Perfectionnement en Pédiatrie 2022;5:311–318

Histoire de l'Hépatologie Pédiatrique

History of pediatric Hepatology

D. Debray [a]
F. Alvarez [b]

[a] *Hépatologie pédiatrique, APHP-Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, 49, rue de Sèvres, 75015 Paris, France*
[b] *Service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition, CHU de Sainte Justine, université de Montréal, Canada*

INTRODUCTION

Les découvertes réalisées depuis 40 ans ont métamorphosé la science du diagnostic (imagerie, biologie et analyse moléculaire...), ouvert la voie à de nouvelles interventions chirurgicales (greffe d'organes...) et élargi les possibilités thérapeutiques. Tous ces progrès s'accélèrent. Aujourd'hui, les thérapies géniques font naître l'espoir de corriger un grand nombre de maladies génétiques.
La spécialisation des disciplines médicales a permis d'accélérer l'acquisition des connaissances par la recherche clinique et fondamentale. Les progrès observés au cours des 4 dernières décennies concernant la physiopathologie, le diagnostic, la prise en charge thérapeutique des maladies du foie de l'enfant, en majorité d'origine génétique, sont un bon exemple des progrès réalisés depuis le développement de l'hépatologie pédiatrique.

IL ÉTAIT UN FOIE...

Le foie dans l'antiquité

Le foie était, pensait-on, le siège de l'âme, de la vie et du sang, comme de nos jours le cœur. La bile et le foie sont fréquemment évoqués par les médecins de l'antiquité comme facteurs impliqués dans de nombreuses maladies ou états psychologiques.
Indicateur de santé ou de maladie, le foie était aussi le siège du courage, des émotions et des sentiments. On soupçonnait que le foie des lâches et des poltrons manquait de sang. *Avoir le foie blanc* signifiait « manquer de nerf, de vigueur, d'audace et avoir peur » d'où les expressions « avoir les foies ».
En Mésopotamie, chez les Assyriens et les Babyloniens, des scribes attachés aux temples pratiquaient l'hépatoscopie, examen visuel du foie d'animaux sacrifiés (le mouton en général) pour interpréter des présages et des prières. Cette divination est en étroite relation avec l'haruspice, très fréquemment utilisée dans l'antiquité romaine par les étrusques et qui consistait à observer les entrailles d'un animal pour y voir son avenir (*Fig. 1*).
Le foie était également considéré comme l'organe du désir amoureux. Dans une ode intitulée *Sur Éros,* le poète Anacréon écrit : *Il (Éros) tendit son arc et me frappa en plein foie,* (nous dirions aujourd'hui « en plein cœur »). Et dans les *Étymologies* d'Isidore de Séville, qui écrit : *jecore amamus,* « nous sommes amoureux par le foie ».
La Kabbale hébraïque définit nephesh, l'âme sensible, végétative. Sa situation physique est le foie et son poste d'écoute est le cerveau.
Enfin, initialement désigné par *hèpar* chez les grecs, le foie était considéré comme le siège de la vie. Si *hèpar* fournit le vocabulaire savant : hépatique, hépatologie..., le mot *foie* dériva des plaisirs de la table. Les grecs antiques mangeaient des oies après les avoir engraissées avec des figues. Ils observèrent que cette consommation particulière de fruits entraînait chez l'animal une hypertrophie du foie. Ce foie d'oie devenu « gras » par l'ingestion des figues avait une saveur très appréciée et paraît-il différente de celle de nos foies gras d'aujourd'hui. La même coutume culinaire existait chez les égyptiens et aussi chez les romains, qui nommèrent *ficatum* le foie de l'animal, en référence à la figue : *ficus*. C'est secondairement que ce terme désigna le foie humain. De cette origine commune dérivèrent : *fegato* chez les italiens, *ficat* chez les roumains, *figà* chez les vénitiens, *figatu* chez les corses, *higado* chez les espagnols et, après quelques évolutions, foie chez les français (XIIIe siècle).

Le mythe de Prométhée

Les Grecs avaient aussi la notion que le foie était capable de régénération, comme l'atteste le mythe de Prométhée (il y a plus de 2500 ans), une information qui reste surprenante au vu des connaissances de l'époque.

MOTS CLÉS
Foie
Transplantation
Cholestase
Alagille

KEYWORDS
Liver, Transplantation, Cholestasis, Alagille

Auteur correspondant.
D. Debray,
Hépatologie pédiatrique, APHP-Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, 49, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.
Adresse e-mail :
dominique.debray@aphp.fr

https://doi.org/10.1016/j.perped.2022.10.004
© 2022 Société Française de Pédiatrie (SFP). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Figure 1. Reproduction en bronze du foie de mouton, gravée des noms de divinités Etrusques « *Liver of Piacenza* » ou « Foie de plaisance ». Fin du IIe siècle av. J.-C. - Début du Ier siècle av. J.-C. que l'on pense avoir été utilisé comme outil par les haruspices pour pratiquer l'hépatoscopie, c'est-à-dire la méthode de divination par l'examen du foie d'un animal. Il est conservé au musée municipal de Plaisance, au palais Farnèse (Italie). L'objet a une taille réelle, mesurant 126 mm de long pour 76 mm de large et 60 mm d'épaisseur. Sa surface est plate mais, présente sur le côté gauche, trois protubérances sculptées représentant la vésicule biliaire, le lobe caudé et la veine cave inférieure. Pour les besoins de l'hépatoscopie, la face supérieure de la maquette est subdivisée en quarante cases, chacun inscrite du nom d'une divinité spécifique<stream name="fig_307_gr1" position="2" desc="1"

Prométhée est le titan de la mythologie grecque qui déroba le feu aux dieux de l'Olympe pour le confier aux hommes ; pour le châtier, Zeus l'enchaîna au sommet du Caucase où un aigle venait lui dévorer son foie qui repoussait chaque jour. Ce phénomène fascine encore aujourd'hui les scientifiques avec le même enthousiasme [1].

Depuis l'époque des Lumières

Les connaissances sur le foie se résumèrent longtemps à son anatomie. À partir de l'époque des Lumières, des médecins comme Antoine Portal (1742-1832) (*Fig. 2*), médecin anatomiste (1er médecin du roi Louis XVIII) s'intéressent à l'anatomie et aux fonctions et pathologies du foie [2]. Avec le développement de la chirurgie (militaire notamment) et de nouveaux moyens d'investigation, d'étude et de traitement, l'hépatologie devient une discipline à part entière de la médecine.
Claude Bernard (1813-1878) au XIXe siècle sut nous révéler une partie des grandes richesses du foie. C'est ainsi que des générations d'enfants avalèrent des cuillères d'huile de foie de morue, qui fut à une époque, pour des mères prévenantes, une source inestimable de vitamines.

L'hépatologie pédiatrique

L'histoire de l'hépatologie pédiatrique en tant que discipline clinique et de recherche ciblée est plutôt brève [3]. Les maladies du foie de l'enfant sont, en grande majorité, différentes de celles de l'adulte et nécessitent une prise en charge spécifique. Au cours des 20 à 25 dernières années, la formation de pédiatres spécialistes ayant acquis une expérience spécifique en hépatologie est devenue nécessaire. Le développement de la transplantation hépatique à partir de la fin des années

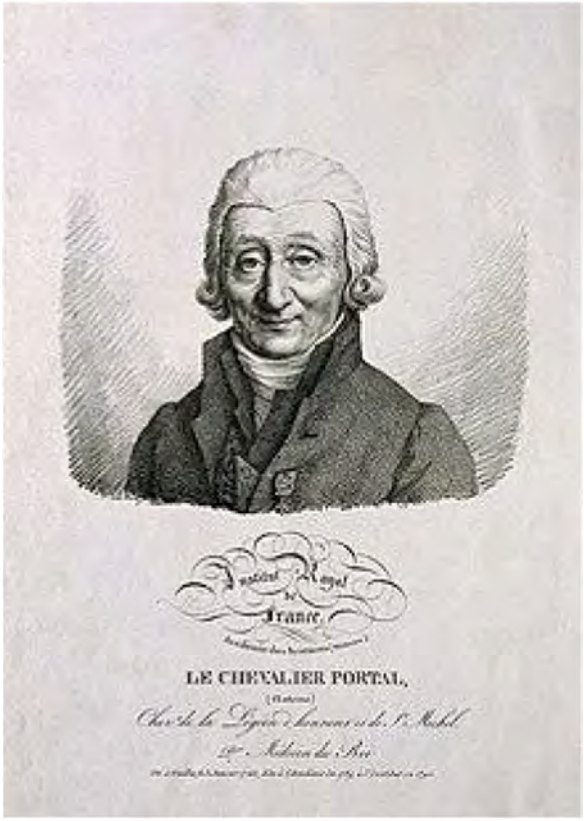

Figure 2. Antoine Portal (1742-1832), anatomiste, 1er médecin du roi Louis XVIII.

1980 pour traiter les maladies rares du foie de l'enfant, l'accélération de la recherche clinique et fondamentale dans ce domaine, ont rendu leur présence indispensable dans les centres hospitaliers pédiatriques de pointe.
Trois facteurs clés ont favorisé l'émergence et la croissance rapide de l'hépatologie pédiatrique :

- la reconnaissance de la nature unique des maladies du foie qui affectent les nourrissons et les enfants ;
- l'explosion des connaissances concernant le développement hépatobiliaire et la physiologie du développement ;
- le développement des outils de génétique moléculaire, la majorité des maladies rares du foie de l'enfant étant d'origine génétique.

Une approche spécifique pour le diagnostic et la prise en charge des maladies du foie chez les nourrissons et les enfants devenait essentielle. En conséquence, vers la fin des années 1960, le Dr Daniel Alagille (1925-2005) (*Fig. 3*) a commencé ses travaux sur l'étude des maladies du foie de l'enfant. Peu d'années plus tard, en 1970, le Dr Alex P Mowat (1935-1995) (*Fig. 4*) est nommé pédiatre consultant au King's College Hospital à Londres, où un service d'hépatologie pour patients adultes existait déjà et était reconnu pour ses contributions à la connaissance des maladies hépatiques. Il publiera en 1979 un livre intitulé : « Liver disorders in childhood ». Aux États-Unis, le Dr William F. Balistreri (*Fig. 5*) crée en 1978 au Children's Hospital de Cincinnati une unité dédiée à la prise en charge des enfants porteurs de maladies hépatiques (Center

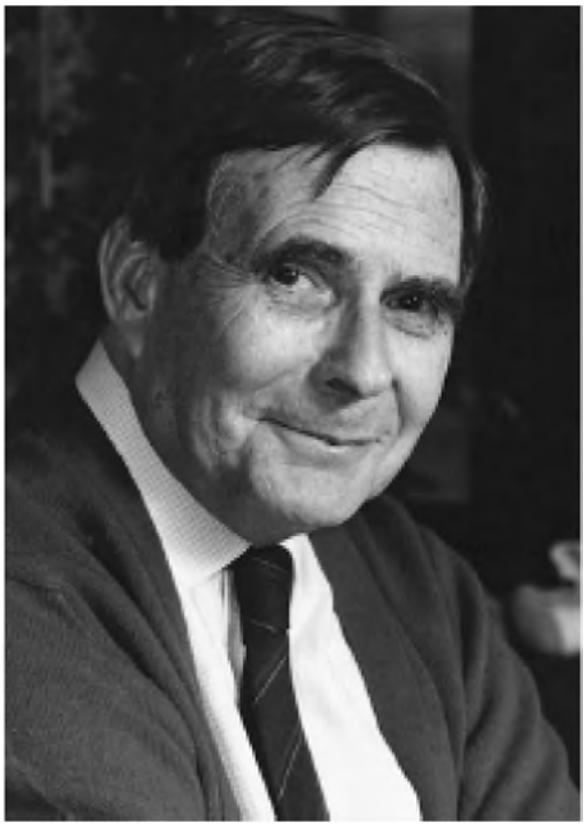

Figure 3. Daniel Alagille, fondateur de l'école d'hépatologie de l'hôpital de Bicêtre.

Figure 4. Alex P Mowat, pédiatre consultant au King's College Hospital à Londres.

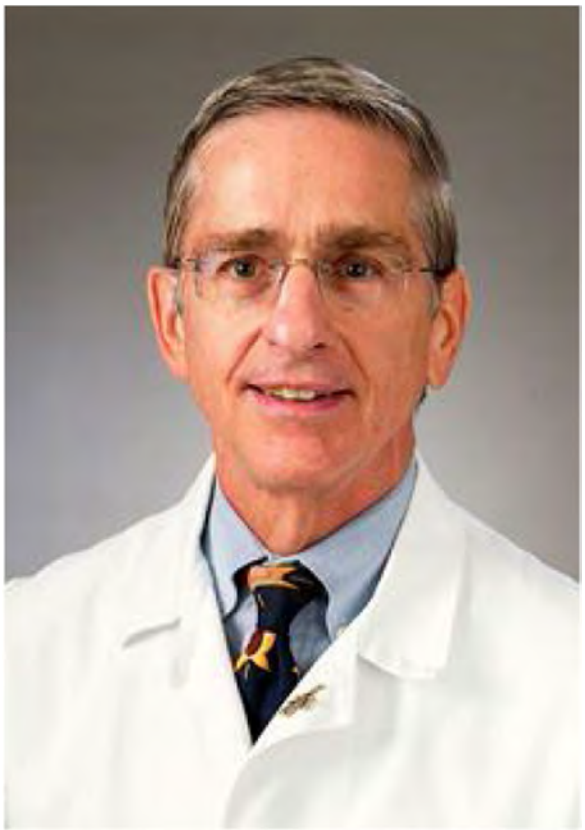

Figure 5. William F. Balistreri, fondateur du Center for childhood liver diseases au Children's Hospital de Cincinnati.

for childhood liver diseases). Nous pouvons considérer qu'avec un petit décalage de quelques années, ces trois bâtisseurs ont mis en place les fondations de l'hépatologie pédiatrique et formé plusieurs générations de spécialistes distribués à travers le monde. La découverte de la ciclosporine dans les années 1970 a ouvert la possibilité de réaliser des greffes hépatiques avec peu de risques de rejets irréversibles du greffon. De plus en plus de centres à travers le monde ont développé la capacité de réaliser cette intervention, en collaboration avec des équipes chirurgicales spécialisées en chirurgie hépatobiliaire, des anesthésistes et réanimateurs pédiatriques et des spécialistes hépatologues pédiatres.

L'hépatologie pédiatrique en France : ses débuts au Kremlin-Bicêtre

L'hépatologie pédiatrique nait en 1966 dans un service de pédiatrie de l'hôpital de Bicêtre en France, alors dirigé par le Dr Daniel Alagille, récemment nommé professeur agrégé de pédiatrie [4]. L'équipe de médecins et infirmières dédie progressivement toute son activité à l'étude et la prise en charge exclusive des maladies du foie de l'enfant sous l'impulsion du Pr Alagille, secondé quelques années plus tard par son associé le Dr Michel Odièvre. Tout au long des 34 années suivantes, le Professeur Alagille développe cette nouvelle spécialité, l'hépatologie pédiatrique et trace le chemin non seulement de l'excellence en médecine, mais aussi de la rigueur scientifique

et de l'empathie pour les enfants atteints de maladies hépatiques et leurs familles.
Dans les années 1950, le rapide développement de nouvelles connaissances scientifiques, de techniques chirurgicales et radiologiques, a complexifié la médecine interne et son morcellement en spécialités, ce qui a permis l'approfondissement des connaissances ainsi que leur transfert à la pratique quotidienne. La pédiatrie a suivi le même chemin, avec l'apparition dans les années 1960 de l'hématologie, de la gastroentérologie, de la néphrologie. L'hépatologie pédiatrique a mis un peu plus de temps pour acquérir ses lettres de noblesse et ce grâce à l'effort, l'intelligence et la détermination du Pr Daniel Alagille.

La carrière du Professeur Daniel Alagille (*Fig. 3*)

Daniel Alagille est né le 24 janvier 1925. Il a fait ses études secondaires à Paris et supérieures aux facultés de médecine et des sciences de Paris. Il a complété une maîtrise en Biochimie en 1954 et a commencé sa carrière comme associé du Pr Marcel Lelong, dans le service de pédiatrie de l'hôpital Saint Vincent de Paul à Paris. En 1966, il devient Chef de l'un des deux services de Pédiatrie à l'Hôpital de Bicêtre, qui deviendra le service d'hépatologie pédiatrique, unique en France. Il faut mentionner, comme preuve de son attachement à l'enseignement et à la formation des futurs médecins, qu'il a été un des fondateurs et le premier doyen de la faculté de médecine de Paris Sud en 1968. Cette faculté fait aujourd'hui partie de l'université Paris-Saclay et est positionnée première parmi toutes les facultés de médecine françaises. En 1971, il devient professeur de pédiatrie et génétique médicale de cette même université.
Les apports du Pr Alagille à la médecine, la science et le prestige qu'a représenté pour la médecine française sa renommée internationale, lui ont valu sa nomination comme Chevalier dans l'Ordre national du mérite (1967) et Chevalier de la Légion d'honneur (1988).

Formation de spécialistes

Son implication dans la formation de futurs collègues et l'enseignement inlassable de la rigueur a marqué plusieurs générations de pédiatres et de spécialistes en France et à travers le monde. Il a su transmettre ses connaissances scientifiques en mettant particulièrement l'accent sur l'analyse critique de différentes situations cliniques, incorporant toujours dans les discussions les aspects humains et sociaux qui lui tenaient spécialement à cœur. Pour le Pr Alagille, l'environnement familial et la qualité de vie des enfants confiés à ses soins avaient une importance capitale dans leur prise en charge. En d'autres termes, il a toujours privilégié une approche holistique de la médecine. Soucieux du détail et de l'importance des mots et de leur juste utilisation, il corrigeait ses collaborateurs et internes autant de fois que nécessaire, sachant qu'un des piliers de l'enseignement était la répétition. Il enseignait par concepts et principes, plutôt que par techniques ou protocoles, convaincu que les avancés en médecine étaient en évolution très rapide : l'important était la structuration d'une pensée rigoureuse et humaine, la recherche permanente de l'excellence en soins et le fait de se poser devant chaque patient des questions qui pourraient mener à des hypothèses de recherche.

Création d'une équipe de recherche en hépatologie pédiatrique

Presque en même temps que le développement des spécialités, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), fut créé en France en 1964, grâce à la clairvoyance et la détermination d'un groupe prestigieux de médecins-chercheurs. Le Pr Alagille a fondé et dirigé jusqu'en 1984 l'unité Inserm 56 de recherche en « Hépatologie infantile » à l'hôpital Bicêtre, où lui et son équipe ont continué à mener leurs recherches jusqu'en 1990. Au moment de sa création, il était membre de la commission scientifique spécialisée de l'Inserm « métabolismes organiques, physiologie et pathologie hépatiques et digestives » (1964-1967).
Cette unité a apporté plusieurs nouvelles connaissances à l'hépatologie pédiatrique : la description détaillée et l'interprétation de l'histologie des maladies hépatiques de l'enfant, l'histoire naturelle de l'hépatite B chez l'enfant, l'infection par le virus B et le virus C chez les enfants transplantés, l'approche diagnostique des cholestases néonatales et les conséquences nutritionnelles de la cholestase -surtout la malabsorption et les complications cliniques des déficiences en vitamines A et E-, la description des causes et l'histoire naturelle de l'hypertension portale chez l'enfant ainsi que les possibilités de traitement chirurgical, le diagnostic clinique et de laboratoire des hépatites autoimmunes. Il est extrêmement stimulant de réviser la liste de publications du professeur Alagille et al. et d'analyser leur importance dans la progression des connaissances des maladies hépatiques en pédiatrie. Attardons-nous cependant sur un syndrome qui porte son nom : le « syndrome d'Alagille », une maladie génétique rare (autosomique dominante), que son équipe a décrite en 1969. Ce syndrome est caractérisé par l'association de cinq critères majeurs : un faciès particulier (front bombé, petit menton pointu, élargissement de la racine du nez), un embryotoxon postérieur (résidu embryologique entre la cornée et l'iris), une absence de fusion de l'arc antérieur vertébral donnant une image de vertèbre en « aile de papillon », une sténose périphérique des branches de l'artère pulmonaire (ou des cardiopathies plus sévères incluant la tétralogie de Fallot) et une cholestase chronique due à une paucité des voies biliaires intra-hépatiques. Au cours du temps, plusieurs autres signes de ce syndrome ont été ajoutés, à l'aide de techniques histologiques et radiologiques, comme l'accumulation de cholestérol dans les cellules mésangiales du glomérule rénal ou la présence de kystes rénaux. La voix de la plupart de ces enfants a un timbre aigu, particularité également décrite par le Pr Alagille, mettant clairement en évidence la subtilité de l'analyse clinique de ce médecin hors pair. La façon de pleurer de ces bébés, hospitalisés pour une cholestase est tellement particulière qu'elle permettait aux infirmières de son service de proposer le diagnostic seulement en écoutant leurs pleurs.

Développement de la pédiatrie à Bicêtre

Au début des années 1980 , c'est encore grâce à la volonté, la détermination et la persévérance de Daniel Alagille qu'un « nouveau bâtiment » dédié à la pédiatrie et qui aujourd'hui porte son nom, a été construit à l'hôpital de Bicêtre.
La réunion de l'hépatologie, la chirurgie, la radiologie et les soins intensifs a facilité la structuration d'une équipe qui a permis le développement d'un programme de transplantation hépatique. La première transplantation réalisée à Bicêtre a eu

lieu en mars 1986. L'histoire de la transplantation hépatique à Bicêtre est intéressante. Au début des années 1980 ; lorsque le Pr Alagille, en tournée aux États-Unis, visite le service de chirurgie du Pr Starlz à Denver, Colorado, il est confronté aux résultats décevants, voire catastrophiques des premières greffes hépatiques, impliquant une grande souffrance pour les patients et leurs familles. Une dissociation était évidente entre les progrès de la technique chirurgicale et les difficultés rencontrées pour éviter et traiter les complications de la greffe, surtout les rejets aigus très fréquents et difficilement traitables avec les immunosuppresseurs disponibles ainsi que les infections sévères liées à cette même immunosuppression. Mr Alagille a été à tel point bouleversé par la vision cauchemardesque de la souffrance des enfants transplantés, que de retour à Bicêtre, il a déclaré à haute voix : « moi vivant, il n'y aura jamais une transplantation hépatique à Bicêtre ». L'apparition de la ciclosporine allait tout changer et avec l'enthousiasme qui caractérisait notre maître, il allait non seulement changer d'idée mais se donner pleinement à la promotion de la transplantation hépatique. Lorsqu'il prit sa retraite en 1991, il y avait déjà plus de deux cents enfants transplantés. Il aimait souvent répéter : « il n'y a que les imbéciles qui ne changent pas d'avis ». Il a écrit sur la transplantation, une phrase que résume très bien sa démarche : « la transplantation compromet le plus intime chez l'homme, ses connaissances, sa science, son pouvoir sur la mort et ses limites dans le respect des normes que la société a établies. À partir de ces principes, il va établir le développement de sa responsabilité ». Le Pr Alagille avait une approche humaniste de la médecine et donnait de l'importance à l'environnement des soins, autant du côté esthétique que de la propreté des lieux où les enfants étaient soignés. Il a créé la maison des parents pour que ceux-ci, qui venaient d'autres régions en France ou de l'étranger puissent rester auprès de leurs enfants soignés à l'hôpital de Bicêtre. Il créa aussi à un étage du bâtiment hospitalier un espace de vie consacré au jeu et à l'enseignement, la maison des enfants et s'attacha à décorer son service avec des fresques et des miroirs à hauteur d'enfant et une piste cyclable au sol, un parc à tricycles à disposition des enfants et à fournir des draps et couettes de lit pour reproduire tant faire se peut la « maison » à l'hôpital.

Transmission des connaissances

Parmi toutes les qualités et compétences du Pr Alagille, il faut remarquer sa générosité et sa grande habilité pour transmettre ses connaissances : d'abord à chaque réunion ou staff médical ou médico-chirurgical portant sur les patients hospitalisés, soit en consultation externe ou lors des réunions d'anatomopathologie où les biopsies hépatiques étaient révisées chaque semaine ; ensuite, lors de réunions dédiées à la présentation et discussion de cas cliniques, organisées toutes les semaines au bénéfice de ses anciens élèves. Mais aussi, par ses conférences comme professeur invité en France et à l'étranger et plus formellement, à travers les publications d'articles scientifiques et chapitres de livres. Il a également été rédacteur en chef de la *Revue internationale d'hépatologie* (1954-1971) et des *Archives françaises de pédiatrie* (1964-1990) et membre du comité éditorial du *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* et de *Pediatric Research*.
Nous pouvons considérer que son principal apport aux connaissances de plusieurs générations de médecins, fut le livre *« Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant »*, publié en 1978. Cet ouvrage, qu'il rédigea avec Michel Odièvre et en collaboration étroite avec onze collègues, comprenant des cliniciens et chercheurs, a été traduit en six langues et fut l'un des premiers traités consacrés aux maladies du foie chez l'enfant. Lors de l'introduction de cette œuvre, les auteurs ont écrit avec beaucoup d'humilité et réalisme : « le caractère fragile et provisoire de tout ce qui se trouve rassemblé dans ce livre doit être souligné », anticipant la vitesse accélérée des avancements scientifiques appliqués à la médecine dans les années subséquentes. Plus de quarante années plus tard, ce livre reste un outil important pour les cliniciens, car à sa lecture nous découvrons comment structurer une pensée clinique, en d'autres termes quels sont les symptômes et signes que nous allons inclure lors de notre démarche vers un diagnostic. Les avancements, surtout de la génétique au cours des dernières années, ont permis et facilité le diagnostic étiologique d'une multitude de maladies du foie et la discussion sur de nouvelles approches thérapeutiques. La radiologie interventionnelle remplace souvent la chirurgie dans le traitement des anomalies ou complications vasculaires ou biliaires. La transplantation hépatique a modifié le pronostic vital des maladies du foie menant à l'insuffisance hépatique et inéluctablement au décès. Dans cet ouvrage, les professeurs Alagille et Odièvre ont anticipé la progression actuelle de l'hépatologie et établi des bases solides pour son développement.

LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

La première greffe de foie a été réalisée en 1963 chez un enfant de 3 ans atteint de cirrhose biliaire secondaire à une atrésie des voies biliaires à Denver aux États-Unis par une équipe chirurgicale dirigée par le Dr Thomas Starzl (1926-2017) (*Fig. 6*). Celui-ci a réalisé ensuite plusieurs transplantations successives avant le premier succès de survie prolongée au-delà d'un an en 1967. Malgré le développement important des techniques opératoires,

Figure 6. Thomas Starzl, chirurgien de Denver (États-Unis) ayant réalisé la première greffe de foie en 1963.

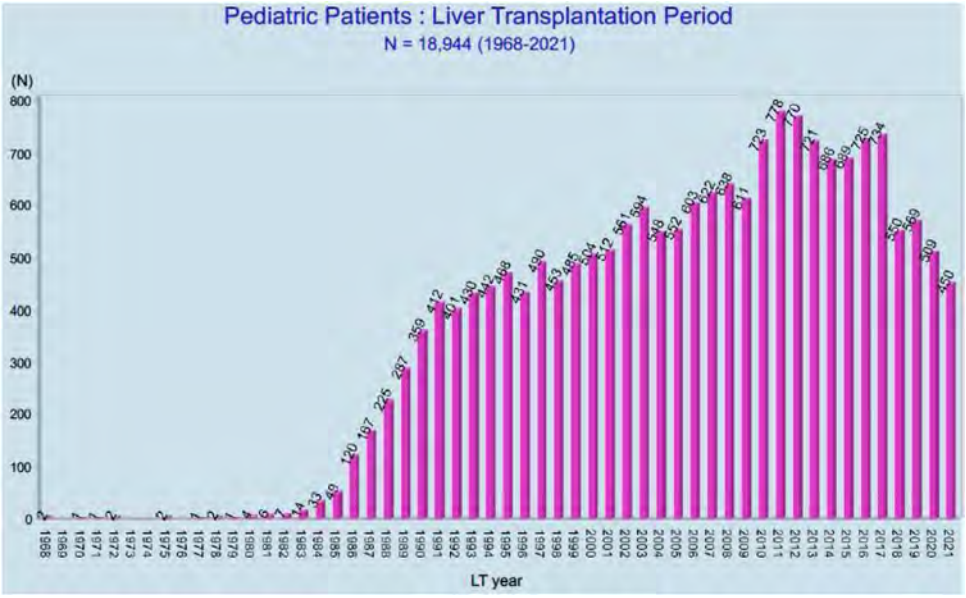

Figure 7. Activités de transplantation hépatique pédiatrique en Europe. Données du registre Européen (European liver transplant registry).

la transplantation hépatique est restée au stade expérimental dans les années 1970, avec une survie des patients à un an avoisinant les 20-25 %. L'introduction de la ciclosporine au début des années 1980 a permis d'améliorer considérablement la survie post greffe hépatique, expliquant le développement de la greffe hépatique dans le monde occidental à partir de 1985 chez les adultes et les enfants atteints de maladies hépatiques chroniques ou fulminantes (*Fig. 7*). Cette intervention est actuellement effectuée dans la plupart des grands centres universitaires à travers le monde. La transplantation hépatique est le seul traitement efficace pour un grand nombre de maladies aiguës et chroniques du foie de l'enfant et peut aussi se concevoir pour améliorer la qualité de vie ou comme thérapie de remplacement enzymatique. D'après les données récentes du registre Européen (ELTR), les principales indications de greffe hépatique sont les maladies congénitales biliaires (44 %) dont l'atrésie des voies biliaires (39 %), les maladies métaboliques (18 %), l'insuffisance hépatique aigue (12 %), les autres causes de cirrhose non biliaire (8 %), autres causes de cholestase chronique (7 %) et les tumeurs malignes du foie (6 %) [5].
La survie des enfants à un an et 5 ans post greffe hépatique ne cesse de s'améliorer, malgré la lourdeur de l'intervention et la fréquence des complications postopératoires et dépasse actuellement 90 % (*Fig. 8*). La disponibilité de greffons hépatiques pour les enfants est de loin inférieure au nombre de receveurs potentiels, une réalité qui a conduit au développement de la transplantation hépatique réalisée à partir du prélèvement du lobe gauche de l'un des 2 parents (« donneur vivant »).

LES APPORTS RÉCENTS DE LA GÉNÉTIQUE

Au cours des dernières années, les gènes responsables de plusieurs maladies du foie ont été identifiés, permettant des diagnostics précis et contribuant à la connaissance de la physiopathologie de ces maladies.
Le diagnostic d'un grand nombre de maladies hépatiques de l'enfant, le plus souvent de début néonatal, peut désormais être rapidement réalisé par l'étude de panel de gènes en séquençage à haut débit (NGS). Couplée à la génétique, l'apport de la biologie cellulaire a permis de classer les différentes maladies cholestatiques de l'enfant sur le plan fonctionnel, liées à des anomalies 1) de transport des composants de la bile et notamment des acides biliaires, 2) de transport vésiculaire de protéines membranaires responsables de la sécrétion biliaire (transporteurs canaliculaires des acides biliaires 3) de la perméabilité des jonctions cellulaires (jonctions serrées) ou 4) de la fonction des récepteurs nucléaires. Pour exemple, celui des cholestases fibrogènes familiales (PFIC) dont les anomalies génétiques diverses ont permis de classer celles-ci en 3 groupes principaux (PFIC 1 à 3), à l'origine du défaut de fonction de protéines de transport biliaire distinctes (FIC1, BSEP et MDR3). Avec l'avancée des techniques d'étude génétique, d'autres sous-types de PFIC sont régulièrement identifiés, comme les PFIC de types 4 et 6. Selon le type de PFIC et le type de mutations identifiés par les études génétiques, certains médicaments spécifiques visant à corriger les conséquences des mutations identifiées peuvent être proposés (pharmacothérapie ciblée).
La conséquence principale commune à tous les types de PFIC, à l'exception du type 3, est la diminution du transport des acides biliaires dans la bile, à l'origine du développement d'une fibrose hépatique d'aggravation progressive et d'un prurit sévère, réfractaire aux traitements classiques du prurit lié à la cholestase (Questran, Rifampicine et Sertraline) comme pour d'autres cholestases telles que le syndrome d'Alagille [6]. Les principales avancées thérapeutiques concernent le développement de traitements inhibiteurs du transporteur des acides biliaires au niveau de l'intestin (IBAT). En empêchant la réabsorption des acides biliaires au niveau iléal et interrompant ainsi le cycle entéro-

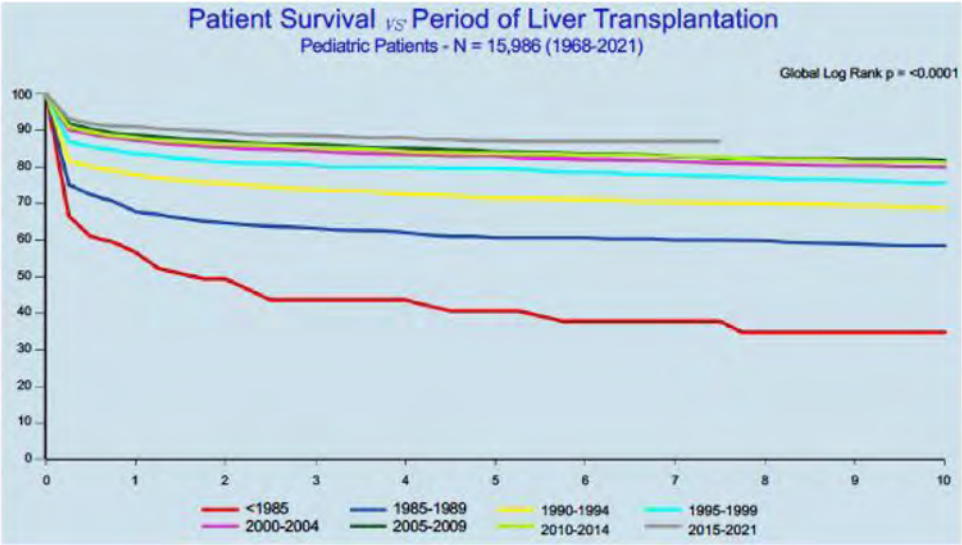

Figure 8. Survie des enfants après greffe hépatique. Données du registre Européen (European liver transplant registry).

hépatique des acides biliaires, ces traitements diminuent la rétention des acides biliaires dans le foie, la concentration sérique des acides biliaires et le prurit [7,8]. Ces traitements sont désormais disponibles en France pour les PFIC 1 et 2 (Odevixibat) et le syndrome d'Alagille (Maralixibat).

Une autre conséquence importante de la cholestase est la diminution de l'absorption des graisses (à l'origine d'un retard de croissance et de développement) et des vitamines liposolubles A, D, E et K (ce qui peut avoir des conséquences gravissimes). La plupart des enfants porteurs d'une maladie cholestatique chronique sévère ont besoin d'une prise en charge diététique leur apportant un minimum de 150 cal/kg/jour, de la maltodextridine et des triglycérides à chaine moyenne (soit par voie orale, soit par nutrition entérale) et une supplémentation en vitamines A, D, K par voie intramusculaire et vitamine E par voie orale. Depuis 18 mois, la Vitamine DEKAs ESSENTIAL LIQUIDE (ensemble des 4 vitamines liposolubles D3, E, K1, A couplées au Tocofersolan (TGPS) qui améliore l'hydrosolubilité des vitamines liposolubles (micellisation)) est disponible en pharmacie de ville et prise en charge à 100 % pour les enfants porteurs de maladies cholestatiques chroniques. Son efficacité pour prévenir les carences vitaminiques A, E, K et D est satisfaisante.

PERSPECTIVES

Nous pouvons envisager dans un futur relativement proche le développement de traitements spécifiques pour modifier la structure et la fonction des protéines mutées et aussi la possibilité de modifier l'ADN cellulaire à des sites précis et renverser des mutations pathologiques. La thérapie génique est à notre porte pour l'ensemble des maladies métaboliques et fait déjà l'objet d'un essai clinique pour la maladie de Crigler Najjar (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT03466463). Il faut aussi mentionner les énormes progrès réalisés concernant le traitement des infections virales chroniques du foie et notamment l'hépatite C, dont les médicaments antiviraux assurent la guérison dans près de 100 % des cas. Une meilleure connaissance de la réplication cellulaire du virus B offre l'espoir de nouveaux traitements curatifs. La pathophysiologie des maladies auto-immunes du foie a progressé grâce au développement des modèles animaux, qui ont permis d'essayer des stratégies thérapeutiques innovantes.

CONCLUSION

Nous devons remercier l'effort et la clairvoyance de nos maîtres et reprendre le flambeau. Le chemin vers la guérison de la plupart des maladies du foie est encore long, mais le parcourir avec persévérance et rigueur ainsi qu'avec un haut niveau de tolérance à la frustration, nous permettra d'apporter à nos patients des solutions à leurs problèmes de santé. La transplantation hépatique qui permet à un enfant de survivre doit être considérée comme un échec de notre possibilité de guérir. N'oublions pas que la médecine reste fondamentalement une « relation humaine » entre un individu (et sa famille surtout en pédiatrie) souffrant et un soignant (le plus souvent une équipe soignante) ayant des connaissances scientifiques. Voici les principaux messages de nos maitres et ceux à passer aux futures générations.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

[1] Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021;18:40–55.
[2] Portal A. Observations sur la nature et le traitement des maladies du foie, Caille et Ravier, Paris: Longchamp; 1813 [In-8, XX-646 p].
[3] Balistreri WF. Pediatric hepatology. A half-century of progress. Clin Liver Dis 2000;4:191–210.

[4] Roy C, Alvarez F, Grand R. Obituary for Daniel Alagille. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;42:127–8.
[5] Baumann U, Karam V, Adam R, et al. Prognosis of children undergoing liver transplantation: a 30-year european study. Pediatrics 2022;150:e2022057424.
[6] Thebaut A, Debray D, Gonzales E. Physiopathology and management of cholestatic pruritus in children. Arch Pediatr 2017;24:682–8.
[7] Thompson RJ, Arnell H, Artan R, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7:830–42.
[8] Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet 2021;398:1581–92.