

# Le mythe de Prométhée et la régénération hépatique

## *The myth of Prometheus and liver regeneration*

par Jacques BELGHITI\*

L'hépatologie moderne et la chirurgie hépatique ont été transformées par la découverte et la compréhension de la régénération du foie. Dans le mythe de Prométhée, l'aigle se nourrit éternellement de son foie reconstitué pendant la nuit. On conçoit que la communauté médicale et chirurgicale soit fascinée par ce mythe qui suggère que les Grecs connaissaient les capacités du foie à repousser. Cette croyance est renforcée par un autre mythe où Tityus est châtié par Zeus par deux vautours qui se nourrissent continuellement de son foie qui repousse tous les 28 jours. Le foie est le seul organe qui régénère. Sa mythologie va nous permettre d'aborder l'histoire de cette fascinante capacité.

### **Le mythe de Prométhée et le mythe de Tityus**

Jean-Pierre Vernant a favorisé la transmission de la mythologie grecque en reprenant la compilation des traditions orales, les écrits de Hésiode et d'Homère au VIII<sup>e</sup> siècle av. J.-C. et la tragédie d'Eschyle deux siècles plus

---

\* Communication lors de la séance de la SFHM du 17 octobre 2024, à Kos. Jacques Belghiti est Secrétaire adjoint de l'ANM ; Professeur émérite de chirurgie à l'Université Paris Cité. Ancien chef de service de Chirurgie Hépatobilio-pancréatique et de Transplantation Hépatique de l'Hôpital Beaujon (AP-HP).

tard (1). Les hommes vivaient en bonne entente avec les dieux jusqu'à ce que Zeus au sommet du mont Olympe estime son pouvoir menacé. La rupture va être provoquée par Prométhée qui, au cours d'un repas rituel, dissimule les morceaux nobles pour les donner aux hommes, trompant Zeus en lui offrant les os enveloppés dans une épaisse couche de graisse appétissante. Pour punir les hommes, Zeus les prive du feu de sa foudre qui leur permettait de cuire les aliments, de se chauffer et de travailler la poterie et le fer. Prométhée décide alors d'aller voler le feu dans l'Olympe en dissimulant une braise à l'intérieur d'une tige de fenouil et de l'apporter sur terre. Zeus, furieux, décide de châtier Prométhée en l'enchaînant sur le mont Caucase et envoie son aigle dévorer chaque jour son foie. Chaque nuit le foie se reconstitue pour nourrir l'oiseau et la torture devait être éternelle. Après de longs siècles de supplice, Héraclès abat l'aigle et libère Prométhée de ses chaînes. Le mythe de Tityus est moins bien connu mais il est caractérisé par le même châtiment. Quand Élara devint enceinte de Zeus, il la cacha profondément dans la terre pour que sa femme Héra ne l'apprenne pas. C'est là qu'Élara donna naissance à Tityus qui se caractérisait par un développement physique inhabituel pour atteindre des proportions énormes. Devenant adulte il tenta de violer la déesse Léto. Pour le punir, Zeus le fit enchaîner dans le royaume des morts où deux vautours venaient tous les jours de pleine lune se nourrir de son foie régénéré, perpétuant éternellement la torture (2). Bien qu'ils subissent le même châtiment Tityus le criminel sera torturé par deux vautours pour l'éternité, alors que Prométhée bienfaiteur de l'humanité, rebelle à l'autorité est torturé par un aigle royal.

### **Pourquoi le foie et que savait-on de sa capacité à régénérer ?**

Le foie était dans l'antiquité un organe noble. Il était considéré pour les Mésopotamiens comme le siège de l'âme humaine et pour les Grecs et les Romains siège des passions et de la colère. La lecture de la surface du foie des animaux sacrifiés était une pratique divinatoire illustrée par un bronze étrusque du II<sup>e</sup> siècle av. J.-C. conservé au musée municipal de Plaisance en Italie. Sa surface était subdivisée en plusieurs cases où étaient inscrites le nom d'une divinité spécifique pouvant correspondre à des signes astrologiques (Fig. 1). Dans l'antiquité, la symbolique du foie siège de la volonté divine faisait qu'il était souvent offert en sacrifice aux dieux. Deux siècles apr. J.-C., Claude Galien, médecin grec qui exerçait à Rome considérait le foie comme le lieu de production du sang à l'origine du flux sanguin. Cette théorie des humeurs a persisté jusqu'à la découverte de la circulation sanguine par



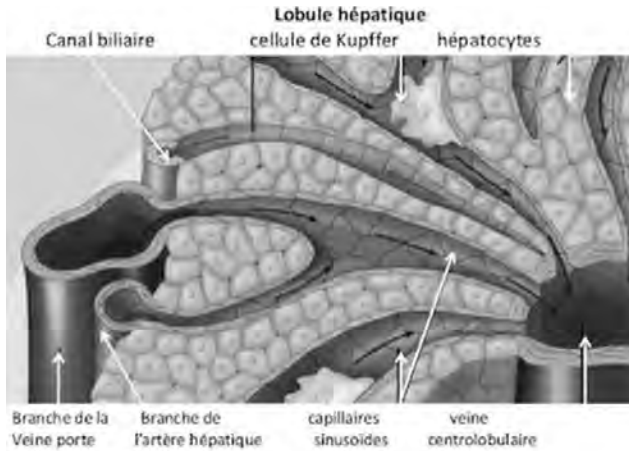
**Fig. 1** - Foie de Plaisance. Bronze étrusque avec inscriptions datées de la fin du II<sup>e</sup> siècle av. J.-C. Musée municipal de Plaisance, Italie.

William Harvey en 1628. Le cœur est devenu le siège de l'âme dans la civilisation judéo-chrétienne mais le foie reste un symbole de la vie, des émotions et de la spiritualité dans la tradition berbère. Même si sa capacité à régénérer était assimilée aux nombreuses créatures mythiques dont les têtes repoussaient après avoir été coupées, il n'existe aucune trace montrant que les Grecs anciens connaissaient les propriétés régénératives du foie.

### **Quelques notions sur le foie humain**

C'est l'organe le plus volumineux de l'organisme qui représente environ 2 % du poids du corps. Situé sous l'aube costal droit dans l'hypocondre droit, il est proche du cœur qui reçoit le flux sanguin issu du foie par les veines hépatiques. Cet organe se caractérise par un double apport sanguin avec une artère hépatique mais aussi par la veine porte qui draine le tube digestif avec tous les nutriments absorbés par l'intestin puis transportés vers le foie où ils seront transformés. Le sang de ces deux vaisseaux fusionne dans des sinusoides hépatiques qui cheminent entre les travées d'hépatocytes pour rejoindre une veine centro-lobulaire à l'origine des veines hépatiques. Cette unité fonctionnelle de forme polyédrique constitue le lobule hépatique composé à 80 % d'hépatocytes mais aussi de cellules biliaires, vasculaires ou de cellules immunitaires (Fig. 2). Les hépatocytes ont la particularité d'avoir un noyau qui peut contenir plusieurs jeux de chromosomes, favorisant leur capacité de division. Les hépatocytes sécrètent la bile dans des canalicules biliaires qui finissent par former des canaux biliaires dont la réunion forme le canal hépatique commun qui se jette dans le duodénum et facilite ainsi

la digestion des graisses. Le foie peut être considéré comme une véritable usine, un « organe à tout faire », impliqué dans plus de 300 fonctions vitales incluant la transformation systématique des aliments en éléments de base utilisables par nos cellules, la régulation de la production de glucose, la productions de multiples protéines, des facteurs de coagulation, d'enzymes et de molécules immunitaires. C'est le lieu de neutralisation des nombreuses substances potentiellement nocives ingérées accidentellement ou intentionnellement. Sa capacité unique de régénération est probablement issue de son exposition à des substances toxiques ou virales qui peuvent le détruire.



**Fig. 2 -** Schéma d'un lobule hépatique : les capillaires formés par les branches artérielles et portales et entourés de travées d'hépatocytes aboutissent aux veines centro-lobulaires.

### Les mécanismes de la régénération hépatique

Le foie a la capacité unique de restaurer sa masse parenchymateuse après une destruction tissulaire aigue ou une ablation partielle grâce à une prolifération cellulaire particulière pour aboutir à une restructuration de son tissu et récupérer une taille et un poids équivalents à ceux d'avant l'agression. Cette régénération est déclenchée en quelques minutes par la mobilisation de cellules d'origine endothéliales et immunitaires et par la sécrétion de facteurs de croissance qui ont un effet mitogène sur les hépatocytes matures. Au cours du processus initiant cette régénération, aucune « cellule souche » n'est impliquée car ce sont les hépatocytes qui se multiplient. La proportion d'hépatocytes qui se mettent en mitose dépend de la quantité de parenchyme détruit ou manquant, avec possibilité d'atteindre 80 % de ces cellules (3, 4). Ce processus de régénération va se poursuivre et être contrôlé par

de multiples signaux extracellulaires secrétés également au niveau du foie. Tous les types de cellules hépatiques, vasculaires, biliaires et immunitaires participent à cette prolifération cellulaire hépatique mais à des rythmes différents. Une fois que la masse et la fonction du foie sont restaurées, des mécanismes de rétrocontrôle s'activent pour stopper la prolifération cellulaire et permettre un retour à l'homéostasie hépatique. L'expérience de la transplantation hépatique montre qu'un greffon qui fait moins de 2 % du poids du corps va grossir alors qu'un gros greffon va diminuer de taille. La régénération qui nécessite un flux portal efficace est maximale pendant les premiers jours et peut se poursuivre plusieurs mois.

### **Les études ayant démontré l'existence d'une régénération du foie**

C'est à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle que l'on retrouve les premières études expérimentales démontrant cette caractéristique du foie. Von Podwyssozki en Allemagne en 1886 puis Ponfick à Kiev en 1890 démontrent que le foie repousse chez le rat et le lapin après une exérèse ou une destruction partielle. Ce n'est qu'en 1931 que Higgins et Anderson publient des études décisives montrant qu'une exérèse des deux-tiers du foie chez le rat s'accompagne d'une récupération du volume et du poids initial en 3 jours (5). Ils démontrent que cette régénération rapide et massive nécessite une préservation du flux portal. Cette exérèse des deux-tiers correspond à l'ablation de quatre des six lobes du foie de rat. C'est l'hypertrophie des deux lobes restants qui récupère le volume initial. La régénération hépatique ne correspond pas à une restitution de son aspect initial.

### **La régénération à l'origine de la chirurgie hépatique**

La chirurgie hépatique se résumait avant 1880 aux drainages d'abcès ou aux tentatives de traitement de plaies du foie. C'est la découverte de l'anesthésie et le développement de l'asepsie qui ont permis à Carl Johann August Langenbusch de réaliser à Berlin en 1887 la première hépatectomie (6). Cette chirurgie a ensuite stagné pendant plusieurs dizaines d'années en raison de son risque hémorragique. Au début du XX<sup>e</sup> siècle, un chirurgien de Boston aux USA déclarait que « la chirurgie hépatique est grevée d'une mortalité de 60 % due au caractère friable des tissus de cet organe très vascularisé qu'il est impossible de suturer ». Pendant la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle les chirurgiens se limitaient à réaliser des résections mineures et ce n'est qu'en 1950, que Jean Louis Lortat-Jacob réalise en France, une hépatectomie majeure avec l'exérèse du foie droit qui représente plus des deux-tiers du volume hépatique. Cet exploit chirurgical réséquant

1 800 kg de parenchyme en laissant un foie gauche « pas plus gros que le poing » résultait d'une bonne connaissance des plans anatomiques et d'une technique opératoire comportant le contrôle des pédicules vasculaires afférents et efférents pour limiter le saignement (7). La survie de la malade a démontré l'extraordinaire capacité du foie à se régénérer, ouvrant une ère exceptionnelle pour les chirurgiens hépatiques. On sait depuis cette période que le foie peut être subdivisé en plusieurs territoires anatomiques autonomes ayant tous une capacité à régénérer s'ils reçoivent un flux artériel et portal, si la bile peut être excrétée dans un canal biliaire et si ce territoire se draine vers une veine sus hépatique (Fig. 3).

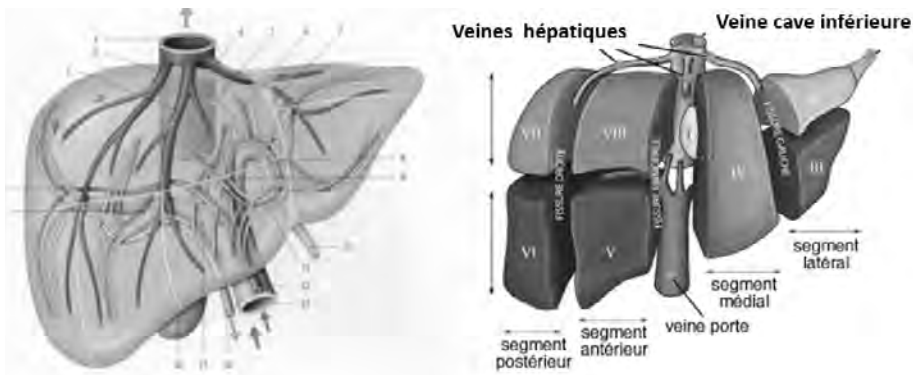


Fig. 3 - Schéma du foie et de sa subdivision en segments.

### La régénération stimulée

Le développement de la régénération hépatique a été mieux compris en observant les modifications morphologiques du foie à la suite d'atteintes vasculaires ou biliaires. L'atteinte des veines hépatiques dans le cadre du syndrome de Budd-Chiari montre que le territoire hépatique en amont d'une veine hépatique obstruée s'atrophie alors que les segments hépatiques normalement drainés augmentent de volume. C'est le cas des segments au contact de la veine cave inférieure en raison de leurs multiples drainages directs. Une obstruction biliaire complète et prolongée entraîne également une atrophie marquée du territoire hépatique en regard avec une hypertrophie compensatrice des territoires pouvant sécréter de la bile. Si le développement d'une tumeur entraîne une obstruction portale il se produit une atrophie du foie privé de flux portal avec une hypertrophie controlatérale (8). Cette observation a donné naissance au formidable concept de modulation préopératoire du volume hépatique initié par Masatochi Makuuchi, le chirurgien hépatique le plus innovant des dernières décennies (6). Cette équipe japonaise a

proposé une obstruction préopératoire du territoire portal à réséquer en vue d'hypertrophier le futur foie restant vers lequel tout le flux portal est dérivé. Cette modulation préopératoire du volume hépatique en vue d'améliorer la tolérance à une résection hépatique majeure, a considérablement augmenté les indications opératoires. Quel que soit le mode et le produit d'embolisation utilisé, une hypertrophie de 30 à 50 % du futur foie restant peut-être anticipée dans un délai de 3 semaines (9). Cette hypertrophie est ralentie par la présence d'une cirrhose avec une circulation collatérale ou par des lésions de chimiothérapie. Lorsque la technique d'embolisation est satisfaisante, l'absence de gain volumétrique doit être considérée comme une incapacité du foie à tolérer une résection majeure. Dans certains cas l'adjonction d'une embolisation de la veine du territoire portal obstrué permet d'accentuer l'hypertrophie. Les bons résultats de cette double embolisation veineuse ont conduit les auteurs coréens à réaliser d'emblée une embolisation combinée (10). La radio embolisation artérielle de microsphères radioactives est une autre technique de modulation du volume hépatique. L'effet antitumorale local s'accompagne d'une hypertrophie du parenchyme non embolisé au bout de plusieurs semaines. Le degré d'hypertrophie similaire à celui observé après embolisation portale pourrait être la conséquence de la destruction cellulaire induite par la radiothérapie qui est suivie par une fibrose favorisant la redistribution du flux portal (11).

### **La régénération hépatique au service de transplantation.**

Lors d'une hépatite fulminante aigue d'origine virale, toxique ou médicamenteuse la destruction tissulaire peut entraîner un effondrement des facteurs de coagulation et la constitution d'un œdème cérébral mortel si les malades ne sont pas transplantés. Lorsque la nécrose du parenchyme est incomplète, il est possible d'anticiper une régénération du tissu préservé. C'est le rationnel de la transplantation auxiliaire d'un greffon partiel avec la conservation du lobe gauche du receveur pour lui permettre de régénérer. Dans des délais pouvant prendre plusieurs mois, on peut alors observer cette régénération accompagnée d'une atrophie du greffon si on induit un rejet du greffon en diminuant les traitements immunosuppresseurs. Près des deux-tiers des malades peuvent alors survivre avec leur foie natif sans traitement immunosuppresseur (12).

La technique de transplantation hépatique (TH) décrite par Thomas Starzl dans les années 1960 utilise un greffon entier placé en position orthotopique avec le souci qu'il assure rapidement ses fonctions hépatiques (6). La modification de volume du greffon n'a jamais été une préoccupation

jusqu'à ce que l'on s'aperçoive que quelques semaines après une TH le greffon atteignait le volume standard du receveur. Ainsi on observait une diminution de volume des gros greffons et une hypertrophie des petits greffons. C'est le développement de la TH avec des greffons partiels dans les années 1990 qui a focalisé toute l'attention sur les capacités de régénération de ces greffons. Ces greffons proviennent soit de donneurs vivants soit d'un partage de foie entier pour deux receveurs. Ces greffons partiels doivent augmenter de volume pour assurer une fonction hépatique adaptée au receveur. Un excellent drainage veineux s'est révélé indispensable pour assurer un flux portal garant de cette régénération. Cette découverte a conduit à reconsidérer l'anatomie des veines sus-hépatiques. Ainsi la veine sus hépatique droite ne draine pas tous le foie droit qui est aussi drainé par la veine médiane ou vers des veines postérieures. Pour que ces greffons partiels assurent une fonction hépatique satisfaisante il est souvent nécessaire de réaliser des reconstructions veineuses parfois complexes (13).

### **Les limites de la régénération hépatique**

La capacité de régénération du foie a pendant longtemps, semblée illimitée jusqu'à ce que certains chirurgiens ou transplantateurs observent une absence de reprise de la fonction hépatique lorsque le foie restant ou le greffon était inférieur à 30 % du volume théorique. Ce syndrome appelé *small for size* se manifestait par une hyperbilirubinémie, une ascite avec une congestion histologique associée à une désorganisation des travées hépatique. Cette absence de régénération a été initialement attribuée à une souffrance du parenchyme due à un trop fort débit portal. Le sauvetage de certains de ces malades avec une dérivation porto-cave partielle semblait confirmer cette explication mécaniste (14). Ces observations montrent que la diminution du flux portal ralentit la régénération avec une amélioration de la fonction des greffons de petite taille. Ce phénomène paradoxal a pu être expliqué par des observations expérimentales qui montrent que lorsque les hépatocytes matures se multiplient intensément, ils restent en îlots non fonctionnels tant que les autres cellules biliaires et vasculaires ne se multiplient pas dans la même proportion. Le concept qui consiste à envisager une atténuation d'une régénération intense est fondé sur l'incapacité pour les hépatocytes isolés à bien fonctionner tant qu'ils ne sont pas en connexion avec les autres cellules du tissu hépatique (15). Cette capacité exceptionnelle des hépatocytes matures à se multiplier constitue ses propres limites, contrairement à la repousse de la queue du lézard qui se fait à partir de cellules souches capables de se différencier en cellules musculaires, en cellules fibreuses et en écailles.

## Conclusion

Les mythes sont des fausses histoires capables de dire la vérité. En témoigne le tableau de Theodore Rombouts (1597-1637) au musée de Bruxelles qui montre un aigle plongeant son bec dans l'hypochondre gauche où il ne peut pas trouver de foie (Fig. 4) et le *Châtiment de Tityos* dessin à la pierre noire exécuté par Michel-Ange vers 1532 conservé à la bibliothèque royale du château de Windsor qui montre un aigle et non des vautours (Fig. 5). Mais cette régénération indéfinie du foie de Prométhée ou de Tityus ne correspond pas à l'évolution des agressions répétées que le foie humain peut subir. L'action toxique répétée de l'alcool ou la multiplication d'un virus responsable d'hépatite finit par entraîner des phénomènes de régénération qui peuvent s'assimiler à une cicatrisation de la peau ou à la réparation d'une fracture osseuse. L'association d'une nécrose chronique à une inflammation stimule la prolifération et la croissance des hépatocytes mais aussi un processus de fibrose qui tend à devenir intense et annulaire pour constituer une cirrhose. Cette maladie qu'Hippocrate savait déceler par l'examen du corps quatre siècles av. J.-C. : « Chez les patients avec des urines foncées, un ictère, des œdèmes et une ascite, il convient de palper le foie. Le pronostic est sombre lorsque le foie est petit et dur ! »



**Fig. 4** - Theodore Rombouts (1597-1637) au musée de Bruxelles qui montre un aigle plongeant son bec dans l'hypochondre gauche où il ne peut pas trouver de foie.



Fig. 5 - Châtiment de Tityos dessin à la pierre noire exécuté par Michel-Ange.

### RÉSUMÉ

Le mythe grec de Prométhée, puni par Zeus en ayant son foie dévoré chaque jour par un aigle fascine les médecins pour qui la capacité exclusive du foie à régénérer est une découverte récente. Ce mythe souligne l'importance du foie dans l'Antiquité, considéré comme siège de l'âme et objet de divination. La capacité de régénération du foie n'a été prouvée qu'à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle et elle est la conséquence d'une multiplication très rapide des hépatocytes. Cette propriété a révolutionné la chirurgie hépatique en modulant le volume avant une intervention et la transplantation avec la greffe d'un foie réduit. La régénération a ses limites : excessive, elle altère la fonction hépatique ; répétée, elle peut conduire à la constitution d'une cirrhose.

### SUMMARY

*The Greek myth of Prometheus, eternally punished by Zeus with an eagle devouring his liver, has long captivated physicians. The liver's extraordinary ability to regenerate, a discovery of modern medicine, echoes the mythical tale. In antiquity, the liver was revered as the seat of the soul and an object of divination, foreshadowing its central role in physiology. Scientific studies in the late 19th century revealed the rapid multiplication of hepatocytes as the mechanism behind liver regeneration. This discovery has transformed liver surgery, enabling techniques like pre-operative volume modulation and reduced liver transplantation. However, excessive or repeated regeneration can have adverse consequences, including impaired liver function and cirrhosis.*

RÉFÉRENCES

- 1) VERNANT JP. L'univers, les dieux, les hommes. Vernant raconte les mythes. Paris, Seuil, 1999.
- 2) TINIAKOS D.G., KANDILIS A., GELLER S.A. Tityus: a forgotten myth of liver regeneration. *J Hepatol.* 2010 ; 53(2): 357-61.
- 3) TAUB, R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004, 5: 836–847.
- 4) MICHALOPOULOS G.K., BHUSHAN B.. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 ;18(1): 40-55.
- 5) HIGGINS G., ANDERSON R.E., HIGGINS G.M., ANDERSON R.M. Experimental pathology of the liver :restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch. Pathol.* 1931:12, 186–202.
- 6) BELGHITI J., DELPERO J.R. Hepatobiliary and Pancreatic Surgery: Historical Perspective. In Jarnagin WR, ed. *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022.
- 7) BELGHITI J. The first anatomical right resection announcing liver donation. *J Hepatol.* 2003; 39(4): 475-9.
- 8) MAKUUCHI M., THAI B.L., TAKAYASU K., *et al.* Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521-7.
- 9) VILGRAIN V. Techniques interventionnelles de modulation hépatique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 2023, 207(1), 89-96.
- 10) HWANG S., LEE S.G., KO G.Y. *et al.* Sequential preoperative ipsilateral hepatic vein embolization after portal vein embolization to induce further liver regeneration in patients with hepatobiliary malignancy. *Ann Surg* 2009; 249: 608-16.
- 11) JAKOBS T.F., SALEEM S., ATASSI B. *et al.* Fibrosis, portal hypertension, and hepatic volume changes induced by intra-arterial radiotherapy with 90yttrium microspheres. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2556-63.
- 12) PRAVISANI R., COCCHI L., CESARETTI M. *et al.* Refining Auxiliary Orthotopic Liver Transplantation (AOLT) Improves Outcomes in Adult Patients With Acute Liver Failure. *Ann Surg.* 2023; 278(5): 790-797.
- 13) DULUNDU E., SUGAWARA Y., MAKUUCHI M. Revolution and refinement of surgical techniques for living donor partial liver transplantation. *Yonsei Med J.* 2004 Dec 31; 45(6): 1076-88.

- 14) PAPAMICHAIL M., PIZANIAS M., HEATON N.D. Minimizing the risk of small-for-size syndrome after liver surgery. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2022; 21(2): 113-133.
- 15) BELGHITI J., LIDDO G., RAUT V. *et al.* “Inherent limitations” in donors: control matched study of consequences following a right hepatectomy for living donation and benign liver lesions. *Ann Surg.* 2012; 255(3): 528-33.