

Stress oxydant en réanimation

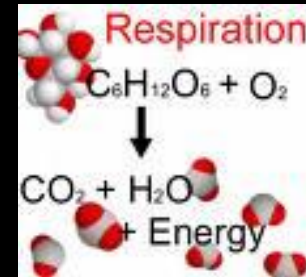
Jean-Christophe Orban
Réanimation médico-chirurgicale
Hôpital Saint-Roch
CHU de Nice



Introduction



Antoine-Laurent de Lavoisier



OXYGENE

« oxys » et « gennan » : qui engendre des acides

Espèces réactives oxygénées

Espèce réactive oxygénée (ERO) :

" molécule dérivée de l'oxygène capable d'oxyder un substrat "

Espèces radicalaires

Oxygène

Superoxyde

Hydroxyle

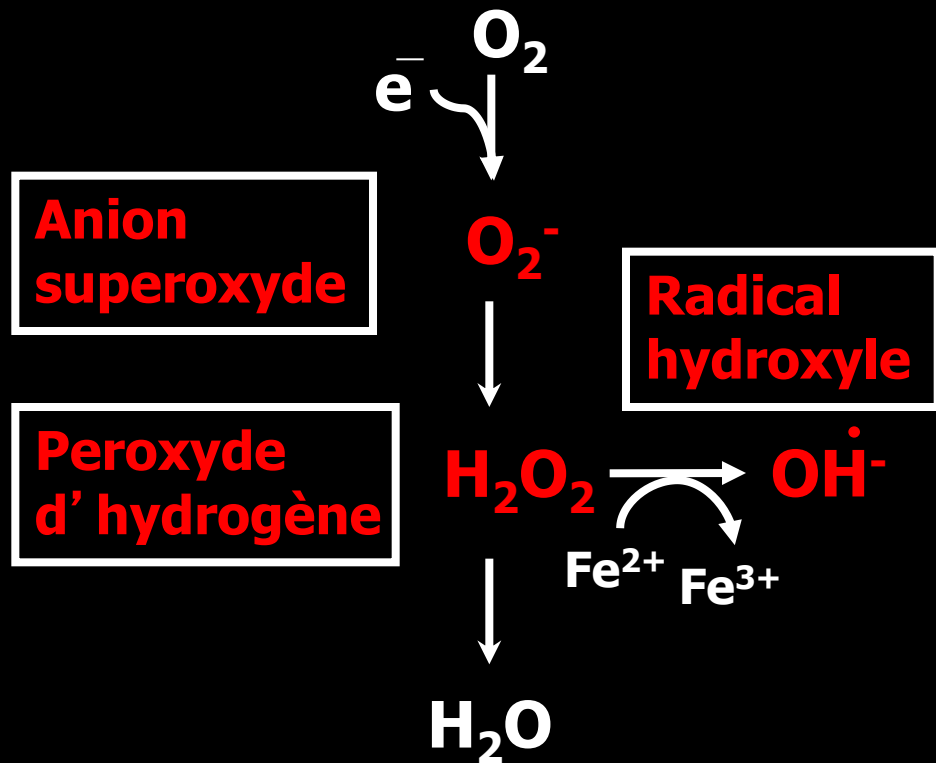
Espèces non radicalaires

Peroxyde d'hydrogène

Acide hypochlorique

Ozone

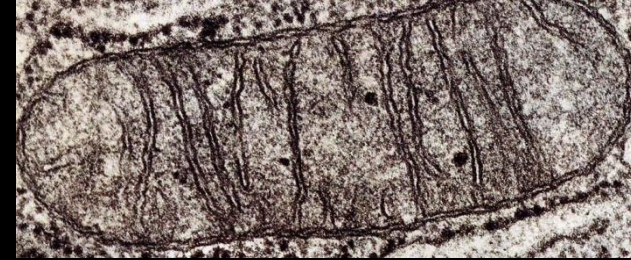
Peroxynitrite



Espèces réactives oxygénées

Origine des ERO

- Chaîne respiratoire mitochondriale
- Oxydases



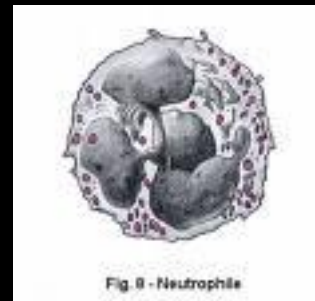
Toxicité des ERO

- Peroxydation lipidique
- Oxydation protéique
- Altération ADN
- Inactivation NO



Rôles physiologiques des ERO

- Respiratory burst
- Second messenger
- Apoptose



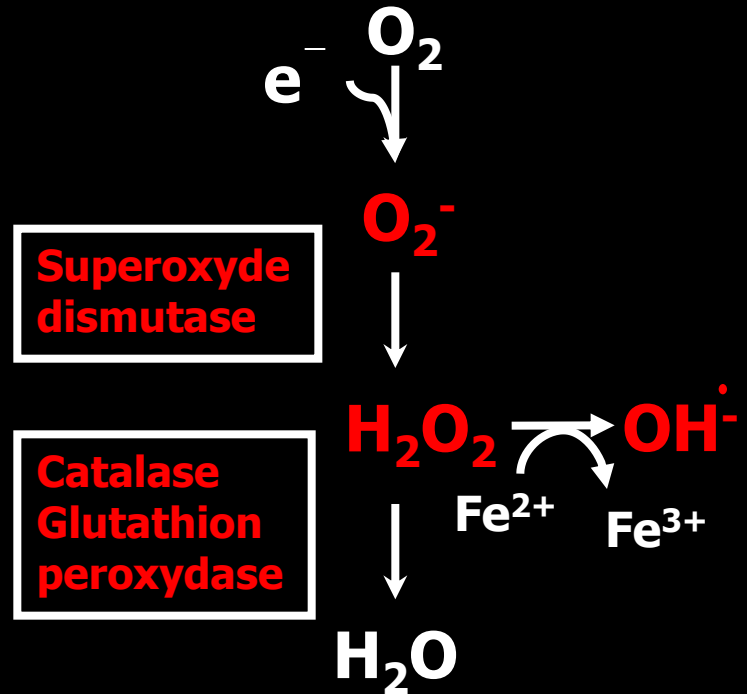
Défenses antioxydantes

Enzymes

- Superoxyde dismutases
- Catalase
- Glutathion peroxydase

Non enzymes

- Glutathion
- Albumine
- Vitamines
- Polyphénols
- Ac urique
- Thioredoxine

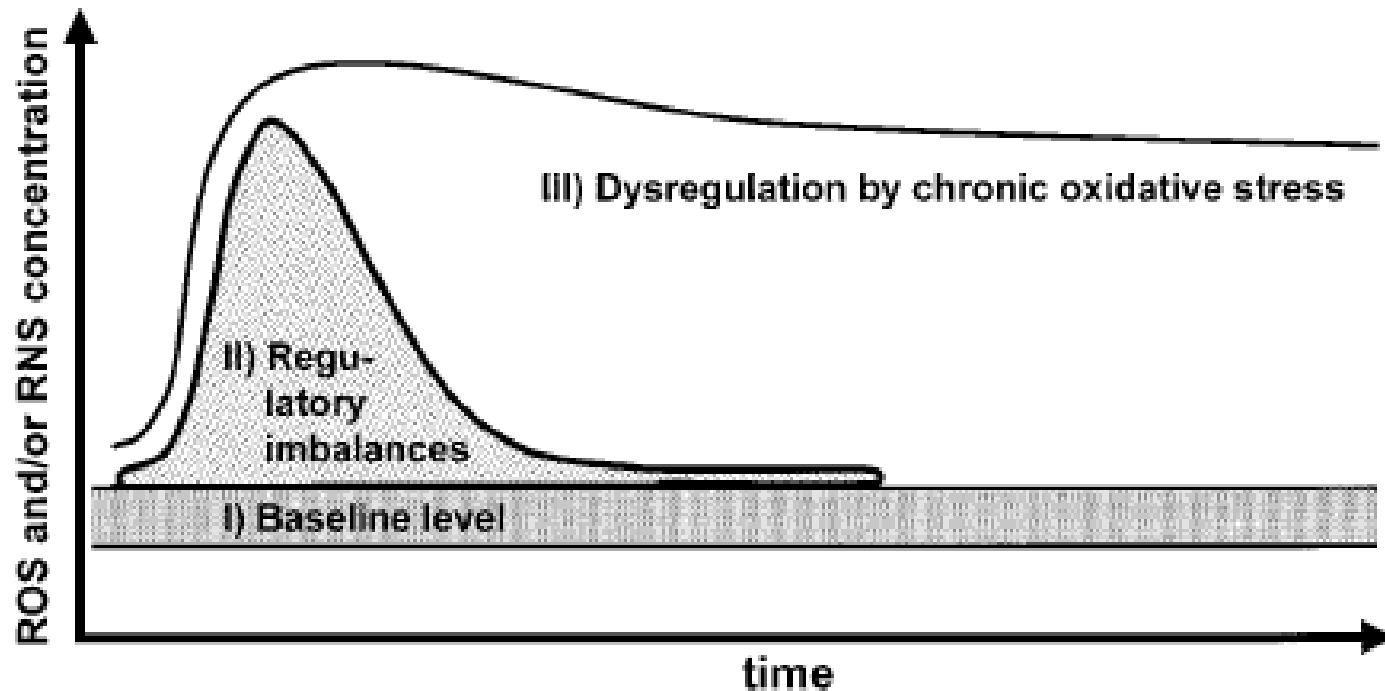


Pharmacologiques

- N-acétylcystéine
- Propofol
- Resvératrol
- Allopurinol

Stress oxydant

Regulatory events and their dysregulation depend on the magnitude and duration of the change in ROS and/or RNS concentration



Evaluation du stress oxydant

Mesure directe :

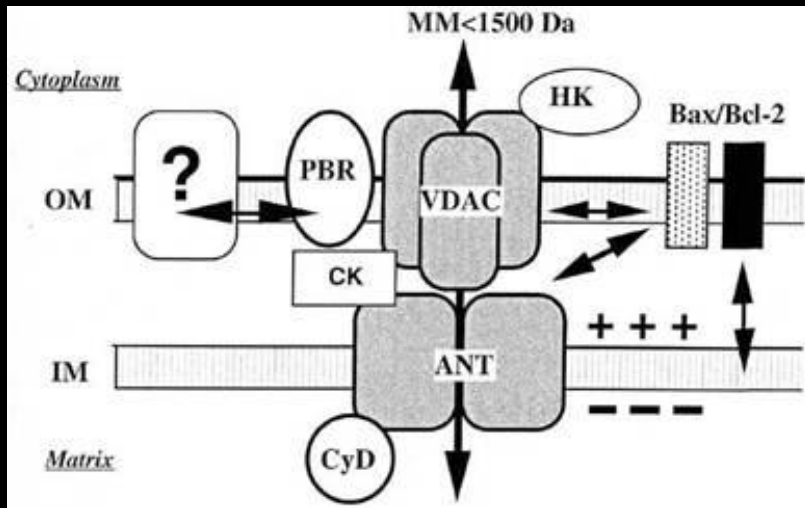
Méthodes lourdes difficiles à mettre en œuvre en pratique clinique

Mesures indirectes (marqueurs de stress oxydant) :

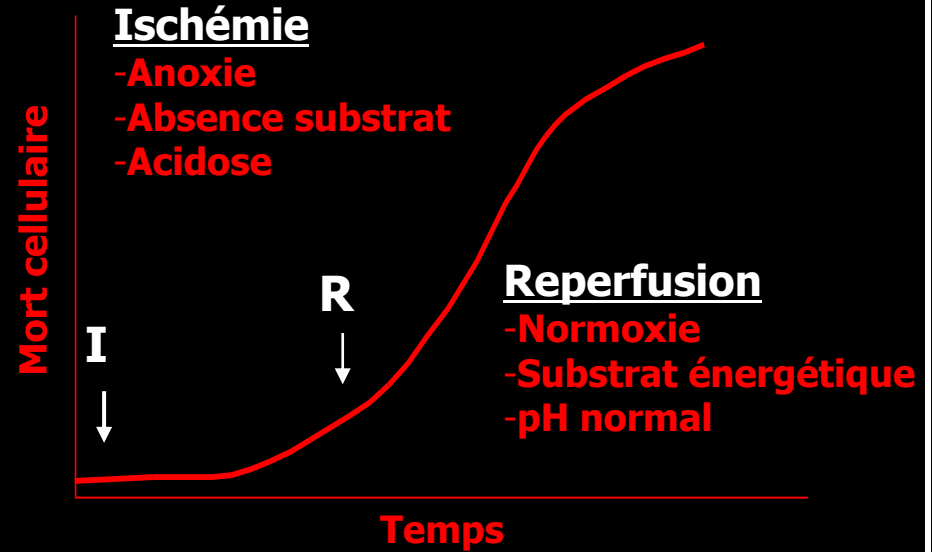
- Peroxydation lipidique : thiobarbituric acid reactive species (TBARS), malondialdéhyde (MDA), isoprostane
- Oxydation protéique : carbonyles
- Oxydation ADN : 8-oxo-désoxyguanosine
- Défenses anti-oxydantes (glutathion peroxydase, superoxyde dismutase, catalase, glutathion, vitamines antioxydantes = A,C et E)

Situations à risque de stress

➤ Ischémie-reperfusion



Ouverture MPTP



Nécrose
Apoptose

Situations à risque de stress

➤ Hypoxie

Production mitochondriale d'ERO (complexe III)

➤ Hyperoxie

Oxydation

➤ Inflammation

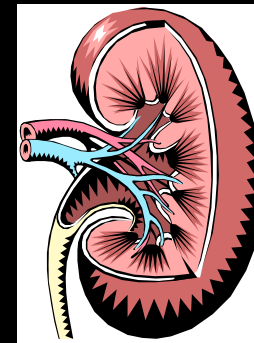
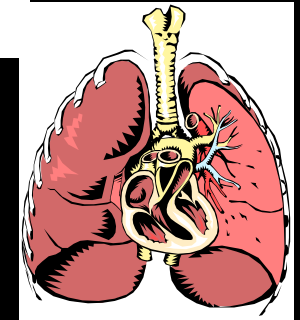
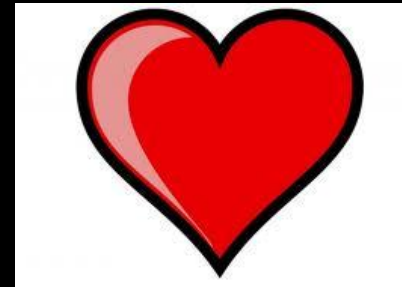
Activation des cellules de l'inflammation contenant diverses oxydases

➤ Libération de fer

Réaction de Fenton

Stress oxydant et pathologies

- Cardiovasculaire
 - Hypertension
 - Athérosclérose
 - Infarctus du myocarde
- Respiratoire
 - Bronchite chronique
- Métabolique
 - IRA et IRC
 - Diabète
- Infectiologie
 - Sepsis
 - VIH
- Cancérologie
- Divers
 - Vieillessement ???



Stress oxydant et Réanimation

- Etats de choc
 - Septique
 - Hémorragique
- Défaillance multiviscérale
- SDRA
- Toxicologie
- Neurologie
 - Trauma crânien
 - Hémorragie méningée
- Greffe d'organe
- Arrêt cardiaque



Stress oxydant et état de choc

- **Qu'est-ce qu'un état de choc?**
- **Détresse hémodynamique**
- **Hypoperfusion tissulaire avec inadéquation entre besoins et apports en oxygène**
- **4 types: septique, cardiogénique, hypovolémique, anaphylactique**

Stress oxydant et choc septique

- **Diminution des vitamines anti-oxydantes et augmentation des MDA**

Goode, Crit Care Med 1995

- **Augmentation activité xanthine oxydase et marqueurs de peroxydation lipidique**

Galley, Crit Care Med 1996

- **Diminution du pouvoir anti-oxydant du plasma et différence entre survivants et non survivants**

Cowley, Crit Care Med 1996

Stress oxydant et états de choc

Plasma-induced endothelial oxidative stress is related to the severity of septic shock*

Olivier Huet, MD; Ryoji Obata, MD; Cécile Aubron, MD; Anne Spraul-Davit, PhD; Julien Charpentier, MD; Christian Laplace, MD; Thao Nguyen-Khoa, PhD; Marc Conti, PhD; Eric Vicaut, MD, PhD; Jean-Paul Mira, MD, PhD; Jacques Duranteau, MD, PhD

Crit Care Med 2007

Chocs septiques
Incubation HUVEC + plasma
Production de ROS (DCFH)

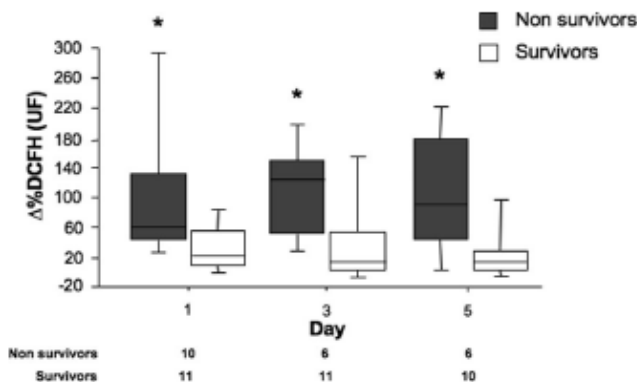


Figure 2. Changes in 2'-7' DCFH levels are significantly higher at day 1, day 3, and day 5 in nonsurvivors than in survivors (analysis of variance, $p = .0015$). Values are mean \pm SD.

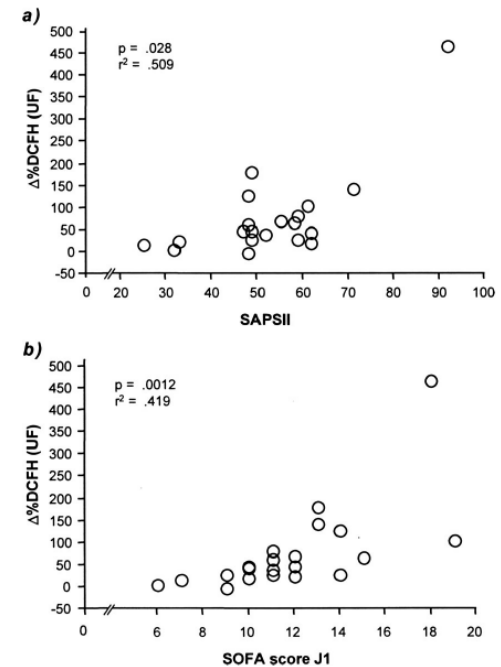


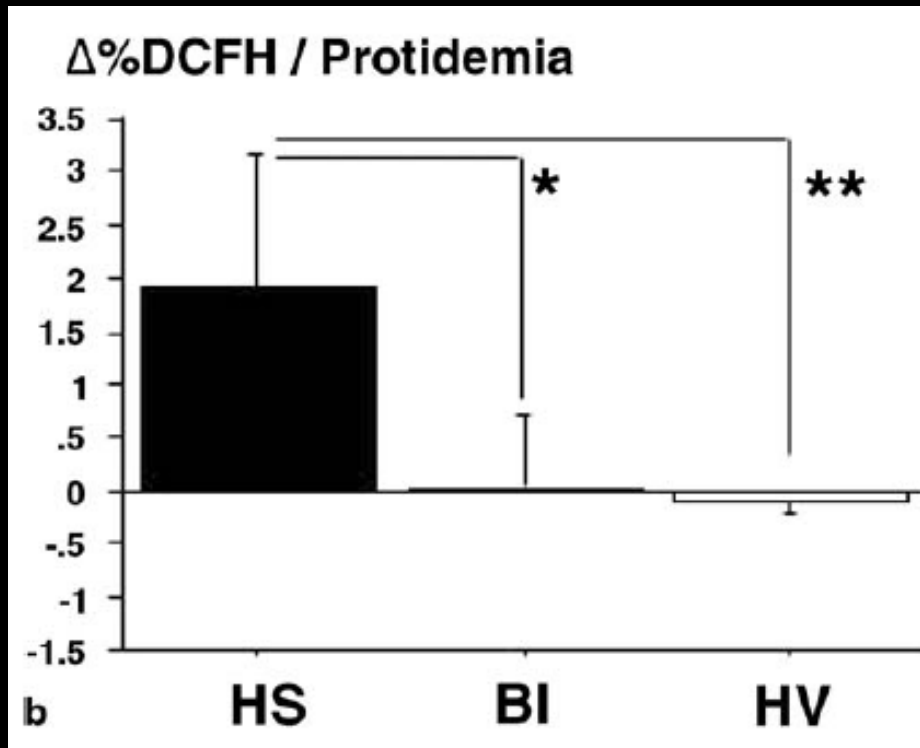
Figure 3. *a*, changes in 2'-7' DCFH levels are significantly and positively correlated to Simplified Acute Physiology Scores (SAPS) II scores. *b*, changes are also significantly and positively correlated to the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score at day 1.

Stress oxydant et états de choc

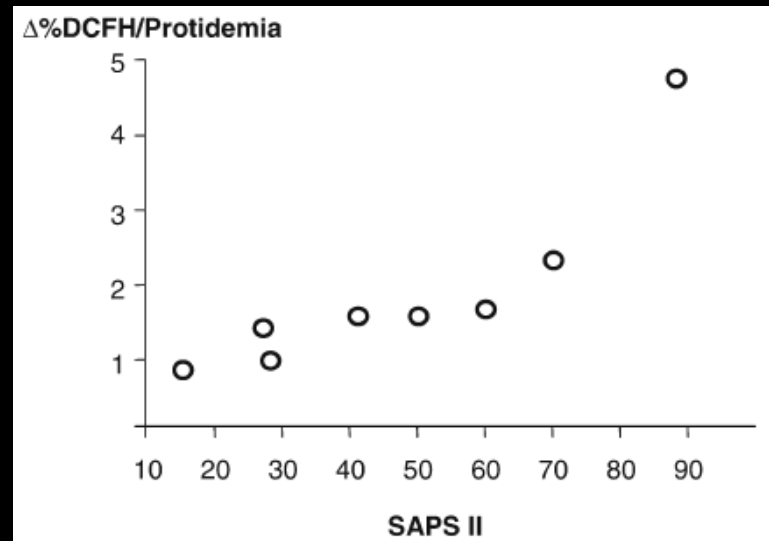
Christian Laplace
Olivier Huet
Eric Vicaud
Catherine Ract
Laurent Martin
Dan Benhamou
Jacques Duranteau

**Endothelial oxidative stress induced
by serum from patients with severe trauma
hemorrhage**

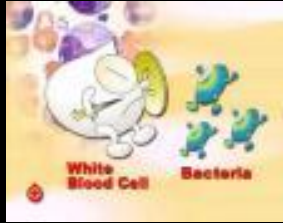
Intensive Care Med 2005



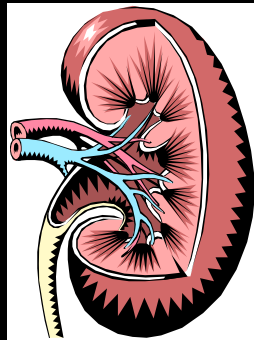
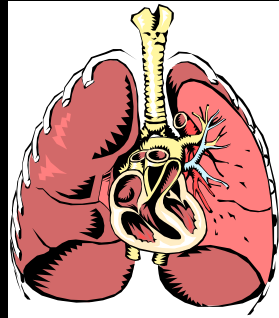
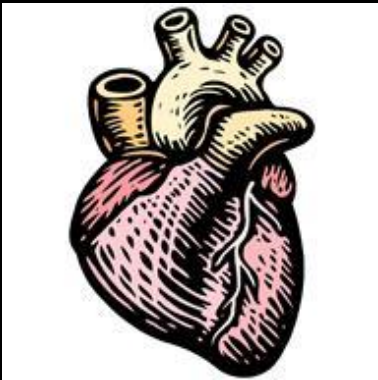
**Chocs hémorragiques
Incubation HUVEC + plasma
Production de ROS (DCFH)**



Stress oxydant et SDMV



- Qu'est-ce qu'une défaillance multiviscérale?
- Altération d'au moins deux grandes fonctions vitales
- Origine: souvent état de choc
- Première cause de mortalité en réanimation

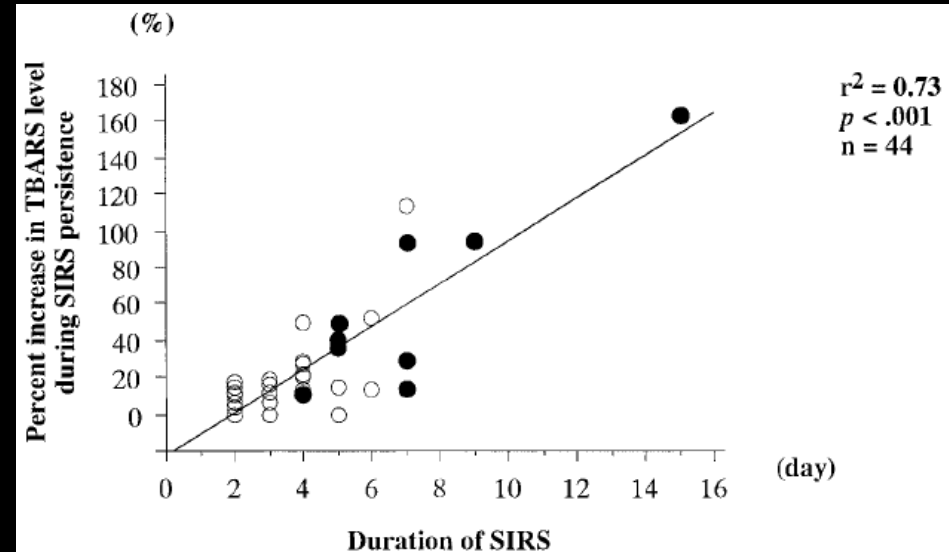
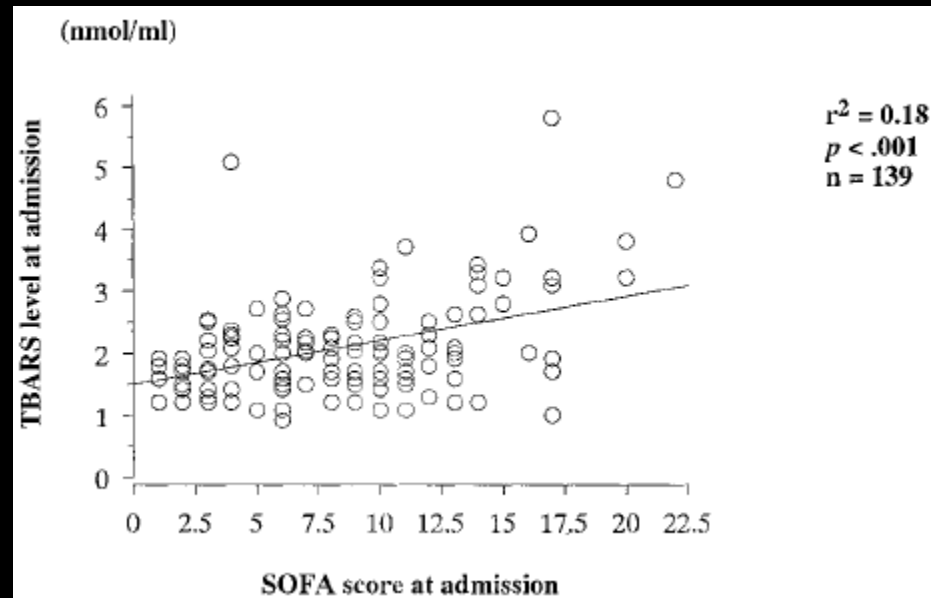


Stress oxydant et SDMV

Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome

Motoyama, Crit Care Med 2003

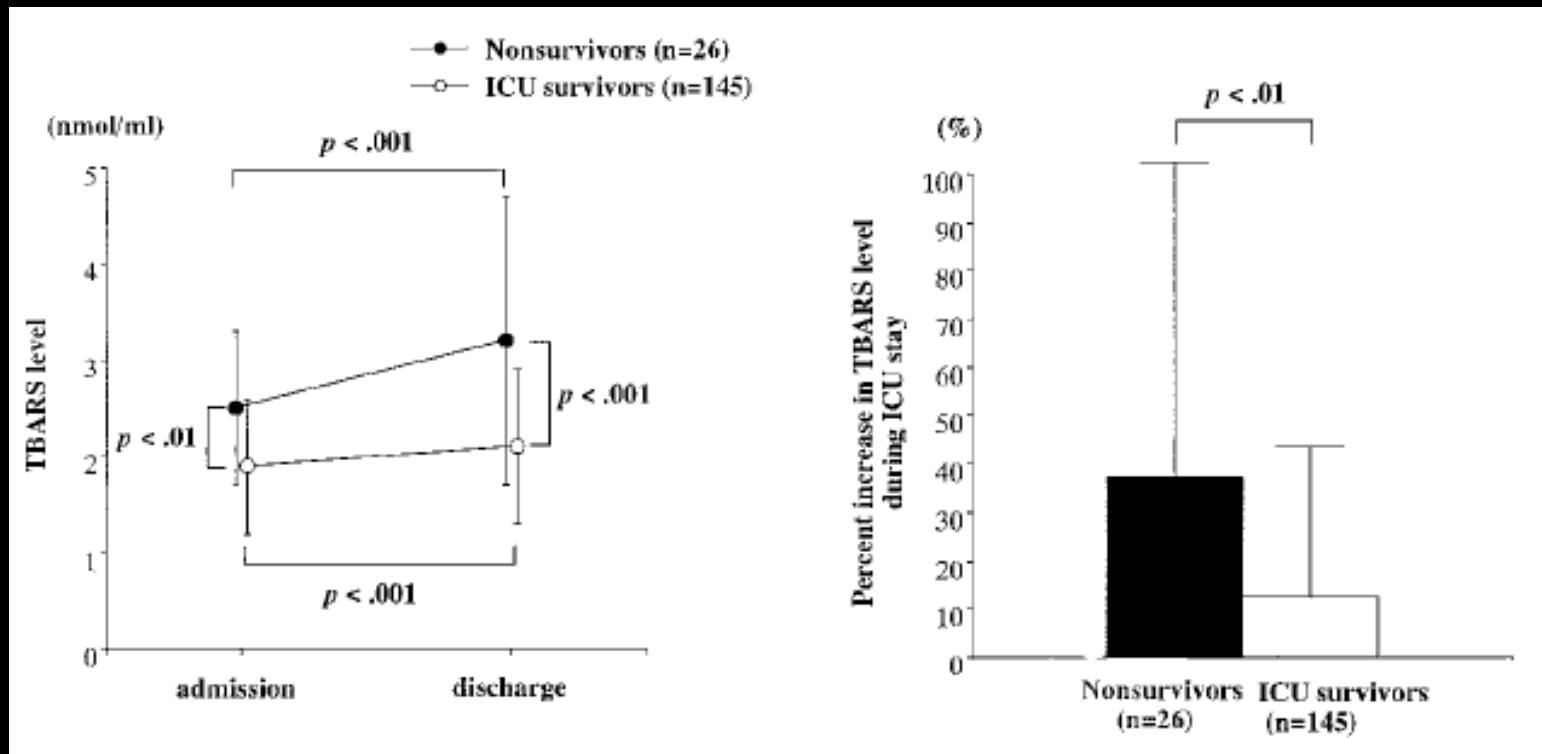
Patients de réanimation, mesure quotidienne TBARS
Critères SIRS et calcul SOFA



Stress oxydant et SDMV

Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome

Motoyama, Crit Care Med 2003



Stress oxydant et SDRA

- **Qu'est-ce qu'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)**
- **Détresse respiratoire aiguë, de l'adulte, d'origine non cardiogénique**
- **Hypoxie avec rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$**
- **Infiltrat pulmonaire radiologique**
- **→ inflammation pulmonaire et systémique, hypoxie, hyperoxie pulmonaire**

Stress oxydant et SDRA

P.G.H. Metnitz
C. Bartens
M. Fischer
P. Fridrich
H. Steltzer
W. Druml

Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome

Intensive Care Med 1999

Table 3 Plasma levels of antioxidants, ROS and MDA in controls and patients (*SOD* superoxide dismutase, *GSH-PX* glutathione synthetase peroxidase, *CAT* catalase, *MDA* malondialdehyde)

		Controls	D0	D3	D6
α -Tocopherol	(mg/dl)	0.91 \pm 0.03	0.50 \pm 0.11***	0.59 \pm 0.08***	0.76 \pm 0.06*
Retinol	(μ g/dl)	34.23 \pm 3.03	22.20 \pm 5.69	34.43 \pm 8.56	49.46 \pm 10.33
β -Carotene	(μ g/dl)	65.85 \pm 11.78	4.36 \pm 1.28***	6.54 \pm 2.05***	5.76 \pm 1.27***
Ascorbate	(mg/dl)	1.28 \pm 0.09	0.51 \pm 0.07***	0.96 \pm 0.22	0.96 \pm 0.18
Selenium	(μ g/dl)	63.69 \pm 3.22	41.50 \pm 4.58***	40.88 \pm 5.28***	48.00 \pm 4.90*
GSH-PX	(IU/g Hb)	34.11 \pm 1.08	32.75 \pm 1.47	31.13 \pm 1.36	32.14 \pm 2.96
SOD	(IU/g Hb)	1516.00 \pm 83.05	1401.75 \pm 74.60	1333.38 \pm 60.64	1357.29 \pm 94.45
CAT	(IU/g Hb)	172.38 \pm 12.28	198.75 \pm 21.37	165.63 \pm 5.84	203.57 \pm 21.42
Hydrogen peroxide	(nmol/l/10 ⁶ PMNs/10 min)	15.91 \pm 0.67	13.73 \pm 1.00	14.09 \pm 2.08	11.07 \pm 1.81**
Superoxide anion	(nmol/l/10 ⁶ PMNs/10 min)	7.86 \pm 0.30	8.11 \pm 0.30	7.03 \pm 0.38	6.47 \pm 0.65*
MDA	(μ mol/l)	0.37 \pm 0.04	0.85 \pm 0.17**	1.06 \pm 0.24**	1.62 \pm 0.29**

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

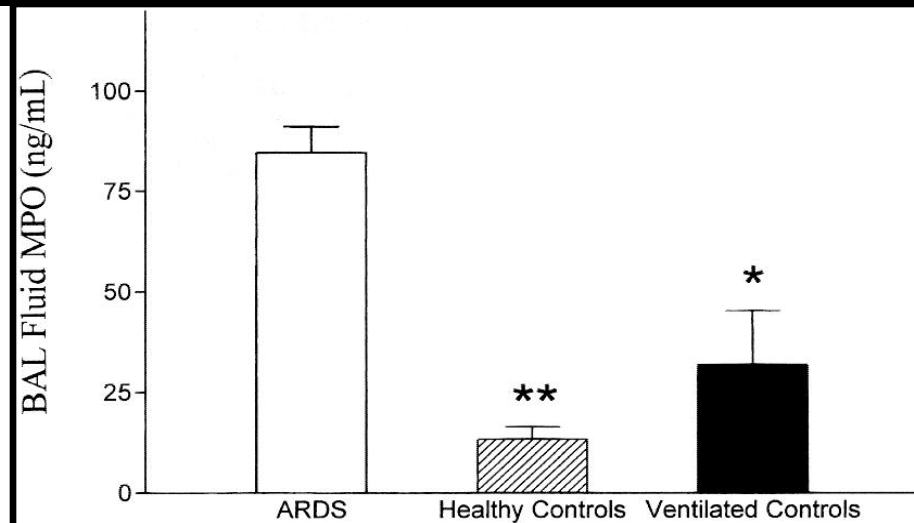
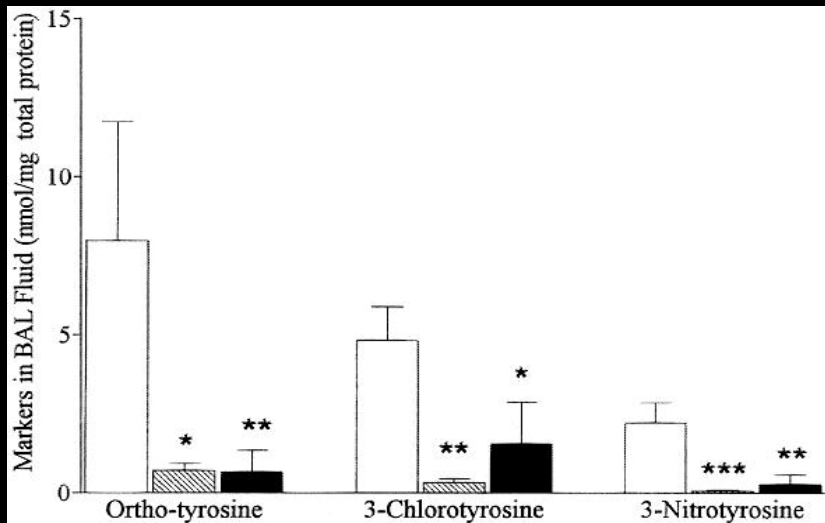
(*t*-tests, patients vs controls)

Stress oxydant et SDRA

Nitration of Proteins in Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Inhaled Nitric Oxide

Lamb, Crit Care Med 1999

28 patients SDRA, 6 patients ventilés sans SDRA, 11 sujets sains
Mesures des marqueurs de stress oxydant dans le LBA et
myéloperoxydase



Stress oxydant et IRA

- **Qu'est-ce qu'une insuffisance rénale aiguë**
- **Altération de la fonction rénale pouvant aller jusqu'à la nécessité de suppléance rénale**
- **Causes multiples: état de choc, toxicité directe de certains produits...**

Stress oxydant et IRA

The role of advanced oxidation protein products in intensive care unit patients with acute kidney injury

Lentini, J Crit Care 2010

86 patients de réanimation, 15 avec IRA et 71 sans IRA
Mesures des produits d'oxydation protéique avancée

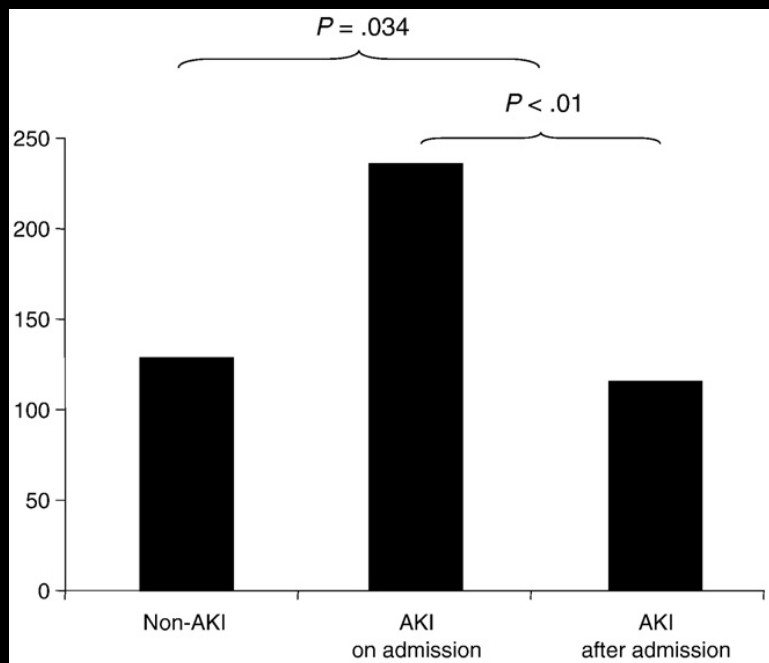


Table 2 AOPP levels in blood samples of 86 patients: non-AKI versus AKI

	Blood samples (n)	AOPP (μmol/L)	P
Non-AKI	187	129.0 ± 114.9	$P = .034$
AKI	47	153.8 ± 117.8	
Risk	8	142.5 ± 142.2	Failure versus
Injury	23	125.1 ± 97.1	Risk-Injury:
Failure	16	215.4 ± 113.3	$P = .012$

AKI was graded on the basis of RIFLE criteria.

Pas marqueur prédictif d'IRA

Stress oxydant et neuro-lésé

Plasma Vitamin C Levels Are Decreased and Correlated With Brain Damage in Patients With Intracranial Hemorrhage or Head Trauma

Polidori, Stroke 2001

	ICH (n=13)	HT (n=15)	Young Control Subjects (n=20)	Adult Control Subjects (n=20)
AA	29.0±8.1*	31.3±9.1*	56.9±7.2	51.6±8.2
UA	255.3±63.2	278.8±55.9	281.3±47.2	285.3±39.3
α-Tocopherol	26.3±9.6	29.3±9.5	30.0±7.5	32.1±6.9
Ubiquinol-10	1.48±0.88	1.58±0.92	1.60±0.48	1.62±0.31

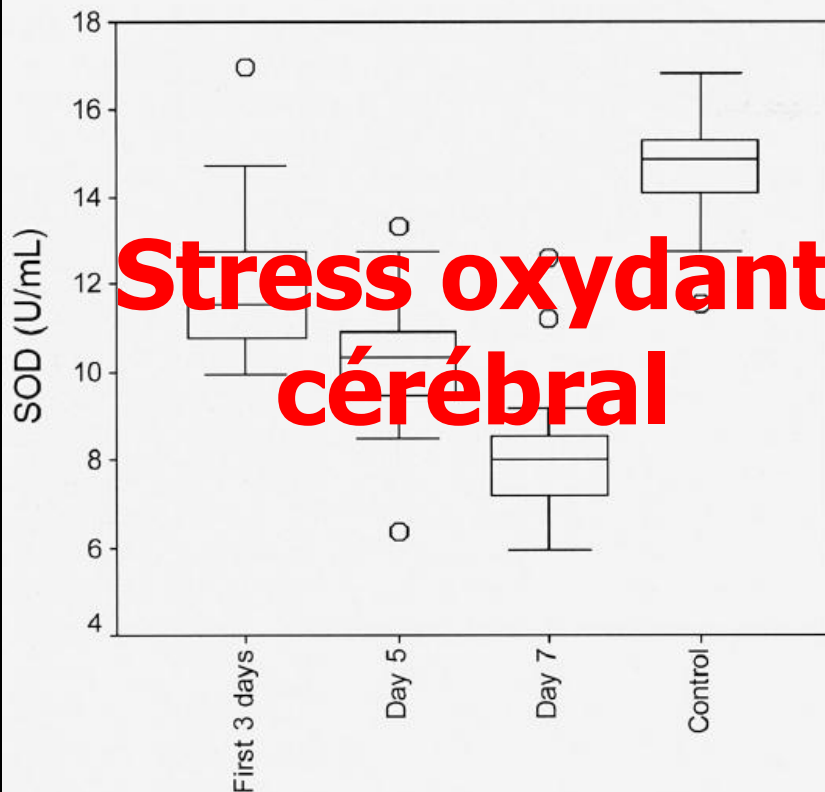
Values are mean±SD.

*Plasma AA levels were significantly lower ($P<0.002$) in ICH and HT patients compared with control subjects; no other significant differences were observed.

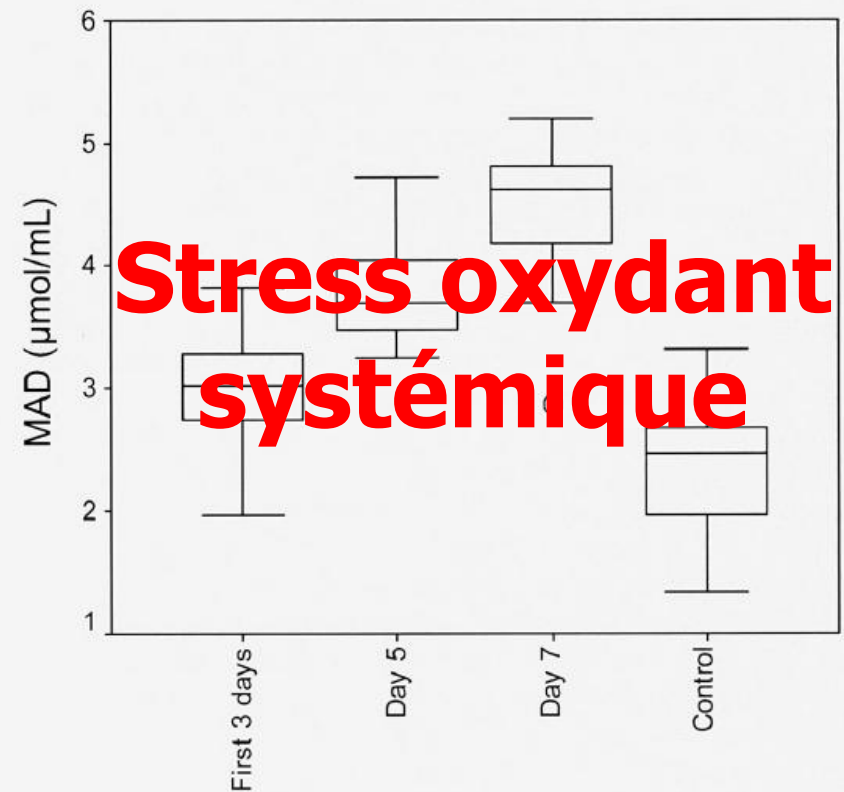
Stress oxydant et HSA

Cerebrospinal fluid superoxide dismutase and serum malondialdehyde levels in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage : preliminary results

Kaynar, Neurol Res 2005



**Stress oxydant
cérébral**



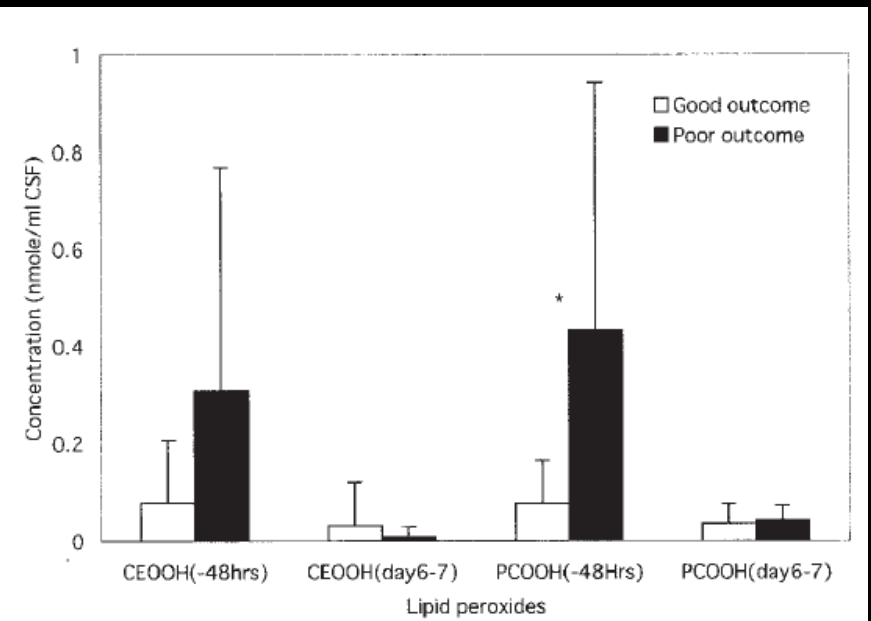
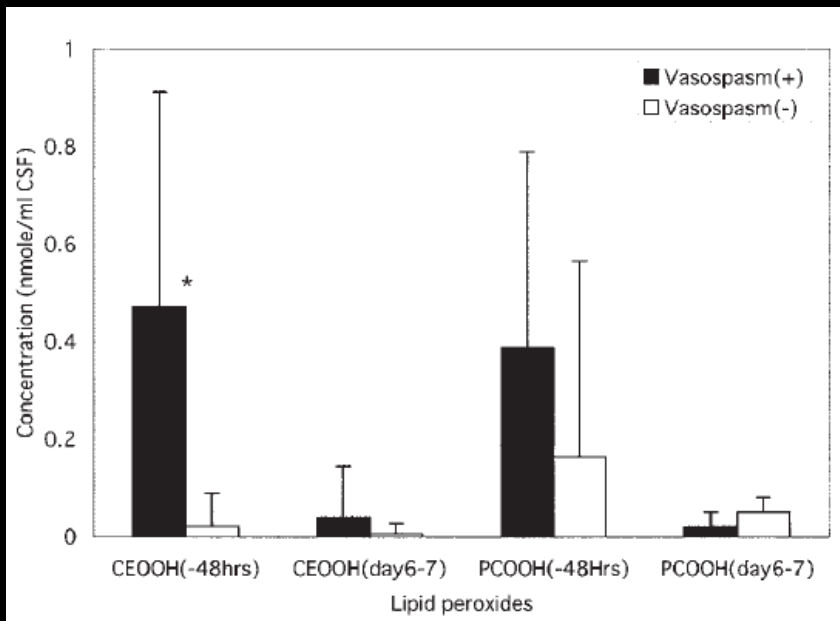
**Stress oxydant
systémique**

Stress oxydant et HSA

Increased levels of lipid peroxides as predictive of symptomatic vasospasm and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Kamezaki, J Neurosurg 2002

20 patients, HSA avec DVE
Dosage LCR de peroxyde à J2 et J6-7



→ **Corrélation vasospasme**

→ **Marqueur pronostique**

Stress oxydant et greffe

- **Phénomène d'ischémie froide, d'ischémie chaude puis de reperfusion**
- **Augmentation des marqueurs de peroxydation lipidique et d'oxydation protéique après greffe rénale**

Biernacki, Transplant Proc 2002

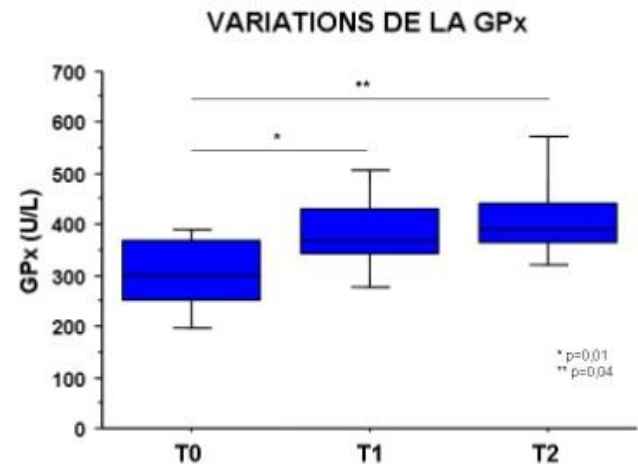
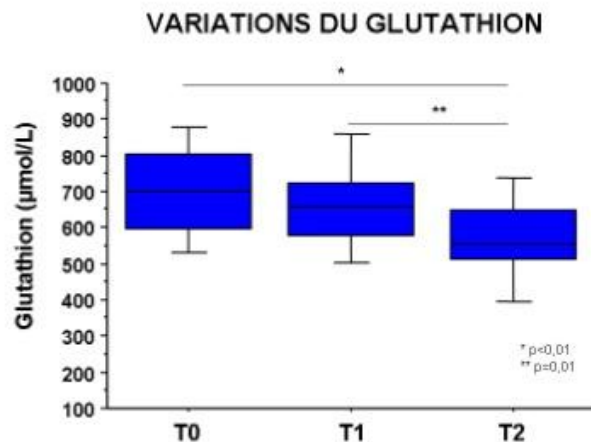
- **Augmentation des marqueurs de peroxydation lipidique après greffe hépatique**

Hassan, Transplant Proc 2005

Stress oxydant et arrêt cardiaque

Evaluation du stress oxydant dans l'arrêt cardiaque traité par hypothermie

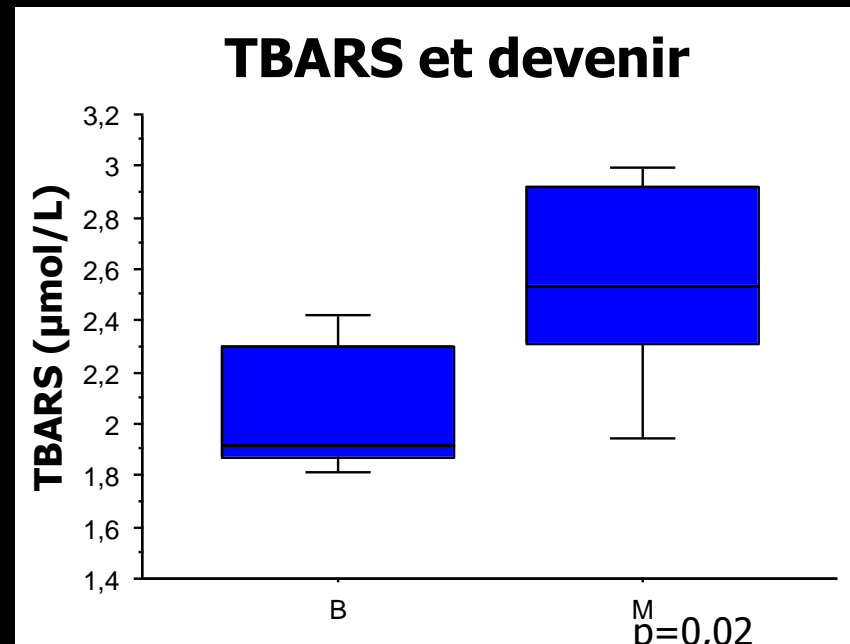
33 patients, ACR réanimé traité par hypothermie thérapeutique
Dosage de marqueurs de stress oxydant et défenses anti-oxydantes



Stress oxydant et arrêt cardiaque

Evaluation du stress oxydant dans l'arrêt cardiaque traité par hypothermie

33 patients, ACR réanimé traité par hypothermie thérapeutique
Dosage de marqueurs de stress oxydant et défenses anti-oxydantes



Stress oxydant et arrêt cardiaque

Association between arterial hyperoxia after resuscitation following cardiac arrest and in-hospital mortality

Kilgannon, JAMA 2010

	All Patients (N = 6326)	Hypoxia (n = 3999)	Normoxia (n = 1171)	Hyperoxia (n = 1156)
In-hospital mortality, No. (%) [95% CI] ^a	3561 (56) [55-58]	2297 (57) [56-59]	532 (45) [43-48]	732 (63) [60-66]
Survivors, No. (%)	2765 (44)	1702 (43)	639 (55)	424 (37)
Independent functional status at hospital discharge, No. (%) [95% CI] ^b	939 (34) [32-36]	570 (33) [31-36]	245 (38) [35-42]	124 (29) [25-34]
Discharge destination, No. (%)				
Home	1203 (44)	746 (44)	294 (46)	163 (38)
Rehabilitation facility	405 (15)	248 (15)	87 (14)	70 (17)
Nursing home	759 (27)	462 (27)	162 (25)	135 (32)
Transfer to another acute care hospital	91 (3)	64 (4)	13 (2)	14 (3)
Other or unknown	307 (11)	182 (11)	83 (13)	42 (10)

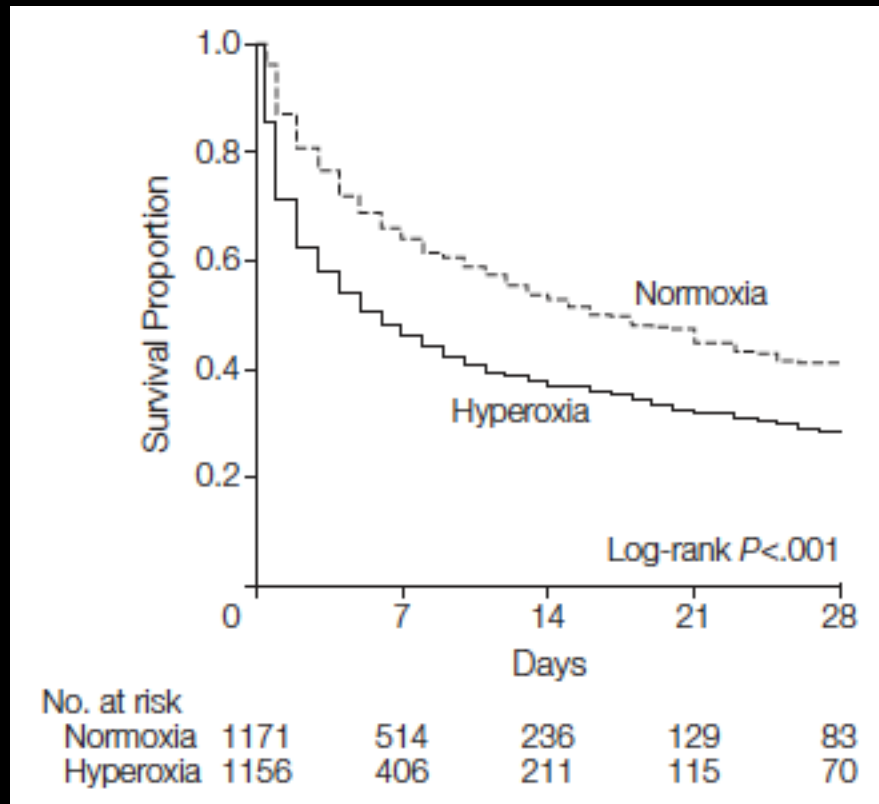
^a $P < .001$ for both comparison of hyperoxia with normoxia and for hyperoxia with hypoxia.

^bDefined as able to live at home and requiring no assistance to complete activities of daily living. $P = .002$ for comparison of hyperoxia with normoxia and $P = .10$ for comparison of hyperoxia with hypoxia.

Stress oxydant et arrêt cardiaque

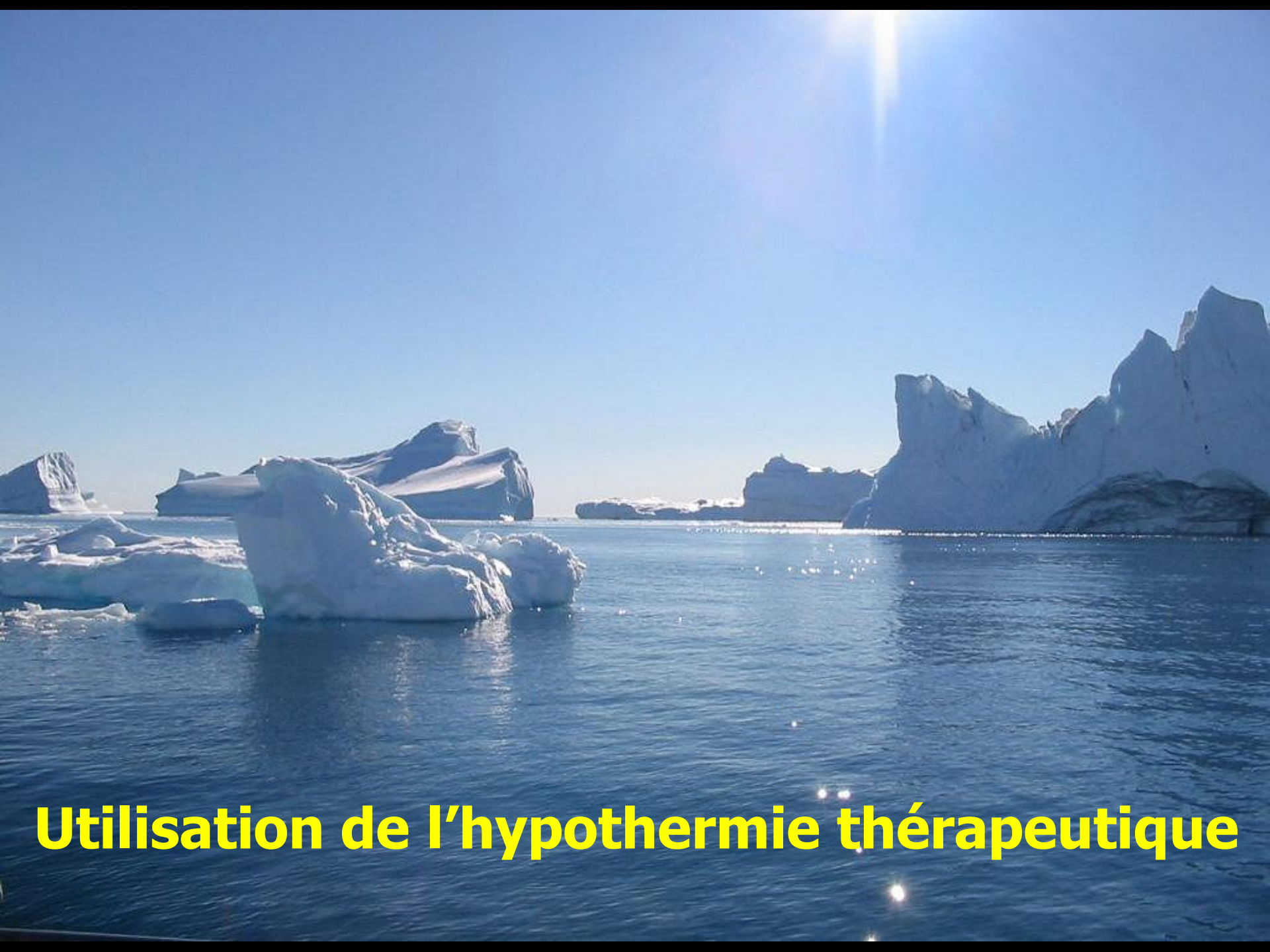
Association between arterial hyperoxia after resuscitation following cardiac arrest and in-hospital mortality

Kilgannon, JAMA 2010



→ Effet délétère de l'hyperoxie

Rôle du stress oxydant ???

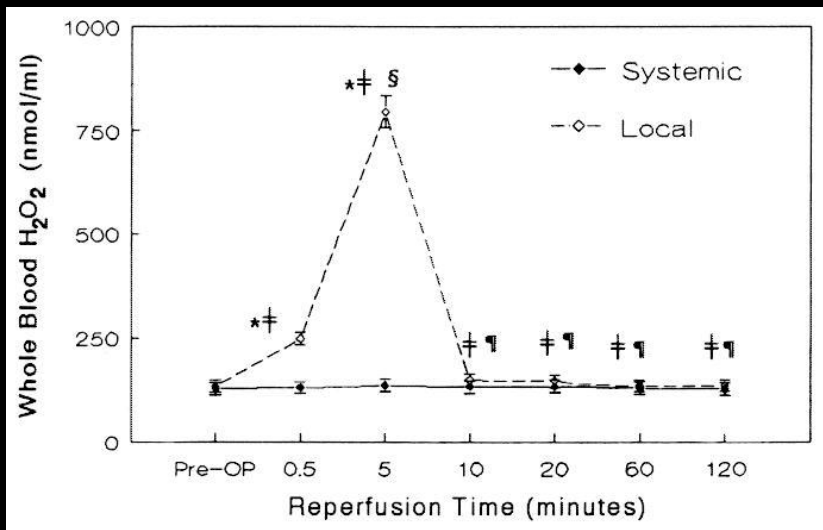


Utilisation de l'hypothermie thérapeutique

Stress oxydant et anesthésie

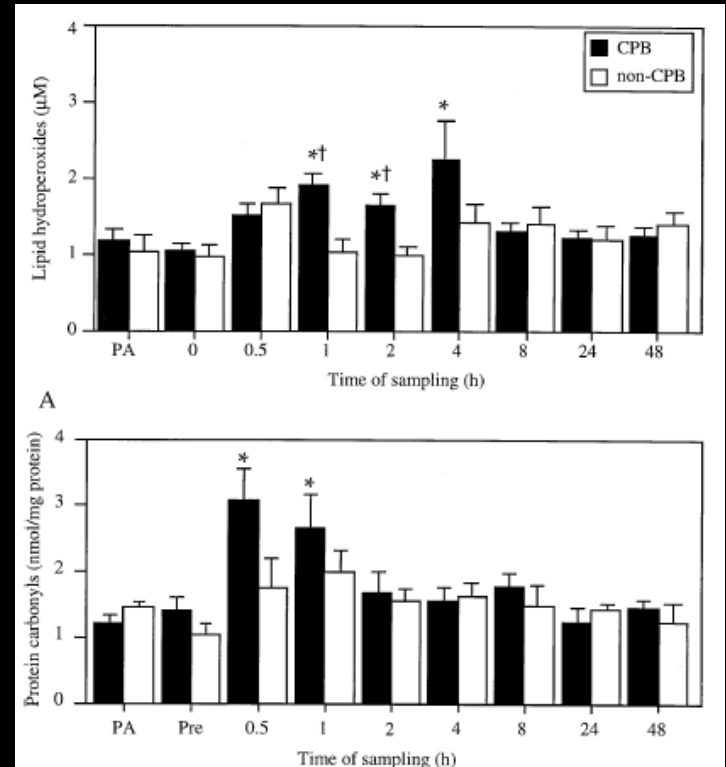
Phénomènes d'ischémie reperfusion, inflammation

Garrot pneumatique



Mathru, Anesthesiology 1996

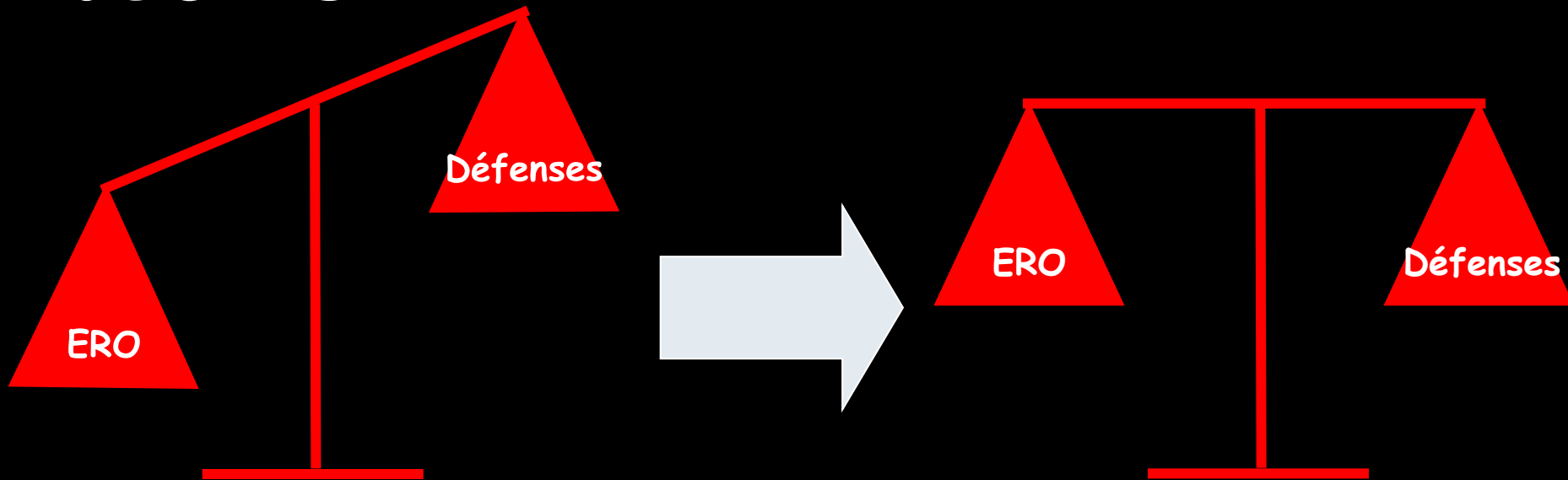
Chirurgie cardiaque



Matata, Ann Thorac Surg 2000

Thérapeutique antioxydante

Rationnel :



Interventions :

→ **Diminution de production d'ERO**

→ **Antioxydants** : NAC, vitamines, propofol, albumine, SOD

Thérapeutique antioxydante

N-acétylcystéine

Mécanismes

- Restaure les réserves de **glutathion**
- Effet **anti-oxydant** propre (radical thiol)



Indications

- Antidote **intoxication au paracétamol**
- **Insuffisance rénale chronique**

Tepel, N Engl J Med 2000

Thérapeutique antioxydante

The Antioxidant Acetylcysteine Reduces Cardiovascular Events in Patients With End-Stage Renal Failure: A Randomized, Controlled Trial

Martin Tepel, Markus van der Giet, Mario Statz, Joachim Jankowski and Walter Zidek

Circulation, 2003

NAC 600 mg *2/j durant 1 à 24 mois

TABLE 2. Effects of Acetylcysteine Treatment on Outcome in Hemodialysis Patients

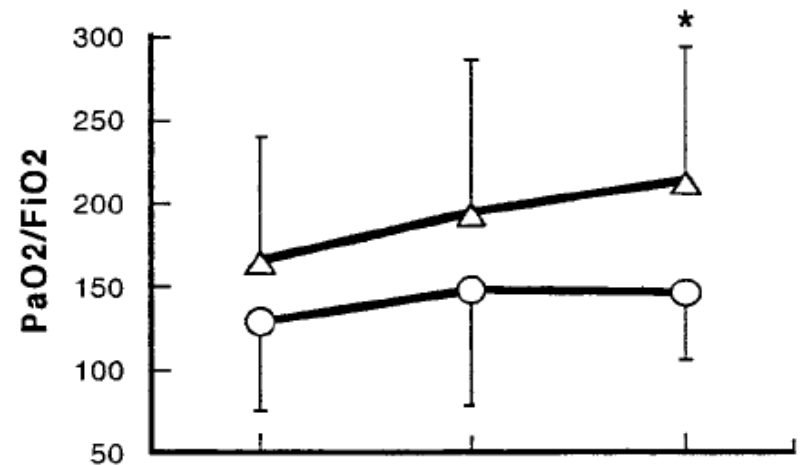
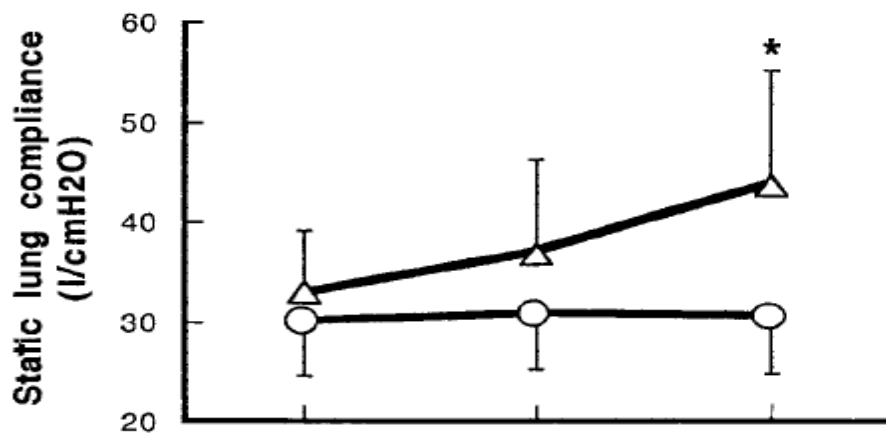
	Acetylcysteine Group (n=64)	Control Group (n=70)	Relative Risk (95% CI)	P
Total primary end points	18 (28)	33 (47)	0.60 (0.38 to 0.95)	0.03
Cardiac event	9 (14)	14 (20)	0.70 (0.33 to 1.51)	0.49
Ischemic stroke	2 (3)	7 (10)	0.31 (0.07 to 1.45)	0.17
Peripheral vascular disease	7 (11)	12 (17)	0.64 (0.27 to 1.52)	0.33
Death				
Any cause	14 (22)	14 (20)	1.09 (0.57 to 2.11)	0.83
Cardiovascular disease	9 (14)	8 (11)	1.23 (0.51 to 3.00)	0.80

Thérapeutique antioxydante

Does N-acetyl-L-cysteine influence cytokine response during early human septic shock?

Spapen, Chest 1998

- 22 patients, choc septique précoce
- N-acétylcystéine 150 mg/kg suivi par 50 mg/kg sur 4 h *vs.* placebo
- Mesures sur 24 heures : TNF, IL-6, IL-8, paramètres hémodynamiques et respiratoires



→ Pas de différence de devenir

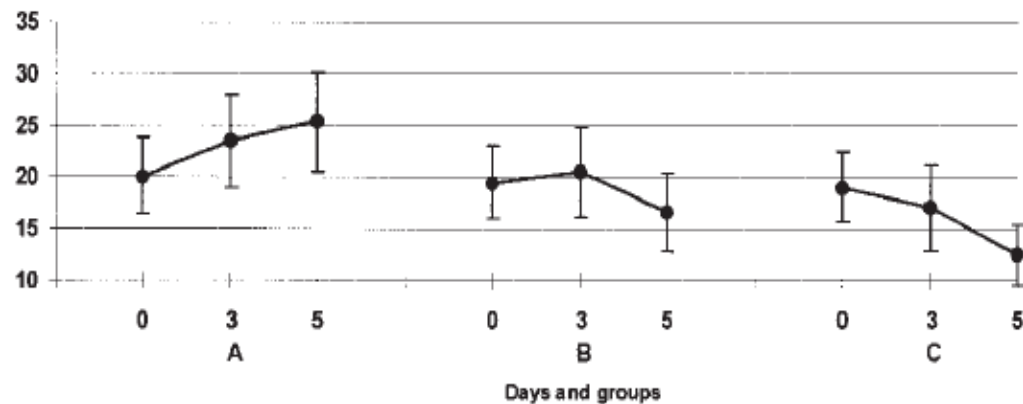
Thérapeutique antioxydante

The Effect of Glutathione and *N*-Acetylcysteine on Lipoperoxidative Damage in Patients with Early Septic Shock

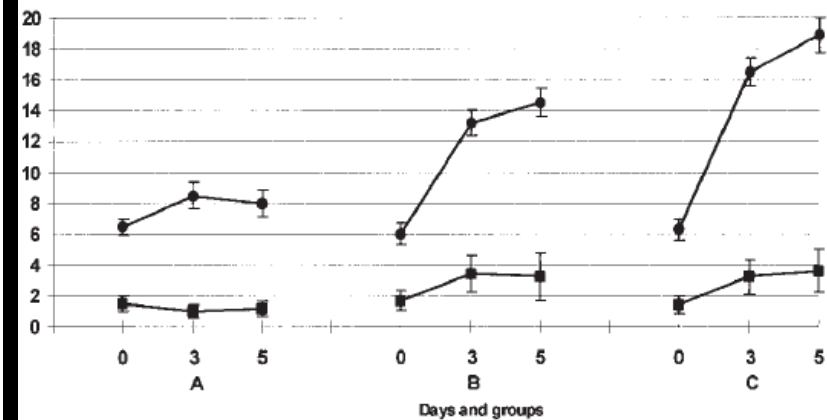
Ortolani, Am J Respir Crit Care Med 2000

- 30 patients en choc septique
- 3 groupes : contrôle, GSH 70 mg/kg, GSH 70 mg/kg + NAC 75 mg/kg
- Mesures : MDA, activation C5, GSH et GSSG

MDA (nM)



GSH (uM) GSSG (uM)



Diminution des scores de gravité à J10 avec les antioxydants

Thérapeutique antioxydante

The influence of *N*-acetyl-L-cystein infusion on cytokine levels and gastric intramucosal pH during severe sepsis

Emet, Crit Care 2004

- **53 patients en sepsis sévère randomisés en 2 groupes**
- **Administration de NAC 150 mg/kg puis 12,5 mg/kg durant 6 heures**
- **Mesures durant 48 heures : paramètres hémodynamiques et d'oxygénation, tonométrie gastrique, cytokines, devenir**



Aucunes différences significatives

Thérapeutique antioxydante

***N*-acetylcysteine in clinical sepsis: a difficult marriage**

Herbert Spapen

Des études contradictoires

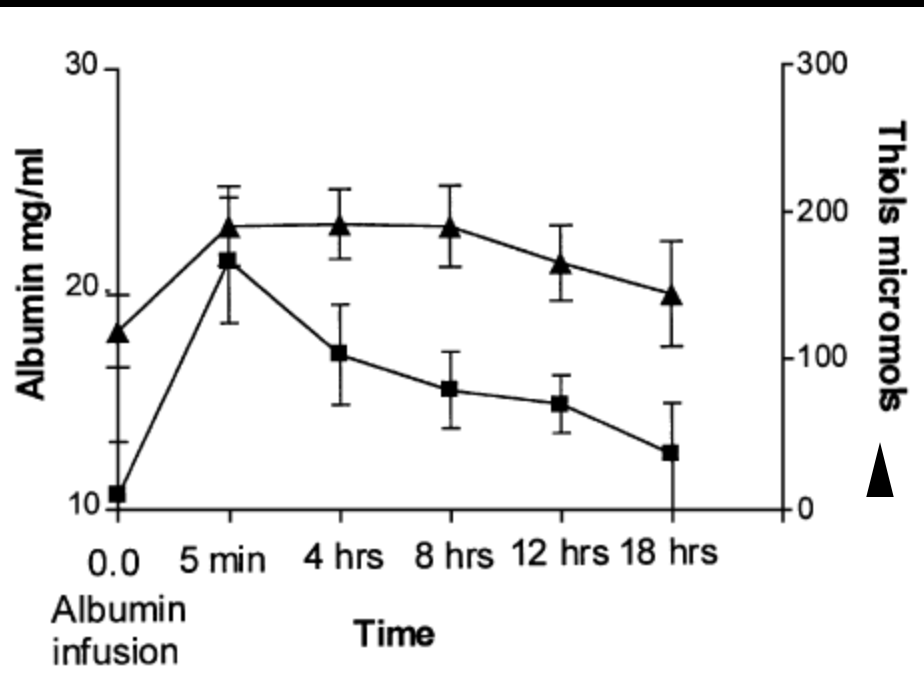
Aucun effet clinique

Posologie efficace ?

Thérapeutique antioxydante

Administration of albumin to patients with sepsis syndrome: a possible beneficial role in plasma thiol repletion

Quinlan, Life Sci 1998



28 patients septiques
Administration de 40 g albumine
Dosage albumine et thiols

Etude EARSS → pas de bénéfice

Thérapeutique antioxydante

The Beneficial Effects of Antioxidant Supplementation in Enteral Feeding in Critically Ill Patients: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Crimi, Anesth Analg 2004

**Effets de la supplémentation
ou de la déplétion???**

Thérapeutique antioxydante

Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients

Berger, Crit Care 2008

- 200 patients (trauma grave, post-opératoire chirurgie cardiaque compliquée et HSA)
- Supplémentation normale (**Vit B1 100 mg, Vit C 500 mg**) vs supplémentation anti-oxydante (**Zn 30mg, Se 270 µg, Vit B1 100 mg, Vit C 1100 mg, Vit E 300 mg**) durant 5 jours avec *2 à J1-2.

→ Absence de différence en termes de mortalité et de défaillance d'organes

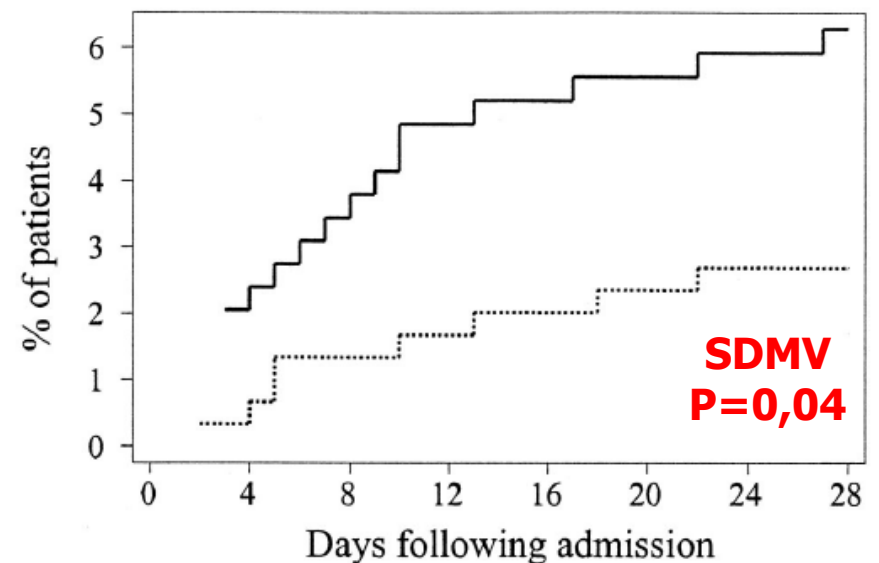
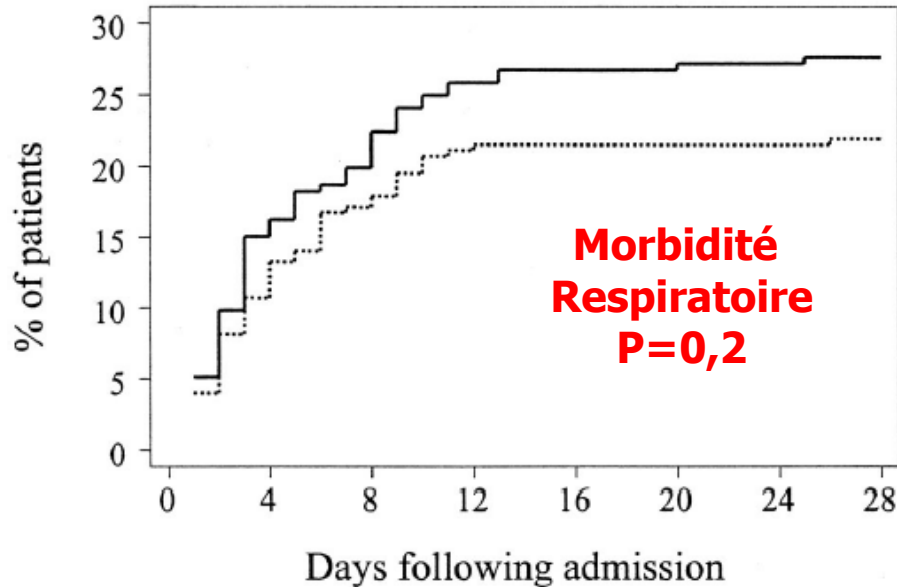
→ Diminution de durée de séjour chez les traumatisés (**26 ± 19 vs. 39 ± 24j; p=0,016**)

Thérapeutique antioxydante

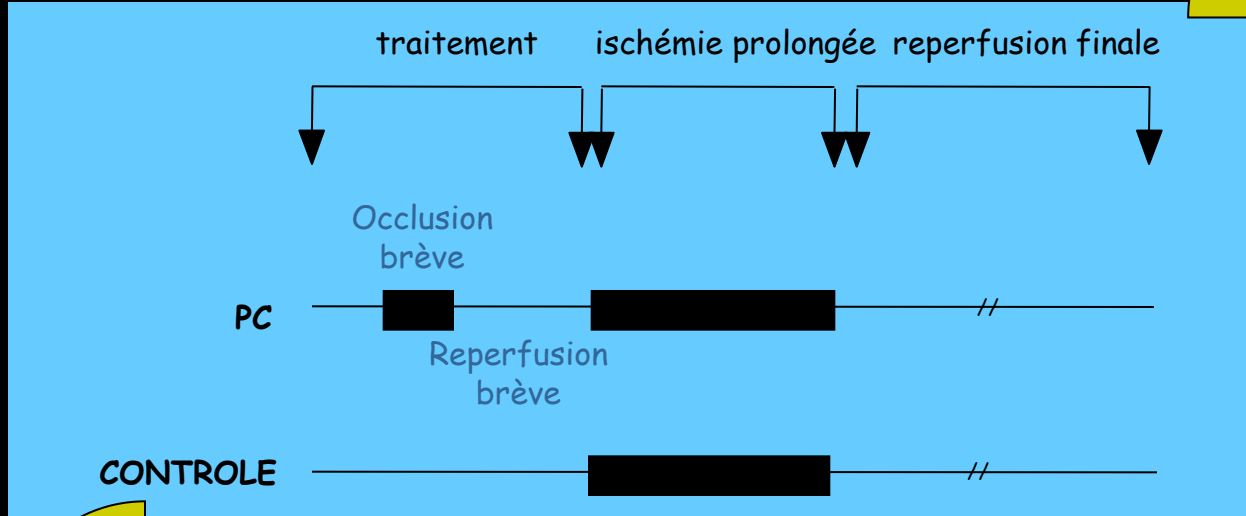
Randomized, Prospective Trial of Antioxidant Supplementation in Critically Ill Surgical Patients

Nathens, Annals Surg 2002

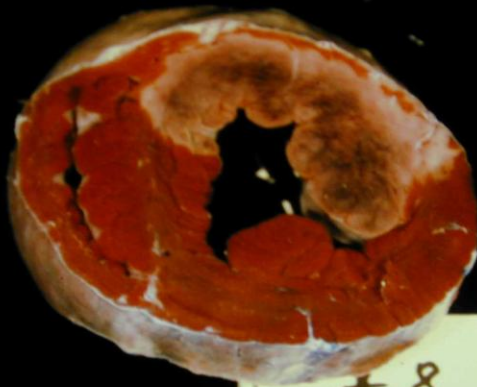
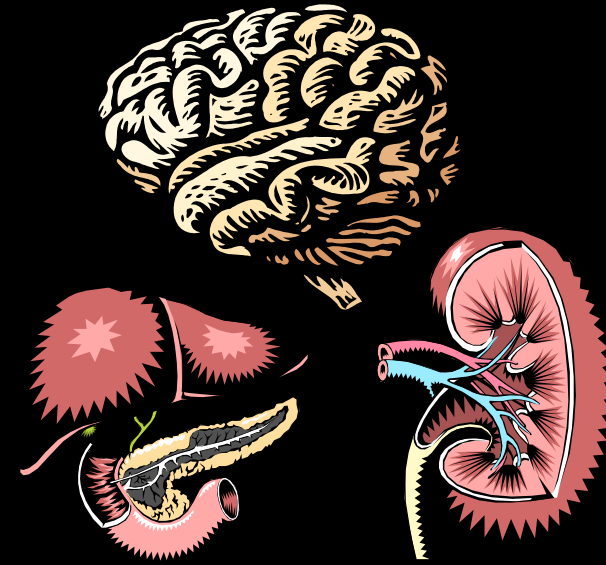
- 595 patients chirurgicaux
- Supplémentation anti-oxydante (**Vit C 3000 mg/j parentéral, Vit E 3000 UI/j entéral**) vs. supplémentation standard jusqu' à 28 jours.



Préconditionnement



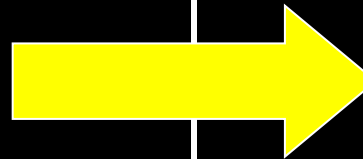
Murry, Circulation 1986



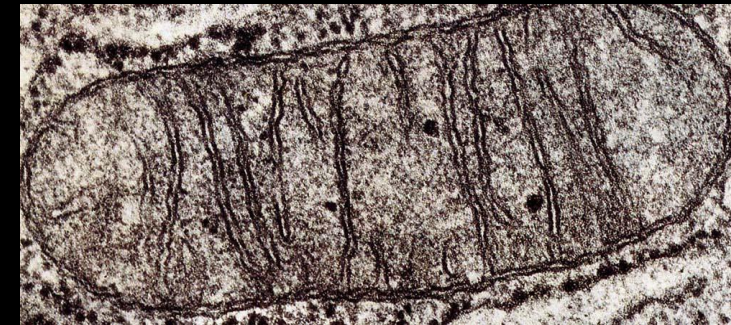
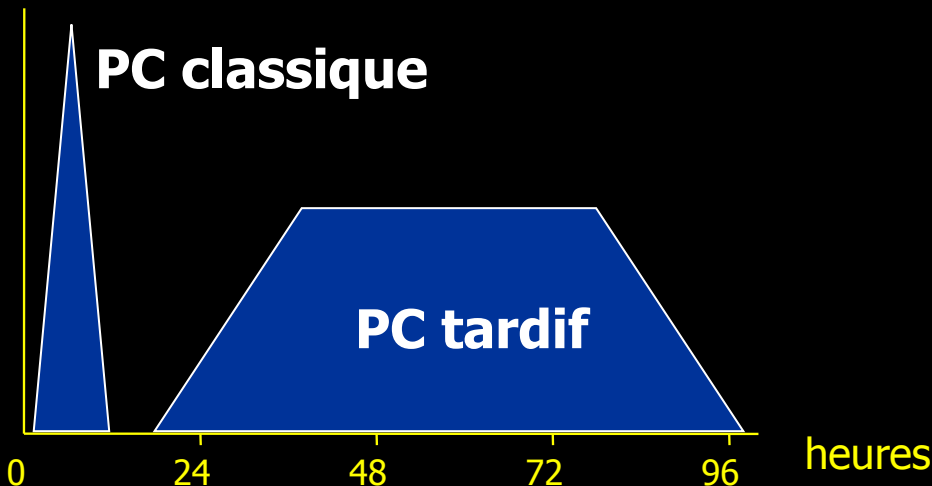
Préconditionnement

Type de preconditionnement

- **Ischémique**
- **Pharmacologique**
 - Halogénés +++
 - Diazoxide
 - Morphiniques
 - Adénosine



Canaux potassiques mitochondriaux ATP dépendant



Préconditionnement

Ischemic Preconditioning Suppresses Ventricular Tachyarrhythmias After Myocardial Revascularization

Wu, Circulation 2002

- 86 PAC*3 programmés
- IPC : 2*2 min I puis 3 min R
- Devenir, événements cardio

TABLE 2. Postoperative Outcomes in Patients Receiving IP and Control Patients

	IP (n=43)	Control (n=43)	P
Respiratory treatment, h	12.2±0.5	18.4±2.8	0.027
ICU, h	35.3±3.8	41.3±4.9	0.336
Inotropes, h	10.1±1.7	18.2±3.9	0.054
Use of inotropes, No.	26	33	0.104
Use of adrenaline	15	25	0.031
Use of noradrenaline	22	23	0.895
Amiodarone	3	5	0.458

IP indicates ischemic preconditioning. Continuous data are presented as mean±SEM and categoric data as numbers of patients (No.).

TABLE 3. Ventricular Tachyarrhythmias in Patients Receiving IP and Control Patients

	IP (n=43)	Control (n=43)	P
With VF	21	34	0.004
Mean period of VF, min	2.28±0.44	4.41±0.51	0.002
Idioventricular rhythm, min	0.83±0.25	1.81±0.39	0.037
Total postoperative VT episodes	1.33±0.28	9.81±3.0	0.000
No. of patients with VT			
Before surgery	12	8	0.307
During IP protocol	24	24	0.999
2 h after 10 min of declamping	17	41	0.000
2 to 24 h after declamping	12	19	0.116
24 to 48 h after declamping	3	14	0.003
Postoperative total	24	42	0.000

IP indicates ischemic preconditioning. Continuous data are presented as mean±SEM and categoric data as numbers of patients (No.).

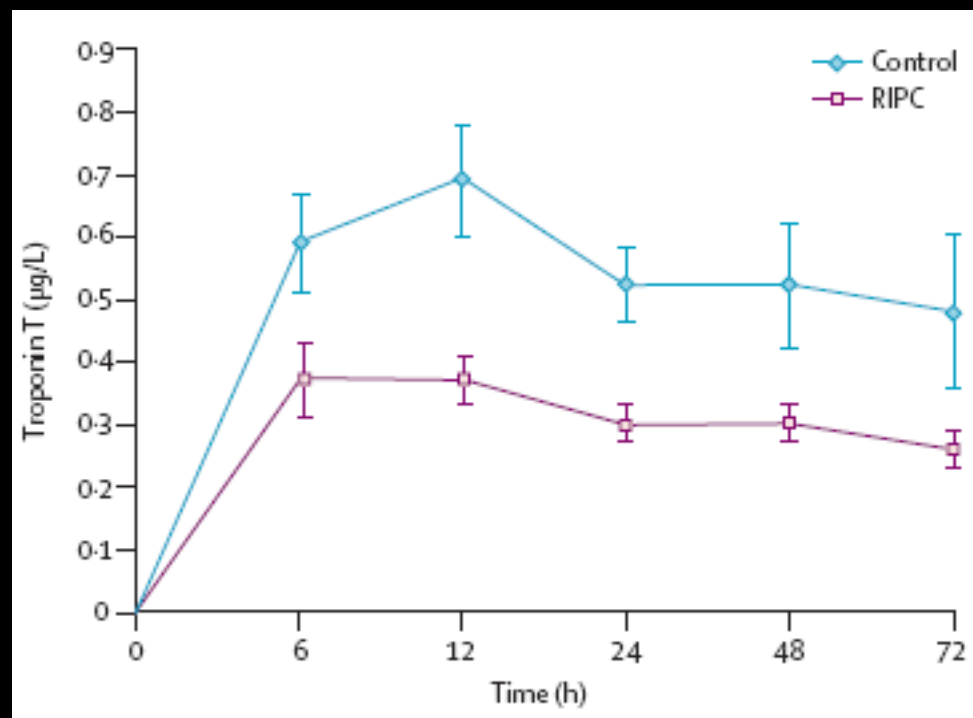
Préconditionnement

Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial

Derek J Hausenloy, Peter K Mwamure, Vinod Venugopal, Joanne Harris, Matthew Barnard, Ernie Grundy, Elizabeth Ashley, Sanjeev Vichare, Carmelo Di Salvo, Shyam Kolvekar, Martin Hayward, Bruce Keogh, Raymond J MacAllister, Derek M Yellon

Lancet 2007

- 57 PAC programmés
- Protocole IPC à distance (3 séquences I/R bras)
- Troponine t durant 72 h



Préconditionnement

Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial

Hans Erik Bøtker, Rajesh Kharbanda, Michael R Schmidt, Morten Bøttcher, Anne K Kaltoft, Christian J Terkelsen, Kim Munk, Niels H Andersen, Troels M Hansen, Sven Trautner, Jens Flensted Lassen, Evald Høj Christiansen, Lars R Krusell, Steen D Kristensen, Leif Thuesen, Søren S Nielsen, Michael Rehling, Henrik Toft Sørensen, Andrew N Redington, Torsten T Nielsen

- 333 IDM à la phase aiguë → analyse de 142 patients
- Protocole IPC à distance (4 séquences I/R bras)
- Index de sauvetage du myocarde (tomographie émission monophotonique)

Lancet 2007

	pPCI plus remote conditioning		pPCI		p value
	Patients	Median (IQR)	Patients	Median (IQR)	
Overall population					
Salvage index	73	0.75 (0.50-0.93)	69	0.55 (0.35-0.88)	0.0333
Area at risk (% of left ventricle)	73	26% (20-40)	69	28% (22-42)	0.97
Salvage (% of left ventricle)	73	16% (10-25)	69	12% (5-23)	0.0368
Final infarct size (% of left ventricle)	109	4% (1-14)	110	7% (1-21)	0.10

Stress oxydant et vin

The influence of moderate red wine consumption on antioxidant status and indices of oxidative stress associated with CHD in healthy volunteers

Catherine Tsang¹, Siobhan Higgins², Garry G. Duthie³, Susan J. Duthie³, Moira Howie^{4,†}, William Mullen¹, Michael E. J. Lean⁵ and Alan Crozier^{1*} Br J Nutr 2005

- 20 sujets sains non fumeurs
- Randomisation en 2 groupes : 375 ml de **Cabernet Sauvignon** par jour durant 2 semaines vs. contrôle
- Mesures de composés anti-oxydants et de marqueurs de peroxydation lipidique



Parameter	Red wine group				Control group			
	Baseline		After 2 weeks		Baseline		After 2 weeks	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
Maximum diene concentration (nmol/mg LDL protein)	913	85	715*	53	860	76	868	75
Maximal oxidation rate (nmol/mg LDL protein per min)	9.4	1.2	7.4	0.6	9.3	2.3	8.4	0.1
Lag phase (min)	43.8	3.7	49.8	2.9	44.3	6.8	46.4	7.5
TBARS (nmol/mg LDL protein)	69.0	8.3	50.6*	5.6	62.5	12.6	62.4	9.1
Total cholesterol (mmol/l)	4.5	0.3	4.9	0.3	4.2	0.4	4.1	0.3
LDL cholesterol (mmol/l)	2.7	0.2	2.9	0.2	2.4	0.3	2.4	0.3
HDL cholesterol (mmol/l)	1.4	0.1	1.5*	0.1	1.4	0.1	1.4	0.1
TAG (mmol/l)	0.8	0.1	0.9	0.1	0.8	0.2	0.7	0.1
Homocysteine (μmol/l)	8.1	0.8	7.8	0.7	9.8	0.7	10.0	1.0

Statistically significant difference within each group based on paired *t* test: **P* ≤ 0.05.

Thérapeutiques potentielles

Contrôle glycémique

Diminution de mortalité avec contrôle glycémique strict

Van den Berghe, NEJM 2001

Stress oxydant associé au diabète et à l'hyperglycémie aiguë

Mohanty, J Clin Endocrinol Metab 2000



Hypothermie

Diminution de morbi-mortalité après arrêt cardiaque

HACA, New Engl J Med 2002

Bernard, New Engl J Med 2002

Diminution du stress oxydant

Lei, Stroke 1994

Slikker, Free Radic Biol Med 2001

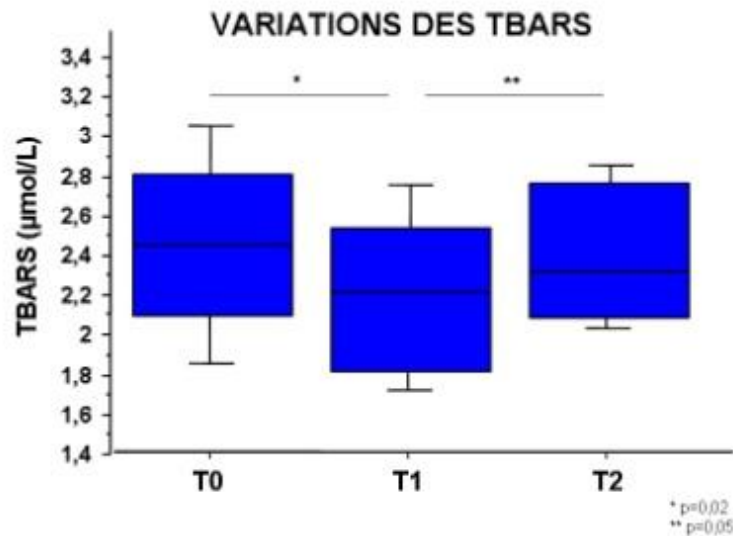


Thérapeutiques potentielles

Evaluation du stress oxydant dans l'arrêt cardiaque traité par hypothermie

Orban, données personnelles

33 patients, ACR réanimé traité par hypothermie thérapeutique
Dosage de marqueurs de stress oxydant et défenses anti-oxydantes



T0 : arrivée
T1 : 24 h hypothermie
T2 : J4

Conclusions

- Balance entre **ERO** et **antioxydants**
- Implications du **stress oxydant** en anesthésie et Réanimation
- Thérapeutiques **antioxydantes** ??

"... les animaux qui respirent sont de véritables corps combustibles qui brûlent et se consomment."
(Lavoisier, *Oeuvres*)