

Le foie et les chirurgiens *

par Philippe BONNICHON **

Généralement dans l'ordre de la connaissance médicale, la forme précède la fonction, l'anatomie devance la physiologie et la structure anticipe l'organisation. Ainsi, la découverte de la circulation sanguine n'a été possible qu'après la description des cavités du cœur. Paradoxalement, le foie, la plus volumineuse glande de l'organisme, n'a jamais suivi cet aphorisme car la connaissance de ses fonctions imaginaires ou certifiées a généralement précédé les acquis morphologiques qu'ils soient histologiques ou anatomiques. La systématisation de sa vascularisation, l'une des dernières découvertes en anatomie descriptive, en est un exemple classique. Depuis les temps antiques, les progrès de la physiologie hépatique, fruits de la médecine des expériences, expliquent les avancées régulières qui firent passer la glande du règne des sacrifices divinatoires à celui des transplantations. Indissociable de l'histoire de sa physiologie, la chirurgie hépatique moderne, née de l'union consommée de la fonction et de la forme, s'épanouit donc pleinement dans l'expression de René Leriche : "la chirurgie, discipline de la connaissance" (1). Notre propos s'est intéressé essentiellement à l'Europe occidentale où la régularité des progrès accumulés en trois millénaires a abouti au savoir médical moderne. Le poids des États-Unis d'Amérique à partir du début du XX^{ème} siècle rétablit un équilibre planétaire que stabilisera, au XXI^{ème}, l'entrée de la Chine et des pays de l'Europe orientale dans le concert des nations modernes. Certes, d'autres civilisations, pré-colombienne, chinoise antique, indoue, africaine, connaissaient le foie, mais leur savoir au goût exotique restait négligeable.

Nous diviserons notre propos en sept chapitres qui recouvrent sept périodes successives, chacune dominée par une réalité scientifique, parfois enveloppée dans la brume mystérieuse de l'imagination humaine, mais dont la pertinence reste d'actualité des siècles plus tard.

1 - Le foie déifié ou la période pré-hippocratique

La médecine pharaonique n'a pas prêté beaucoup d'attention au foie. Les papyrus classiques (Ebert, Smith ou Kahun) n'en font guère mention (2). En revanche, les premières civilisations décrivent les signes cliniques d'origine hépatique. L'ictère et l'ascite, étaient connus comme en témoigne la lecture des tablettes sumériennes de la bibliothèque d'Assourbanipal (3), mais naturellement les liens qui les attachaient au foie étaient ignorés. Les civilisations au nord de la Méditerranée prêtèrent avec la pratique des sacrifices divinatoires une attention plus soutenue à la glande hépatique. Les Étrusques au VIII^{ème} siècle av. J.-C. cherchaient à connaître l'avenir à travers des sacrifices qui prétendaient répondre aux interrogations humaines par l'examen des viscères et en particulier du foie. Celui-ci était divisé en trois parties. La partie périphérique rappelait la

* Comité de lecture du 22 avril 2006.

** Service de chirurgie, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques. 751014 Paris.



Fig. 1 : Représentation du foie chez les Étrusques.
(Collection personnelle)

position des Dieux dans le ciel. Le foie gauche et le foie droit étaient également divisés en segments qui correspondaient à des territoires divins bénéfiques ou maléfiques (Figure 1). L'haruspice, dont le nom pourrait provenir du mot "Har" qui désignerait le foie dans la langue étrusque, analysait les particularités anatomiques de l'animal sacrifié selon un rituel bien établi. Les Romains continuèrent la tradition et ne dit-on pas que les haruspices pré-

dirent la gloire d'Auguste en examinant les foies doubles de six animaux sacrifiés ?

2 - Le foie sacralisé ou la naissance du foie métabolique

Hippocrate décrit les premiers rudiments de sémiologie et de pathologie hépatiques. Il décrit les œdèmes, l'ascite, la palpation à la recherche d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie. Il transmet, à travers les aphorismes, les premiers éléments pronostics. Ainsi, il est possible de reconnaître l'insuffisance hépato-cellulaire terminale lorsqu'il écrit : "le pronostic est sombre lorsque chez un malade jaune le foie est petit et dur". Les progrès en médecine qui suivirent furent indiscutables mais modérés et lents. Plusieurs écoles rivalisèrent dans le monde méditerranéen progressivement unifié par la puissance de Rome jusqu'à Galien (129-vers 210) auquel nous devons la vision primitive de la machine animale basée sur les premières expériences en physiologie. L'ingéniosité du montage, l'intelligence et la cohérence de la construction proposée, certes fautive, restèrent la référence de la pensée médicale jusqu'au dix-septième siècle. Galien en disséquant des animaux avait remarqué l'aspect "cuit" des aliments dans l'estomac et la situation centrale du foie dans le système veineux. La première observation s'expliquait facilement par la chaleur du corps humain. Cette première coction aboutissait au chyme qu'une deuxième coction hépatique transformait en sang pendant que les déchets étaient éliminés dans la bile et que l'excès d'eau était emporté par les urines. La veine porte tira son nom de sa situation à la porte du foie. À l'opposé, au versant sus-hépatique, le sang était déversé dans le corps pour le nourrir comme l'eau irrigue un champ. Ce montage, faux en terme de circulation sanguine, reste cependant vrai en terme de physiologie hépatique. La longue période qui suivit ne remit jamais en cause les théories de Galien, à mon sens pour trois raisons : - 1° Galien vécut au début du christianisme qui, intégrant ses théories dans sa conception du monde puis dans sa tradition, n'eut jamais motif à les renier. - 2° Le Moyen Âge n'en eut jamais les moyens intellectuels ni matériels pour rivaliser avec le savoir antique. - 3° Lorsque le monde occidental renaissait en l'an mil, l'immense travail de reconstruction passa par l'indispensable réintégration des valeurs antiques, source du savoir occidental.

De l'an mil au milieu du XVII^{ème} siècle, les théories de Galien furent parfaitement intégrées dans les écrits chirurgicaux comme dans ceux de Guy de Chauliac (4). Le livre de Pierre Pigray, élève d'Ambroise Paré, né en 1532, en rappelait l'importance : "le foye, siège de la concupiscence, architecte de l'esprit naturel, vraie officine du sang, humeur nécessaire, gracieux et agréable aux parties de notre corps est assis plus bas au dessous des autres ; en l'ipochondre dextre qui envoye come une source et fontaine par de petits canaux l'aliment à toutes les parties, le distribue comme un bon père de famille, donne à

chacune ce qui luy est propre et familier, pour les nourrir, accroître et entretenir” (5). De cette époque, il ne reste pas grand-chose sinon la dénomination du bilieux ou du colérique soumis à l’influence de leurs trop-pleins d’humeurs. Il reste aussi le mot “foie” dont l’étymologie reste discutée. La première explication, qui a la préférence des auteurs modernes, enfile si bien le costume de Galien qu’elle mérite d’être rappelée. Le foie, que les Romains appelaient *jecur* était dégusté avec des figues. L’usage parlait alors de *ficatum jecur*. Une ellipse élimina *jecur* pour ne conserver qu’un adjectif substantivé qui donna *ficatu*, *fegatu*, *feyet*, *feie* et *foie*. Selon la seconde explication “foie” viendrait du latin *focus*, “foyer”, “feu”. C’est l’étymologie habituellement proposée dans les ouvrages du XVIème au XIXème siècles où il est orthographié “foye”. L’autre famille de mots qui caractérise le foie est dérivée du grec *hepar*, *hepatos*, avec l’adjectif “hépatique”, le nom “hépatite” etc. En anglais, *liver* provient du vieil anglais *lifer*. Dans les langues saxonnes il aurait donc la même étymologie que *live*, la “vie”.

3 - Le foie oublié ou le déclin

En 1628, la démonstration irréfragable de la circulation sanguine par William Harvey puis la découverte du système lymphatique portèrent un coup fatal à l’hépatocentrisme. Avec la première découverte, la fonction sanguiniformatrice disparaissait pendant que la seconde faisait vaciller la théorie des quatre humeurs. Comme souvent en médecine et peut-être ailleurs, la rumeur porta au pinacle le nouveau venu pendant qu’elle jetait aux orties les valeurs de son propre passé. Les ganglions gagnèrent en notoriété ce que le foie perdit en crédit. La découverte des calculs vésiculaires et l’intérêt que leur portèrent des chirurgiens renommés comme J.-L. Petit déplacèrent l’intérêt restant vers la pathologie biliaire (6). Le foie ne présentait plus guère d’intérêt. Quelques exemples parmi les nombreux ouvrages des XVIIème et XVIIIème siècles éclaireront notre propos. L’illustre chirurgien au Jardin du roi, Pierre Dionis, mort en 1718, connaissait la cirrhose qu’il décrivait en ces termes : “Je sçai qu’en ouvrant une personne morte d’hydropisie (c’est-à-dire d’ascite), on lui trouve le foye et la ratte tellement endurcis qu’on a de la peine à les couper ; mais l’état où ces parties sont pour lors, leur vient d’avoir nagé trop long-tems dans cette sérosité qui emplissoit le ventre, et qui semblable à de la saumure dans laquelle on mettroit tremper de la viande l’endurceroit avec le tems, ainsi ces schirres du foye et de la ratte ne doivent point être regardés comme la cause d’hydropisie, mais comme un accident qui la suit” (7).

En 1822, les fonctions du foie restaient toujours obscures et lorsque Broussais décrivait les hépatites virales, les angiocholites parasitaires, les tuberculoses hépatiques, les cirrhoses avec insuffisance hépato-cellulaire, il les attribuait soit à des traumatismes cérébraux par une action sympathique soit à une inflammation primaire de la muqueuse digestive (8). Cependant, ce fut pendant cette période que L. Spallanzani (1729-1799), P. Hecquet (1673-1737), J. Astruc (1684-1766) et R. Réaumur (1683-1757) développèrent les prémices de la physiologie digestive moderne. Rompant



Fig. 2 : Appareillage pour paracentèse.
(Collection personnelle)

avec les anciennes théories chamarrées de certitudes métaphysiques stériles, leurs études sur les sucs digestifs et biliaires étaient indispensables à la compréhension ultérieure des fonctions hépatiques. (9)

En pratique, pendant cette période du “foie oublié”, les chirurgiens entraient cependant en relation avec la pathologie hépatique dans quatre circonstances : les plaies, les abcès, les kystes hépatiques et l’ascite. La gravité des plaies du foie les faisait regarder depuis l’Antiquité comme toujours mortelles. Les chirurgiens des XVII^{ème} et XVIII^{ème} siècles démontrèrent le caractère erroné de cette affirmation. P. Pigray (1532-1613) établit les premiers signes cliniques : hoquet, douleur, rectorragies. Boerhaave (1668-1738) les classa sommairement selon leur gravité et l’atteinte de la veine porte. Il décrit des plaies immédiatement mortelles, des morts secondaires et des décès tardifs : “un homme reçut au foie un coup de javelot de fort près, aussitôt il devint d’une couleur cadavérique, ses yeux s’enfoncèrent, il étoit inquiet et agité. Il mourut le jour même avant que l’assemblée se séparât”. Ailleurs il rapporta le cas d’un homme victime d’un traumatisme hépatique qui guérit après l’exérèse de séquestres hépatiques par la plaie béante (10). Ses observations furent confirmées par le chirurgien Hugues Ravaton au siècle suivant dans deux ouvrages traitant des plaies par armes à feu et par armes blanches. Quelques incisions dans la fosse iliaque droite furent pratiquées pour évacuer les hémopéritonées.

Le traitement des abcès du foie apparut dans les ouvrages du XVII^{ème} siècle. Ils étaient initialement confondus avec l’ensemble des autres collections purulentes de l’hypochondre droit. Beaucoup plus fréquentes que de nos jours, elles rassemblaient une collection de tableaux aujourd’hui totalement disparus. Les abcès hépatiques d’origine biliaire, appendiculaire, amibienne, parasitaire ou septicémique se mêlaient aux cholécystites, aux abcès sous-phréniques et aux complications des ulcères perforés pour former un vaste ensemble nosologique. Le démantèlement débuta en 1743 lorsque Jean-Louis Petit isola les maladies biliaires de ce fourre-tout pathologique.

Les tumeurs liquidiennes du foie, essentiellement les kystes hydatiques, connues également depuis l’Antiquité, ne furent réellement individualisées qu’à partir de la fin du XVII^{ème} siècle. Ce fut Pallas, en 1760, qui rattacha les lésions observées à un ver qu’il appela *Taenia hydatigène*. Au début du XIX^{ème} siècle, Rudolphi et Bremser précisèrent le cycle de *Taenia ecchinococcus*. Des ponctions furent proposées pour les traiter, mais les trocarts de qualité médiocre et l’absence d’aspiration efficace rendaient les interventions périlleuses voire mortelles en cas de diffusion péritonéale massive du parasite. Le traitement de l’ascite était de la compétence des chirurgiens qui savaient, depuis Paul d’Égine (625-690), que son évacuation brutale aboutissait à des catastrophes : “nous mettrons hors le dit tuyau...et nous ferons plusieurs jours jusqu’à ce que peu d’humeur soit laissée avec bonne diligence afin d’éviter d’évacuer en une fois la totalité. Plusieurs traitants ignorant ceci ont occis le patient par évacuation totale de l’humeur”. De nombreux dispositifs furent inventés pour satisfaire ce principe (Figure 2).

4 - Le renouveau du foie modernisé

Le premier qui remit le foie à l’honneur fut Xavier Bichat (1771-1802) lorsqu’il s’étonna de son volume, dont l’importance lui semblait disproportionnée par rapport au rôle, simple sécréteur de bile, que lui assignaient alors les médecins. Au début du XIX^{ème} siècle poursuivant son œuvre, trois savants fertilisèrent le terrain sur lequel la chirurgie hépatique put enfin se développer. René Théophile Hyacinthe Laennec (1781-1826), promoteur de la méthode anatomo-clinique, qui décrit les angiomes stellaires, donna un nom à la cirrhose, affection connue de longue date mais confondue avec les dif-

LE FOIE ET LES CHIRURGIENS

férents squirres hépatiques. Pour Laennec, le foie était constitué de deux substances brune et jaune. La cirrhose était due au développement de la substance jaune qui formait des granules et la qualifiait. Les discussions sur la définition de la cirrhose perdurèrent ensuite pendant plus de cent ans, jusqu'au congrès de La Havane en 1954 qui adopta les critères actuels. Les travaux de J. Cruveilhier (1791-1874), associés à ceux de K. Rokitanski (1804-1878) et de R. Virchow (1821-1902) permirent de séparer les cancers primitifs des lésions secondaires : "Le cancer du foie peut être primitif ou consécutif.

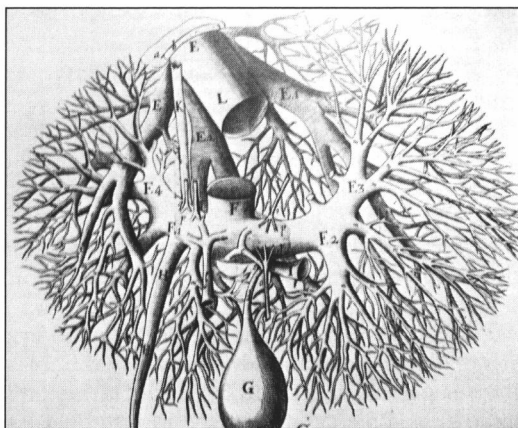


Fig. 3 : Vascularisation selon Bourguery.
(Collection personnelle)

Le cancer consécutif s'observe dans deux circonstances bien différentes ; tantôt le foie devient cancéreux par continuité du tissu, tantôt il atteste d'une infection générale" (11). Au cours des quatre décennies qui suivirent, les médecins précisèrent les lésions observées comme Rokitanski qui décrit, en 1859, l'adénome hépatique, ou l'hyperplasie nodulaire en 1865.

Pendant les siècles précédents, les chirurgiens s'étaient détournés des corps morts de cachexie cancéreuse ou infectieuse des victimes de cacochymie. Les organes intra-abdominaux détruits par des maladies qu'ils ignoraient, formaient quelques grands tableaux anatomiques unis par la similitude de leur caractère morbide et de leur stade terminal. La méthode anatomo-clinique et la naissance de l'anatomo-pathologie permirent, en moins de trente ans, de définir des territoires pathologiques précisant les grands groupes nosologiques que nous connaissons actuellement.

Au total, en 1850, la première condition à l'établissement de la chirurgie, c'est-à-dire la connaissance des lésions à traiter, était satisfaite. Il n'y a pas de chirurgie hépatique sans compréhension des fonctions physiologiques de la glande dont les dysfonctionnements permettent de poser les indications en particulier en matière de transplantation et expliquent les complications comme la redoutable insuffisance hépatocellulaire post-opératoire. Le troisième savant dont l'œuvre dépasse largement notre propos fut Claude Bernard. En 1848, il découvre la fonction glycogénique du foie, la régulation du glucose. Il isola le glycogène puis, retrouvant l'antique chemin du foyer, il démontra que ce travail métabolique produisait de la chaleur puisque la température du sang des veines sus-hépatiques était de 0,2 à 0,4 degré supérieur à celle du sang portal (12). La même année, en 1848 à Boston, un chimiste, Jackson, un dentiste, Morton, et un chirurgien, Warren, réalisaient les premières interventions sous anesthésie générale. Ainsi, en 1850, les deuxième et troisième conditions à l'établissement de la chirurgie du foie, la connaissance de la physiologie hépatique et l'anesthésie, étaient également remplies. Les conditions propices à la naissance de la chirurgie hépatique étaient donc définitivement établies.

5 - Le foie actualisé ou la naissance de la chirurgie hépatique moderne

Les premières interventions concernèrent les tumeurs liquidiennes, abcès et kystes. Les abcès hépatiques demeuraient relativement rares en Europe ; en revanche en

outré-mer, la découverte d'abcès de plusieurs litres n'était pas exceptionnelle. La fréquence et la gravité de ces formes tropicales chez les Européens mobilisèrent les chirurgiens (13). L'extériorisation bénéfique du pus était connue, les guérisons spontanées par fistulisation à la peau ou dans un organe creux l'étaient également comme le risque mortel de l'intervention par péritonite suraiguë de diffusion. En 1850, ils ne différenciaient pas encore les abcès à pyogènes des abcès ambiens ou typhiques. L'amibiase fut individualisée, en 1875, en Russie par Losch (14). *Salmonella typhi*, agent de la fièvre typhoïde, fut découvert par K. J. Eberth en 1880. L'utilité de la mise à plat chirurgicale de ces abcès hépatiques ne fut définitivement acquise que vers 1870, lorsque les chirurgiens démontrèrent le caractère hasardeux de la fistulisation spontanée. Après intervention évacuatrice, la mortalité diminuait de 80% à 35%. Tout au long du XIX^{ème} siècle, les techniques d'évacuation, tirées de l'expérience du XVIII^{ème}, préconisaient la formation d'adhérences autour du foie pour éviter la péritonite post-opératoire. Il existait deux grandes méthodes pour traiter les abcès du foie. La première consistait à provoquer une escarre pariétale en utilisant de la pâte de Vienne ou un comprimé de potasse jusqu'à atteindre l'abcès. Des adhérences hépato-péritonéales se formaient avant d'aborder le foie pour diriger la fistulisation spontanée ou chirurgicale. Une autre technique consistait à ouvrir la paroi et la combler d'une charpie provocatrice d'adhérences. La règle était également applicable aux abcès froids, aux kystes hydatiques et lorsque M. Pagot, en 1842, mit à plat, par incision directe, sept kystes hydatiques, il provoqua sept décès par péritonites suraiguës. Les procédés les plus archaïques et les plus violents s'effacèrent progressivement devant des techniques par ponctions moins agressives. À partir de 1860, les chirurgiens réalisèrent des ponctions utilisant des gros trocarts ou des systèmes capillaires. À la fin du XIX^{ème} siècle, les modalités du traitement des abcès du foie à développement abdominal ou thoracique étaient accomplies comme en témoignent A. Le Dentu et P. Delbet : abord par laparotomie ou thoracotomie sans effraction pleurale, repérage de la cavité *de visu* ou par ponction, évacuation, lavage, drainage. Des interventions plus sophistiquées comme des hépato-colostomies furent même proposées pour favoriser le drainage des abcès de la face inférieure du foie (15).

Aujourd'hui, il est difficile pour nous de comprendre la chirurgie des abcès hépatiques d'hier car les techniques ont évolué dans un environnement médical lui-même en pleine mutation. Le démembrement de la grande collection des apostèmes abdominaux du XVII^{ème} siècle, l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène publique, les malades moins gravement atteints, enfin l'apparition de l'antibiothérapie modifièrent un tableau qui aujourd'hui apparaît totalement différent de ce qu'il était deux cents ans plus tôt.

Paradoxalement la chirurgie du cancer du foie est plus facile à cerner, car son évolution partit du néant. H. Rendu écrivait en 1877 que "le cancer du foie est incurable" (13) et, contrairement à la chirurgie de la tuberculose aujourd'hui disparue, la chirurgie du cancer demeure conceptuellement identique à ce qu'elle était il y a cent ans.

À partir de 1880, la pratique de la chirurgie des abcès ouvrit la voie aux résections. la première hépatectomie est attribuée à l'Allemand Karl Langenbuch (Figure 4) pour une maladie aussi étrange que douloureuse, peut-être favorisée par des pratiques vestimentaires carcérales : l'hépatoptose. Le 13 février 1887, Langenbuch pratiqua l'exérèse d'un lobe hépatique pédiculé et mobile. La patiente faillit mourir d'hémorragie. Certes, le risque prit par Langenbuch fut fortement critiqué, mais il ouvrit la voie aux hépatectomies et en 1889 une trentaine de cas étaient déjà répertoriés. En 1911, Walter Wendel réséqua le premier lobe droit, puis les observations rapportées se succédèrent et en 1945 environ

LE FOIE ET LES CHIRURGIENS

220 hépatectomies étaient retrouvées dans la littérature. Depuis les expériences de Ponfick, en 1889, les chirurgiens savaient que 65 à 70 % de la masse hépatique pouvait être enlevée sans préjudice fonctionnel. On savait encore, depuis les travaux de Huard et Ton That Tung, qu'il existait une systématisation de la vascularisation hépatique et J. Sénèque rappelait en 1950 que "l'on enlève tout le parenchyme dont la vascularisation a été supprimée" (16). Depuis 1946, on procédait à des hépatectomies partielles et à deux hépatectomies réglées, la lobectomie gauche et la lobectomie du lobe carré.

6 – Le foie maîtrisé ou les hépatectomies réglées

Au début des années 1950, les résections hépatiques majeures semblaient impossibles plus par habitude que par raisonnement. En l'espace de deux ans, deux chirurgiens, Jean-Louis Lortat-Jacob et Claude Couinaud (Figure 5) bouleversèrent la chirurgie hépatique. Le premier en réalisant la première hépatectomie réglée, le second en systématisant la vascularisation du parenchyme hépatique. Il serait logique de penser que le progrès anatomique précéda l'audace chirurgicale. En fait, la démarche fut inverse et en 1952, la première hépatectomie droite réglée de Lortat-Jacob précéda la définition des territoires vasculaires de Couinaud en 1954 (17). La notion de foies gauche et droit, définis comme deux pédicules glissonniens distincts, était connue depuis longtemps. Les dessins anatomiques de Glisson et de Bourgerie décrivent fort bien les pédicules vasculaires mais leurs auteurs n'en tirèrent aucune conclusion pratique (Figure 3). C'est à la suite de l'intervention de Lortat-Jacob que Claude Couinaud eut l'idée de poursuivre la démarche entreprise en définissant les secteurs et les segments hépatiques séparés par des espaces dans lesquels s'effectue le retour veineux sus-hépatique. Un système aussi cohérent sur le plan hémodynamique que sur le plan anatomique fut défini. En 1957, Couinaud développa ces notions nouvelles dans un livre qui fait toujours référence (18). À partir des années 1960, les progrès de la réanimation, la connaissance plus fine des fonctions hépatiques et le contrôle mieux défini de l'hémodynamique per-opératoire permirent des hépatectomies majeures enlevant plus de quatre segments de la glande. Il ne restait plus qu'un col à franchir pour atteindre l'hépatectomie totale.



Fig. 4 :
Karl Langenbuch.
(Collection personnelle)



Fig. 5 :
Claude Couinaud.
(Collection personnelle)

7 - Le changement ou le foie transplanté

Comme pour les hépatectomies réglées, la faisabilité technique de la greffe du foie fut démontrée bien avant la première tentative opératoire chez l'homme. Alexis Carrel réalisa la première greffe de rein en 1902 puis la première greffe de cœur en 1904. Les rejets immédiats eurent cependant rapidement raison des premières tentatives et l'idée de greffer des organes fut abandonnée pendant plus de cinquante ans. La transplantation hépatique n'aurait certainement pas connu le développement qui fut le sien sans l'organisation des prélèvements d'organes possibles avec la définition de mort cérébrale. Nous n'insisterons pas sur l'aspect législatif, notion trop variable entre les nations pour entrer dans le cadre de notre propos.

Thomas Starzl est considéré comme le père de la transplantation hépatique. Toute sa vie fut orientée vers cet objectif qu'il atteignit après vingt ans d'efforts. Né le 11 mars 1926 dans l'Iowa d'un père journaliste, il fit ses études secondaires à Fulton avant de rejoindre la Northwestern University Medical School de Chicago où il fut reçu docteur

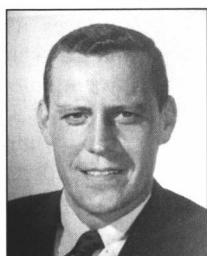


Fig. 6 :
Thomas Starzl

en médecine en 1952 (Figure 6). Dès 1958, il s'intéressa aux problèmes posés par les transplantations d'organes. Le sujet à l'époque présentait peu d'intérêt et les grands maîtres de la chirurgie comme William Longmire regardaient le sujet et le nouveau venu avec défiance. Il étudia pendant son résidanat en Floride les différentes techniques de rétablissement du flux portal. À partir de juillet 1958, grâce à une bourse du National Institut of Health, il monta un programme de transplantation du foie chez l'animal. Quatre ans plus tard, quand il fut nommé professeur associé à l'université de Denver au Colorado, la transplantation hépatique expérimentale était devenue routinière avec des survies d'animaux dépassant plu-

sieurs mois. Parallèlement, il débuta une série de transplantations rénales possibles à partir des premières interventions réussies à l'Hôpital Foch à Paris par René Küss. Rapidement, la commercialisation de l'azathioprine et une meilleure utilisation des corticoïdes évitèrent les irradiations indispensables pour lutter contre les rejets. Starzl procéda à la première transplantation hépatique le premier mars 1963 chez un enfant de trois ans atteint d'une atrésie biliaire. Ce fut un échec et, selon le souvenir de Starzl, "the operation which commenced in an atmosphere of confidence ended in tragedy" avec la mort de l'enfant cinq heures plus tard. En août puis en octobre de la même année, Starzl réalisa deux autres greffes chez des receveurs qui survécurent vingt-deux jours pour la première et une semaine pour la seconde. La même année, Demirleau réalisa à Paris la première transplantation française qui fut également un échec (20). L'idée de transplanter des foies fut plus ou moins abandonnée en France, en revanche Starzl poursuivit son œuvre et, en 1968, il avait réalisé le tiers des interventions mondiales soit 36 patients. Dix d'entre eux (28%) avaient survécu plus d'un an (19). Quelques chirurgiens qui donneront naissance aux futures équipes européennes, Roy Y. Calne en Angleterre, Rudolph Pilchmayer en Allemagne, Marchal, H. Bismuth, Y. Chapis en France, travaillaient dans l'ombre car les résultats étaient médiocres et la conclusion de Starzl à la fin des années soixante était la suivante : "the experience demonstrated that the operation could be performed... however, progressess need to be made in immunologic suppressant indications and surgical techniques before liver transplantation can be applied widely" (19).

La décade des années 70 apparut comme une période transitionnelle marquée par une apparente stagnation des résultats. Elle apporta cependant trois nouveautés importantes qui accélérèrent modérément mais sûrement les programmes de transplantations tout en améliorant significativement les résultats : 1 - Le refroidissement à 4° et la conservation du foie dans un liquide préparé à cet effet. 2 - Les indications plus précises qui firent de l'atrésie de voies biliaires de l'enfant la plus favorable d'entre elles. 3 - Passé le cap de la première année, les résultats étaient meilleurs. Certes les courbes de survie semblaient stagner à 30% mais elles s'améliorèrent avec des patients en bon état général. Des survies prolongées de quatre ans étaient possibles. L'explosion de la transplantation hépatique résonna dans le paysage chirurgical avec le début de la huitième décade du XXème siècle pendant que Thomas Starzl quittait la chaleur du Colorado pour gagner les brumes industrielles de Pittsburg. En deux ans, de 1980 à 1982, la survie à un an passa de 30 à 60%. Le nombre des transplantations fut multiplié par dix. La constitution d'équipes multidisciplinaires, une meilleure utilisation des drogues classiques, la pompe à circulation extracorporelle, l'entraînement des équipes ont apporté leur contribution au facteur essentiel : l'utilisation de la cyclosporine découverte par Jean François Borel.

LE FOIE ET LES CHIRURGIENS

Né en 1933 en Suisse (Figure 7), diplômé ingénieur agronome en 1958, Borel poursuivit sa formation aux États-Unis avant de rejoindre, en 1970, le service d'immunologie des laboratoires Sandoz. À partir de 1958, ceux-ci développèrent à Bâle un programme de recherche d'antibiotiques. Les chercheurs de l'institution avaient donc l'habitude de rapporter des échantillons de terre prélevés au hasard de leurs voyages. En 1970, B. Thiele isola une souche à action antifongique, *Tolypocladium inflatum* Gams, à partir d'échantillons rapportés de Norvège et des États-Unis.. La même année Z.L. Kis isola de la mixture initiale codée 24.556 deux polypeptides qui furent plus tard appelées ciclosporine A et B. L'action antifongique du 24.556 à spectre étroit se révéla médiocre et les chercheurs de Sandoz abandonnèrent l'idée de l'utiliser. En revanche, sa faible toxicité lui permit de descendre la filière analytique pour gagner le département d'immunologie. En décembre 1971, le 24.556 entra donc dans le laboratoire de Borel. En janvier 1972, il découvrait ses propriétés immunosuppressives. Les premières expériences avaient été concluantes. Dépourvu d'effets cytostatiques comme les médicaments connus à cette époque, il révélait un autre mode d'action alors inconnu. C'est en utilisant son effet sur les lymphocytes que Borel put poursuivre ses travaux dans le cadre de Sandoz dont les activités de recherche s'orientaient vers l'étude de l'inflammation chronique. La démonstration de son action sur les immunités humorale et cellulaire, les premiers résultats de Sir Roy Y. Calne dans les transplantations animales incitèrent les responsables des Laboratoires Sandoz à poursuivre sans conviction les études coûteuses. La direction changea sa vision sur le 24.556 lorsque Borel et H.U. Gluber, du Sandoz Research Institute of Bern, démontrèrent son action anti-inflammatoire dans le traitement des maladies auto-immunes qui demeuraient la priorité du laboratoire. La ciclosporine A était le seul produit actif. Ces recherches aboutirent à la publication de référence de Borel en 1976, *Biological effects of ciclosporine A : a new antilymphocytic agent*. Cette publication associée aux travaux de Calne à Cambridge fit entrer le produit dans le champ de l'expérimentation humaine. La durée du traitement imposait la voie d'absorption orale. Malheureusement le médicament utilisé *per os* n'apparaissait pas aussi efficace et Borel, expérimentant sur lui-même, avala 500 mg de ciclosporine diluée dans de l'alcool pur. Le produit franchit la barrière intestinale pour être présent dans le sang. L'équipe de recherche en galénique du laboratoire trouva une forme adéquate à base d'huile d'olive. La ciclosporine A fut alors produite en grande quantité. Il fallait plusieurs tonnes d'hydrolysate de fermentation pour récolter quelques grammes de produit actif dont Wenger réalise la synthèse totale en 1980 (21). Dès lors nous connaissons l'ascension fulgurante de la ciclosporine A.

Aujourd'hui, la chirurgie hépatique est entrée dans une ère nouvelle pour devenir une spécialité à part entière de la chirurgie viscérale. Le nombre croissant de patients opérés a progressivement justifié la constitution d'équipes travaillant dans des unités spécialisées. Dotées d'un matériel et d'une instrumentation sophistiqués à la manipulation délicate et au coût élevé, elles ont permis, outre les exploits techniques séducteurs, une amélioration des résultats et des survies possibles au delà des espoirs initiaux les plus déraisonnés.

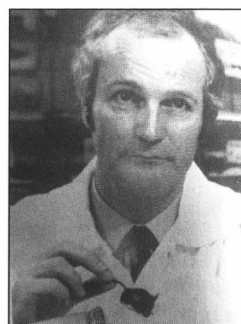


Fig. 7 :
Jean-François Borel.
(Collection personnelle)

PHILIPPE BONNICHON

NOTES

- (1) LERICHE R. - *La chirurgie, discipline de la connaissance*, La Diane Française, Nice, 1949.
- (2) BARDINET Th. - *Les Papyrus médicaux de l'Égypte*, Fayard, Paris, 1995.
- (3) http://www.wangh.org/abstract2002_24.htm.
- (4) JOUBERT L. *La Grande Chirurgie de M. Gui de Chauliac*, Estienne Michel éd., Lyon, 1579.
- (5) PIGRAY P. - *Épître des préceptes de médecine et de chirurgie*, Louis Loudet éd., Paris, 1628.
- (6) PETIT J.L.. *Les œuvres complètes de J. L. Petit*. Editeur Frédéric Prévost. Paris 1844.
- (7) DIONIS P. - *Cours d'opérations de chirurgie démontrées au jardin royal*, Veuve d'Houry, Paris, 1777.
- (8) BROUSSAIS F. J. V. - *Histoires des phlegmasies*. Gabon et cie, Paris, 1826.
- (9) SOURNIA J.-Ch. - *Histoire de la médecine*, La Découverte, Paris, 1997.
- (10) BOEARHAAVE H. - *Les aphorismes*, traduit par M. Louis, T. I, Cavelier, Paris, 1763.
- (11) CRUVEILHIER J. - *Dictionnaire de médecine*, T. IX, Brechet Jeune. Paris. 1828.
- (12) PEUMERY J. - *Histoire illustrée du diabète*, Roger Dacosta, Paris, 1987.
- (13) RENDU H. - "foie", in *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*, 4ème série, T. III, 4- 271.
- (14) L. GOLVAN L. - *Éléments de parasitologie médicale*, Flammarion, Paris, 1969.
- (15) LE DENTU A., DELBET. P. - *Traité de chirurgie*, T. VIII, Baillière, Paris, 1899.
- (16) SÉNÈQUE J. et AUROUSSEAU R. "Des possibilités de l'hépatectomie dans l'exérèse des tumeurs du foie", *J. de Chir.*, 1950, 66, 22-36.
- (17) LORTAT-JACOB J.-L. et ROBERT H.G. - "Hépatectomie droite réglée", *La Presse Médicale*, 1952 ; 60, 549-551.
- (18) COUINAUD C. - *Le foie. Études anatomiques et chirurgicales*, Masson, Paris, 1954.
- (19) STARZL T. E. - *History of transplantation : thirty five recollections*, P.I. Terasaki Editor, Los Angeles, 1990.
- (20) *Histoire de la transplantation hépatique chez l'adulte*, <http://www.emedicine.com/med/topic3497.htm>
- (21) *Histoire de la ciclosporine A*, Laboratoire Sandoz., Rueil-Malmaison

RÉSUMÉ

Généralement dans l'ordre de la connaissance médicale, la forme précède la fonction. Paradoxalement le foie, la plus volumineuse glande de l'organisme, n'a jamais suivi cet aphorisme et la connaissance de ses fonctions a généralement précédé les acquis morphologiques. La systématisation de sa vascularisation, l'une des dernières découvertes en anatomie descriptive est un exemple classique. Notre propos sur la naissance et le développement de la chirurgie hépatique s'est intéressé essentiellement à l'Europe occidentale où la régularité des progrès accumulés en trois millénaires ont abouti au savoir médical moderne. Le poids des États-Unis d'Amérique à partir du début du XXème siècle rétablit un équilibre planétaire que l'entrée de la Chine et de l'Europe orientale dans le concert des nations modernes consolidera au XXIème. Sept chapitres : 1 - Avant Hippocrate ou le foie déifié. 2 - La naissance du foie métabolique ou le foie sacralisé. 3 - Le déclin ou le foie oublié. 4 - Le renouveau ou le foie opéré. 5 - La naissance de la chirurgie hépatique moderne ou le foie actualisé. 6 - Les hépatectomies réglées ou le foie maîtrisé. 7 - Le changement ou le foie transplanté.

SUMMARY

In general the shape of an organ is studied before its function except for the liver whose function has been studied at first and studying progresses during three millenniums led to the modern knowledge. Seven chapters : Before Hippocrates or the deified Liver. The metabolic Liver or the Liver regarded as sacred. The Liver on the wane or the forgotten Liver. The renewed Liver or the operated Liver. The bird of the Modern Liver surgery or the updated Liver. The planned Hepatectomies or the mastered Liver. The Changing or the transplanted Liver. The role of USA was preponderant in the XXth century.

C. Gaudiot