



Étude expérimentale de l'interaction entre le récepteur au froid TRPM8, l'hypothermie et les agents anesthésiques : d'un modèle cellulaire aux conséquences hémodynamiques.

Mathilde Boisseau, Matthias Jacquet-Lagrèze, Pascal Chiari, Yves Gouriou, Gabriel Bidaux, Jean-Luc Fellahi

Cardiac anesthesia department, Hospices Civils de Lyon, Rhône, Bron, France; UMR Inserm U1060 CarMeN, IRIS Team, Lyon, France, Rhône, Bron, France



Introduction : Le récepteur TRPM8, nouvelle cible de cardioprotection à l'étude est sensible à l'hypothermie et aux agents anesthésiques. Il est capable de modifier le tonus vasculaire et est possiblement impliqué dans les variations hémodynamiques visibles lors d'une hypothermie et d'une anesthésie. Ce travail a pour but de caractériser le rôle du récepteur au froid TRPM8 dans la réponse hémodynamique à l'hypothermie et à l'anesthésie, à deux échelles : cellulaire et animale.

Matériel et Méthodes : Via l'utilisation d'un modèle cellulaire HEK-293T exprimant TRPM8, nous avons étudié par microscopie de fluorescence l'impact de la température et des agents anesthésiques sur les flux calciques générés par l'activation de TRPM8. In vivo, un modèle murin de souris WT et KO pour le récepteur TRPM8 nous a permis d'étudier les variations d'Index Cardiaque (IC) et de Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche (FEVG) mesurés échographiquement en fonction des conditions de température et de stimulation du récepteur par son agoniste le WS-12 sous anesthésie par propofol et par sevoflurane.

Résultats : L'hypothermie à 33°C ne permettait pas seule de générer des flux calciques par ouverture du canal TRPM8 mesurable in vitro. A 33°C, on observait une diminution de la fréquence cardiaque et de l'IC indépendante de la présence du récepteur.

Le WS-12 et le froid (à 33°C) avaient un effet synergique permettant une activation de TRPM8 détectable à l'échelle cellulaire (+74% par rapport à 37°C, p-value < 0,00001) (Fig 1.).

Le propofol comme le sevoflurane inhibaient l'activation du récepteur dans ces conditions (-34%, p-value < 0,00001 et -16%, p-value < 0,00001 respectivement). (Fig 2.).

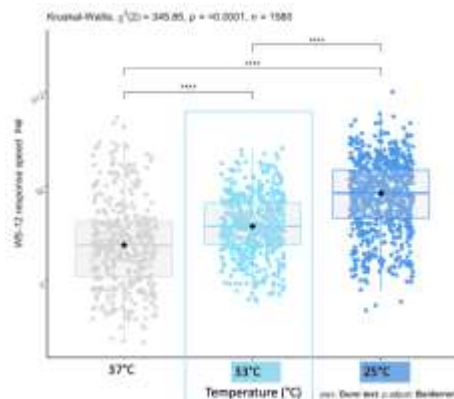


Figure 1.: réponse de TRPM8 à une stimulation par le WS-12 et le froid (33°C et 25°C).

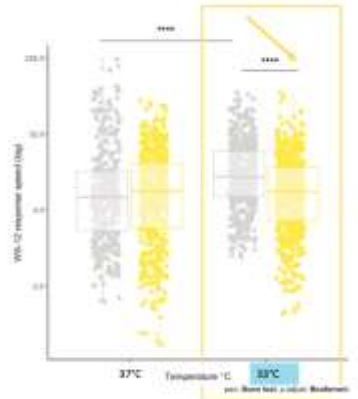


Figure 2.: réponse de TRPM8 à une stimulation par le WS-12 et le froid (33°C) en présence de propofol.

In vivo, sous anesthésie par propofol, il existait une augmentation significative de la FEVG spécifiquement liée à l'activation de TRPM8 par l'hypothermie (33°C) et le WS-12 plus importante chez les animaux WT que chez les animaux KO (respectivement +20% et +7%), mais pas de l'IC. (Fig 3.).

In fine, à 33°C, après injection de WS-12 sous anesthésie par propofol, les animaux WT avaient une FEVG significativement plus élevée que les animaux KO (+18%, p<0,01). Ces variations hémodynamiques dépendantes de TRPM8 n'étaient pas retrouvées sous anesthésie par sevoflurane.

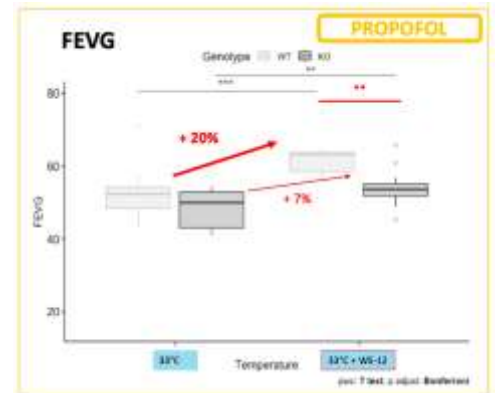


Figure 3.: Effet sur la FEVG d'une co-stimulation de TRPM8 par la froid (33°C) et le WS-12, sous anesthésie par propofol.

Conclusion

En condition d'hypothermie à 33°C, TRPM8 n'a pas de rôle dans les modifications hémodynamiques observées. Par contre, via l'utilisation de WS-12 renforçant la stimulation de TRPM8 par le froid, il est possible sous anesthésie par propofol d'augmenter significativement la FEVG par activation de ce récepteur. Les effets vasculaires et/ou myocardiques impliqués dans ces phénomènes restent à préciser, avec à terme la perspective de développement de stratégies d'optimisation hémodynamique par modulation pharmacologique de TRPM8 à visée cardioprotectrice.