



LA RÉSISTANCE VASCULAIRE INTRA-HÉPATIQUE DU FOIE ISOLÉ DE RAT, PERFUSÉ EN NORMOTHERMIE AVEC UN MILIEU SYNTHÉTIQUE : ASPECTS AUTOHISTORADIOGRAPHIQUES DU DÉPÔT¹²⁵ I-FIBRINOGENE(*)

C. DUCA, S. DUCA, Z. URAY, A.T. BOGDAN, A. SUCIU, E. ANGI

Dans la perfusion du foie isolé on a observé l'accroissement de la résistance vasculaire intra-hépatique en parallèle avec l'apparition de certains agrégats dans la microcirculation de l'organe (1, 5, 6). Leur origine et nature ont donné naissance à de nombreuses hypothèses et controverses.

En tenant compte de l'absence des mécanismes fibrinolytiques dans les conditions du foie isolé, dans nos recherches antérieures nous avons mis en discussion la nature fibrinique de ces microagrégats. Notre hypothèse est soutenue non seulement par la déposition dans le foie du ¹²⁵I-fibrinogène (3) et par la mise en évidence histologique de la fibrine, mais aussi par l'amélioration du débit de perfusion sous l'action de la streptokinase (4).

Dans ce travail, nous vous proposons de rechercher la dynamique de la formation des dépôts de fibrine dans la microcirculation du foie isolé, par des autohistoradiographies obtenues après l'administration du ¹²⁵I-fibrinogène.

Le Matériel et la méthode

L'expérimentation a été effectuée sur 9 rats blancs, ayant un poids entre 200 et 300 g.

L'intervention chirurgicale, inspirée selon la technique de Miller (8), a été précédée par une héparinisation massive (2.500 u./100 g. poids corporel).

Le système de perfusion utilisé est fondé sur le modèle imaginé par Scholz (9). La pression de perfusion a été de 35 cm. d'eau et la température de 37°C.

Comme milieu perfusant on a utilisé 120 ml. d'une solution complexe qui contient des électrolytes et du glucose en concentrations physiologiques, 15 ml. d'une solution de 6 % Dextran-40, les vitamines B₂ (20 mg) et B₆ (25 mg), du bicarbonate de sodium (30 mg), de l'aspartate de sodium (50 mg), de l'hémisuccinate d'hydrocortisone (25 mg), de l'insuline (4 u.), de la pénicilline (100.000 u.) et 30 μ Ci du ¹²⁵I-fibrinogène.

* Travail réalisé dans le Laboratoire d'isotopes de la Faculté de médecine vétérinaire (Dr. A.T. Bogdan) en collaboration avec la Clinique Médicale III (Prof. Dr. O. Fodor) et la Clinique Chirurgie III (Prof. Dr. C. Toader), Cluj-Napoca, Roumanie.

Les animaux ont été divisés en trois groupes: dans le premier groupe, le foie a été perfusé deux heures, dans le deuxième groupe, le foie a été perfusé trois heures et demie et dans le dernier groupe, 5 heures.

A la fin des intervalles mentionnés, le foie a été soumis à un lavage avec 1.500 - 2.000 ml. de solution non contaminée du point de vue radioactif. Les fragments récoltés des lobes ont été fixés au formol et ont servi à la préparation de certaines sections de 4 μ d'épaisseur. Ces sections-ci ont été couvertes avec une émulsion Ilford K5 ayant utilisé la méthode «dipping» L'exposition a duré 4 semaines, à une température de 44°C. La supercoloration a été faite avec de l'hématoxiline-éosine.

Les résultats

Dans les étapes initiales, les sinusoides sont marquées par des chaînes de granules qui réalisent des images qu'on peut comparer à celles de certains vermiculaires insinués entre les cordons cellulaires (Fig. 1).

Dans une étape plus avancée, le réseau capillaire intralobulaire souffre une forte dilatation et son endothélium est tapissé du matériel radioactif. Cet aspect suggère l'accroissement du manchon intracapillaire de fibrine (Fig. 2).

Les modifications tardives se caractérisent par l'apparition des thrombus de fibrine dans les veines interlobulaires. Les thrombus se présentent sous deux formes :

— 1. Quelques-uns adhèrent à l'endoveine et leur pointe fait saillie dans la lumière du vaisseau (Fig. 3).

— 2. D'autres occupent une grande partie de la lumière vasculaire et présentent seulement une fixation limitée à l'endoveine (Fig. 4). On mentionne que les soi-disant microagrégats décrits par les divers chercheurs et incriminés dans l'accroissement de la résistance vasculaire intra-hépatique, contiennent comme «nucléus» un certain thrombus de fibrine. L'aspect est superposé aux lésions de phlébo-thrombose.

Dans quelques images, nous avons constaté la présence de quelques microembolus fibrineux dans les sinusoides dilatées (en apparence non affectées par le processus fibrinoplastique). Nous avons considéré qu'elles sont déterminées par la rétention de la fibrine du milieu perfusant au ni-

veau des capillaires (Fig. 5).

Discussion

Les résultats obtenus nous suggèrent que le réseau des sinusoides représente un vrai «talon d'Achille» dans la balance hémostatique du foie isolé : en l'absence des mécanismes fibrinolytiques, à ce niveau, a lieu la précipitation intravasculaire du fibrinogène et la rétention des filaments circulants de fibrine.

I — La précipitation du fibrinogène dans les sinusoides détermine l'accroissement du manchon intra-capillaire de fibrine et réduit la filtration et l'osmose capillaires (2). L'accroissement de la pression hydrostatique produira la dilatation consécutive des sinusoides. Parce que la diffusion des gaz est affectée aussi (2), l'apparition des conditions d'hypoxie pourrait déterminer le spasme des sphincters de Knisely, qui accentue l'ectasie capillaire. L'accroissement du lit vasculaire détermine l'accentuation de la stase, fait qui favorise à son tour la déposition intravasculaire de la fibrine. C'est un cercle vicieux qui s'installe ainsi et qui ne peut être interrompu que par l'intervention énergique et précoce des agents fibrinolytiques.

Une fois l'obstacle sinusoidal constitué, le milieu perfusant sera dévié vers les capillaires encore indemnes, qui assurent une période de drainage vers les veines centrolobulaires. Le débit accru auquel ces capillaires doivent faire face produira leur ectasie. Lorsque le mécanisme de compensation est dépassé, la stase affectera le territoire présinusoidal et on pourra ainsi noter l'apparition des thrombus de fibrine dans les veines interlobulaires. Le rôle des thrombus dans l'accroissement de la résistance vasculaire intra-hépatique est incontestable, mais il faut envisager le fait que leur formation est secondaire et le chaînon principal est représenté par les modifications des sinusoides.

En contraste avec le territoire présinusoidal, celui postsinusoidal est beaucoup moins affecté. Par le manque de tout obstacle comme par l'accroissement progressif de la lumière vasculaire du côté des sinusoides vers la veine cave inférieure (disposition inverse par rapport à celle du système présinusoidal), la stase est exclue.

D'autre part, l'afflux par les sinusoides indemnes maintient longtemps un débit optimum du milieu perfusant. C'est ainsi qu'on explique pourquoi sur nos sections on n'a pas saisi de modifications au niveau des veines centrolobulaires (fig. 6).

Nous croyons que le mécanisme fibrinoplastique ci-dessus décrit peut être impliqué dans le rejet du transplant hépatique. Une série d'observations plaident en faveur de cette supposition. Ainsi, on a constaté l'existence d'un parallélisme entre l'infiltration lymphocytaire et la réduction du débit circulatoire du greffon (7), ce qui suggère l'inhibition des procès fibrinolytiques par un facteur lymphocytaire. Le fait que les lymphocytes immunocompétents gravitent autour des sinusoides, prouve que l'attaque vise le point le plus vulnérable de la circulation intra-hépatique. Enfin, l'apparition des thromboses vasculaires a été détectée par des examens scintigraphiques en série, qui ont prouvé que les zones d'infarcissement sont d'autant plus étendues que l'investigation est plus proche du moment du rejet (10).

II — La rétention de la fibrine circulante : la précipitation du fibrinogène dans le système de perfusion constitue une deuxième source, pas du tout négligeable, pour l'accumulation intravasculaire du fibrinogène (3). Par la lumière réduite de ses vaisseaux, comme par les manchons de fibrine qu'il contient, le réseau sinusoidal transforme le foie en un vrai philtre qui retient les filaments circulants de fibrine. La nécessité qui en découle, c'est de siliconer toutes les surfaces du système de perfusion, afin de le doter de multiples filtres denses, en vue de l'amélioration des indices de conservation de l'organe.

CONCLUSIONS

1. Le chaînon essentiel de l'accroissement de la résistance vasculaire intra-hépatique est représenté par l'épaississement du manchon de fibrine des capillaires sinusoides.

2. La stase du système présinusoidal et l'apparition des thrombus de fibrine dans les veines interlobulaires est secondaire au mécanisme décrit.

3. Dans la dynamique de ce processus intervient un cercle vicieux entre déposition intravasculaire de fibrine et stase, cercle qui ne peut être interrompu que par l'intervention énergique et précoce d'un agent fibrinolytique.

*Adresse des auteurs :
Dr. Cornelia Duca
str. Baita nr. 7, ap. 34
3400 Cluj-Napoca (Roumanie)*

*

* *

RÉSUMÉ

Les auteurs étudient la dynamique du processus fibrinoplastique du foie isolé de rat, perfusé en normothermie par une solution synthétique contenant 30 Ci de ¹²⁵I-fibrinogène. Les images autohistoradiographiques obtenues suggèrent que l'élément principal dans l'augmentation de la résistance vasculaire intra-hépatique est représenté par l'épaississement du manchon de fibrine des sinusoides. La baisse consécutive de la perméabilité capillaire détermine des conditions en faveur de la stase et de la précipitation massive du fibrinogène, sous forme de thrombus fibreux, dans les vaisseaux interlobulaires.

SUMMARY

The authors have studied the dynamics of the fibrinoplastic process in isolated rat liver, perfused in normothermia, with a synthetic medium containing 30 Ci ¹²⁵I-labelled fibrinogen. The autohistoradiographic pictures obtained, suggest that the main link in the rise of trans-hepatic vascular resistance is thickening of the fibrin muff of the sinusoids. Consequent reduction of the capillary permeability determines favourable conditions for stasis and massive precipitation of ibrinogen under the form of fibrin thrombi into the interlobular vessels.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren befassen sich mit der Dynamik des fibrinoplastischen Prozesses der isolierten Rattenleber, in Normothermie, perfundiert mit einer synthetischen Lösung die 30 Ci ¹²⁵I-Fibrinogen enthält. Die erhaltenen autohistoradiographischen Bilder wirken den Eindruck aus, dass das Verdicken des Fibrinmanchons der Sinusoide, das Hauptelement der Erhöhung des intrahepatischen Blutgefäßwiderstandes darstellt. Das aufeinanderfolgende Sinken der Kapillardurchlässigkeit, bestimmt günstige Bedingungen für die Stase und für die massive Präzipitation des Fibrinogen in Form von Fibrinthromben, in den interlobulären Gefäßen.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABOUNA G.M., ASHCROFT T. et YOUNG J.R. – Transhepatic vascular resistance during prolonged isolated liver perfusion. *Brit. J. Surg*(1969) 56, 721-728.
2. BACIU I., DOROFTEIU M., GROSU L., DON F., ZIRBO M., ENESCU E. et TIMAR N. – Efectele activarii procesului fibrinoplastic i fibrinolytic asupra permeabilizarii capilare. *Fiziol. norm. patol.* (Bucure ti), (1967), 13, 1-9.
3. DUCA S., SZANTAY I., SUCIU A. et DUCA C. – Aspects of fibrinoplastic process in isolated rat liver, perfused in normothermy with a synthetical medium. Sous presse à Clinica Chimica Acta.
4. DUCA S., SUCIU A., SZANTAY I., DUCA C., LEZEU R., SCHWARTZ M. et SZILAGYI H. – Improvement of perfusion-flow in the isolated rat liver, under the influence of Streptase. Dans «The use of radioisotopes in Gastroenterology - Third Symposium» (Cluj-Napoca 22-24 Mai 1975), 53-54.
5. JABLONSKI P.I., DOUGLAS M.C., GORDON E., OWEN J.A. et WATTS J.Mc. – Isolated perfused pig liver. *Brit. J. Surg.*, (1971), 58, 129-136.
6. KESTENS P.I. – La perfusion du foie isolé. Ed. Arscia (Paris), 1964.
7. LEGER L., MARCENAC N., MATHE G., PATEL J.C.I., NEVEUX J.Y., CHAPUIS Y., LENRIOT J.P., TUBIANA M., LEROY C., LEMAIGRE G. et FRENOY P. – Etat actuel de notre expérience de la transplantation hépatique chez l'animal. *Mem. Acad. Chir.*, (1965), 91, 289-299.
8. MILLER L.L., BLY C.G., WATSON M.L. et DALE W.F. – The dominant role of the liver in plasma protein synthesis. *J. Exp. Med.*, (1951), 94, 431-440.
9. SCHOLZ R., SCHWARZ F. et BUCHER Th. – Barbiturate und energie-liefernden Stoffwechsel in der hämoglobinfrei durchströmten Leber der Ratte. *Zeit. Klin. Chem.*, (1964), 4, 179-185.
10. YEH S.D.J., KINNE D.W., SHIU M.H., KIM D.K., CASTRO E.B. et FORTNER G. – Liver scans in patients with liver transplantation. Dans «Proceeding of the First World Congress of Nuclear Medicine» (Kyoto Kijoto Kaikan - Japan), 1974 sept. 30 - Oct. 5, 33-34.

capvern les bains

hautes-pyrénées

alt.480 m



- **AFFECTIONS HEPATO-BILAIRES : diskinésies lithiase vésiculaire, cholécystites, séquelles d'hépatite, foie de pléthore, migraines d'origine hépatique.**
- **MALADIES METABOLIQUES et de la NUTRITION**
- **AFFECTIONS URINAIRES ET RENALES.**

Bains thermo-gazeux et carbo-gazeux, massages sous l'eau

Climat de moyenne altitude, à la fois tonique et sédatif

2 mai - 15 octobre

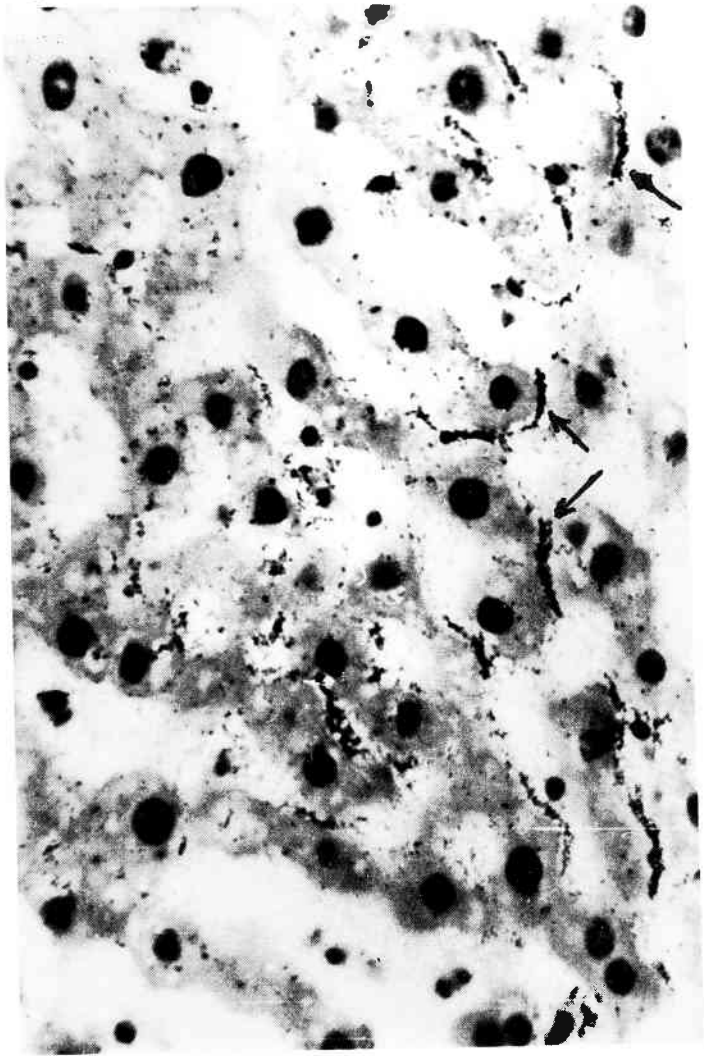


Fig. 1 : La fibrine dans les sinusoides (stade initial)

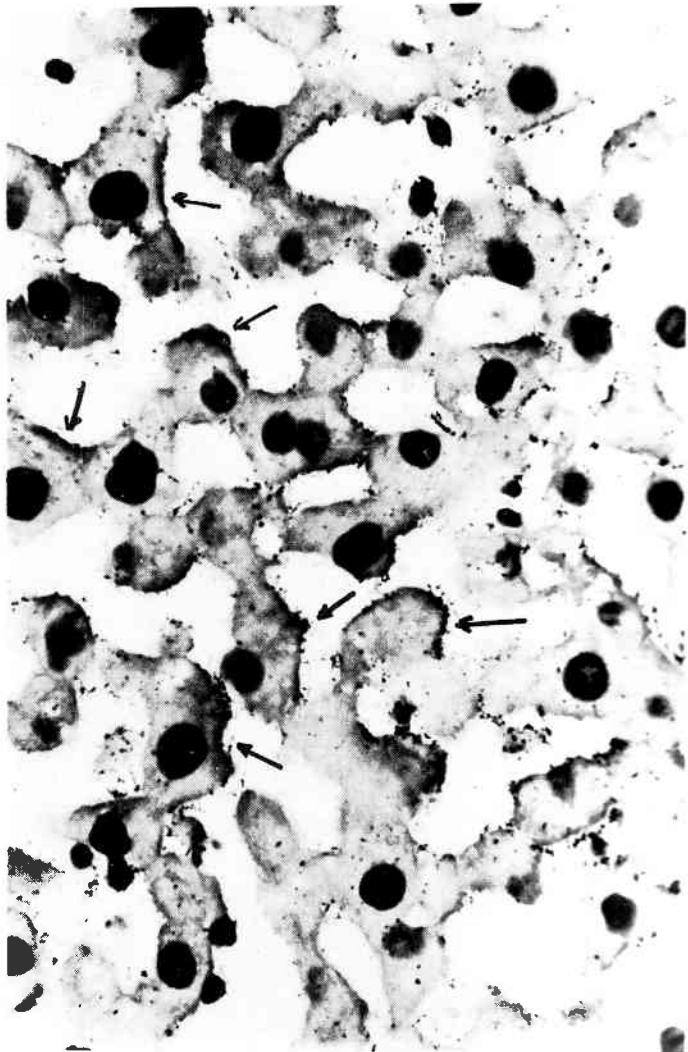


Fig. 2 : La fibrine dans les sinusoides dilatées (stade avancé)

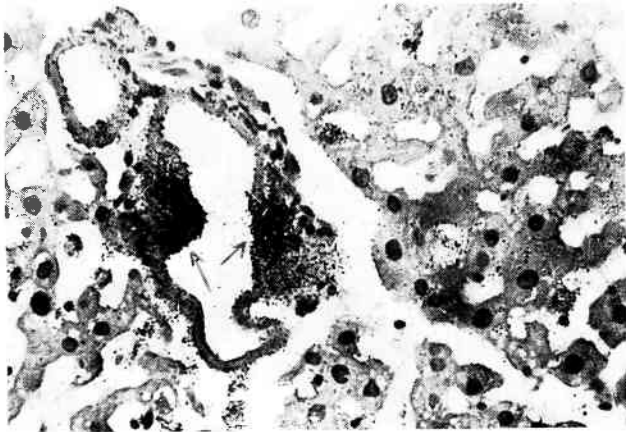


Fig. 3 : Thrombus de fibrine sissue dans les veines interlobulaires



Fig. 4 : Thrombus de fibrine pédiculé dans les veines interlobulaires

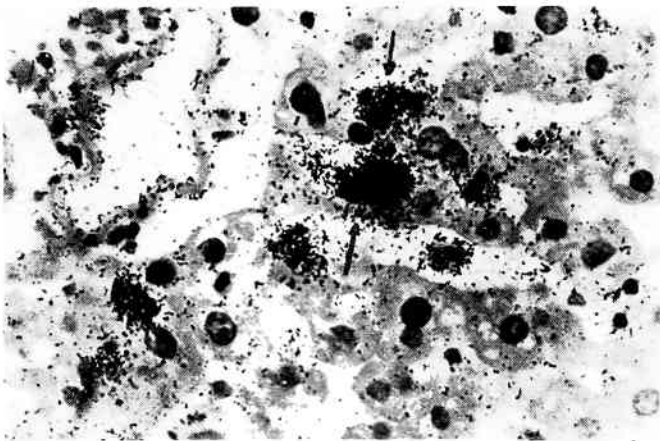


Fig. 5 : Des microembolus dans les sinusoides ectasiées

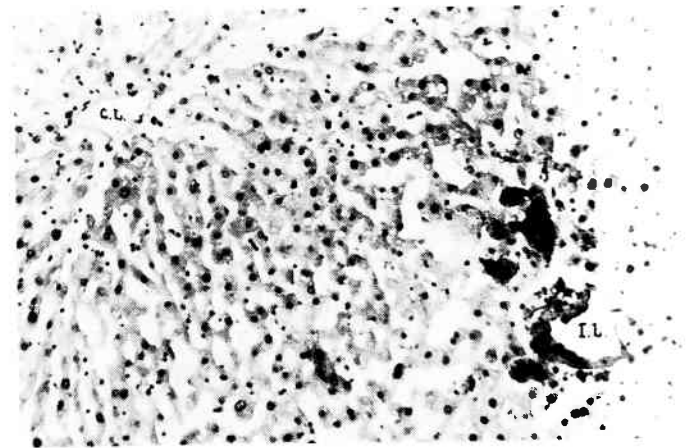


Fig. 6 : Aspect à 5 heures : la veine interlobulaire (I.L.) avec des thrombus de fibrine, la veine centrolobulaire (C.L.) libre