

## Histoire des hépatites virales - Des sumériens à la découverte du virus de l'hépatite C 5000 ans d'histoire

Jean-Louis Payen Fédération digestive de Purpan - Service d'Hépatogastroentérologie - Toulouse -

La jaunisse est un symptôme facilement identifiable, il paraissait bien naturel que l'homme, confronté à une modification de la couleur de ses yeux et de sa peau ait de tous temps recherché les causes de cette transformation. Ainsi, le "premier traité de médecine" écrit, 3.000 ans avant J.C., décrit déjà cette coloration particulière que prennent les téguments et les conjonctives lors de l'accumulation de bilirubine dans ces tissus entraînant la jaunisse.

A chaque époque de l'histoire de la médecine, les praticiens attribuèrent une ou plusieurs explications particulières à la jaunisse, influencés par les concepts médicaux de leur temps. Proche de nous, la découverte des agents responsables des hépatites virales, grandes pourvoyeuses de jaunisses, s'associent aux grands problèmes de santé publique de notre temps. L'histoire des hépatites s'articule avec les grands progrès de la médecine du vingtième siècle, notamment la transfusion sanguine et l'utilisation des produits dérivés du sang (1), mais aussi les premières vaccinations (fièvre jaune ...). Cette épidémie des temps modernes apparaît fortement liée au développement de la toxicomanie intra veineuse (2), mais aussi à l'apparition de techniques médicales très sophistiquées telles que l'hémodialyse, l'endoscopie, s'intégrant ainsi dans le cadre des infections dites nosocomiales. De ce fait, les hépatites virales et notamment l'hépatite à virus C, nous interpellent aujourd'hui dans un grand nombre de domaines : la recherche médicale, la santé publique, les domaines juridique et éthique. La connaissance des événements passés, comme dans bien des domaines, nous paraît apporter une pierre nécessaire à la réflexion indispensable dans ces différents débats. Vous trouverez dans ce livre l'histoire de la jaunisse en fonction de chaque époque; nous avons particulièrement mis l'accent sur le contexte historique, afin que le lecteur comprenne que certaines attitudes, aujourd'hui totalement inconcevables comme les expérimentations sur des enfants, ou les transfusions sanguines de confort pouvaient se concevoir dans la pensée de l'époque. Vous découvrirez aussi comment, les brillantes innovations techniques ont permis de ne plus laisser place aux expérimentations humaines dangereuses et contraires à l'éthique, sans toutefois compromettre les découvertes fondamentales bénéfiques pour l'humanité.

L'ère magique

Première description de la jaunisse

Entre 1845 et 1884 furent mis à jour les restes de Ninive, Capitale de l'Assyrie. Les deux artisans de cette découverte furent Sir Austin Henry Layard et son assistant Ormuzel Rassam (3). Dans les ruines du palais construit sous le règne d'Assurbanipal (668-626 avant J.C.), les deux hommes découvrirent une couche épaisse d'un mètre cinquante constituée de 20 000 tablettes cunéiformes, plus ou moins intactes. Ces tablettes faisaient partie de la bibliothèque fondée par Assurbanipal; elles se révélèrent une mine de renseignements pour les historiens de la médecine. En effet, plus de 600 de ces tablettes se réfèrent à la médecine de l'époque. La connaissance de ces documents permettait d'affirmer l'existence d'une science médicale chez les sumériens. En 1951, R. Labat publia un ouvrage : "traité acadien de diagnostics médicaux", somme des études les plus récentes effectuées dans le domaine. Le Professeur Labat dans ce texte (3), dont la traduction est difficile, parvint à isoler certaines maladies : "La jaunisse : si son corps est jaune, son visage jaune, ses yeux jaunes, si ses chairs deviennent flasques : c'est la jaunisse".

## L'ère hippocratique et origine du mot ictère

Hippocrate (460-370 environ avant J.C.)

C'est dans le Corpus Hippocratique que le mot ictère signifiant jaunisse est cité pour la première fois (4). Il est probable que le mot ictère provienne de l'observation d'animaux, notamment la fouine iktis ou le milan iktivos, qui tous deux ont les conjonctives jaunes, d'où le nom de icteros en grec traduit par les latins en icterus, pour désigner ce symptôme observé chez les malades présentant une jaunisse.

Rufus D'Ephèse et la jaunisse :

Rufus D'Ephèse fut un esprit indépendant et praticien, il laissa un grand nombre de monographies traitant de maladies précises: la jaunisse, les affections rénales, la goutte, la mélancolie, etc (5).

Le moyen-âge, le Pape Zacharie et l'Archidiacre de Mayence saint Boniface :

En 751, Saint Boniface adressa au pape Zacharie une lettre faisant état d'une épidémie d'ictère à Mayence. Le pape lui répondit en lui conseillant d'isoler les malades (6). Il s'agira de la première description d'une épidémie de jaunisse, pour laquelle il fut conseillé un isolement des malades.

L'ère anatomo-clinique et épidémiologique :

L'un des principaux artisans de l'évolution des esprits dans le domaine de la médecine fut Girolamo Fracastor (1483-1553) (7). Ce médecin-astronome se forma à l'université de Padoue où il aura comme condisciple Copernic. Puis il fut professeur à l'Université de Vérone et publia en 1546 un ouvrage qui fit le point des connaissances de son époque sur les maladies contagieuses : " de la sympathie et de l'antipathie des choses, de la contagion, des maladies contagieuses et de leur traitement ". Par ces nouvelles conceptions, G. Fracastor réfuta l'origine divine des épidémies. Il développera une théorie sur l'origine des maladies transmises par les "Seminaria", agents vivants responsables des maladies contagieuses, capables de se multiplier.

L'hépatite épidémique

La jaunisse suit les armées en campagne; des épidémies apparaissent sur les lieux où les troupes se regroupaient, on parla alors de jaunisse des "camps" (8). Georges Dieulafoy en 1898, parlait de "l'ictère vernal ou automnal" (9) Certains auteurs dégagèrent des facteurs prédisposant comme les carences alimentaires lors de la famine de 1780 à Göttingen (10). D'autres théories furent avancées : JP. Herliz, accusait en 1761, le temps humide, le manque de nourriture, la peine, la tristesse, les troubles psychiques, de même que les chocs nerveux (10). Des épidémies apparaissaient fréquemment entre 1850 et 1865; ainsi, vingt et une épidémies de jaunisse furent répertoriées dans le traité de pathologie historique et géographique, 2ème édition de 1886 (11) . Malgré ces observations épidémiologiques orientant vers un processus infectieux, transmissible, une errance physiopathologique apparue avec la théorie de l'ictère catharral. Cette théorie fut initialement développée par Rudolph Virchow (1821-1902). Ce médecin allemand eut une influence majeure sur les praticiens de son époque. D'abord Professeur à Wurzburg, puis à Berlin, il fut médecin de la charité, puis directeur de l'institut pathologique (12) ]. R. Virchow fut un pionnier de l'histologie (mot créé par Mayer en 1819) (12) Pour M. Chauffard, l'ictère catharral aurait pour origine des poisons putrides formés dans l'intestin (ptomaines) in(9) de même les chocs "nerveux", comme le passage de la vie civile à la vie militaire, pouvait déclencher cette maladie (13) De

ces différentes observations, il nous est resté la croyance populaire qu'une grande émotion peut déclencher une jaunisse avec l'expression " en faire une jaunisse".

### L'hépatite sérique

Le développement des techniques médicales telles que la vaccination, la transfusion, et d'autres techniques invasives, va permettre l'émergence d'une entité nosologique jusque là ignorée: l'hépatite sérique. A. Lürman était officier de santé publique; en 1883, il travaillait à Brême (Allemagne), où il pratiquait des vaccinations contre la variole. Le vaccin utilisé était un vaccin contenant de la lymphe humaine glycinée. Après avoir vacciné 1289 ouvriers des chantiers navals de Brême, Lürman eu le mérite de suivre ces jeunes hommes vaccinés. Il observa alors que 191 d'entre eux développèrent une jaunisse au cours d'une période allant de quelques semaines à 8 mois après la vaccination. Cette étude épidémiologique, réalisée avec une grande rigueur, indiqua que seuls les sujets vaccinés avec un lot particulier de vaccins étaient devenus malades. La vaccination avait été réalisée avec la technique du bras à bras. Avec le recul, on comprend que deux hypothèses pouvaient être soulevées pour expliquer cette contamination: la maladie se transmettait par le vaccin, ou bien par l'intermédiaire du sang lors de l'acte de vaccination de bras à bras. Cette première observation détaillée d'une véritable épidémie d'hépatite, fut publiée dans une petite revue médicale, en allemand et passera quasiment inaperçue (14).

Faute d'avoir pu développer un modèle animal de la jaunisse, des expérimentations sur l'homme seront entreprises. Ces expériences conduites sur des "volontaires": objecteurs de conscience, prisonniers, sujets atteints de polyarthrite chronique évolutive, enfants handicapés mentaux, pendant la seconde guerre mondiale, et au décours de cette période troublée, vont permettre d'éclaircir la situation. Ces expériences de transmission de produits sanguins, d'urines, de jus duodénal, de selles, de mucosités nasales, provenant de malades atteints d'hépatites infectieuses furent tout d'abord réalisées en Allemagne de 1940 à 1942 par G. Lainer et H. Voegt (15, 16). Par ailleurs, d'autres expériences seront réalisées par JDS. Cameron en Palestine en 1943 (17). En 1964, Saul Krugman fut l'un des principaux maîtres d'œuvre de travaux dans ce domaine, il développa, comme une expérimentation chez des enfants handicapés mentaux (18, 19). Au vu de l'ensemble des résultats de l'époque, FO. MacCallum proposait en 1947, le terme d'hépatite A pour l'hépatite contagieuse ou épidémique transmise essentiellement par voie oro-fécale, et d'hépatite B pour l'hépatite sérique ou hépatite sérique homologue transmise principalement par le sang et ses dérivés (20).

### L'ère des antigènes et de la microscopie électronique :

#### Découverte du virus de l'hépatite B

On peut lire sur le cahier d'observation le 28 juin 1966, sous la plume de l'un des collaborateurs de SB Blumberg, Halton Sutnick: "les SGOT sont très élevées et le TP abaissé, peut-être avons-nous une explication pour l'apparition de cet antigène Au". Sa prédiction s'avérera juste. Le 20 juillet 1966, une ponction biopsie hépatique confirmera le diagnostic d'hépatite. C'est alors que l'équipe se mit à tester l'hypothèse que l'antigène Au découvert quelques mois plus tôt était lié à une hépatite. Dans les sérums qui suivirent, l'équipe testa les sérums des enfants trisomiques en mesurant l'activité sérique de la SGPT en fonction de la présence de l'antigène Au. Il s'est avéré que les sujets porteurs de l'antigène Au avaient une activité sérique élevée des transaminases par rapport à ceux qui n'étaient pas porteurs de l'antigène Au. : "l'antigène Australia est associé à certaines maladies, hémophilie, thalassémie, cependant, cette association pourrait être la conséquence d'une infection virale transmise au cours de la transfusion sanguine" (21).. Ainsi, l'hypothèse que l'antigène Au était le marqueur d'une infection virale était soulevée et toute l'équipe se mit à travailler pour le démontrer. En 1967, BS Blumberg et son équipe soumièrent un nouvel article faisant état du lien étroit

constaté entre l'antigène australia et les hépatites aiguës, article dans lequel il proposait que l'antigène Au soit le marqueur d'un virus responsable d'hépatite. Cet article sera initialement refusé pour publication. D'autres équipes travaillaient alors sur le même sujet, au Japon, Okachi et collaborateurs et aux USA, Alberto Vierucci, collaborateur de Alfred Prince (22-24); ces différentes équipes confirmèrent les données obtenues dans le Laboratoire de BS Blumberg . En 1970, DS Dane et coll. (25) identifiait en microscopie électronique, dans le sérum de malades porteurs de l'antigène Au, des particules "en cocarde" de 42 nm de diamètre (la particule de Dane) qui devait ultérieurement être considérée comme les particules virales infectieuses du virus de l'hépatite B.

#### Caractérisation du virus de l'hépatite A

Il fallu attendre 1973 pour que l'observation du virus A soit rapportée pour la première fois par Stephen Feinstone et collaborateurs.

#### Caractérisation du virus de l'hépatite Delta

C'est Mario Rizzetto, jeune gastro-entérologue de l'hôpital Molinette de Turin en Italie qui mit en évidence en 1977, dans des noyaux d'hépatocytes de malades italiens infectés chroniquement par le virus de l'hépatite B, un nouvel antigène que l'équipe baptisa antigène Delta (26).

#### Le concept d'hépatite Non A-Non B :

Dès 1975, soit deux ans après la découverte du virus de l'hépatite A, Stephen Feinstone et coll. publièrent dans la prestigieuse revue de Boston, le New England Journal of Medicine, un article qui posa la première pierre d'un concept nouveau: celui d'hépatite Non-A, Non-B (27).

#### L'ère de la biologie moléculaire et du génie génétique

##### Découverte du virus de l'hépatite C :

C'est par une méthodologie nouvelle que Qui-Lim Choo et coll. s'attaquèrent au problème de la découverte du virus de l'hépatite Non-A Non-B, bientôt appelé virus de l'hépatite C (28).

##### Découverte du virus de l'hépatite E :

En octobre 1955, saison des pluies sur une partie de l'Inde, le ciel se déchaîna au dessus de Wazirabad, banlieue de New Delhi où se trouvait une station de pompage pour alimenter en eau potable un million d'habitants de cette grande ville. Les pluies diluviennes firent déborder un égout à l'air libre près de la station de pompage et les eaux de l'égout polluèrent celle-ci. Or, entre décembre 55 et janvier 56, 29 300 habitants de cette région développèrent une hépatite aiguë (29). A partir de cette épidémie on caractérisa le virus de l'hépatite E.

#### Références :

1. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. N Engl J Med 1999;340:1228-1233. [résumé : [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10210705&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10210705&dopt=Abstract)]

2. Alter M. Transmission of hepatitis C virus - route, dose, and titer. *N Engl J Med* 1994;331:1607-1611. [résumé :  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7526215&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7526215&dopt=Abstract)]
3. Thorwald J. Histoire de la médecine dans l'antiquité. Munich: Dromersche Verlagsanstalt; 1962.
4. Byl S. Les noms de maladies dans le corpus Hippocratique. In: Gourevitch D, editor. *Maladie et Maladies, histoire et conceptualisation, mélanges en l'honneur de Mirko D.Grmek*. Genève: Driz SA; 1992. p. 86-88.
5. Jacquart D, Micheau F. *La médecine arabe et l'occident médiéval*. Paris: Editions Maisonneuve et Larose; 1990.
  
6. Tygstrup N. Viral Hepatitis. *Clinics in Gastroenterology*. 1980;3(2):281.
7. Gonzalèz J. *Initiation à l'histoire de la médecine*. Thoiry: Editions heures de France; 1997.
8. Chastel C. *Ces virus qui détruisent les hommes*. Paris: Editions Ramsay; 1996.
9. Dieulafoy G. *Manuel de pathologie interne*. Onzième ed. Paris: Masson et Cie ; 1898.
10. Hinssen M. Ein beitrage zur geschichte der hepatitis-infectiosa-Epidemien in europa vom ende des 17.bis zur mitt des 19. Jahrhunderts. Düsseldorf ; 1966.
  
11. Meyer J. Soixante ans de recherche sur l'étiologie des hépatites infectieuses (1920-1980) - considérations historiques & épistémologiques sur la notion d'agent viral . Paris: Panthéon - Sorbonne (Paris I); 1992.
12. Meunier L. *Histoire de la médecine. Depuis ses origines jusqu'à nos jours*. Paris: Librairie JB Baillères et fils; 1911.
13. Bernhheim H. Article ictère. In: Masson, editor. *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales, Déchambre et le Redoullet, 4 ème série*. Paris: Selin et Houzeau; 1889. p. 388-452.
14. Lürman A. Eine icterusepidemie. *Berliner Klinisch Wochenschrift* 1885;22:20-27.
15. Lainer G. Zur Frage der Infektiosität des Ikterus. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1940;53:601-604.
  
16. Voegt H. Zur Aetiologie der hepatitis epidemica. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1942;89:76-79. [résumé]
17. Cameron J. Infective hepatitis. *Quarterly Journal of Medicine* 1943;12:139-155.
18. Krugman S. The Willowbrook Hepatitis studies revisited. Ethical aspects. *Reviews of infectious diseases*. 1986;8:157-162. [résumé :  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3952423&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3952423&dopt=Abstract)]
19. Krugman S, Gilles J, Hammond J. Infectious hepatitis -Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. *JAMA* 1967;200:365-373. [pas de résumé]
20. MacCullum F. Homologous serum hepatitis. *Lancet* 1947;2:691-692. [pas de résumé]
  
21. Blumberg BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science* 1977;197:17-25. [pas de résumé]
22. Prince A. An antigen detected in blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;60:814-821. [pas de résumé]
23. Vierucci A, Bianchini A, Morgese F, Bagnoli G, Messina G. In Blumberg *Science* 1977;197:17-25. *Pediatr Int* 1968;18.
24. Okochi K, Murakami S. In BS Blumberg, *Science* 1977; 197:17-25. *Vox Sang* 1968;15:374. [pas de résumé]

25. Dane D, Cameron CN, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with australia antigen associated virus. *Lancet* 1970;1:695-698. [pas de résumé]
26. Rizzetto M, Canese M, Aricò S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997-1003. [résumé : [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=75123&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=75123&dopt=Abstract)]
27. Feinstone S, Kapikian A, Purcell R, Alter H, Holland P. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med* 1975;292:767-770. [résumé : [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=163436&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=163436&dopt=Abstract)]
28. Choo Q, Kuo G, Weiner A, Overby L, Bradley D, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non- A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62. [résumé : [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2523562&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2523562&dopt=Abstract)]
29. Viewanath R. Epidemiology : infectious hepatitis in delhi 1955-56. *Indian Journal of Medical Research* 1957;45(suppl 1) :1-29. [pas de résumé]