et obtention du signal	41
Technique d'implantation des cristaux	42
Mesure du débit sanguin coronaire du cœur en place	43
Mesure du débit d'un gros vaisseau coronaire par débitmètre	44
Mesure du débit d'un gros vaisseau coronaire sans ouverture du thorax (thermodilution avec perfusion continue)	45
Mesure du débit sanguin intramyocardique	46
Etude de la courbe de lavage d'un indicateur	46
Utilisation de microsphères radioactives	47
Méthodes de mesure de la pression artérielle et du débit cardiaque chez le rat	50
Mesure de la pression artérielle	50
Méthode non sanglante	50
Méthode sanglante	51
Mesure du débit cardiaque	52
Mesure du débit cardiaque moyen	52
Mesure du débit instantané	54
Méthodes d'étude de la vasomotricité	57
Techniques d'études	57
Techniques sanglantes	58
Techniques atraumatiques	59
Préparation de membres	60
Méthodologie générale	60
Membre postérieur perfusé	60
Train postérieur isolé et perfusé	61
3 Organes isolés	65
Le cœur d'amphibien	66
Intérêt de l'étude du cœur d'amphibien	66
Particularités du cœur adulte	66
Développement du cœur	66
Méthodologie du prélèvement du cœur	67
Cœur adulte	67
Cœur de têtard	69
Ebauche cardiaque embryonnaire	69
Cœur isolé travaillant	71
Canulation atriale gauche	72
Incision de l'artère pulmonaire	72
Précautions particulières dans l'étape de canulation atriale	72
Appareil de perfusion	73
Perfusion rétrograde	74
Perfusion atriale	74
Milieu de perfusion	74
Mesures physiologiques	75
Application de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) à l'étude du cœur isolé	76
Définitions	76
Données pratiques sur les expériences de RMN sur un cœur isolé	77
Montagne de perfusion	77
Nature des composés étudiés	78
Choix des conditions de RMN	78
Exemples d'applications	79
Spectroscopie RMN du ³¹ P	79

Spectroscopie RMN du ^1H	79
Spectroscopie RMN du ^{13}C	80
Le cœur isolé selon Langendorff.....	81
Description du modèle.....	81
Mode opératoire.....	81
Milieu de perfusion.....	82
Montage à pression coronaire constante.....	82
Ballon.....	83
Chaîne de mesure.....	84
Fréquence de stimulation.....	84
Mesure des valeurs de contrôle.....	84
Cœur isolé à débit coronaire constant.....	84
Evaluation de la contractilité.....	85
Inotropisme.....	86
Ischémie reperfusion.....	86
Cœur isolé travaillant chez le chien.....	87
Données physiologiques.....	87
Fonction ventriculaire.....	87
Débit coronaire.....	88
Composition myocardique.....	88
Mesures de volume et de pression.....	88
Préparation expérimentale.....	89
Cœur isolé travaillant en conditions isovolumiques.....	89
Cœur isolé éjectant dans l'aorte, canulation de l'artère coronaire gauche.....	91
Préparation d'artères isolées pour l'étude de la réactivité et de la perméabilité de la paroi artérielle.....	93
Méthodes.....	93
Préparation de l'artère.....	93
Mesure des variations de diamètre artériel.....	95
Mesure de la captation d'albumine dans la paroi.....	95
Résultats.....	95
Intégrité de la couche endothéliale.....	95
Mesure de la variation du diamètre sous l'effet du potassium... ..	95
Captation d'albumine dans la paroi.....	97
4 Fibres et cellules isolées.....	99
Muscle papillaire cardiaque. Etude mécanique ; diffraction laser des sarcomères.....	100
Préparation biologique.....	100
Rappel physique sur le phénomène de diffraction.....	101
Technique de diffraction laser.....	101
Le diffractomètre.....	103
Cinétiques en temps réel des sarcomères.....	104
Electrophysiologie de préparations cardiaques isolées.....	105
Electrodes externes.....	105
Electrode de lésion.....	106
Microélectrodes.....	107
Potentiel imposé.....	108
Technique du « patch-clamp ».....	111
Conclusions.....	113
Fibres cardiaques pelées.....	114
Milieu intracellulaire.....	115
Préparations utilisées.....	115
Myofilaments fonctionnels.....	116

Myofilaments et réticulum sarcoplasmique fonctionnels.....	116
Préservation de systèmes plus complexes.....	117
Myocytes isolés de cœur.....	118
Culture de cellules de cœur immature.....	118
Equipement et matériels.....	118
Produits.....	118
Préparation des milieux et des solutions.....	119
Préparation des cultures de myocytes.....	119
Paramètres variables de la culture de myocytes immatures.....	120
Isolement et survie des myocytes cardiaques matures.....	120
Equipement et matériel.....	121
Produits.....	121
Préparation des milieux et des solutions.....	121
Purification des myocytes matures.....	121
Culture des myocytes matures.....	123
Cultures organotypiques cardiaques chez les vertébrés.....	124
Méthodologie générale des cultures organotypiques cardiaques.....	124
Milieux utilisés pour les cultures organotypiques de cœurs de vertébrés.....	125
Poissons.....	125
Amphibiens.....	125
Oiseaux.....	126
Mammifères.....	127
Intérêt de la culture organotypique cardiaque.....	128
Un modèle fiable.....	128
Différenciation in vitro d'un cœur aneural.....	128
5 Pharmacologie et pathologie expérimentale.....	131
Electrocardiographie. Application à l'étude des antiarythmiques.....	132
Electrocardiographie.....	132
Electrocardiogramme de surface.....	132
Electrocardiogramme endocavitaire.....	132
Explorations électrophysiologiques endocavitaires standards.....	132
Potentiels d'action monophasiques.....	133
Electrocardiographie épicaudique.....	133
Pathologie expérimentale.....	133
Troubles de conduction.....	133
Troubles du rythme.....	134
Expérimentation sur la voie des barorécepteurs.....	137
Activité électrique du nerf de Hering.....	137
Stimulation électrique du nerf de Hering.....	138
Stimulation électrique du noyau du tractus solitaire.....	138
Etude des neurones cardiovasculaires bulbaires.....	140
Neurones de type A.....	140
Neurones de type B.....	141
Systèmes vagal et sympathique.....	142
Nerf vague.....	142
Nerfs sympathiques.....	143
Ganglions stellaires et nerfs cardiaques.....	143
Nerf splanchnique.....	143
Nerfs rénaux.....	143
Nerfs mésentériques.....	143
Chaîne sympathique lombaire.....	144
Effets physiologiques de la stimulation des nerfs.....	145

Évaluation du profil cardio-vasculaire d'une substance : application à l'étude d'un antagoniste du calcium	147
Mise en évidence de l'inhibition spécifique de l'entrée du calcium :	148
sur préparations vasculaires isolées	148
sur préparations cardiaques isolées	150
effets électrophysiologiques	152
étude biochimique	152
Mise en évidence du profil hémodynamique des antagonistes du calcium	152
chez le chien anesthésié	153
chez le chien conscient	156
Mise en évidence des effets antihypertenseurs des antagonistes du calcium :	157
chez le rat génétiquement hypertendu conscient	157
chez le rat conscient porteur d'une hypertension expérimentale	158
chez le chien hypertendu conscient	159
Conclusion	159
Hypertrophies cardiaques expérimentales	162
Introduction	162
Surcharges de pression ou de débit	162
Surcharges brutales ou progressives	162
Hypertrophie et insuffisance cardiaque	163
Choix du modèle	163
Modèles chez le rat	163
Sténose de l'aorte abdominale	163
Insuffisance aortique	164
Surcharge mécanique en deux temps	164
Fistule aorto-cave	164
Hypertrophie secondaire à une hypertension artérielle expérimentale	165
Rat spontanément hypertendu	166
Hypertrophie secondaire à un infarctus expérimental	166
Autres modèles	167
Sténose de l'aorte chez le cobaye	167
Surcharges mécaniques dans d'autres espèces	167
Utilisation d'hormones ou de drogues	168
Hypertrophies cardiaques primitives	168
Appréciation du degré d'hypertrophie	168
Athérosclérose expérimentale	171
Athérosclérose : lésions, mécanismes de l'athérogenèse	171
Modèles expérimentaux de l'athérosclérose	172
Rat	174
Oiseaux	174
Porc	174
Primates	174
Lapin	175
Lapin WHML	175
Conclusions	176

La collection

C'est une série d'ouvrages sur l'expérimentation animale, envisagés sous l'angle des divers appareils anatomiques, rédigés par les meilleurs spécialistes français de chaque discipline qui, tout en témoignant de leur pratique quotidienne et de leur savoir-faire, mettent en évidence des techniques adaptées à leurs domaines respectifs.

Le lecteur, étudiant, enseignant, expérimentateur, chercheur et industriel, trouvera dans ces ouvrages de référence un panorama large et complet des méthodes actuelles.

L'ouvrage

Au moment où la connaissance de la physiologie des organes reste absolument indispensable pour comprendre et trouver des remèdes à la maladie, cet ouvrage fournit un certain nombre de données techniques directement utilisables.

Il est consacré à l'expérimentation animale en physiologie, physiopathologie et pharmacologie cardio-vasculaire, et se divise en cinq parties : **prélèvements, hémodynamique sur l'animal entier, techniques en rapport avec le cœur isolé et les artères isolées, abord technique du muscle papillaire et cas pratiques.**

C'est par ailleurs un bon aperçu de ce qui se fait actuellement en France dans ce domaine, en matière de recherche publique et privée.

