



**HAL**  
open science

# Une nouvelle méthode d'assistance hépatique dans l'insuffisance hépatique grave aiguë : la circulation croisée avec le babouin exsanguiné

Gérald Benezet

► **To cite this version:**

Gérald Benezet. Une nouvelle méthode d'assistance hépatique dans l'insuffisance hépatique grave aiguë : la circulation croisée avec le babouin exsanguiné. Médecine humaine et pathologie. 1975. dumas-04498325

**HAL Id: dumas-04498325**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04498325>**

Submitted on 11 Mar 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

*Le exempl*

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE  
ET PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNÉE 1975

N° D'ORDRE ~~44~~ 43

UNE NOUVELLE METHODE D'ASSISTANCE HEPATIQUE  
DANS L'INSUFFISANCE HEPATIQUE GRAVE AIGUE  
LA CIRCULATION CROISÉE AVEC LE BABOUIN EXSANGUINE

**T H È S E**

présentée  
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

P A R

**Monsieur Gérald BENEZET**

*[Données à caractère personnel]*



soutenue publiquement le 21 mars 1975, devant la Commission d'Examen :

MM. J.-M. MULLER, Président  
J.-F. BOLOT  
J. FAURE  
M. GUIGNIER

UNE NOUVELLE METHODE D'ASSISTANCE HEPATIQUE  
DANS L'INSUFFISANCE HEPATIQUE GRAVE AIGUE  
LA CIRCULATION CROISÉE AVEC LE BABOUIN EXSANGUINE

---

**T H È S E**

présentée

pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

P A R

**Monsieur Gérald BENEZET**

*[Données à caractère personnel]*

---



soutenue publiquement le 21 mars 1975, devant la Commission d'Examen :

MM. J.-M. MULLER,      Président  
J.-F. BOLOT  
J. FAURE  
M. GUIGNIER

A MES MAITRES,

A MONSIEUR MICHEL GUIGNIER,

POUR LA RICHESSE DE SON ENSEIGNEMENT

ET L'AIDE QU'IL M'A APPORTEE DANS LA

REALISATION DE CET EXPOSE.

A MA FEMME,

A MES PARENTS,

A MES AMIS,

JE DEDIE CE TRAVAIL

C H A P I T R E

---

P R E M I E R

---

UNE NOUVELLE METHODE D'ASSISTANCE HEPATIQUE DANS L'INSUFFISANCE

HEPATIQUE GRAVE AIGUE

LA CIRCULATION CROISEE AVEC LE BABOUIN EXANGUINE

Notre propos dans ce travail sera double : essayer d'estimer aussi bien que possible la validité de la méthode en tant que moyen d'assistance hépatique, et nous efforcer de définir l'intérêt qu'elle peut présenter par rapport aux autres techniques dans le traitement des malades en état d'insuffisance hépatique grave aiguë.

En effet, l'on sait qu'aucune méthode actuelle ne peut prétendre avoir une action sur l'évolution histologique du foie. Notre but est donc d'essayer de permettre la survie du malade dont le foie ne fonctionne plus, en l'attente d'une régénération hépatique permettant d'assurer une valeur fonctionnelle suffisante.

## H I S T O R I Q U E

### TECHNIQUES PRECEDEMMENT UTILISEES

#### I/ PERFUSIONS DE FOIE HETEROLOGUE.

Depuis 1919, date à laquelle EISEMAN (23-24) a imaginé cette méthode, de nombreuses tentatives ont été réalisées aux Etats-Unis, en Europe, et notamment en France par BERTRAND et ROMIEU (12);

Le foie de porc a, de loin, été le plus utilisé; environ 75 essais cliniques ont été rapportés et les auteurs ont plus souvent obtenu une amélioration transitoire qu'une guérison. Biologiquement le rôle d'épuration de foie hétérologue paraît réel. Le rôle de synthèse est, lui aussi net, comme le prouvent les communications d'ABOUNA (3), relative aux facteurs de coagulation. Cependant, la valeur fonctionnelle du foie de porc ne peut dépasser 5 à 6 heures et impose des perfusions itératives. Enfin, de très fréquentes réactions immunologiques ont été notées.

C'est pourquoi en 1972, ABOUNA (5) préconise l'utilisation de foie de babouin avec des succès thérapeutiques, puisque deux malades en coma hépatique stade IV guérissent totalement et sont en bonne santé 7 à 8 mois après la sortie de l'hôpital. Mais, comme on peut le constater sur le schéma le matériel utilisé est assez complexe et la réalisation pratique de cette méthode nécessite une équipe particulièrement entraînée.

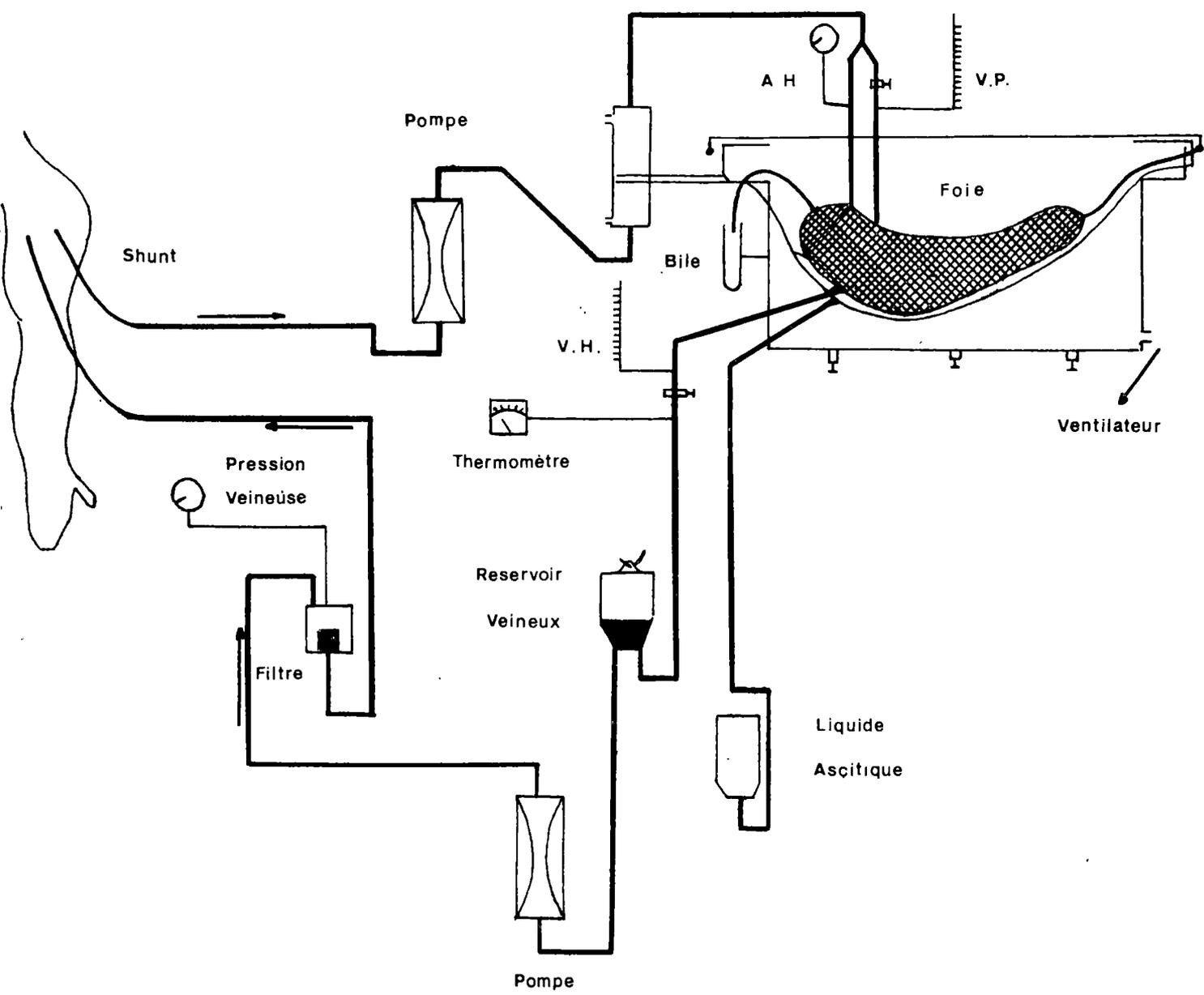
#### II - PERFUSION DE FOIE HOMOLOGUE.

Elle a été utilisée par SEN à Bombay (61). La technique est proche de celle d'EISEMAN avec le foie de porc, le foie étant prélevé ici à des sujets en état de coma dépassé.

Elle est théoriquement satisfaisante, résolvant en particulier le problème des donneurs non compatibles sur le plan érythrocytaire. Cependant, d'une part le fait que le foie humain perfusé ne puisse être conservé plus de 4 heures, et d'autre part les difficultés techniques majeures et les résultats décevants ont contribué à l'abandon de cette méthode.

#### III - TRANSPLANTATION HETEROTOPIQUE HETEROLOGUE.

BERTOYE et MARION à Lyon, (11), puis CHAPUIS, BERARD (10-52-71) ont réalisé des greffes hépatiques temporaires de foie de babouin en dérivation sur les vaisseaux fémoraux du malade. Les observations publiées permettent de conclure à l'efficacité de la méthode.



ABOUNA : Schéma du montage pour la perfusion ex\_vivo de foie de babouin

Biologiquement on constate que le rôle d'épuration est possible, mais que ce n'est sans doute pas le plus déterminant. Le rôle de synthèse est par contre très vraisemblable, comme le suggèrent les modifications extrêmement rapides des facteurs de la coagulation. Il faut tout de même préciser que des apports importants de PPSB avaient été effectués.

En outre, ces greffes n'ont pu être prolongées au delà de 3 jours en raison de complications diverses : mécaniques par torsion du pédicule, et phénomènes de rejet avec thromboses artérielles et artériolaires, aspect d'infarctus du greffon.

Comme dans toute hétérogreffe le problème immunologique est donc primordial.

#### IV/ CIRCULATION CROISEE HUMAINE

La première utilisation de cette méthode dans le cadre de l'insuffisance hépatique grave aiguë semble appartenir à SALISBURY (Los Angeles) en 1952 (57).

Elle a été reprise ensuite avec une durée variable allant de quelques heures au total : COLIN, TRAEGER, (68), à quelques heures par jours pendant plusieurs jours : BURNELL (14-15-16).

Nos essais personnels prouvent qu'une telle méthode peut être poursuivie pendant plusieurs jours sans incidents (26-43).

La valeur de la méthode en tant que moyen d'assistance nous a parue réelle tant à l'examen des résultats biologiques obtenus, qu'à l'étude des effets de la circulation croisée sur les données "neurologiques".

Sa réalisation technique ne se heurte à aucune difficulté depuis que l'on utilise les shunts artério-veineux de Scribner, et à condition qu'une pompe à galets précise permette l'équilibration entre donneur et receveur.

Cependant l'utilisation d'un donneur vivant risque de soulever des problèmes éthiques et juridiques : lorsque le malade présente une hépatite virale les risques de contamination sont certains sans que l'on puisse savoir s'il s'agira d'une forme grave ou pas ; par contre en cas d'hépatite toxique, les donneurs ne semblent pas avoir présenté de lésions hépatiques (14). Quant au coma dépassé, il y a eu deux difficultés : celle de trouver un donneur compatible avec le receveur, et celle encore incomplètement résolue de la qualité des fonctions hépatiques de ce type de malade.

Au total :

- La perfusion d'organe a été utilisée 74 fois chez 52 malades dont 9 fois avec un foie humain, et a permis 10 guérisons. Bien que non négligeables ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs, d'autant que la méthode n'a pas été appliquée qu'à des hépatites virales ou toxiques, mais aussi à des cirrhoses, -c'est ainsi que sur les cinq malades de SEN (61) trois sont des cirrhoses- et que son seul succès est une encéphalopathie porto-cave. De même sur les 8 malades de BERTRAND et ROMIEU (12) on relève 3 cirrhoses et une angiocholite urémigène.

- la transplantation hétérotopique temporaire n'a été encore que très peu utilisée dans l'hépatite aiguë virale ou toxique et seulement avec un foie de babouin. On ne relève que 5 observations dont 1 seule survie prolongée. Dans 3 cas, par contre, une correction satisfaisante des perturbations du complexe prothrombinique a été obtenue. (Encore que des apports de PPSB et de sang frais, aient été effectués).

- La circulation croisée inter-humaine.

Nous avons regroupé sur le tableau les 28 observations de la littérature dont nous avons pris connaissance et parmi celles-ci nos 7 observations personnelles. Il y a eu au total 4 succès évidents sans aucune séquelle à long terme, et 17 décès liés :

- . soit à des hémorragies digestives d'origine ulcéreuse survenues malgré une assistance clinique et biologique efficace,
- . soit à des désordres métaboliques et notamment des hypoglycémies,
- . soit à des insuffisances techniques.

TABLEAU GENERAL DES CIRCULATIONS CROISEES INTER HUMAINES

AUTEURS	N° D'ORDRE	RECEVEUR	DONNEUR	ASSISTANCE		EVOLUTION NEUROLOGIQUE	RECHUTE APRES ARRET C C	ASSISTANCE BIOLOGIQUE	DECES (DATE)	CAUSE DECES
				DUREE EN HEURE	VOLUME ECHANGE					
BURNELL	1	HV (A)	VVN	50(D)	600 L	B		B	(21°j)	UGD-Hgie D
	2	?	VVN	60(D)	612 L	B		?	OUI	UGD-Hgie D
	3	?	VVN	72(D)	5461	B		?	OUI	UGD-Hgie D
	4	Fluoth.	VVN	72(D)	33 l	B		B	(7°h)	Hgie D.
	5	?	VVS	96(D)	28 l	B		?	OUI	
	6	Fluoth.	VVS	228(D)	190 l	B	+	B	GUERIS	
	7	Fluoth.	VVS	72	130 l	B	+	?	(15°j)	UGD
	8	?	VVN	14(D)	841	B		B	OUI	
	9	Fluoth.	VVS	36(D)	313 P	B	+	B	(3°j)	
	10	Fluoth.	VVS	17(D)	58 l	AB	+	B	(4°j)	
GAUL. THIER	11	H V A	CD	165(D)	1500L	?		AB	OUI	?
SWIFT	12	Fluoth.	VVN	20(D)	41 L	B		AB	(1°j)	UGD pep. Hgie D.
MOTIN	13	Tolbutamide	CD	20(C)	150 L	AB		?	(0)	Hgie D.
TRAEGER	14	H V A	VVS	58(D)	171 l.	B	+	B	GUERIS	

HV = Hépatite Virale

Fluoth. = Fluothane

VVN = Vivant Volontaire porteur d'un néoplasme

VVS = Vivant Volontaire sain

CD = Coma Dépassé

(D) = Discontinue

(C) = Continue

TABLEAU GENERAL DES CIRCULATIONS CROISEES INTER HUMAINES

(SUITE)

AUTEURS	N° D ORDRE	RECEVEUR	DONNEUR	ASSISTANCE		EVOLUTION NEUROLOGIQUE	RECHUTE APRES ARRET C C	ASSISTANCE BIOLOGIQUE	DECES (DATE)	CAUSE DECES
				DUREE EN HEURE	VOLUME ECHANGE					
MULLER ET MOTIN	15	HVB	CD	147(C)	1600 L	B	+	B	GUERIS	
	16	HVA	CD	56(C)	648 L	B	+	B	(12°j)	UGD Cir.A.
	17	HVA	VVS	27(C)	217 L	AB		B	(0)	Hypoglycém.
	18	Cirrhose	CD	36(C)	400 L			B	OUI	?
	19	HVB	CD	114(C)	1360 L	B	+	B	GUERIS	
	20	HVA	CD	102(C)	1220 L	O	+	B	(1°j)	Hgie D.Cir.
	21	HVB	CD	?	?	?			(0)	?
S I C O T	22	HV	CD	168(D)	1200	O		B	OUI	
	23	HV	CD	41(C)	197	O		AB	OUI	
	24	HT	VVS	1	?	O		O	(6°h)	
	25	HV	CD	123(C)	1476	O		AB	OUI	
	26	HV	CD	24(C)	290	O		B	OUI	
	27	HV	CD	53(D)	384	O		O	OUI	

C H A P I T R E

---

D E U X I E M E

---

LA CIRCULATION CROISEE AVEC LE BABOUIN EXSANGUINE.

Nous avons été amenés à envisager cette nouvelle technique en raison des problèmes, déjà évoqués, concernant la disponibilité de donneurs compatibles pour effectuer une circulation croisée inter-humaine.

Nous allons donc étudier les modalités de réalisation de la circulation croisée avec un babouin exsanguiné, et tout d'abord les données immunologiques justifiant l'exsanguination de l'animal.

PREPARATION DU BABOUIN

1/ DONNEES IMMUNOLOGIQUES.

Des études immunologiques ont prouvé qu'il était impossible de mettre en circulation croisée un singe et un homme. En effet la mise en circulation d'un tel système entraîne irrémédiablement la mort du donneur animal dans un tableau de rejet massif suraigu, en une heure environ, et prenant la forme d'un oedème aigu du poumon en général. Ceci est dû à la présence d'anticorps anti-leucocytes de babouin dans le sang humain iso-groupe.

D'autre part, les travaux de MOOR-JANKOWSKI (41-72) ont permis de préciser que le système ABO est présent chez l'animal mais avec une répartition toute différente. En effet, on ne dispose pas de babouin de groupe O et sur une forte population on trouve :

groupe AB 45 %

groupe B 40%

groupe A 15 %

Ceci justifie donc le respect des groupes de l'animal et implique là encore l'exsanguino-transfusion.

Dans notre expérience :

- le premier babouin n'était pas groupé, et le malade étant de groupe A+ il n'y avait que 15% de chance pour que les deux partenaires soient compatibles.

- le deuxième babouin non groupé a été croisé avec un malade de groupe O.

- le troisième et le quatrième babouin ont eu une survie bien supérieure en raison de la compatibilité.

## II/ TECHNIQUES D'EXSANGUINO-TRANSFUSION.

### 1°) Exsanguino-transfusion sous hypothermie.

Initialement décrite par BARNARD puis reprise par HUME (28-29) cette technique fut longtemps utilisée par la majeure partie des auteurs.

Elle nécessite plusieurs étapes :

- l'animal est anesthésié, intubé et ventilé.

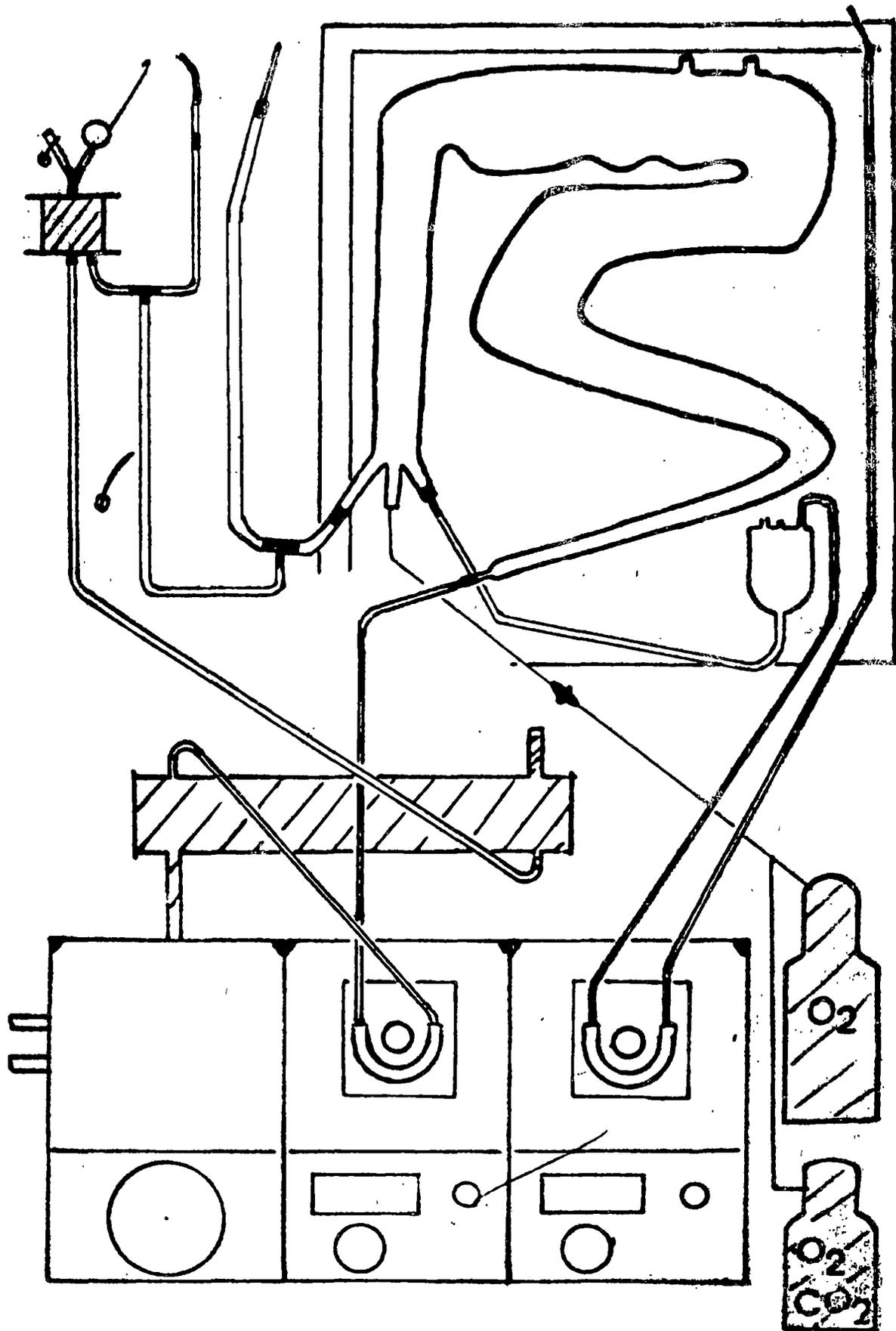
- un monitoring continu permet de suivre :

- la température rectale,
- la température oesophagienne,
- la pression veineuse centrale,
- l'électrocardiogramme.

- après dénudation et canulation de l'artère et de la veine fémorale, l'animal est branché en circulation extra-corporelle avec oxygénateur à sac.

- dans un premier temps, grâce au refroidissement du sang circulant, la température corporelle est abaissée aux environs de 32°.

- c'est alors que débute le rinçage au sérum Ringer-Lactate à 4°. Aux alentours de 28°, une fibrillation apparaît dans la plupart des cas.



SCHEMA DU CIRCUIT DE CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE

Le rinçage est poursuivi jusqu'à ce que l'hématocrite du liquide de veineux soit pratiquement nul. Au total 8 à 12 litres de sérum sont nécessaires selon la taille de l'animal.

- puis le sac est rempli de sang humain iso-groupe progressivement réchauffé. Dans le même temps, les quatre premiers litres de liquide retour veineux sont éliminés.

- ensuite le circuit veineux est rétabli. La température corporelle est ramenée progressivement à 37°, et le rythme sinusal se rétablit soit spontanément, soit après défibrillation.

- l'animal est débranché, et un shunt artério-veineux type Scribner est installé entre artère et veine fémorale.

Un incident habituel est à signaler lors du réchauffement : l'oedème aigu du poumon chez l'animal, constaté 4 fois sur 5 environ, de thérapeutique classique et sans conséquence sur la survie.

Résultats personnels : sur 4 babouins, 3 ont été soumis à une telle technique avec un résultat parfait. Dans trois cas, un oedème pulmonaire s'est manifesté mais a été très rapidement résolutif.

De même dans la littérature, les observations publiées font état de 9 survies de l'animal sur 9 expériences réalisées, dont 2 avec un chimpanzé.

Cependant, différentes raisons nous ont conduit à abandonner cette technique :

- la lourdeur de sa réalisation,
- la durée importante de la préparation (6 à 8 heures)

- l'obligation de disposer d'une circulation extra-corporelle et d'une salle d'opération,

- et surtout l'inefficacité apparemment démontrée de l'assistance hépatique après utilisation d'une telle méthode.

En effet, nous pensons que la réfrigération et le rinçage auraient pour conséquence une souffrance ischémique hépatique. De ce fait, il est très probable que, pendant les premières heures de circulation croisée, la valeur fonctionnelle du foie de babouin ne soit pas optimum. Cette méthode d'exsanguination nous placerait donc dans les mêmes conditions que les prélèvements d'organes avec rinçage et conservation en hypothermie ; à ceci près que la température intrahépatique n'étant pas contrôlable in-vivo, on peut supposer que la réfrigération du parenchyme n'est pas uniforme et qu'il persiste des zones au niveau desquelles la température reste à un niveau physiologique.

Par ailleurs, la simplicité et l'inocuité de l'exanguino-transfusion, effectuée en normothermie, jointe à la facilité d'application dans un service de Réanimation, nous ont amenés à l'envisager.

## 2°) Exanguino-transfusion en normothermie.

C'est à GOLDSMITH (27) que l'on doit la mise au point de cette technique, analogue à celle utilisée chez l'enfant.

L'animal est calmé puis plâtré.

Un petit cathéter est introduit dans la veine fémorale, et poussé jusque dans la veine cave inférieure.

A l'aide d'une seringue, dans un premier temps, on retire du sang à l'animal, et dans un deuxième temps on le remplace par du sang humain rechauffé à 30°.

Pour éviter tout refroidissement corporel l'animal est enveloppé de couvertures chauffantes.

La valeur de l'échange est donnée par la formule :

$$R = ( 1 - S/V ) n$$

R = pourcentage du sang d'animal restant

V = volume sanguin

S = taille de la seringue

n = nombre de seringues échangées

La résolution de l'équation permet d'obtenir une courbe qui précise la valeur de l'exsanguino-transfusion pour chaque seringue échangée. En général, le but est d'échanger la masse sanguine totale. Le volume sanguin du babouin a été déterminé par ROWE et MOOR JANKOWSKI comme égal à 7% du poids corporel.

La technique que nous avons utilisée est semblable.

Pratiquement :

- l'animal est endormi, intubé, avant d'être immobilisé.

Il faut souligner la nécessité d'une immobilisation parfaite par un appareillage plâtré pour éviter tout incident. (membres immobilisés en position de "cosmonaute" ; Attelles latérales ; Arceau plâtré devant le menton pour éviter la flexion).-Voir Photo couleur-.

- sa monitorisation est réalisée comme dans la technique précédente,

- l'exsanguino-transfusion est faite par l'intermédiaire d'un shunt Scribner posé en fémoro-fémoral, et se pratique en continu à l'aide d'une pompe type rein artificiel, avec réchauffement permanent du sang injecté.

Par ailleurs, les deux premiers litres sortants sont recueillis sur anticoagulants ACD et conservés au froid en vue d'une réinfusion ultérieure.

Cette technique a été réalisée, pour l'instant, chez un de nos singes et s'est déroulée normalement, mais le débit d'échange a été faible ( 3 litres en 6 heures). En effet, l'accélération du débit induisait une chute tensionnelle chez l'animal interdisant totalement un rythme rapide.

#### DEVENIR DU BABOUIN EXANGUINE

a) Une étude intéressante faite par HUME et ses collaborateurs (28) a permis de préciser quels étaient les taux respectifs d'hématies humaines et hématies d'animal présents dans le sang de babouin dans les suites de l'exsanguino-transfusion.

La détermination de ces taux est possible grâce à la présence de l'antigène H sur les cellules humaines. L'addition d'une agglutinine anti-H dans un échantillon de sang de babouin permet l'agglutination des hématies humaines. Il est alors facile d'effectuer un comptage des cellules restantes c'est-à-dire des hématies de l'animal.

C'est ainsi que 9 jours après l'échange la masse circulante du babouin est représentée encore par 95% de sang humain. Puis l'hématocrite chute parallèlement à l'hémolyse des globules rouges humains. Les hématies de babouin commencent à réapparaître vers le quatrième jour, mais la vitesse de l'hémolyse des hématies humaines étant plus grande que celle de l'hématopoïèse du babouin une anémie s'installe.

Il faut donc, au sixième jour, recourir à une réinfusion de sang de babouin pour obtenir, chez l'animal, un hématocrite satisfaisant. (Voir tableau N° 1).

b) D'autre part, l'on sait maintenant que, en cas de croisement en incompatibilité de groupe ABO, et malgré l'exsanguino-transfusion du babouin, les isoagglutinines humaines anti-A ou anti-B se fixent sur les tissus de l'animal.

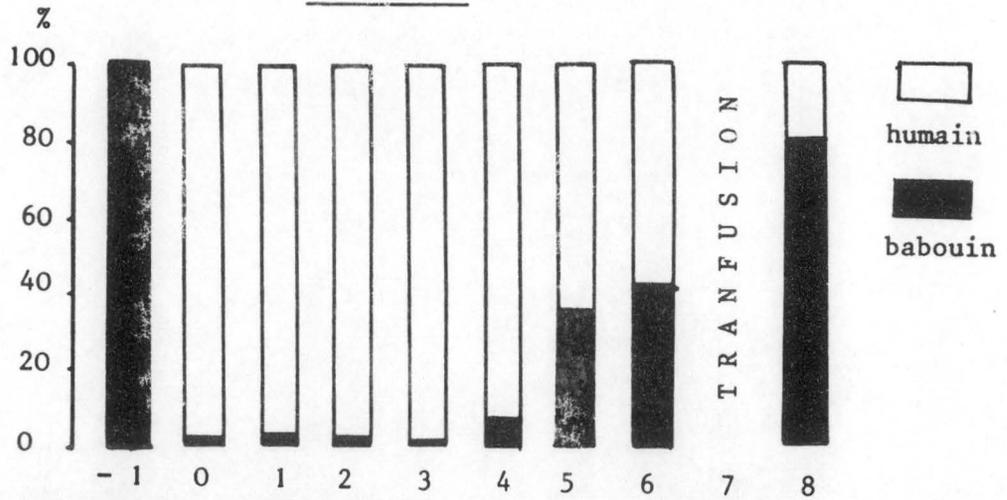
En effet, des études portant sur le dosage du taux circulant de ces anticorps chez le patient avant, pendant, et en fin de circulation croisée, ont permis d'objectiver que ce taux chute progressivement jusqu'à devenir indosable. (Voir tableau N° 2).

Il était logique de penser que ces anticorps s'étaient fixés sur les tissus de l'animal. Ceci a d'ailleurs été confirmé par des prélèvements d'organes (foie, reins, coeur) chez le babouin.

c) Quant aux hétéro-anticorps naturels anti-babouin le phénomène est identique. Ils sont rapidement absorbés durant la circulation croisée, et réapparaissent dès l'arrêt de la séance. (Voir tableau N° 3).

Ces travaux permettent donc de confirmer, s'il en était besoin, la nécessité impérative de l'exsanguino-transfusion de l'animal.

TABLEAU I



EVOLUTION DES TAUX D'HEMATIES HUMAINES ET D'HEMATIES DE BABOUIN APRES EXSANGUINATION DE L'ANIMAL

TABLEAU II

DILUTION	AVANT C - C		PENDANT C - C		FIN DE C - C	
	ANTI A	ANTI B	ANTI A	ANTI B	ANTI A	ANTI B
1/2	4 +	4 +	4 +	4 +	-	-
1/4	4 +	4 +	4 +	2 +	-	-
1/8	4 +	4 +	2 +	-	-	-
1/16	4 +	2 +	-	-	-	-
1/32	2 +	-	-	-	-	-
1/64	-	-	-	-	-	-

ABSORPTION DES ANTICORPS ANTI-A et ANTI-B

TABLEAU III

DILUTION	AVANT C-C	APRES 10h DE C-C	1 JOUR APRES C-C
1/2	4 +	+	+
1/4	4 +	-	+
1/8	4 +	-	+
1/16	4 +	-	-
1/32	2 +	-	-
1/64	2 +	-	-

ABSORPTION DES HETEROS-ANTICORPS NATURELS

TECHNIQUE PERSONNELLE DE CIRCULATION CROISEE

Un shunt artério-veineux est posé à l'avant-bras gauche du patient :

Référence des shunts : SWEDEN-FREEZER

11.1.4. à 11.1.7.

Pour le babouin on utilise le shunt posé en fin d'exsanguination entre l'artère et la veine fémorale.

La jonction entre le malade, le babouin et la pompe est assurée par des tubulures en Téflon.

Référence des tubulures : SWEDEN-FREEZER

11.1.47

L'égalité des débits est induite par une pompe type Travenol.

Référence de la pompe : TRAVENOL F. U. A. 14

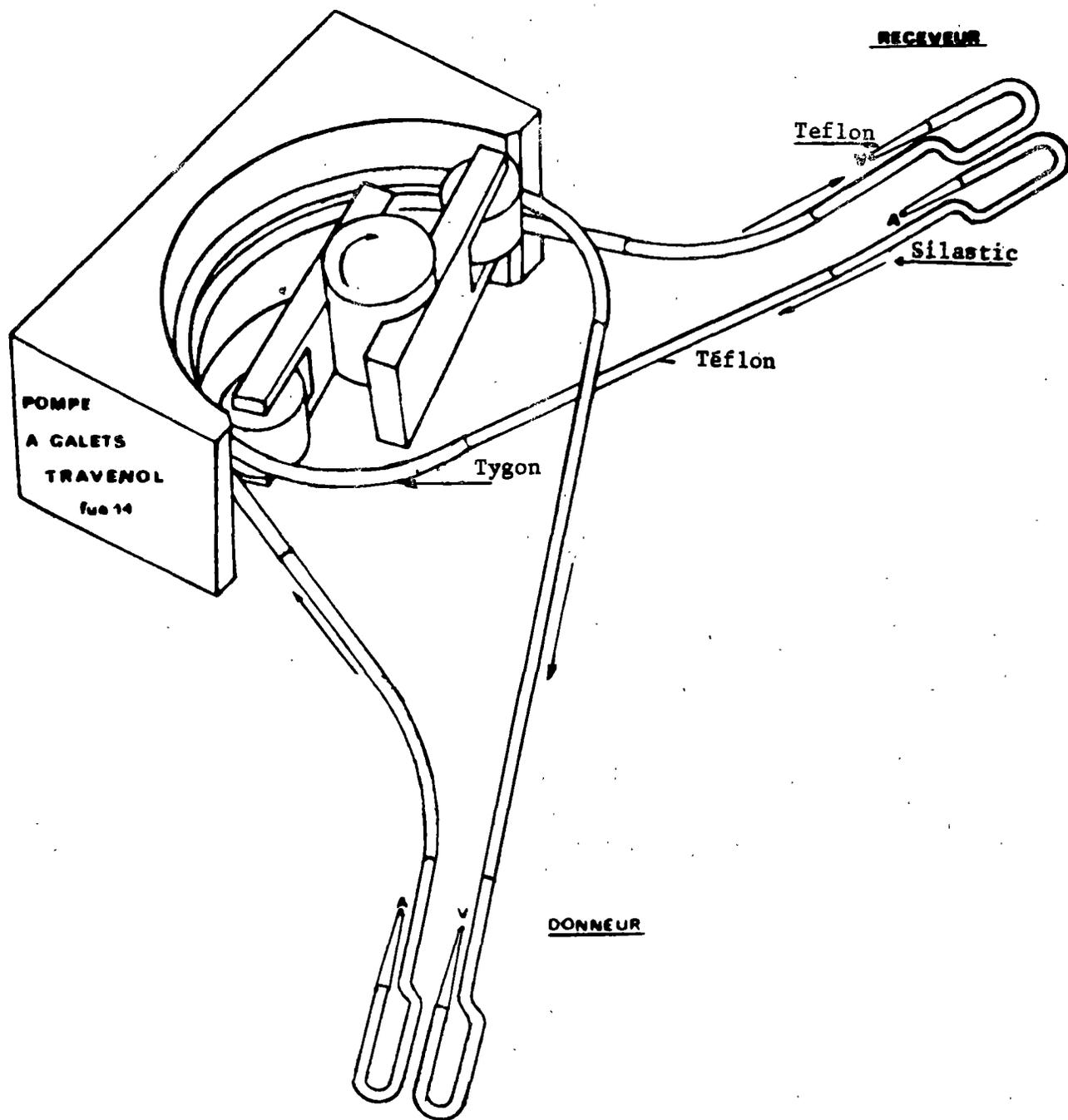
utilisée habituellement pour les hémodialyses au cours des insuffisances rénales, et permettant des débits allant de 150 à 300 cc par minute.

L'intérêt de cette pompe est, hormis son fonctionnement simple et parfait, le fait que sa gorge est prévue pour recevoir 2 tubulures en Tygon calibrées, assurant au prix d'un étalonnage facile et rapide une parité de débit remarquable.

Référence des tubes en Tygon : SWEDEN-FREEZER

11.1.47.

Le schéma ci-après explique que la simple inversion de deux tubulures permet d'induire des flux sanguins différents.



SCHEMA DE LA POMPE A GALETS

SURVEILLANCE DE LA CIRCULATION CROISEE

Durant toute la séance, des cathéters veineux et artériels reliés à un monitoring permettent de suivre la pression veineuse et la pression artérielle du malade et du babouin.

De plus, la pesée continue du patient est réalisée grâce à une balance électronique, nous donnant ainsi la possibilité de détecter une éventuelle disparité des échanges.

Un électrocardiogramme continu est enregistré.

Enfin, les deux partenaires sont porteurs d'une sonde urinaire et la diurèse est notée, d'heure en heure. Afin de mettre en évidence les effets de la circulation croisée, toutes les 3 heures, on effectue :

- Un bilan clinique neurologique, complété deux fois par jour par un électroencéphalogramme.

- Des prélèvements d'échantillons de sang du malade pour dosage de : bilirubine totale, directe et indirecte,

phosphatases alcalines,

transaminases,

OCT,

LDH,

tems de Quick et cofacteurs de la coagulation,

urée,

glycémie,

ionogramme plastique,

numération formule, numération des plaquettes et hématoците.

- Des prélèvements de sang artériel pour dosage des gaz du sang et du pH artériel.

- Des prélèvements bactériologiques au niveau de la trachée, des urines, ainsi que des hémocultures sont effectuées deux fois par jours.

Enfin, deux radiographies pulmonaires sont pratiquées journallement.

Nous citerons ici :

Les observations publiées dans la littérature, ainsi que nos quatre observations personnelles.

C H A P I T R E

T R O I S I E M E

OBSERVATIONS N°1

MAY A.G, CESTERO R, CRUMRINE R, TURNER M : Heterologous  
cross- circulation for massive hépatic nécrosis : A case report.

Medical Primatology : 1970 : Proc. 2nd. Conf. Exp. Med. Surg.  
Primates, New-York, 1960, 52-61. (Karger, Basel 1971 ).

Femme de 66 ans ayant subi une dilatation du col uterin et un  
curettage sous anesthésie par PENTOTHAL pour métrorragies. (Carcinome  
endométrial).

Implantation de Cobalt in-situ sous anesthésie par PENTHRANE.  
4 jours après la deuxième intervention: apparition d'un ictère.

Biologiquement : - Bilirubine : 25mg/100ml,  
- SGOT : 250 U.I./ml,  
- Phosph. Alc. : 11 U Bod.  
- Urée sanguine : 4mg/100ml.

Progressivement, les fonctions hépatiques s'aggravent alors  
que s'installe une oligurie. Cliniquement on note :

- Ictère intense,
- Altération de la conscience,
- Percussion du Foie à 3 - 4 cm sur la ligne axillaire  
antérieure.

Devant l'échec du traitement médical standard, un shunt artério-veineux est posé à l'avant-bras, et 2 exsanguino-transfusions de 11 litres chacune sont pratiquées, avec pour effet une chute transitoire de la bilirubinémie et l'urée, mais aucune amélioration clinique.

Au 70ème jour après la première anesthésie : circulation croisée avec un babouin.

DUREE : 4 heures 46 minutes.

EVOLUTION :

Neurologique

Au bout de 45 minutes : - Apparition de mouvements spontanés,  
- Réapparition des R.O.T.,  
- Amélioration parallèle de l'EEG.

A la fin de la séance : réponse aux stimuli verbaux par quelques mots.

Biologique

Baisse progressive de 1° : L'urée sanguine,  
2° : Transaminases,

Mais aucune amélioration en ce qui concerne les facteurs de coagulation, taux de prothrombine, et phosphatases alcalines.

EVOLUTION ULTERIEURE :

Décès de la malade 6 jours après la circulation croisée.

La biopsie hépatique ne montre aucun signe de régénération.

OBSERVATION N° 2

BOSMAN S.C.W, TERBLANCHE J, HARRISON G.G, BARNARD C.N :

Cross-circulation between man and baboon.

LANCET : 1968, 2, 583-588.

Jeune femme de 29 ans, enceinte de 2 mois, admise pour aggravation d'un ictère durant depuis 5 semaines.

A l'admission :

Signes précoces d'insuffisance hépatique :

- Flapping tremor,
- Petit foie à la percussion.

Aggravation neurologique :

- stupeur,
- Vivacité des réflexes ostéo-tendineux.

Biologiquement :

- Bilirubine totale : 15 mg/100 ml,
- SGOT : 400 U,
- Urée sanguine : 27 mg/100 ml.

Un traitement médical est institué comprenant NEOMYCINE per-os et corticostéroïdes.

Une exsanguino-transfusin de 10 flacons de sang frais hépariné est pratiquée.

Trois jours plus tard :

Installation d'un coma stade III. Le traitement comprend alors :

- Ig. de NEOMYCINE par la sonde gastrique,
- 2g. d'AMPICILLINE et 4g. de CLOXACILLINE I-V.
- 600 mg d' Hémisuccinate d'Hydrocortisone par jour,
- 10 mg de Vitamine KI par jour.

- Biologiquement : - Bilirubine totale : 121mg/100ml,
- SGOT : 62 UI,
- Phosphatases alcalines : 62 UI.

Un shunt artério-veineux est posé et une nouvelle exsanguino-transfusion de 5 litres est pratiquée sans amélioration clinique notable. Les jours suivants 5 exsanguino-transfusions seront encore pratiquées mais l'état neurologique s'aggrave avec notamment :

- Spasmes de décérébration,
- Troubles respiratoires.

Au 11ème jour après l'admission : circulation croisée avec un babouin exanguiné.

DUREE : 6 heures 5 minutes

EVOLUTION :

Neurologique :

- Au bout d'une heure : reprise de la respiration spontanée,
- Persistance d'un coma profond et de mouvements pendulaires des globes oculaires.

Biologique :

- Non rapportée.

EVOLUTION ULTERIEURE :

- Amélioration progressive de l'état de conscience à partir du lendemain de la circulation croisée.

Finalement :

- Décès de la patiente 52 jours après la circulation croisée (abcès pulmonaire et pyo-pneumothorax).
- La vérification hépatique post-mortem montre des signes de régénération hépatique.

OBSERVATION N° 3

Monsieur J... Jean-Pierre, 28 ans, n'a pas d'antécédents personnels pathologiques.

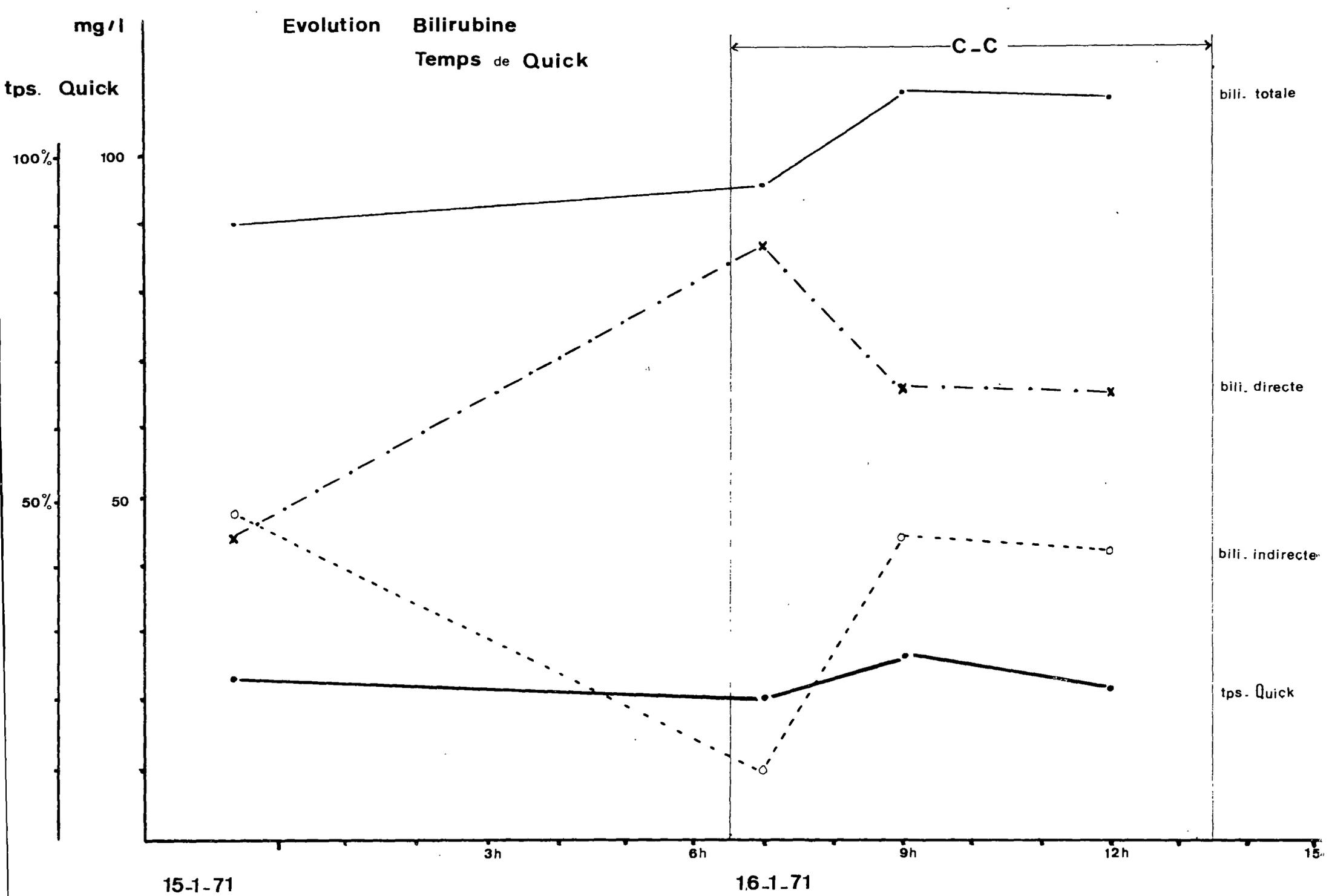
Il est victime le 11 janvier 1971 d'un accident de la route et présente à l'entrée :

- une fracture bilatérale du bassin (Branches ilio-pubiennes),
- une fracture transversale du fémur gauche,
- une double fracture de l'astragale associée, à gauche, à une fracture de Dupuytren,
- une éventration diaphragmatique avec issue de l'estomac et de la rate dans le thorax,
- une rupture de la petite courbure gastrique intra-thoracique,
- un hématome sous-péritonéal sans lésion des reins ni des voies urinaires.

Alors sont pratiqués : suture gastrique, splénectomie, suture diaphragmatique, ainsi que des drainages thoraciques gauches, sous-péritonéaux et pelviens.

Après 6 heures d'intervention durant lesquelles 6 litres de sang ont été transfusés, le blessé est adressé en service de Réanimation le 11 janvier dans la matinée.

Le problème est celui d'un choc hémodynamique résistant au remplissage et aux thérapeutiques habituelles. La tension se maintient difficilement aux environs 70-80 cm Hg de maxima durant toute la journée du 11 janvier et la nuit suivante.



Biologiquement à ce stade, les résultats sont normaux hormis une azotémie dosée à 0,75 gramme par litre, et une bilirubinémie à 27 mg/l.

Cliniquement l'état du malade va s'aggraver rapidement :

1°) Sur le plan rénal, survient brutalement le 12 janvier une anurie en rapport avec un volumineux hématome pré-vésical gauche provoqué par les foyers de fractures ilio-pubiens.

Malgré la levée de la compression, la diurèse reste faible et l'azotémie continue à croître. ( 0,90 g/l le 12 janvier 1,50 g/l le 13 janvier).

Un shunt artério-veineux est posé à l'avant-bras gauche et des séances d'épuration extra-rénales sont entreprises.

2°) Sur le plan neurologique, des troubles de conscience apparaissent et le 12 janvier on note un coma P3-R2-D1-V1. L'échoencéphalogramme est en place.

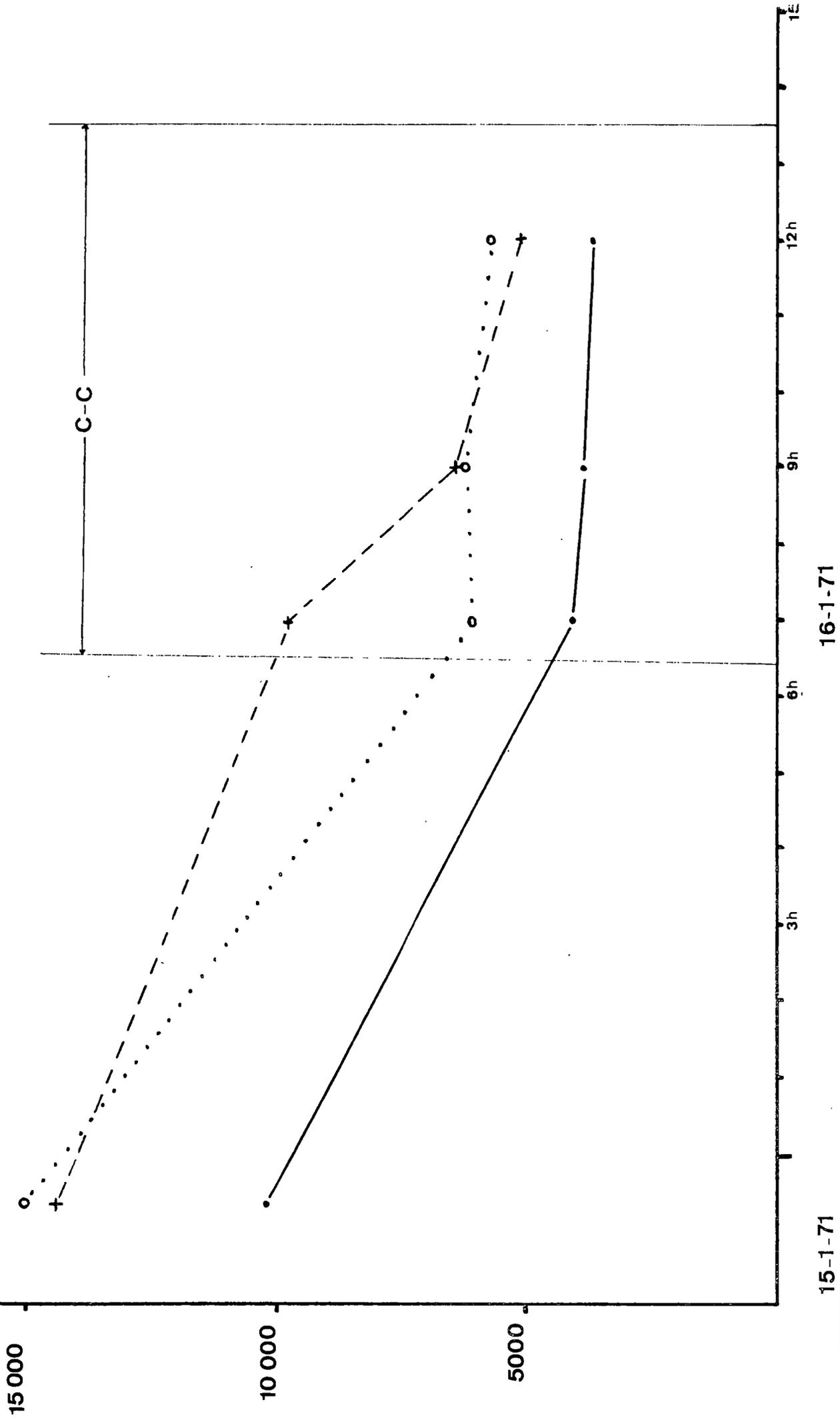
Biologiquement, un bilan hépatique est pratiqué.

Il révèle une cytolyse hépatique qui va rapidement progresser pour atteindre des taux majeurs le 15 janvier. ( voir Fig. 1). En outre s'y associe une très importante acidose lactique (Acide lactique : 1630 mg/l ; pH : 7,29 sous respirateur). La défaillance hépatique s'exprime alors par : un taux de prothrombine égal à 26%, et un temps de Quick à 20 " (témoin 13").

parallèlement la bilirubinémie atteint 90 mg/l, et la numération des plaquettes objective un thrombopénie : 40 000/mm<sup>3</sup>.

Obs. 3

Evolution  
mUI  
SGOT - - - - -  
SGPT ———  
LDH ·····



Le diagnostic de "foie de choc" est alors porté devant la scène clinique et biologique chez ce malade ayant subi un choc réfractaire au traitement pendant 36 à 48 heures.

Une ponction biopsie de foie est pratiquée à cette date :

"parenchyme hépatique remanié de façon très hétérogène par des plaques de nécrose ischémique, tantôt étendues sans systématisation, tantôt à disposition médio ou centrolobulaire. Autour des espaces portes, les cellules hépatiques sont le siège de lésions dégénératives variées, nécrose de coagulation, stéatose ; ici et là, discrète surcharge ferrique. Dans leur ensemble, les noyaux sont globuleux, pourvus d'un gros nucléole ; certains se divisent par amitose. En somme, images d'infarctus hépatique".

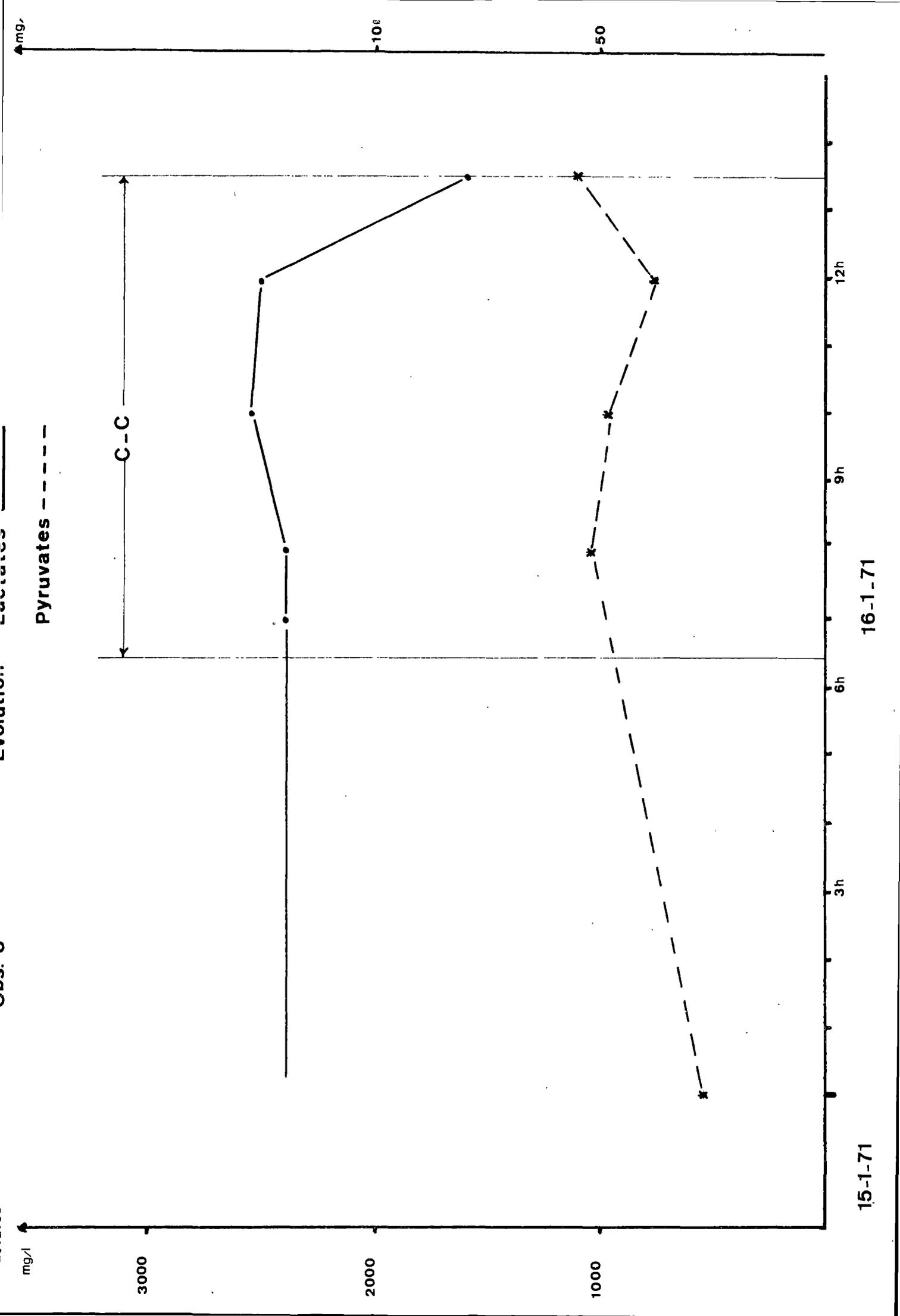
Docteur P. COUDERC

En l'absence de coma dépassé isogroupe disponible au Centre Hospitalier de Grenoble, on décide de réaliser une circulation croisée avec un babouin exsanguiné sous hypothermie.

Le croisement débute le 16 janvier 1971 à 6h30.

Techniquement, la séance se déroule normalement jusqu'à 13 h 30, heure à laquelle la tension du malade, qui s'était maintenue aux environs de 11 cm de Hg de maxima, chute brutalement à 6 cm de Hg. On se trouve donc dans l'obligation de suspendre la circulation croisée 7 heures après sa mise en route.

Aucune amélioration clinique et neurologique en particulier n'est notée.



Le décès du malade survient le 16 janvier à 21 heures par collapsus terminal.

NB : Rappelons que dans cette observation le malade de groupe A + a été croisé avec un babouin non groupé.

OBSERVATION N° 4

Mademoiselle G... Arlette, 21 ans, de groupe O+, ne possède pas d'antécédents personnels pathologiques. Son fiancé, par contre, a présenté en Septembre 1970 un ictère attribué à une hépatite virale et ayant bien régressé sous traitement médical.

L'anamnèse débute fin Décembre 1970 où cette patiente présente une asthénie et un ictère de faible intensité pour lesquels son médecin entreprend un traitement médical par extraits hépatiques. Quelques jours plus tard cependant, on assiste à une aggravation clinique :

- accentuation de l'ictère et l'asthénie,
- apparition de nausées et de vomissements.

Le 23 janvier, l'ictère se généralise et une discrète obnubilation puis une confusion plus importante avec phases d'agitation apparaît.

La malade est alors hospitalisée au Pavillon d'Urgence, puis en Réanimation où l'on note :

- Une obnubilation alternant avec des phases de lucidité normale,
- Des automatismes de langage et des mouvements permanents de machonnement,
- Un flapping trémor marqué,
- Hépatomégalie douloureuse et rate hyperralgique.

Le diagnostic d'insuffisance hépatique grave aiguë est alors porté, ce que confirme le bilan biologique avec :

- Bilirubine totale : 264 mg/l
- Bilirubine conjuguée : 167 mg/l
- SGOT : 620 mUI
- SGPT : 1040 mUI
- Taux de prothrombine : 18%
- Le ionogramme est normal hormis une glycémie dosée à 0,65 g/l.

Le 30 janvier 1971 l'état neurologique de la malade s'aggrave ( Coma P4-R2-D2-V1), et des troubles respiratoires apparaissent qui font pratiquer une intubation et une assistance respiratoire par Engström.

L'électroencéphalogramme objective une activité lente continue, aréactive témoignant d'une souffrance cérébrale importante.

Docteur S. GARREL

Le bilan biologique à ce stade note :

- Bilan de coagulation :
  - Temps de Quick : 26" (témoin : 13")
  - Prothrombine vraie : 13%,
  - Proconvertine et facteur Stuart : 19%,
  - Proaccélérine : 16%.
- Electrophorèse : hypoalbuminémie à 48,5 gramme par litre, et forte réaction Gamma isolée.

- La numération formule sanguine est normale avec notamment 390.000 plaquettes.

- L'acide lactique est dosé à 580 mg/l, et l'acide pyruvique à 20,5mg/l.

Une ponction-biopsie hépatique est réalisée après injection de PPSB. l'examen histologique montre "un parenchyme hépatique profondément mutilé par une fibrose post-nécrotique. Il persiste encore autour d'un petit espace porte des travées de cellules hépatiques mêlées à des néocanalicules biliaires. Les uns et les autres sont isolés par la fibrose et les quelques images de régénération observées sur les coupes n'ont qu'une valeur pronostique minime. En somme, cirrhose post-nécrotique".

Docteur P. COUDERC

En conclusion : il s'agit d'un coma hépatique par hépatite cytolytique grave probablement d'origine virale. Devant l'aggravation clinique progressive un shunt artério-veineux est posé à l'avant-bras gauche en vue d'une circulation croisée avec un babouin exsanguiné sous hypothermie.

Les examens biologiques pratiqués à 7 heures du matin ne montrent en effet aucune amélioration malgré le traitement entrepris depuis l'arrivée (ORNICETIL, Vitamine K1 intra-veineuse, PPSB).

Les résultats sont les suivants : - Bilirubine totale : 300 mg/l

- SGPT : 1560 mUI

- Phosphatases alcalines : 63 U Bod.

- Taux de prothrombine : 18%.

La circulation croisée débute le 31 Janvier à 11h30 mais ne durera que 2h30 en raison du décès du babouin, qui présente un rejet suraigu brutal et irréversible sous forme d'un oedème pulmonaire aigu.

L'examen histologique des fragments prélevés à l'autopsie du babouin confirme que " les poumons sont le siège d'une alvéolite sérieuse diffuse. Par contre, la structure histologique du foie est conservée alors que le pancréas est presque totalement autolysé".

Docteur P. COUDERC

Les 1er et 2 février 1971, on assiste à une aggravation progressive de l'état neurologique avec apparition de signes de décébration et de spasmes en extension.

Un nouvel électroencéphalogramme recueille "une activité très déprimée, continue, faite d'éléments à 2 c/s très monomorphes, surtout recueillis sur les régions frontales. Cette activité n'est pas modifiée par les diverses stimulations, alors qu'il subsiste une réactivité à la douleur. En conclusion : Tracée très déprimé, lent, aréactif".

Docteur S. GARREL

En outre, sur la biopsie hépatique du 2 février " il n'y a plus de parenchyme hépatique identifiable ; au sein d'une fibrose post nécrotique insulaire, il existe encore quelques néocanalicules biliaires et des cellules inflammatoires à prédominance d'éléments monoculées".

Docteur P. COUDERC

Sur le plan biologique les résultats sont inchangés et le pronostic porté est extrêmement défavorable.

La malade décède le 5 février 1971 à 17 heures.

OBSERVATIONS N° 5

Monsieur B... Jean, 28 ans, a reçu au mois de mai 1973 une série d'injections intra-musculaires pour traitement d'un ulcère bulbaire.

Le 20 Juin on assiste à l'apparition d'un ictère. Le 9 Juillet 1973 le malade est adressé à l'hôpital de Lille pour aggravation brutal de l'état de conscience.

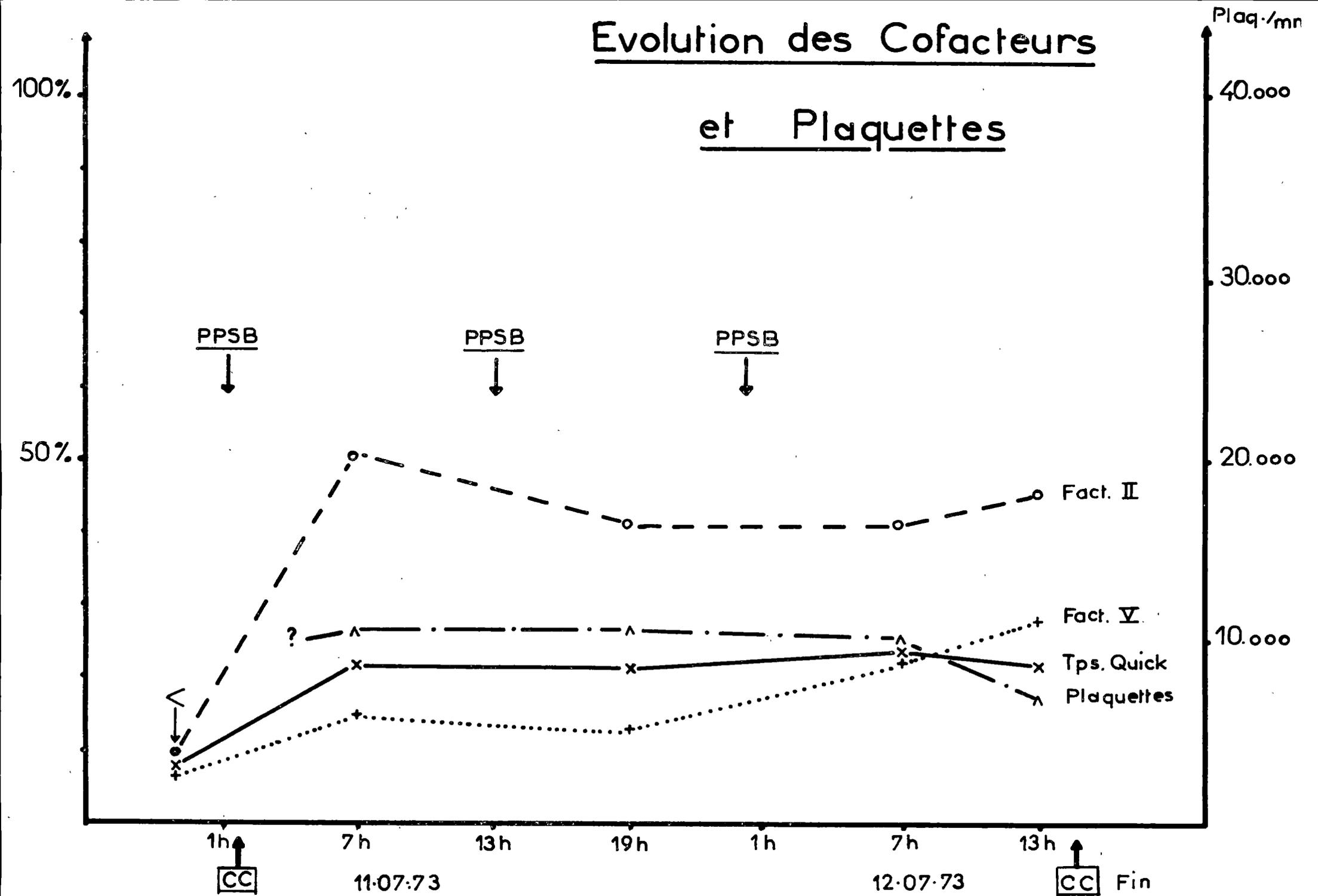
A l'examen clinique on note un ictère intense cutanéomuqueux et un coma P5-R3-D3-V1.

Le malade est intubé et ventilé. Sur le plan cardio-vasculaire il existe une tachycardie sinusale et une état de choc latent. A deux reprises, le 9 Juillet, survient une chute tensionnelle à 5 cm de Hg de maxima. En outre, la sonde gastrique mise en place dès l'arrivée permet d'objectiver une hémorragie digestive haute dont l'importance ne semble cependant pas expliquer l'état de choc.

D'autres manifestations cliniques témoignent de troubles de la coagulation : hématomes aux de points de ponction, ecchymoses multiples.

Une exsanguino-tranfusion de 7 litres est alors pratiquée ; la tension se maintiendra par la suite dans les limites de la normale.

# Evolution des Cofacteurs et Plaquettes



D'autre part, divers examens complémentaires sont effectués, en particulier :

1°) Une laparoscopie qui révèle "une atrophie globale du foie, avec peut-être des nodules de régénération à la face inférieure".

2°) Une biopsie hépatique objectivant "une hépatite cytolytique massive (90% de lyse)".

3°) Une gastroscopie qui montre "une gastrite hémorragique avec petites ulcérations multiples du corps et de l'antre".

4°) Un électroencéphalogramme : "avec épisodes d'applatissment du tracé, sans signes de focalisation.

Le service de Réanimation de l'Hôpital de Lille prend alors contact avec plusieurs villes de Faculté en vue d'un croisement avec un coma dépassé.

Le 10 Juillet 1973, les examens montrent une aggravation des troubles de l'hémostase, avec surtout chute des plaquettes et du fibrinogène sanguin.

Le malade arrive dans le service le 10 Juillet 1973 à 19h30, où l'on note :

1°) Cliniquement :

- Ictère cutanéomuqueux intense,
- Tachycardie sinusale à 170/mn,
- Tension : 15/9 cm de Hg,
- Coma P5-R3-D3-V1,
- Réflexes ostéo-tendineux normaux et symétriques,
- Réflexes cornéens et pupillaires normaux.

# Evolution de la Bilirubine

C.C. Babouin

mg/l

300

200

100

Bili. Totale

Bili. Directe

Bili. Indirecte

1h

7h

13h

19h

1h

7h

13h

10-07-73

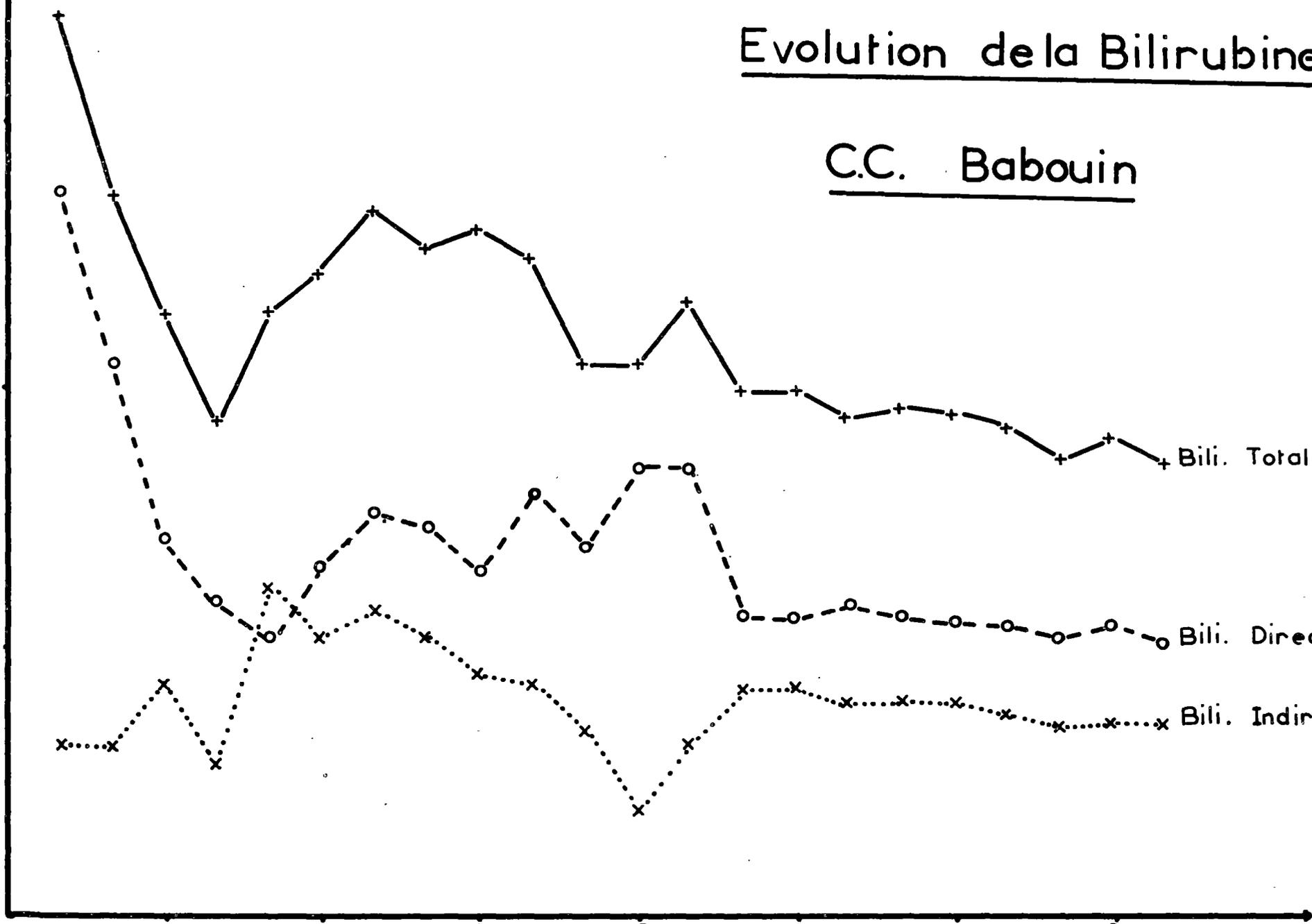
CC

11-07-73

12-07-73

CC

Fin



2°) Biologiquement :

La bilirubinémie totale est supérieure à 100 mg/l, et le taux de prothrombine est égal à 43%.

En conclusion : il s'agit d'un ictère grave par hépatite virale, probablement d'inoculation, secondairement aggravée au troisième septenaire.

Le patient étant de groupe A+, c'est un babouin isogroupe que l'on prépare selon la technique d'exsanguination sous hypothermie.

La circulation croisée débute le 11 Juillet à 1h30.

2 heures après le début, l'examen clinique ne révèle aucune amélioration.

Le 11 Juillet à 10h30 ( soit après 9 heures de C-C), un bilan de coagulation confirme l'insuffisance hépato-cellulaire majeure :

- Temps de Quick : 23" ( témoin : 13")
- Taux de prothrombine : 21%
- Temps de thrombine : 21%
- Fibrinogène : 1,2 g/l

Par ailleurs les plaquettes ont chutées à 12.000/mm<sup>3</sup>.

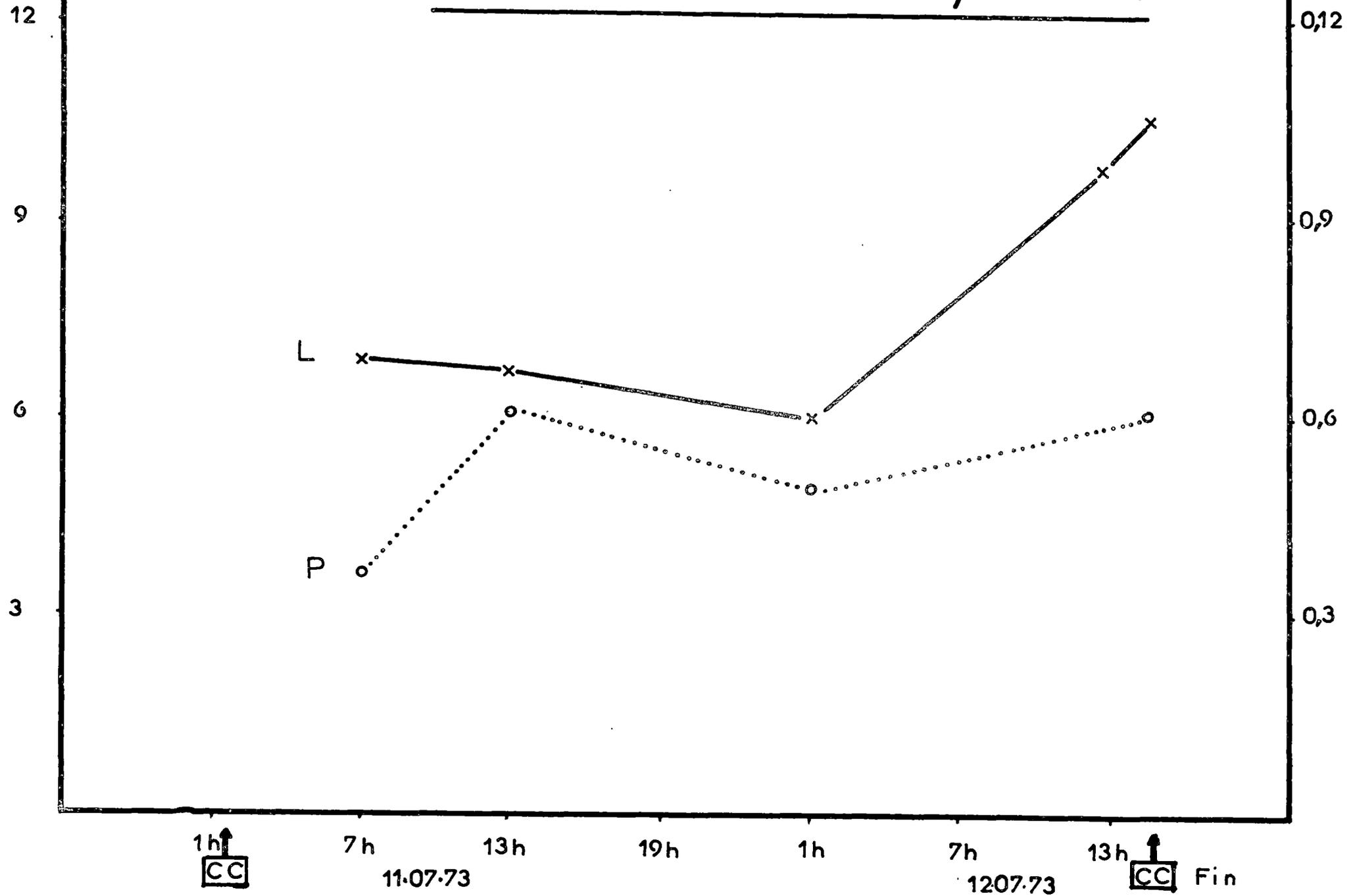
En outre sur le plan neurologique, l'examen est inchangé et l'électroencéphalogramme montre "un tracé rapide et diffus, pratiquement aréactif". (Docteur F. BILLARD).

Le lendemain à 15 heures, les résultats biologiques et les données de l'examen clinique sont semblables.

mEq/l  
Lactates

mEq/l  
Pyruvate:

# Evolution Lactates/Pyruvates



A ce stade le babouin présente un oedème aigu du poumon entraînant son décès. L'examen histologique du foie de l'animal ne montre aucune atteinte hépatique, en particulier "il n'est observé aucun infiltrat inflammatoire, ni aucune dégénérescence, ni nécrose cellulaire sur le parenchyme". (Docteur H. FAURE).

Le malade décède ce même jour à 17 heures. Une autopsie est pratiquée permettant de prélever le foie qui est atrophié, pesant 630 grammes. "A la coupe, le parenchyme de consistance irrégulière est constitué par des zones bigarrées : on retrouve juxtaposées tantôt des plages rougeâtres, tantôt jaunâtres ou grisâtres.

Sous le microscope, les hépatocytes sont difficilement reconnaissables. Le plus souvent ils sont le siège d'une dégénérescence et d'une nécrose acidophile. La trame réticulo-collagène est fragmentée, épaissie, et l'on note la présence de nombreuses plages de fibrose post-nécrotique. Les espaces portes sont le siège d'une accentuation fibreuse, associée à des infiltrats inflammatoires. On y observe en plus des néo-canalicules biliaires.

Enfin, associée à ces images on note la constitution d'une fibrose annulaire, péri-portale, ou disséquante, intra-lobulaire.

En somme, aspect histologique d'hépatite grave nécrosante avec début de cirrhose post-nécrotique".

Docteur H. FAURE

En conclusion : malgré une circulation croisée poursuivie pendant près de 38 heures, et la compatibilité de groupe des deux partenaires, aucune amélioration, ne serait-ce que transitoire, n'est survenue, et il n'y a pas eu de régénération hépatique.

OBSERVATION N° 6

L'enfant A... Aysum, 3 ans 1/2, d'origine turque, est hospitalisée à l'hôpital d'Annonay le 8 Octobre 1974 à 12 heures pour troubles digestifs en rapport avec l'absorption d'amanites phalloïdes 15 heures auparavant.

L'examen clinique et le bilan biologique sont alors normaux. En particulier la kaliémie est 3,80 meq/l malgré l'intensité du syndrome cholériforme, et les transaminases GOT et GPT sont respectivement à 22 et 12 mUI.

Un traitement est immédiatement institué comportant notamment :

- PENICILLINE G 3 millions d'unités par jour
- SOLUDACTONE 0,250 g par jour
- LAROSCORBINE 1 g toutes les 4 heures en I. V
- ERCEFURYL 3 gélules par jour
- Sirop de Potassium 4 c. à c. par jour

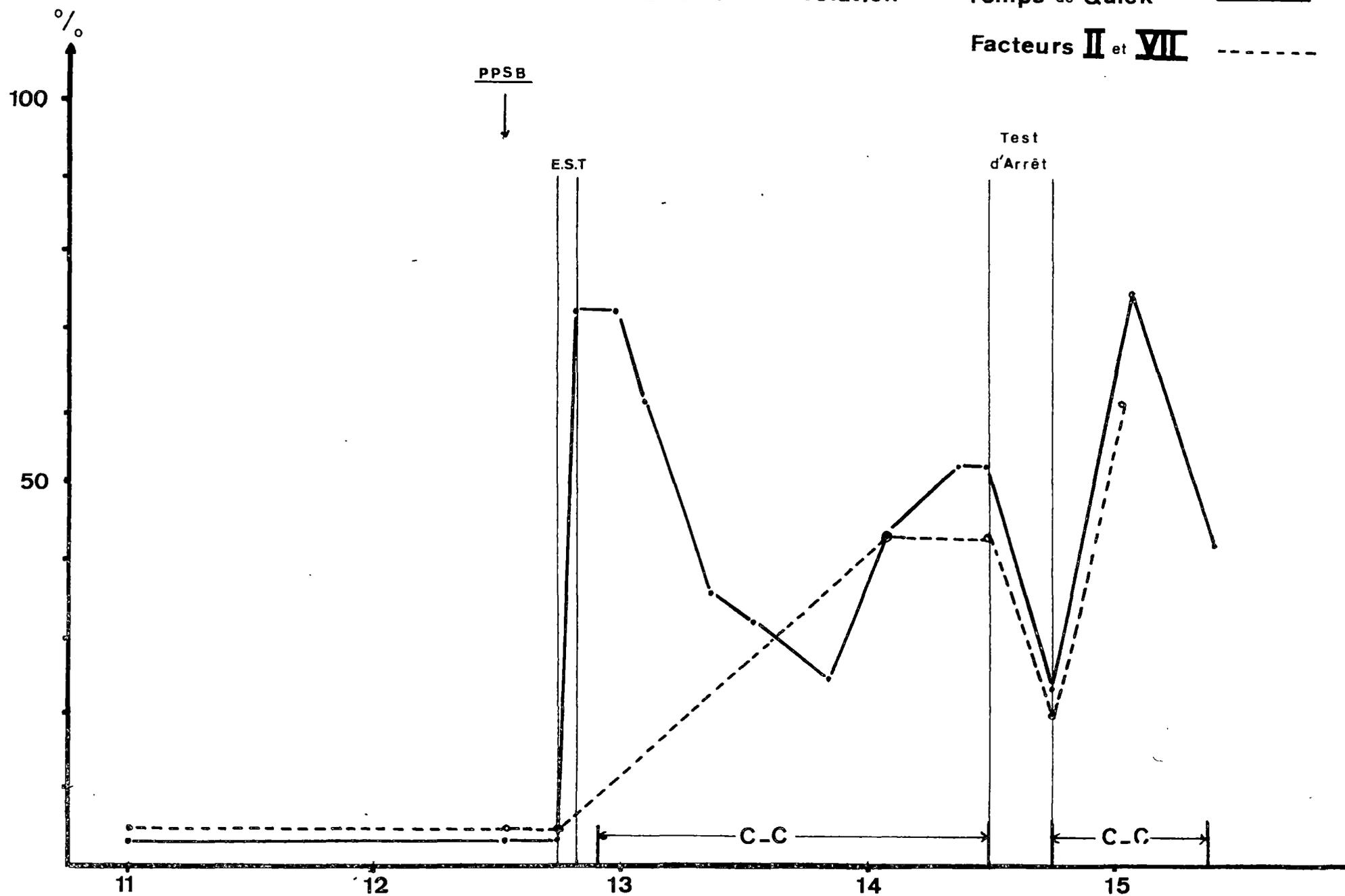
Le 9 Octobre alors que, cliniquement l'état de la malade reste satisfaisant, les examens complémentaires évoquent une cytolyse hépatique débutante ( SGOT : 410 mUI, SGPT : 210 mUI), et surtout une défaillance fonctionnelle grave avec un taux de prothrombine à 20%.

Les 10 et 11 Octobre on assiste à une brutale aggravation clinique, avec l'apparition d'un ictère généralisé et de troubles de conscience.

Obs. 6 Evolution

Temps de Quick ———

Facteurs II et VII - - - - -



OCTOBRE 1974

Les résultats biologiques confirment le diagnostic d'hépatite cytolytique grave aiguë :

- SGOT : 2900 mUI
- SGPT : 1650 mUI
- Taux de prothrombine : inférieur à 10%.

La malade est alors transférée dans le service de Réanimation du Centre Hospitalier Régional de Grenoble où elle arrive à 15 heures le 11 Octobre.

Sur une patiente intubée et bénéficiant d'une assistance respiratoire par R.P.R. on note à l'examen clinique :

- Un ictère cutanéomuqueux intense,
- Une hépatomégalie à 2 travers de doigt,
- Une hypertonie musculaire franche.

L'électroencéphalogramme objective "un tracé globalement ralenti, sans ondes lentes triphastiques. Réactivité pratiquement nulle".

Docteur S. GARREL

Le 12 Octobre aucune amélioration clinique n'est notée, et le bilan de coagulation confirme l'insuffisance hépato-cellulaire majeure :

- Taux de prothrombine : inférieur à 10%
- Temps de Quick : 12%
- Proconvertine, proaccéléline et F. Stuart inférieurs à 10%
- Fibrinogène : 1,2 g/l

Par ailleurs la bilirubinémie totale est supérieure à 100 mg/l, et la cytolyse se poursuit comme en témoigne l'ascension des transaminases. (SGOT: 7950 ; SGPT : 2920).

Plaq./mm<sup>3</sup>

Obs. 6

Evolution

Plaquettes

—

Fibrinogène

- - -

1 000 000

100 000

10 000

Fib.  
g/l

10g

10

E.S.T

Test  
d'Arrêt

11

12

13

14

15

CC

CC

On décide alors d'entreprendre une circulation croisée avec un babouin exsanguiné. L'animal est de groupe A comme la malade. Il est exsanguiné selon la technique en normothermie.

La recherche d'anticorps libres, fixes ou irréguliers effectuée sur le sang du babouin est négative.

Par contre, la présence d'anticorps anti-erythrocytes de babouin chez la patiente, fait pratiquer une exsanguino-transfusion de 5 litres sur cette dernière, le 12 Octobre 1974 à 18 heures. Elle a pour effet :

1°) - Sur le plan biologique, une amélioration importante :

- SGOT : 15 mUI
- SGPT : 44 mUI
- Bilirubine totale : 21 mg/l
- Taux de prothrombine ; 82%

2°) sur le plan neurologique : aucune modification. Seuls sont notés quelques mouvements spontanés des quatres membres.

La circulation croisée débute le 12 Octobre 1974 à 22H15.

Le 13 Octobre à 8H15 (soit après 10 heures de circulation croisée) on note une sensible amélioration neurologique :

- Réaction d'éveil
- Mimique faciale
- Retrait orienté de la main au pincement
- Disparition de l'hypertonie.

Sur le plan biologique, par contre, si la bilirubinémie reste stable, ainsi que les transaminases, le taux de prothrombine a chuté à 36%.



Le 13 Octobre à 17H30 survient une coagulation des lignes qui oblige à recourir à l'héparinisation du circuit : 5 mg toutes les deux heures, puis 5 mg par heure à partir du 14 Octobre. A cette date, la tension artérielle est stable aux alentours de 14 cm de Hg de maxima. Neurologiquement, la situation reste identique à celle du 13 Octobre à 8h15.

Un électroencéphalogramme est pratiqué et montre "un tracé de coma vigil, à réactivité normale". ( Docteur F. RAYMOND)

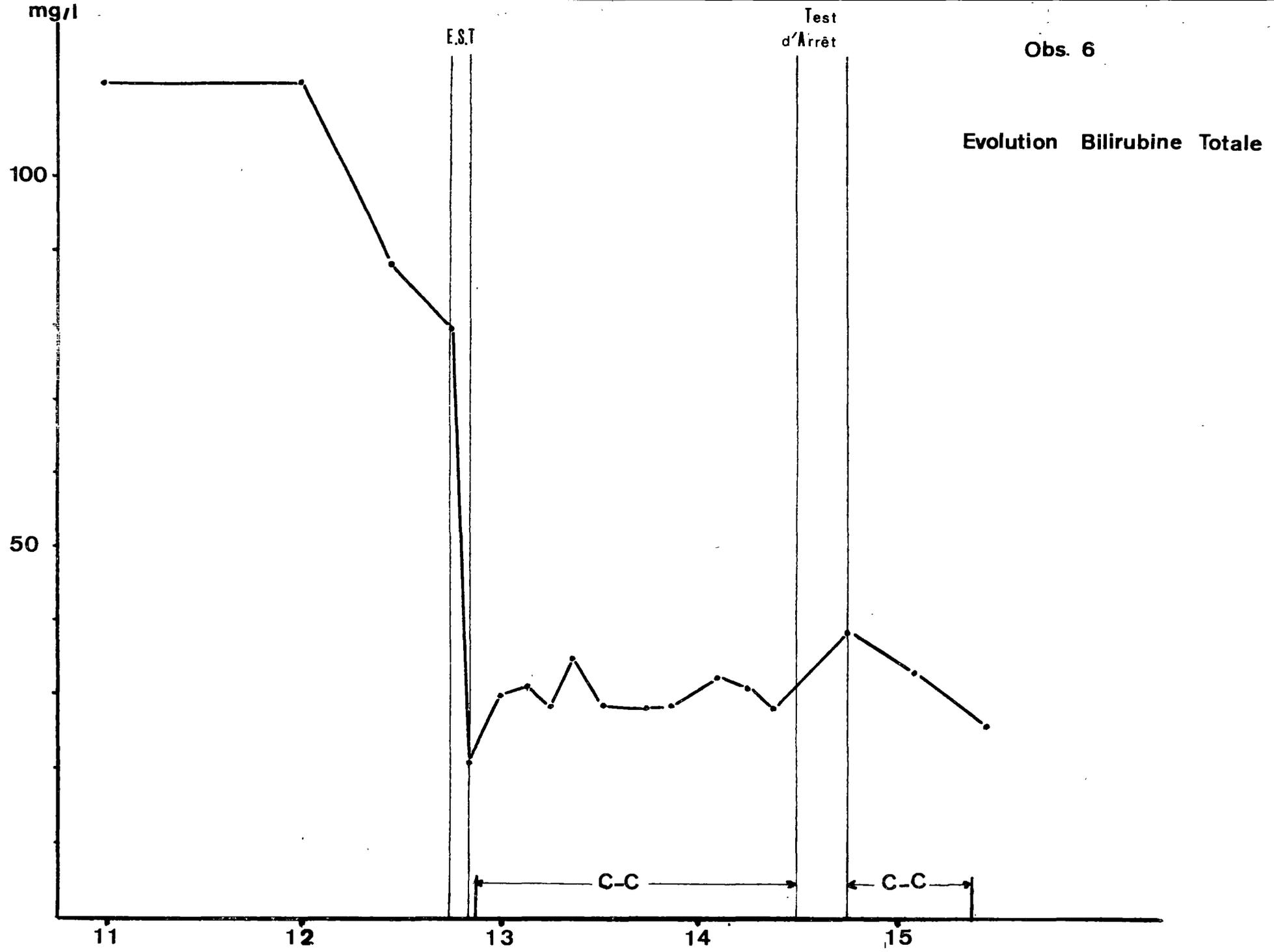
Biologiquement, les tests retentionnels et de cytolyse sont comparables à ceux de la veille. Le taux de prothrombine est, par contre remonté à 51%, et le fibrinogène à 2,8 g/l. Cependant, il existe une thrombopénie à 70.000/mm<sup>3</sup>.

On décide le 14 Octobre à 12h30 de pratiquer un test d'arrêt.

6 heures plus tard un nouveau bilan de coagulation montre :

- L'effondrement du taux de prothrombine à 22%
- Prothrombine vraie : 39%
- Proconvertine et facteur Stuart : 12%
- Plaquettes : 20.000/mm<sup>3</sup>.

Devant ces résultats, on décide de reprendre la circulation croisée à 21 heures.



Le 15 Octobre à 0 heure, l'examen neurologique objective une amélioration importante. Pour la première fois en effet, la malade ouvre les yeux à la sollicitation, effectue des mouvements spontanés, et peut être débranchée du respirateur artificiel avec une respiration spontanée satisfaisante. Les données de l'électro-encéphalogramme sont comparables à celles du 14 Octobre.

A 2h30, soit 5 heures après la reprise, le bilan d'hémostase est très satisfaisant :

- Taux de prothrombine : 75%
- Prothrombine et proconvertine : 50%
- Proaccélélerine : 40%
- Fibrinogène : 3,6 g/l

Par ailleurs, la bilirubinémie est dosée à 33 mg/l, les transaminases SGOT à 72 mU<sub>i</sub>, SGPT à 210 mU<sub>i</sub>.

On décide alors d'arrêter la circulation croisée à 9 heures et la malade est extubée.

Mais vers 12 heures, apparaissent des signes de détresse respiratoire en relation avec un bronchospasme massif. Après une amélioration transitoire ce bronchospasme devient irréductible et la malade présente des arrêts cardio-respiratoires répétés.

Au cinquième arrêt le massage cardiaque externe est inefficace et la malade décède à 15 heures.

Une ponction biopsie de foie post-mortem révélera que : "seuls quelques hépatocytes sont reconnaissables. Ils sont le plus souvent de très petite taille, en voie de dégénérescence acidophile. Par place on note de très rares figures de régénération hépatique représentée par une cellule plurinucléée.

Elles s'observent au contact de quelques néo-canalicules biliaires.  
Enfin, il existe par place une accentuation fibreuse intra-lobulaire.

En conclusion : "lésion hépatique majeure secondaire à l'intoxication phalloïdienne. Compte tenu des aspects histologiques constatés, il semble très difficile de prévoir la possibilité de régénération de ce parenchyme hépatique".

Docteur H. FAURE.

PLACE DE LA METHODE DANS LA THERAPEUTIQUE

DE L'ICTERE GRAVE

La circulation croisée avec le babouin exsanguiné, comme toute méthode d'assistance, a pour but de supporter les fonctions hépatiques du malade pendant le temps nécessaire au foie pour récupérer une valeur fonctionnelle suffisante.

La fréquence avec laquelle survient la guérison biologique et anatomique dans le cas d'hépatite cytolytique banale, amène à penser que la réparation d'atteintes plus profondes doit être également fréquente, si on lui donne le temps de se réaliser. Peut-on définir la durée d'assistance idéale ?

Une étude de l'hémostase au cours des hépatiques phalloïdiennes (37) montre que, dans les formes graves, ce n'est qu'au delà de la 84ème heure que s'amorce une remontée des facteurs de la coagulation. Il semble cependant qu'il faille tenir compte du degré de cytolyse initiale, et que seuls les malades chez lesquels le pourcentage de nécrose est inférieur à 80% peuvent guérir (54). En effet, dans cette étude, au-delà de ce taux aucune guérison n'a été obtenue, quelle que soit la thérapeutique utilisée.

Il paraît toutefois difficile d'être affirmatif dans ce domaine, et nous pensons que l'assistance mérite d'être maintenue le plus longtemps possible, tant que subsisteront des inconnues quant à la possibilité de régénération hépatique après une cytolysé massive.

C H A P I T R E      Q U A T R I E M E

D I S C U S S I O N

VALEUR DE LA METHODE EN TANT QU'ASSISTANCE

Dans nos trois premières observations, nous n'avons obtenu aucun résultat tant sur le plan biologique que neurologique.

La durée trop brève de la circulation croisée (8h30 : obs. 3 ; 2h30 : obs. 4) en raison respectivement du décès du malade et de celui du babouin, nous semblait être la cause première de cette inefficacité. Mais malgré les 36 heures d'assistance effective de notre troisième patient, les résultats ont été similaires et, histologiquement, la régénération hépatique était inexistante.

D'autre part, le seul succès de cette méthode (BOSMAN -13-), est discutable du fait de la courte durée de l'expérience (6h 05), ce qui ne peut permettre au foie de retrouver une valeur fonctionnelle suffisante.

Ces 5 observations semblaient montrer l'inefficacité de la méthode. Nous avons pensé que la cause première de ces échecs pouvait résider dans la technique d'exsanguination du babouin sous hypothermie, et nous avons émis l'hypothèse que la réfrigération et le rinçage pouvait avoir pour conséquence une souffrance ischémique hépatique, altérant ainsi la valeur fonctionnelle du foie de l'animal.

C'est pourquoi notre dernier patient a bénéficié d'un babouin exsanguiné en normothermie (27), et pour la première fois nous avons obtenu des résultats encourageants :

1) La circulation croisée a pu être maintenue pendant près de 53 heures,

2) Fonctions de synthèse : après le test d'arrêt de 6 heures pratiqué le 14 Octobre le taux de prothrombine avait chuté de 51% à 22%. Sa remontée spectaculaire à 75%, 2h30 seulement après la reprise de la circulation croisée, confirme la valeur remarquable des fonctions de synthèse, d'autant que la réparation anatomique du foie était inexistante.

3) Fonction d'épuration : elle est également évidente et prouvée par la stabilisation de la bilirubinémie durant toute la durée de la circulation croisée.

4) Cliniquement enfin : nous pouvons affirmer avoir obtenu le premier succès incontestable, la malade ayant récupéré un état neurologique quasi-normal après 53 heures d'assistance.

Cependant deux points méritent d'être soulignés :

1) Nous pensons que l'âge de l'enfant (3 ans 1/2), et par conséquent son poids (environ 15 kilos), n'est pas étranger au succès que nous rapportons. En effet, l'utilisation du babouin ne permet que des échanges variant entre 150 et 200 cc par minute, ce qui apparaît satisfaisant pour un enfant mais pourrait être insuffisant pour un adulte.

Cette restriction relative aux débits pourrait donc représenter l'un des écueils de cette technique.

2) La cause immédiate du décès de la malade (détresse respiratoire asthmatiforme) nous a semblé traduire une réaction immunologique suraiguë. Faut-il en conclure que malgré la compatibilité de groupe entre les deux partenaires, l'exsanguino-transfusion du babouin et du patient, il persiste comme dans toute hétérogreffe des risques de rejet ?

Ceux-ci pourraient-ils être prévenus ?

Les travaux de STORB et de ses collaborateurs (65) concernant l'étude des réactions anaphylactiques survenant chez des babouins mis en circulation croisée, montrent que 4 jours après le début de l'expérience ces réactions sont inévitables sauf si les babouins ont bénéficié de thérapeutique immunologique (Methotrexate). Dans ce cas en effet, 4 animaux sur 5 survivent sans sequelles, alors que sur les animaux non traités, 9 sur 12 décèdent entre le 4e et le 6e jour.

Les manifestations prennent alors des formes diverses :

- Hypotension rebelle au remplissage,
- Bronchospasme massif,
- Urticaire géant,
- et biologiquement : leucopénie et thrombopénie.

D'après ces résultats, il semblerait qu'un traitement immunosuppresseur, dès le début de la circulation croisée, pourrait prévenir des accidents tels que celui qui a entraîné le décès de notre malade.

Il faut cependant noter que celle-ci a bénéficié de corticoïdes à des doses relativement importantes (120 mg/1). Faut-il en conclure que ces posologies sont insuffisantes et que des médications telles que le sérum anti-lymphocytaire seraient nécessaires ? Il nous est impossible de nous prononcer actuellement sur ce point.

## PLACE DE LA CIRCULATION CROISEE AVEC LE BABOUIN EXSANGUINE

Dans ce chapitre, nous essaierons de définir l'intérêt des médications classiques et adjuvantes, puis nous étudierons la place de la circulation croisée avec le babouin exsanguiné par rapport aux autres méthodes d'assistance hépatique.

### 1/ Techniques classiques

#### A) Les corticoïdes

Leur action thérapeutique n'est plus reconnue par la majorité des auteurs dans le traitement de l'insuffisance hépatique grave aiguë. Par contre, leur rôle immunosuppresseur pourrait les faire utiliser en adjuvant dans les circulations croisées hétérologues, pour éviter les réactions immunologiques majeures.

#### B) L'oxygène hyperbare

Son efficacité dans le sens d'une favorisation de la régénération hépatique a été démontrée chez le rat, sur des hépatites expérimentales au tétrachlorure de carbone (40-53). Mais rien ne permet d'affirmer qu'il présente le même intérêt dans son utilisation chez l'homme (40-49-53).

#### C) L'épuration extra-rénale

Elle n'offre plus aucune justification ni logique, ni pratique, dans le traitement des insuffisances hépatiques graves aiguës.

D) Le traitement enzymatique de THOLEN (67)

A base de Coenzyme A, acide alpha-lipoidique, D. P. N., cocarboxylase, il serait susceptible de réamorcer le cycle de Krebs et par suite de permettre les synthèses énergétiques intra-cellulaires nécessaires pour la régénération cellulaire.

Les avis sont très partagés sur la valeur finale d'un tel traitement et il est difficile de se prononcer actuellement.

E) Exsanguino-transfusion et P.P.S.B.

Utilisés comme seule thérapeutique ils ne se justifient plus. Ils conservent par contre un double intérêt :

- a) éviter l'apparition d'hémorragies massives,
- b) permettre les biopsies hépatiques,

En définitive il faut admettre la faillite de tous les traitements classiques de l'insuffisance hépatique grave aiguë et se tourner vers les techniques plus exceptionnelles : les méthodes d'assistance que nous allons envisager.

II/ LES METHODES D'ASSISTANCE

A/ Les perfusions extra-corporelles de foie de porc

A la suite des travaux originaux de ELSEMAN en 1947, les études concernant cette technique furent reprises par les montpellierains BERTRAND, ROMIEU et collaborateurs et exposées de façon très intéressante.

Les conclusions rapportées indiquent que la méthode est envisageable dans les cas de défaillance aiguë globale du foie pour tenter de passer le cap de gravité. La technique d'épuration est évidemment délicate et suppose une équipe chirurgicale entraînée. D'autre part, l'épuration de la bilirubine n'est effective que pendant une phase assez courte : 1 heure environ.

En outre, la possibilité de synthèse des protéines hépatiques est tardive (après 6 heures de perfusion apparition d'albumine de porc).

Il faut donc considérer que la perfusion de foie de porc ne peut permettre qu'une épuration hépatique brève, et souligner le fait que même dans le cas de séances itératives les fonctions de synthèse sont toujours absentes.

#### B) Les perfusions de foie de babouin

Abouna (5-6) a préconisé leur utilisation en 1972 et a obtenu des succès évidents. Mais la complexité de la technique représente un obstacle important à sa réalisation rapide.

#### C) La perfusion de foie de cadavre

Mise en oeuvre pour la première fois par SEN elle n'a aboutit qu'à des résultats décevants, ne permettant pas de conclure à la validité de la méthode.

D) La transplantation hétérotopique hétérologue

Réalisée avec un foie de babouin, elle est à l'origine d'un certain nombre de succès relatifs.

Elle présente cependant l'inconvénient de toute greffe hétérologue, en l'occurrence : les phénomènes de rejet du greffon qui compromettent sa valeur fonctionnelle, sans compter les très fréquentes complications mécaniques.

E) Nous citerons enfin la circulation croisée inter-humaine dont l'efficacité n'est plus à démontrer. De plus, la simplicité de sa mise en oeuvre permet un gain de temps précieux.

Notre préférence va de loin à cette méthode. Cependant, nous avons déjà évoqué ses écueils et notamment le problème de l'utilisation du donneur vivant volontaire, et la difficulté d'avoir à notre disposition un coma dépassé compatible.

EN CONCLUSION :

Il nous paraît logique de considérer le traitement d'un malade présentant un insuffisance hépatique grave aiguë, de la façon suivante :

- en présence de donneur compatible en coma dépassé la circulation croisée inter-humaine prime toute autre technique dans le cas d'aggravation biologique profonde.

- en l'absence de donneur, tout sera mis en oeuvre pour réaliser une circulation croisée avec un babouin iso-groupe exsanguiné en normothermie.

C O N C L U S I O N S

L'efficacité de la circulation croisée inter-humaine dans le traitement des insuffisances hépatiques graves aiguës n'est plus à démontrer . Cependant, les problèmes posés par la disponibilité de sujets compatibles en coma dépassé, et par l'utilisation de donneurs vivants volontaires, nous ont amenés à envisager une nouvelle technique : la circulation croisée avec un babouin exsanguiné.

Ces animaux, facilement fournis par les instituts spécialisés, ont en effet l'avantage de posséder des groupes sanguins analogues aux groupes humains, avec cependant un écueil, l'absence de groupe O, ce qui limite la technique aux patients de groupe A, B, et AB.

Par ailleurs, les études immunologiques ont permis de constater la présence chez l'homme, d'anticorps anti-leucocytes de babouin nécessitant impérativement l'exsanguino-transfusion de l'animal avec du sang humain iso-groupe.

L'analyse des publications mondiales et de nos trois premières expériences semble montrer l'inefficacité de l'assistance fournie par cette méthode.

Nous avons alors pensé que l'exsanguino-transfusion effectuée sous hypothermie pouvait être un des premiers facteurs de ces échecs, et nous avons soulevé l'hypothèse que la réfrigération et le rinçage pouvaient avoir pour conséquence une souffrance ischémique hépatique, nous plaçant ainsi dans les conditions de prélèvements d'organes en hypothermie.

C'est pourquoi, nous avons effectué pour notre dernier patient, une exsanguino-transfusion en normothermie, espérant ainsi ne pas altérer les fonctions hépatiques de l'animal et par conséquent, permettre une assistance efficace dès les premiers instants de la circulation croisée.

Nous avons ensuite rapporté les observations de la littérature (réduites au nombre de 2 en ce qui concerne l'application de la méthode au traitement de l'insuffisance hépatique grave aiguë ) et nos quatre essais personnels.

Ceci nous a alors permis d'entamer la discussion globale de la technique d'après les résultats fournis par ces 6 observations. Pour cela notre étude s'est portée sur trois points :

- 1) Définir la place de l'assistance hépatique dans le traitement de l'insuffisance hépatique grave aiguë
- 2) Définir la valeur de la méthode en tant que moyen d'assistance hépatique,
- 3) Tenter enfin, de comparer cette méthode aux autres techniques d'assistance afin d'en justifier l'utilisation.

1°) Il est désormais bien établi que toute méthode d'assistance ne peut être que temporaire, sa justification théorique étant de permettre la survie d'un individu privé d'une fonction essentielle, pendant le temps nécessaire à cette fonction pour se rétablir.

La méthode que nous rapportons ici poursuit le même but. Le "facteur temps" est donc primordial, et c'est la rapidité de régénération hépatique qui conditionne le devenir de tout malade ayant bénéficié d'une telle assistance.

2°) La valeur de la méthode en tant que moyen d'assistance a été démontrée dans le cas d'une hépatite cytolytique aiguë d'origine toxique (Amanite phalloïde) survenue chez une enfant de 3 ans 1/2. Les résultats biologiques ont en effet prouvé la réalité des fonctions de synthèse et parallèlement nous avons assisté à une amélioration spectaculaire de l'état neurologique après 53 heures de circulation croisée.

Malheureusement, notre malade est décédée à la suite d'un bronchospasme massif irréductible que nous avons interprété comme une réaction immunologique.

3°) Nous nous heurtons donc actuellement, à des problèmes immunologiques dont la nature et l'expression clinique nous sont encore inconnues. En outre, l'utilisation du Babouin ne permet que des échanges variant entre 150 et 200cc par minute, ce qui apparaît satisfaisant pour un enfant mais qui pourrait être insuffisant pour un individu adulte.

En conclusion, nous pensons avoir démontré l'efficacité de cette technique, du moins en ce qui concerne son application à l'enfant.

## B I B L I O G R A P H I E

1. ABOUNA G. M. : "Cross - Circulation between man and baboon".  
LANCET, 1968, 2, 729.
2. ABOUNA G. M. : "Extracorporeal liver perfusion using a new  
perfusion chamber".  
LANCET, 1968, 2, 1216 - 1218.
3. ABOUNA G. M., GARRY, KIRKLEY J. R., WALDER : " Hepatic coma due to  
fulminating hepatitis treated with extra-corporeal pig liver  
perfusion".  
Brit. J.surg., 1960, 56, 223.
4. ABOUNA G. M., KIRKLEY J. R. : "Treatment of hepatic coma by  
extracorporeal pig liver perfusion".  
LANCET, 1969, 1, 64-68.
5. ABOUNA G. M., FISCHER Mc A. L., STILL W. J., HUNE D. M. "Acute  
Hepatic coma successfully treated by extracorporeal baboon liver  
perfusion".  
Brit. Med. J., 1972, 1, 23-25.
6. ABOUNA G. M., COOK J. S., FISCHER Mc A. L., STILL W. J., HUNE D. M. :  
"Treatment of acute hepatic coma by ex-vivo baboon liver perfusion".  
SURGERY, 1972, 71, 537-546.
7. ABOUNA G. M. : "Improved technique of exchange transfusion for hepa-  
tic coma".  
S. G. O., 1972, 134, 658-662.

8. BARGE J., SICOT C., ORCEL L. : "La ponction-biopsie du foie au cours au cours de l'hépatite phalloïdienne. A propos de 16 cas".  
Arch. Ana-path., 1969, 17, A 153.
9. BENHAMOU J. P. , RUEFF B., SICOT C. : "Assistance Hépatique par perfusion de foie de porc".  
Rev. Fr. Et. Clin. et Biol., 1968, 13, 651.
10. BERARD Ph. : "La transplantation hétérotopique du foie".  
Thèse, Lyon, 1969, N° 206.
11. BERTOYE A., MARION P., MIKAELOFF Ph., BOLOT J.F. : "Essais de traitement de certaines insuffisances hépatiques graves aiguës par greffe hépatique temporaire hétérotopique hétérologue (foie babouin)".  
Lyon Med., 1969, 222, 347-374.
12. BERTRAND L., ROMIEU C., PUJOL H. : "L'assistance hépatique à l'homme par perfusion de foie de porc. Possibilités et limites sur la défaillance hépatique aiguë".  
Presse Med., 1968, 76, 2459.
13. BOSMAN S. C. W., TERBLANCHE J., SAUNDERS S. J., HARRISON G. G., BARNARD C. N., : "Cross- circulation between man and baboon".  
LANCET, 1968, 2, 583-588.
14. BURNELL J. M., DAWBORN J. K., EPSTEIN R. B. : " Acute hépatie coma treated by cross-circulation or exchange transfusion".  
New Engl. J. Med., 1967, 276, 935-943.

15. BURNELL J. M., RUNGE C., SAUNDERS F. C., THOMAS E. D., VOLWILER W. :  
"Acute hépatic failure treated by cross-circulation".  
Arch. Intern. Med., 1973, 132, 493-498.
16. BURNELL J. M., THOMAS E. D., ANSELL J. S. : "Observations on  
cross-circulation in man".  
Am. J. Med., 1965, 38, 832.
17. CAROU J., OPOLON P., SCOTTO J. : "Eléments de pronostic au cours  
des comas par atrophie hépatique aigüe".  
Presse Méd., 1971, 79, 463-466.
18. CHEVREL J.P., OPOLON P., THOMAS., SMADJA M., APOIL A., HADCHOUEL P.,  
CAROLI J; : "Traitement des comas hépatiques par perfusion de foie  
hétérologue".  
Rev. Med. Chir. Mal. Foie., 1970, 45, 65-67.
19. CONDON R. E., BOMBECK C.T., STEIGMANN F. : "Heterologous bovine  
liver perfusion. Therapy of acute hepatic failure".  
Am. J. surg., 1970, 119, 147.
20. CONDON R. E. , BOMBECK C. T. : "Liver perfusion in hepatic coma".  
surg. Clin. N. Amer., 1970, 50, 257.
21. CORTESINI R. VELLUCCI A., CUCCHIARA G., FANULARI A., CASCIANI C. :  
"Bio- artificial liver : a combined system of hemodialysis and  
baboon liver perfusion".  
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs., 1973, 19, 365-369.

22. COUDERC P., DONZEL J. R., FAURE H. : "Histo-enzymologie des hépatiques graves".  
Ann. Ana-Path., 1970, 15, 415.
23. EISEMAN B. : "Treatment of hepatic coma by extracorporeal liver perfusions".  
Ann. R. Coll. Surg., 1965, 33, 329.
24. EISEMAN B., LIEM D.S., RAFFUCI F. : "Heterologous liver perfusion in treatment of hepatic failure".  
Ann. Surg., 1965, 162, 329-345.
25. ESCHBACH J. W., EPSTEIN R. B., BURNELL J. M. : "Physiologic observations in human cross-circulation".  
New. Engl. J. Med., 1965, 273, 997-1003.
26. GUIGNIER M. : "La circulation croisée inter-humaine. Valeur de la méthode en tant que moyen d'assistance hépatique. Son intérêt et ses limites dans la thérapeutique de l'insuffisance hépatique grave aiguë."  
Thèse, Grenoble, 1969, N° 48.
27. GOLDSMITH E. I., MOOR-JANKOWSKI J., WIENER A. S., ALLEN F. H.  
HIRSCH R. : "Exchange transfusion of nonhuman primates with human blood".  
Medical primatology, 1970, Proc. 2nd. Conf. Exp. Med. Surg. Primates, NEW-YORK, 1969, p. 80-89 (Karger, Basel 1971).

28. HUME D. M., GAYLE W.E., WILLIAMS G. M. : "Cross-circulation of patients in hepatic coma with baboon partners having human blood".  
S. G. O., 1969, 128, 495-517.
29. HUME D. M., MENDEZ G., GAYLE W. E. : "Current method for support of patients in hepatic failure".  
Fed. Proceed., 1971, 3, 1525.
30. KASSUR B., OLEJNIK B. : "Perfusione Extra-corporea di fegato di animale nel trattamento dei pazienti affetti da coma complicante un'epatite virale".  
Minerva Med. 1973, 64, 429-435.
31. KLEBANOFF G., HOLLANDER D., OSTEEEN R. T. : "Human baboon cross-circulation for treatment of hepatic coma".  
J. A. M. A., 1971, 218, 67-71.
32. LAVERDANT Ch., BERNARD J. G. : "les hépatites virales graves : physiopathologie, aspects cliniques et évolutifs".  
Problèmes de Réanimation. 5° Série, 1968, 389-400 (Spei-Edit. Paris).
33. LEGER L., CHAPUIS Y., LENRIOT J. P. : "Grefte hétérotopique d'un foie de babouin sur un malade atteint d'hépatite fulminante".  
Chirurgie (Mem. Acad. Chir.), 1970, 96, 249-251.
34. MAC DONNELL R. C., PATTERSON J. H., ZWIREN G. T. : "Cross-circulation between children in hepatic coma an chimpanzees".  
J. Pediatrics, 1973, 82, 591-597.

35. MARION P., BERTOYE A., MIKAELOFF Ph. : "Essai de traitement du coma hépatique par hétéogreffe auxiliaire".  
Mem. Acad. Chir., 1970, 96, 152.
36. MAY A. G., CESTERO R., SATRAN R., CRUNBINE R., TURNER M. : "Heterologous cross-circulation for massive hepatic necrosis: a case report".  
Medical Primatology, 1970, Proc. 2nd. Conf. Exp. Med. Surg. Primates".  
NEW-YORK, 1969, p. 80-89 (Karger, Basel 1971).
37. MENACHE D., GUILLIN M. C., RUEFF B. : "Etude de l'hémostase au cours des hépatites phalloïdiennes".  
Journées de Réan. Med. Chir. NANCY, 1968, S.P.E.I. Ed., PARIS, 1968,  
p. 499.
38. MOTIN H., PALIARD P., COCHE M. : "L'assistance hépatique par circulation croisée inter-humaine".  
LYON, Med, 1969, 222, 397.
39. MOTIN J., PALIARD P., FALCONNET F. : "L'intoxication phalloïdienne".  
LYON, Med., 1968, 45, 1201.
40. MONTANI : "Oxygénation hyperbare dans l'intoxication expérimentale au tetrachlorure de carbone".  
Rev. Fr. Et. Clin. et Biol., 1967, 12, 274.
41. MOOR-JANKOWSKI J., WIENER A.S. : "Blood groups of baboons demonstrated with iso-immune sera".  
NATURE, 1967, 214, 181.

42. MULLER J. M., GUIGNIER M., COUDERC P., MOTIN J., PALIARD P.  
et collaborateurs : "Les méthodes d'assistance hépatique. Etude  
critique de leurs possibilités actuelles dans le traitement  
des insuffisances hépatiques aiguës d'origine virale ou toxique".  
Ann. de Gastroent. et Hépat., 1971, 1, 25-52.
43. MULLER J.M., GUIGNIER M., MOTIN J., PALIARD P., DEBRU J.L.,  
"Notre expérience de la circulation croisée comme méthode d'assis-  
tance hépatique dans les insuffisances hépatiques graves aiguës.  
Ann. Med. Int., 1971, 122, 581-587.
44. NORMAN J.C., SAVARIS C. A., BROWN M.E., Mc DERMOTT W. V. :  
"Immuno-chemical observations in clinical heterologous liver  
perfusion".  
SURGERY, 1968, 60, 170.
45. OPOLON P., HECHT Y., THEODOROPOULOS G. : "Ictères graves par  
nécrose hépatique . 1 - clinique, biologique, anatomique.  
2 - Valeur pronostique des éléments cliniques et  
bilologiques.  
3 - Traitement.  
Rev. Med. Chir. des Maladies du foie, 1969, 44, 290.
46. OPOLON P., HUGUET Cl., HADCHOVEL P. : "Coma hépatique expérimental  
par nécrose ischémique aiguë du foie chez le porc. Tentative de  
prévention de traitement par hémodialyse croisée".  
Ann. Med. Int., 1971, 122, 819.
47. PALIARD P., MOTIN J., : "Les hépatites toxiques graves".  
NANCY, 1968, S. P. E. I.

48. PALIARD P., MOTIN H., BOULETREAU P., ROBERT D. : "Le pronostic des hépatites cytolytiques graves".  
LYON, Med., 1970, 224, 355-362.
49. PALIARD P., MOTIN H., CHADENSON O. : "Essai du traitement du coma hépatique par oxygène hyperbare".  
LYON, Med., 1967, 217, 874.
50. PALIARD P., PATRICOT F., GRIMAUD J. A. : "Les altérations histologiques des hépatites graves et leur évolution. A propos de 45 observations suivies par biopsies".  
Ann. de Gastroent. et Hépat., 1972, 8, 133.
51. PARBHOO S. P., KENNEDY J., JAMES I. M. et coll. : "Extracorporeal pig liver perfusion in treatment of hepatic coma due to fulminant hepatitis".  
LANCET, 1971, 1, 659.
52. POUYET M., BERARD Ph. : "Deux cas de transplantation hétérotopique vraie du foie de Badouin au cours d'hépatites aiguës malignes".  
LYON, Chir., 1971, 67, 288-291.
53. RAPIN : "Effet de l'oxygène hyperbare sur la toxicité du tétrachlorure de carbone chez le rat".  
Rev. Fr. Et. clin. et biol., 1967, 12, 594.
54. ROBERT D. : "Les facteurs du pronostic de l'hépatite grave. (Insuffisance hépatique grave aiguë)".  
Thèse, LYON, 1973.

55. ROBERT D., BERARD Ph. : "L'assistance hépatique extracorporelle par perfusion de foie isolé dans l'insuffisance hépatique aiguë".  
3° Congrès Int. Transplantation., 1971.
56. RUEFF B., SICOT C., BENHAMOU J. P. : "Le pronostic des hépatites virales graves".  
Ann. Med. Int., 1971, 122, 373.
57. SALISBURY : "Cross-circulation, 3 Experience with six cases".  
Amer. J. Med. Sci., 1952, 223, 151.
58. SALISBURY : "Apparatus for cross-circulation".  
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1949, 71, 603.
59. SAUNDERS S. J., TERBLANCHE J., BOSMAN S. : "Cross-circulation between man and baboon in hepatic coma".  
LANCET, 1968, 2, 869-870.
60. SCOTTO J., CAGERON A., CAROLI J. : "Essai d'établissement d'un pronostic histologique des hépatites aiguës graves".  
Ann. Ana-path., 1970, 15, 105.
61. SEN P. K., BHALERO R. A., PARVIKAR G. P. : "Use of isolated perfused cadaveric liver in the management of hépatic failure".  
SURGERY, 1966, 59, 774.
62. SHERLOCK S. : "The management of acute hepato-cellular failure".  
Brit. J. Hosp. Med., 1969, 2, 1257.
63. SHERLOCK S. : "Hepatic coma".  
Gastroenterology, 1968, 54, 754.

64. SICOT Ch., FREJAVILLE J. P., ROCHE J. : "Six cas d'hépatites graves traitées par circulation croisée".  
Ann. Med. Int. 1971, 122, 381.
65. STORB R., BUCKNER C. D., EPSTEIN R. B., GRAHAM T., THOMAS E. D. :  
"Clinical and Hematologic effects of cross-circulation in Baboons".  
TRANSFUSION, 1969, 9, 23-31.
66. SWIFT J. E., GHENT W. R., BECK I. T. : "Direct transhepatic cross  
circulation in hepatic coma in man".  
Canad. Med. Acc. J., 1967, 97, 1435.
67. THOLEN., COLOMBI A., ENGELHART G. : "Traitement du coma hépatique  
endogène par le Coenzyme A, l'acide Alpha lipoïdique, le diphospho-  
pyridine nucléotide et la cocarboxylase".  
Rev. Mal. Foie., 1966, 41, 19.
68. TRAEGER J. FRIES D., NOSKOVITCHENKO J. F., REVILLARD J. P., CUCHE M.,  
BANSILLON V., TOUBOUL P., LAURENT G. : "Circulation croisée au cours  
d'un coma hépatique : guérison".  
Journées de Réan. Med. chir., NANCY, 1968, S. P. E. I. Ed., PARIS,  
p. 935.
69. TREY C., BURNS D., SAUNDER S.J. : "Treatment of hepatic coma by exchange  
tranfusion".  
New Engl. J. Med., 1966, 74, 473.

70. WATTS J. M. : "Heterologous liver perfusion in acute hépatic failure".  
Brit. Med. J., 1967, 2, 341.
71. WEGMANN R. , LEGER L., NONSALLIER F., CHAPUIS Y., LEMRIOT J. P.  
LEMAIGRE G., CHARBONNIER A.: "Etude métabolique cellulaire d'un foie  
humain d'hépatite fulminante et d'un foie de babouin transplanté en  
hétérotopie sur les vaisseaux fémoraux de la patiente".  
C. R. Acad. Sc. Paris, 1969, 269, (D), 2113-2116.
72. WIENER A. S., MOOR-JANKOWSKI J. : "Blood groups in anthropoid apes and  
baboons.  
SCIENCE, 1963, 142, 67.
73. WILLIAMS R. : "Treatment of fulminant hepatic failure, clinical syn-  
drome and basis of therapy".  
Brit. Med. J., 1971, 1, 213-215.
74. WINCH J. : "Pig liver perfusion and others methods of temporary  
liver support".  
Brit. Med. J., 1971, 1, 216-217.
75. XANALATOS C., SAYER P., SHERLOCK : "Extracorporeal pig liver perfusion  
in treatment of hepatic coma due to fulminant hepatitis".  
LANCET, 1971, 1, 659.

# T A B L E D E S M A T I E R E S

## CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE DES METHODES D'ASSISTANCE HEPATIQUE .....	p 2
- Schéma de l'appareillage pour perfusion de foie hétérologue	
- Tableau général des circulations croisées inter-humaines	

## CHAPITRE DEUXIEME

### LA CIRCULATION CROISEE AVEC LE BABOUIN EXSANGUINE

#### - Préparation du Babouin :

I/ Données immunologiques .....	p 6
II/ Techniques d'exanguino-transfusion .....	p 7
. Hypothermie .....	p 7
. Normothermie .....	p 9

#### - Devenir du Babouin exsanguiné ..... p 11 |

#### - Technique personnelle de circulation croisée ..... p 14 |

## CHAPITRE TROISIEME

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE .....	p 17
--------------------------------------	------

OBSERVATIONS PERSONNELLES .....	p 21
---------------------------------	------

## CHAPITRE QUATRIEME DISCUSSION

PLACE DE LA METHODE DANS LE TRAITEMENT DE L'ICTERE GRAVE .....	p 39
--	------

VALEUR DE LA METHODE EN TANT QU'ASSISTANCE HEPATIQUE .....	p 41
--	------

PLACE DE LA CIRCULATION CROISEE AVEC LE BABOUIN EXSANGUINE .....	p 44
--	------

<u>CONCLUSIONS</u> .....	p 48
--------------------------	------

## BIBLIOGRAPHIE



