

UNE HISTOIRE DE LA JAUNISSE

Par Jean-Pierre VINEL¹

Coloration jaune de la peau et des muqueuses, la jaunisse ou ictère est un symptôme identifié depuis la plus haute Antiquité. Les premières mentions écrites ont été trouvées sur des tablettes d'argile cunéiformes récupérées dans la bibliothèque du palais d'Assurbanipal (ou Sardanapale, 668 - 626 av. J.-C.) dans les ruines de Ninive. La jaunisse est attribuée à l'action de divinités. Elle s'appelle Ahhazu, qui est le nom d'un démon. Les traitements proposés sont des exorcismes, des incantations, mais également des substances d'origine animale, végétale ou minérale de couleur jaune selon la « théorie des signatures » qui sera développée par Paracelse (1493 - 1541). On retrouve des traces de ce « *similia similibus curantur* » dans l'homéopathie. Hippocrate (460 ? - 377 av. J.-C.), s'il croit toujours que les maladies sont infligées par les dieux, affirme que chacune a une cause naturelle.

Il faudra attendre les progrès de l'anatomie, de la physiologie, de la biochimie, de la génétique et de l'imagerie pour que soient identifiées les causes d'ictère dont est responsable l'accumulation dans la peau et les muqueuses d'un pigment biliaire : la bilirubine.

Métabolisme de la bilirubine

Il est résumé dans la figure 1. La bilirubine est produite par la dégradation de l'hémoglobine dans les cellules du système réticulo-endothélial. D'abord sous forme non-conjuguée ou libre, non soluble dans les solutions aqueuses, elle est transportée vers le foie par l'albumine. Le complexe bilirubine-albumine est capté par l'hépatocyte. Rendue hydrosoluble par la fixation d'acide glycuronique, la bilirubine dite conjuguée est

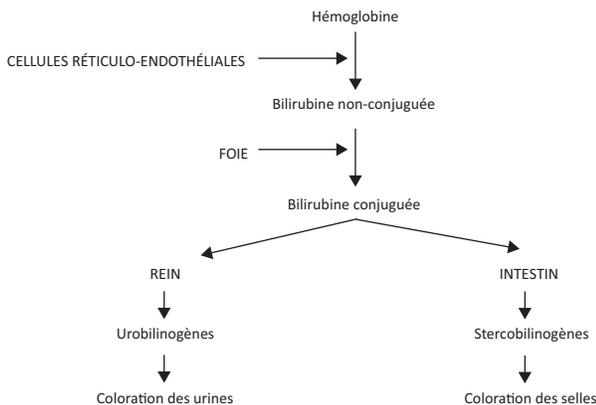


Fig. 1 : schéma du métabolisme de la bilirubine

1. Communication présentée à l'Académie des Sciences, Inscriptions et Belles-Lettres de Toulouse à la séance du 22 février 2024.

éliminée dans la bile. Elle gagne le tube digestif où elle colore les selles en marron. Une partie est réabsorbée, puis éliminée dans les urines qu'elle colore en jaune. La figure 1 ci-dessus permet de comprendre qu'une destruction exagérée de globules rouges (hémolyse) peut s'accompagner d'un ictère à bilirubine libre, tandis que pratiquement toutes les maladies du foie et des voies biliaires peuvent être à l'origine d'un ictère à bilirubine conjuguée (fig. 2).

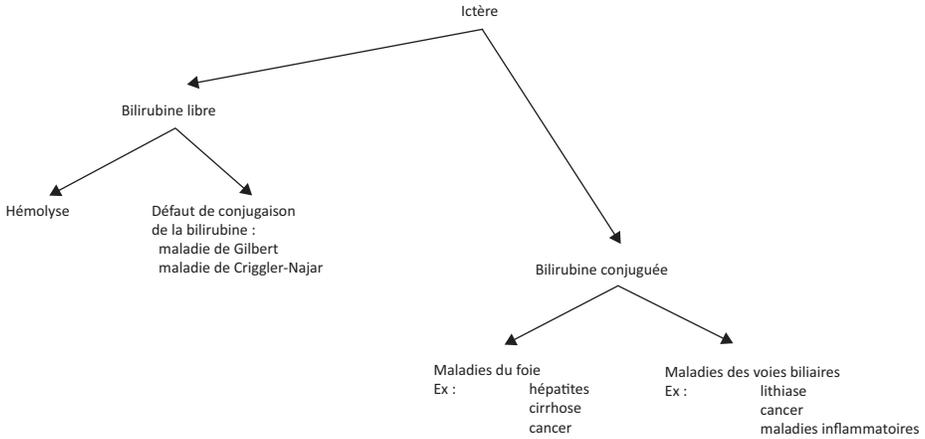


Fig. 2 : principales causes d'ictère

Parmi ces maladies, nous envisagerons l'histoire de la lithiase biliaire et des hépatites virales.

Les calculs biliaires ou lithiase biliaire

C'est une pathologie ancienne : des radiographies ont trouvé des calculs biliaires dans des momies égyptiennes. Dès le premier siècle après Jésus-Christ, Aulus Cornelius Celsus (ou Celse, 25 av. J.-C. - 50 ap. J.-C.) a décrit la colique hépatique, principal symptôme de la lithiase biliaire : « *On éprouve une douleur violente de l'hypochondre droit ; cette douleur s'étend du même côté jusqu'à l'épaule et la gorge [...] ; un violent frisson se fait sentir ; lorsque la maladie est grave, le malade vomit de la bile* ». Mais il faudra attendre le XVII^e siècle pour qu'un médecin et anatomiste anglais, Francis Glisson (1597 - 1677), établisse un lien entre cette douleur et la lithiase biliaire, et que le médecin danois Thomas Bartholin (1616 - 1680) évoque à son origine le passage d'un calcul de la vésicule biliaire où les calculs se forment, dans le canal cholédoque (fig. 3).

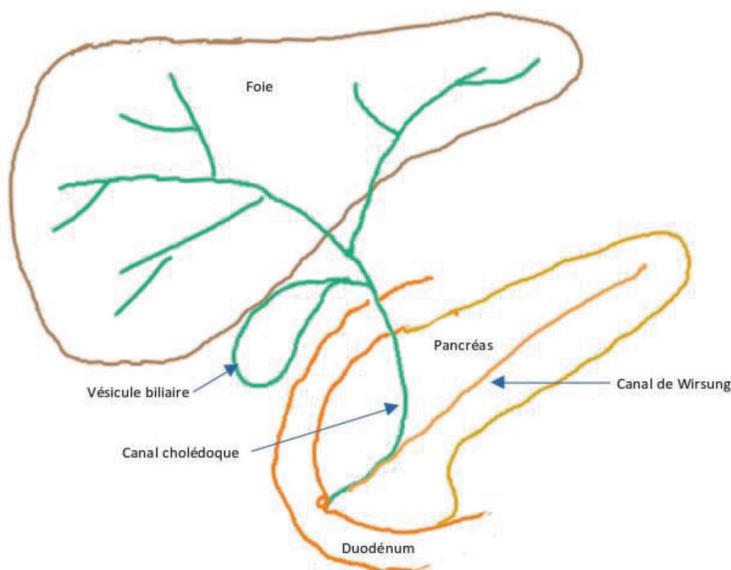


Fig. 3 : schéma de l'anatomie des voies biliaires

Outre la douleur, la migration d'un calcul peut se compliquer d'infection des voies biliaires (angiocholite) et de septicémie. La passage et éventuellement le blocage d'un calcul au niveau de l'abouchement commun du cholédoque et du canal excréteur du pancréas (canal de Wirsung) dans le deuxième duodénum, explique la possibilité de pancréatites aiguës d'origine lithiasique.

Giovanni Battista Morgagni (1682 - 1771) décrit la cirrhose biliaire, conséquence au niveau du foie d'une obstruction prolongée du canal cholédoque par un calcul.

Ces complications de la lithiasie biliaire restaient inaccessibles à un traitement chirurgical : il eût fallu ouvrir l'abdomen ce qui, en l'absence de la moindre notion d'asepsie, eut inéluctablement été suivi d'une péritonite rapidement mortelle. La maladie suivait donc son cours naturel. C'est John Stough Bobbs (1809 - 1870), le premier, qui extrait un calcul de la vésicule biliaire. Un siècle plus tard Erich Mühe (1938 - 2005) réalise la première cholécystectomie par voie laparoscopique, c'est-à-dire à l'aide de trocarts, sans ouverture large de la paroi abdominale. Entre-temps s'est développée l'endoscopie interventionnelle qui permet de traiter la plupart des complications de la lithiasie biliaire par voie naturelle, à l'aide d'un endoscope poussé par la bouche jusque dans le deuxième duodénum face à l'abouchement du cholédoque, puis en introduisant des cathéters munis de dispositifs permettant de pénétrer dans la voie biliaire principale et d'ôter des calculs.

À ces progrès techniques se sont ajoutées des avancées liées à la biologie et à la génétique moléculaire. Dans les pays occidentaux, la plupart des calculs sont composés de cholestérol qui n'est solubilisé dans la bile qu'en présence d'une concentration suffisante de sels biliaires et de phospholipides. Un excès de cholestérol, favorisé par les régimes riches en graisses animales, un défaut de sels biliaires ou de phospholipides conduisent à la formation de calculs, dans la vésicule biliaire où la bile stagne. On a ainsi imaginé de traiter la lithiasie cholestérolique intravésiculaire par l'apport d'acides biliaires (acide chénodésoxycholique ou ursodésoxycholique). Mais ce traitement doit

être maintenu plusieurs mois, voire années (ce qui élimine toute indication dans les calculs symptomatiques), les calculs doivent être petits et siéger dans une vésicule fonctionnelle. Toutes conditions qui rendent son utilisation si rarement possible qu'elle a été abandonnée dans la lithiase vésiculaire.

Cependant en 2001, l'équipe du professeur Raoul Poupon (Poupon et *al.*, 2013), à l'hôpital Saint-Antoine à Paris, a décrit une nouvelle cause de lithiase, qui répond au traitement par acides biliaires : le syndrome LPAC (pour *Low Phospholipid Associated Cholelithiasis*). Il s'agit de la formation de microcalculs de cholestérol dans les voies biliaires intra-hépatiques. La précipitation du cholestérol est due à un défaut de phospholipides dans la bile du fait de la mutation, dite ABCB4, du gène responsable de la synthèse du transporteur spécifique des phospholipides dans la bile (MDR3).

Les hépatites virales

Sous ce terme sont regroupées trois entités :

- les hépatites liées à des virus dits « exotiques » comme la fièvre jaune ou la fièvre Ebola,
- les hépatites contingentes dans des infections virales dont l'expression principale n'est pas une maladie du foie : adénoïrose, infection à Cytomégalovirus, *Herpes simplex...*,
- les hépatites secondaires à une infection par des virus dits « alphabétiques » : A, B, C, D, E, dont les manifestations sont principalement voire exclusivement hépatiques.

Ces maladies contagieuses ont été à l'origine d'épidémies de jaunisse. La première description remonte à 751 quand Boniface, évêque de Mayence, signale au pape Zacharie une épidémie de jaunisse. Le pape lui suggère d'isoler les malades. George Cleghorn décrit une épidémie de jaunisse à Minorque (1745). En 1791 J.P. Herlitz introduit le terme d'ictère épidémique. Les guerres sont accompagnées d'épidémies massives : 41 569 cas rapportés, dont 161 décès, pendant la guerre de Sécession. Des observations similaires pendant la guerre franco-prussienne de 1870 font évoquer « la jaunisse des camps ». Diverses causes sont envisagées : carences alimentaires, bouchon muqueux (d'où le terme d'ictère catarrhal qu'on retrouve jusque dans la deuxième partie du XX^e siècle), fatigue, choc nerveux parfois encore évoqué...

Au cours de la Seconde Guerre mondiale sont identifiées trois causes d'hépatite :

- épidémique, de contamination orale (hépatite A),
- des arsenicaux, transmise par les injections (en fait hépatite B),
- sérique (hépatite B).

En 1955, l'introduction du dosage des transaminases, dont le taux augmente dans le sang lorsque des cellules hépatiques ont détruites, par Felix Wróblewski et John S. Ladue, va considérablement améliorer le diagnostic et le suivi de ces maladies.

Par définition, les hépatites correspondent à une inflammation du parenchyme hépatique associée à une nécrose plus ou moins étendue des hépatocytes. Leur évolution se fait en trois phases :

- phase prodromique, sous la forme d'un syndrome grippal associant fatigue, maux de tête, courbatures, fièvre...
- phase d'état, d'asthénie intense, accompagnée ou non d'ictère,
- évolution qui peut se faire de trois manières : exceptionnellement hépatite fulminante qui détruit le foie en quelques jours, guérison sans séquelles ou passage à la chronicité, définie par une persistance de l'augmentation du taux des transaminases dans le sang plus de six mois après le début de la maladie. Cette dernière forme évolue à bas bruit vers la cirrhose et le cancer du foie.

	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
Acide nucléique	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
Transmission	féco-orale	parentérale et sexuelle	parentérale	parentérale si VHB +	féco-orale
Incubation	2 à 6 semaines	1 à 6 mois	1 à 3 mois	1 à 6 mois	2 à 6 semaines
Hépatites chroniques	non	10 %	80 %	20 %	exceptionnelles
Vaccin	oui	oui	non	Vaccin contre le VHB	non

Tableau 1 : principales caractéristiques des hépatites virales.

Abréviations : VH, virus de l'hépatite ; ARN, acide ribonucléique ; ADN, acide désoxyribonucléique

Hépatite A

Elle est transmise par l'intermédiaire d'eaux contaminées (voie féco-orale). Son évolution est habituellement favorable : elle guérit spontanément sans séquelles et n'évolue jamais vers la chronicité. La maladie est immunisante et les patients guéris ne peuvent pas récidiver.

En 1973 Stephen Mark Feinstone et son équipe (Feinstone et *al.*, 1973) isolent le virus et décrivent les tests sérologiques permettant le diagnostic. La prévention repose sur des règles d'hygiène et un vaccin par virus vivant atténué est disponible. Du fait de l'amélioration générale des conditions d'hygiène, l'immunité naturelle dans la population française a beaucoup diminué : en 1978, la moitié des jeunes conscrits étaient porteurs d'anticorps, en 1997 cette proportion n'était plus que de 10 %. Cette population devient donc à risque de contamination et il est recommandé de vacciner les voyageurs dans les pays de forte endémie.

Hépatite B

La première description claire d'une épidémie d'hépatite B date de 1885. August Lürman observe une épidémie d'ictère après injection d'un vaccin anti-variolique fabriqué à partir de sérum humain : parmi 1300 sujets vaccinés il relève 191 hépatites dans les semaines et jusqu'à six mois après l'injection. Aucun ictère n'est observé chez 500 sujets non vaccinés.

En 1909, l'introduction du novarsénobenzole dans le traitement de la syphilis est suivie de nombreux cas d'ictère dans les centres de lutte contre les infections sexuellement transmissibles (IST). Elles sont considérées comme d'origine toxique et décrites comme « hépatites des arsenicaux ». De la même manière, on décrit de nombreux cas d'ictère après vaccination contre la fièvre jaune dans l'armée américaine en 1931, puis une épidémie d'ictère suite à l'injection de sérum de convalescents des oreillons en 1942.

En 1944, F. McCallum remarque que le lot de vaccins contenait un mélange de sérums humains obtenus à partir d'une banque de sang et entraînait de 30 % à 40 % d'ictères. Il note que le sérum seul (sans vaccin) produisait le même pourcentage d'ictères chez des volontaires et en conclut que c'est le sérum d'origine humaine qui est contaminant. En l'absence de modèle animal, des chercheurs administrent des produits biologiques provenant de malades à des « volontaires » (prisonniers, soldats, malades, handicapés mentaux, enfants...) au prétexte de mieux comprendre les mécanismes de la contamination et les causes de la maladie. Ainsi, Yoshibumi et Shigemoto au Japon en 1941, G. Lainer et H. Voegt en Allemagne de 1940 à 1942, JDS Cameron en Palestine en 1943, et surtout Saul Krugman qui utilise des enfants handicapés de l'école d'état - Willowbrook à Staten Island à New York. Ce dernier poursuivra ses recherches de 1956

jusqu'en 1971, date à laquelle le virus responsable de la maladie avait été identifié ! Ces expérimentations déclencheront un véritable scandale aux USA. Pourtant, en 1986, Saul Krugman écrivait encore : « *Thirty years have elapsed since the Willebrook hepatitis studies were initiated in the mid-1950s. I am as convinced today as I was at that time that our studies were ethical and justifiable* »² (Krugman, 1986). Aucun des résultats publiés à la suite de ces expériences n'ont eu d'utilité convaincante.

En 1964, Baruch Samuel Blumberg (28 juillet 1925 - 2011) utilise du sérum de patients polytransfusés pour détecter de nouvelles lipoprotéines. Dans le sérum de deux hémophiles il observe une réaction avec un seul sérum d'un panel de 24 sérums, qui provient d'un aborigène australien : antigène Australia. Cet Ag Au est retrouvé chez des sujets atteints d'hépatite. Quatre ans plus tard, avec A. Prince, il montre que cet antigène est lié à l'hépatite B ; c'est en fait l'antigène de surface du virus, d'où sa dénomination actuelle : antigène Hbs. Ces travaux lui vaudront le prix Nobel en 1976. La date de son anniversaire sera retenue pour la journée mondiale de lutte contre l'hépatite.

L'infection est caractérisée par une virémie très élevée qui rend compte de l'extrême contagiosité à laquelle patients et soignants ont payé un lourd tribut. Tous les liquides biologiques sont potentiellement contaminants. Depuis le dépistage systématique des dons de sang, l'hépatite B est considérée comme une IST. Acquise chez l'adulte, la maladie ne passe à la chronicité que dans 10 % des cas. Au contraire, lorsque la contamination se fait chez le nouveau-né, au moment de l'accouchement, le passage à la chronicité est observé dans 90 % des cas. Ce phénomène explique en grande partie la pérennisation du taux de forte endémie dans les pays de faible niveau d'hygiène.

Le traitement repose actuellement surtout sur des inhibiteurs de la réplication virale (comme la lamivudine ou l'entécavir). Il permet de contrôler l'infection mais ne la guérit pas. Il doit donc être continué à vie. Il existe un vaccin composé de l'antigène Hbs. Le virus de l'hépatite B est oncogène et peut occasionner un cancer du foie en l'absence même de cirrhose. La vaccination contre l'hépatite B se trouve ainsi être la première vaccination contre un cancer, particulièrement fréquent dans les pays d'Afrique noire et du Sud-Est asiatique où son incidence (nombre de cas nouveaux par an) est plus de dix fois supérieure à celle que l'on observe dans les pays occidentaux.

En 1977, Mario Rizzetto a découvert un nouveau virus, très particulier : le virus delta, parasite obligatoire du virus B. L'infection B-delta provoque une maladie plus grave et plus volontiers chronique que l'infection par le seul virus B. Cette co-infection est plus fréquente dans l'Italie du sud qu'en France où elle est l'apanage presque exclusif des usagers de drogues par voie intraveineuse. La vaccination contre l'hépatite B protège contre l'infection par le virus delta.

Des cas nombreux d'hépatites sont encore observés chez des patients qui n'ont de marqueurs ni pour l'hépatite A, ni pour l'hépatite B. Deux formes différentes de ces hépatites nonA-nonB sont identifiées selon que la transmission est parentérale (future hépatite C) ou épidémique (future hépatite E).

2. « *Trente ans sont passés depuis que les études de Willebrook sur les hépatites ont été initiées, vers le milieu des années cinquante. Comme je l'étais à cette époque, je suis aujourd'hui convaincu que nos travaux étaient éthiques et justifiés.* » (traduction de l'auteur).

Hépatite C

Ces modalités de contamination sont similaires à celles de l'hépatite B. Mais la virémie est beaucoup plus faible, si bien que (sauf exception comme une infection préalable par le VIH qui effondre les défenses immunitaires) seul le sang est contaminant. Les formes aiguës sont le plus souvent asymptomatiques et passent inaperçues. Mais la maladie devient chronique dans plus de 80 % des cas. L'atteinte hépatique est volontiers associée à des manifestations extra-hépatiques : arthralgies, lymphomes, vascularites, cryoglobulinémies... Le virus a été identifié par Michael Houghton et son équipe grâce à des techniques de biologie moléculaire (Choo *et al.*, 1989).

En quelques années, les traitements ont fait des progrès considérables. Ainsi :

- en 1990, interféron six mois à un an : taux de réponse virale prolongée de l'ordre de 7 % à 10 % ;
- en 2000, interféron + ribavirine : 30 % ;
- en 2010, inhibiteurs de la réplication virale (sofosbuvir) : taux de guérison de 40 % à 70 % ;
- en 2015, combinaisons d'antiviraux (sofosbuvir + velpatasvir) pendant 12 à 24 semaines : 90 % de guérison.

Le coût du traitement en France est de l'ordre de 8000 € par mois. Des coûts bien moindres ont été consentis aux pays en voie de développement. L'hépatite C est ainsi une des très rares maladies virales chroniques accessible à un traitement curatif. Mais la maladie n'est pas immunisante, ce qui explique qu'un patient guéri peut récidiver et qu'il n'y a pas de vaccin contre l'hépatite C.

Hépatite E

C'est probablement en 1858, à Saint-Pierre de la Martinique, qu'a été décrite la première épidémie d'hépatite E, comme l'évoquent ses caractéristiques : formes ictériques surtout chez l'adulte, évolution bénigne le plus souvent, mortalité élevée chez les femmes au troisième trimestre de la grossesse. Plus tard, de vastes épidémies avec plusieurs dizaines de milliers de cas ont été rapportées en Inde, notamment à New Delhi en 1955 après la contamination d'un réseau d'eau potable par un égout. Environ 650 000 soldats russes ont été envoyés en Afghanistan, parmi eux 115 000 ont été hospitalisés pour hépatite. Ils avaient été vaccinés contre l'hépatite B et 90 % d'entre eux étaient immunisés contre le virus de l'hépatite A. Afin de tester leur contagiosité, Mikhaïl S. Balayan a ingéré des extraits de selles de neuf soldats malades et a développé une hépatite aiguë un mois après (Balayan, 1997). La maladie a été transmise au macaque par injection. Le virus et les marqueurs sérologiques d'infection ont été identifiés. Plusieurs équipes ont montré que l'hépatite E est une zoonose. Le virus de l'hépatite E, contrairement aux autres virus des hépatites, peut contaminer des animaux dont la chair consommée peu cuite par l'homme peut l'infecter : porcs, sangliers, cerfs, chevreuils, lapin... Cette hépatite que l'on croyait circonscrite aux pays tropicaux, est en réalité fréquente en France, mais le plus souvent asymptomatique. Dans l'ex-région Midi-Pyrénées, la prévalence des anticorps dirigés contre le virus E est de près de 50 % chez les donneurs de sang. On a pu constater qu'existaient des formes chroniques chez les sujets immunodéprimés, notamment les patients transplantés.

En guise de conclusion

L'ictère est connu depuis la plus haute Antiquité mais la compréhension des mécanismes à son origine et de ses causes n'a été rendue possible que depuis moins d'un siècle grâce au développement des techniques d'imagerie, de biologie, de biologie moléculaire et de génétique.

Des vaccins, remarquablement efficaces et bien tolérés, ont été mis au point mais les taux de vaccination restent assez faibles, notamment en France, et les règles d'hygiène restent la meilleure prévention.

Il est probable que nous restons exposés à des virus des hépatites aujourd'hui inconnus, notamment des zoonoses.

Bibliographie

Balayan, Mikhaïl S., « Epidemiology of hepatitis E virus infection », *JViral Hepat* (4), Hoboken (NJ USA), John Wiley & Sons, 1997, pp. 155-65.

Blumberg, Baruch Samuel, « Australia antigen and the biology of hepatitis B », *Science* (197), Washington (DC USA), 1977, pp. 17-25.

Choo, Qui Lim, et *al.*, « Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A, Non-B viral hepatitis genome », *Science* (244), Washington (DC USA), 1989, pp. 359-362.

Feinstone, Stephen Mark, et *al.*, « Hepatitis A : detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness », *Science* (182), Washington (DC USA), 1973, pp. 1026-1028.

Krugman, Saul, « The Willowbrook hepatitis studies revisited : ethical aspects », *Rev Infect Dis* (8), Oxford (UK), 1986, pp. 157-162.

Poupon, Raoul, et *al.*, « Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome : a study of 156 consecutive patients », *Hepatology* (58), Hoboken (NJ USA), John Wiley & Sons, 2013, pp. 1105-1110.