

prélèvements effectués sur 30 malades différents. Puis vinrent les vacances de Pâques, et certaines cultures furent incubées pendant cinq jours, au lieu d'être renouvelées au bout des deux jours habituels : le cinquième jour, des colonies de bactéries apparurent ! Les deux chercheurs les nommèrent *Campylobacter pyloridis*, en raison de leur ressemblance avec les bactéries pathogènes du genre *Campylobacter*, qui colonisent l'intestin. Au début de l'année 1983, R. Warren et B. Marshall publièrent leur premier compte rendu et, en quelques mois, des scientifiques du monde entier isolèrent la bactérie. Après avoir constaté qu'elle n'appartenait pas au genre *Campylobacter*, mais à un nouveau genre, *Helicobacter*, différentes équipes confirmèrent qu'une infection à *Helicobacter pylori* est géné-

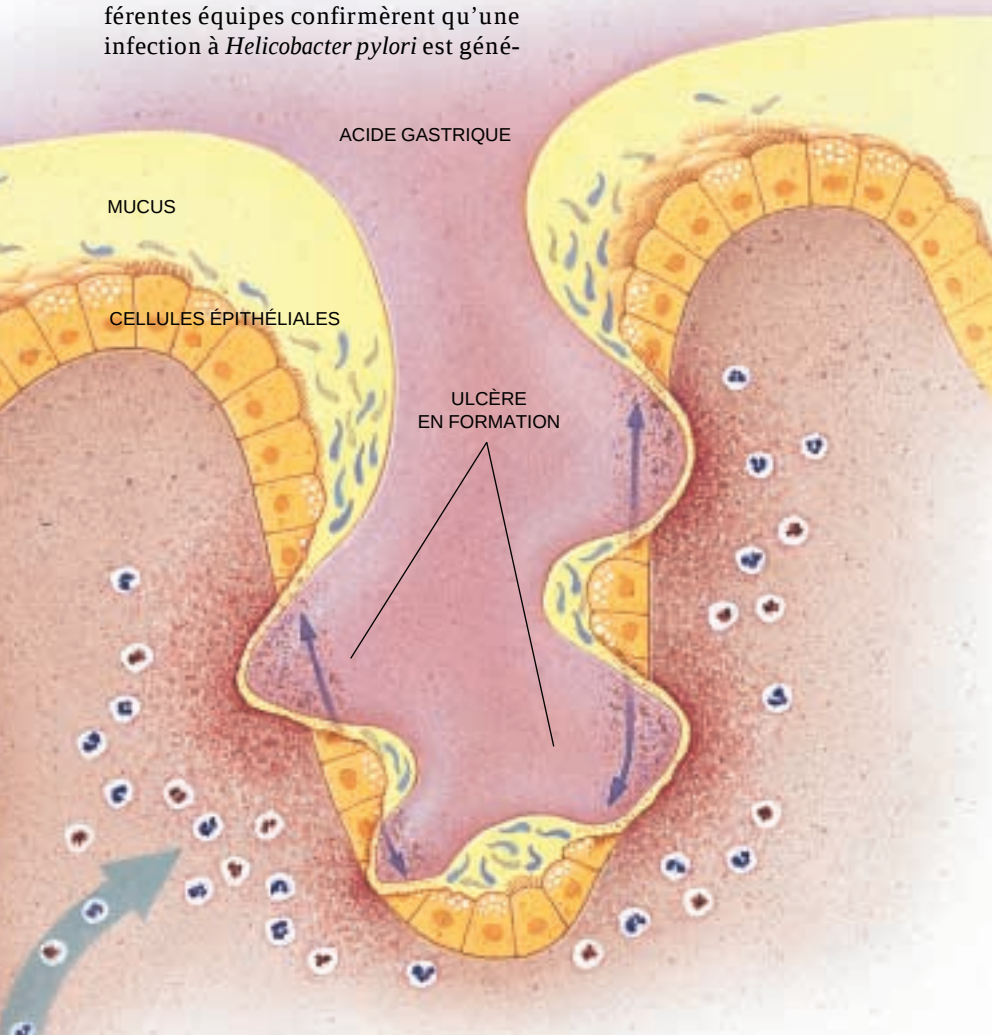
ralement associée à une inflammation persistante de l'estomac, nommée gastrite chronique superficielle.

L'inflammation des tissus favorisait-elle l'installation de *Helicobacter pylori* ou, au contraire, les bactéries étaient-elles responsables de l'inflammation ? Les études ont validé la seconde hypothèse. Notamment B. Marshall et un autre volontaire dont l'estomac était initialement sain absorbèrent des bactéries ; bientôt ils souffrirent de gastrite. De même, une gastrite apparut chez des animaux à qui l'on avait fait absorber *Helicobacter pylori*. L'administration d'antibiotiques éliminait l'infection et soulageait l'irritation ; lorsque la bactérie était éra-

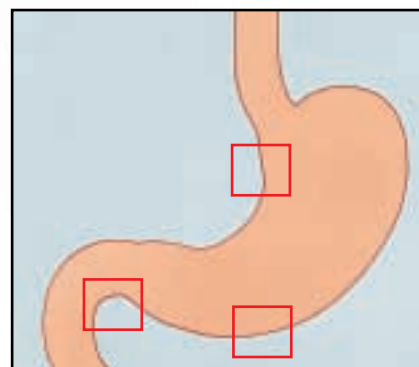
diquée, l'inflammation disparaissait, mais quand l'infection réapparaissait, la gastrite réapparaissait aussi. Aujourd'hui, il est établi que toute personne infectée par *Helicobacter pylori* souffre d'une gastrite chronique. En l'absence de traitement, l'infection et l'inflammation peuvent durer des dizaines d'années, voire toute la vie, engendrant des ulcères de l'estomac et du duodénum (la partie de l'intestin grêle située à la sortie de l'estomac). Enfin, *Helicobacter pylori* peut même être responsable de divers cancers de l'estomac.

Depuis plus de 40 ans, les médecins savent que la plupart des personnes atteintes d'ulcères gastro-duodénaux ont également une gastrite chronique. Paradoxalement, lorsqu'on associe infections à *Helicobacter pylori* et gastrites, les médecins n'ont pas conclu que ces bactéries pouvaient aussi être responsables d'ulcères gastro-duodénaux : plusieurs générations d'étudiants en médecine ont appris que le stress était responsable d'une augmentation de la production d'acide gastrique, lequel provoquait les ulcères. Cette théorie résultait des travaux du physiologiste allemand K. Schwartz, qui, en 1910, avait remarqué que les ulcères du duodénum apparaissent seulement chez les personnes dont l'estomac contient de l'acide ; il en fit une maxime : « Pas d'acide, pas d'ulcère. » Toutefois, si l'acidité gastrique est effectivement nécessaire à la formation d'ulcères, elle ne suffit pas à justifier leur apparition : de nombreux malades atteints d'ulcères ont des concentrations en acide gastrique normales, tandis que d'autres dont la concentration en acide gastrique est élevée n'ont jamais d'ulcère.

La théorie de l'ulcère par le stress et par l'acidité gastrique semblait corroborée, dans les années 1970, par les études de médicaments (des antago-



1. LES BACTÉRIES RESPONSABLES DES ULCÈRES (*Helicobacter pylori*) sont présentes dans la couche de mucus (en jaune pâle) qui recouvre la face interne de l'estomac ; elles y sont partiellement protégées de l'acide gastrique (en rose). Ces micro-organismes sécrètent des protéines qui agissent sur les cellules épithéliales de l'estomac et attirent des macrophages et des neutrophiles, c'est-à-dire des cellules responsables d'inflammations (à l'extrême gauche). En outre, les bactéries produisent de l'uréase, une enzyme qui décompose l'urée en ammoniac et en dioxyde de carbone (au centre) ; l'ammoniac neutralise l'acide gastrique. *Helicobacter pylori* sécrète aussi des toxines qui favorisent l'apparition des ulcères d'estomac (ci-dessus). Ces bactéries prolifèrent souvent dans les régions de l'estomac indiquées sur le schéma situé à droite.



nistes des récepteurs de type 2 de l'histamine) qui réduisent l'acidité gastrique. Pour la première fois, de nombreux malades disposaient d'un médicament qui calmait leurs douleurs et faisait souvent disparaître complètement les ulcères. Toutefois, les douleurs revenaient dès que les malades cessaient de se traiter : les malades en étaient réduits à absorber ces antihistaminiques pendant des années. Comme cinq à dix pour cent de la population mondiale est atteinte d'ulcère à un moment ou à un autre de sa vie, les antagonistes des récepteurs de type 2 de l'histamine sont devenus les médicaments les plus rentables pour l'industrie pharmaceutique, laquelle a montré peu d'empressement à chercher d'autres traitements de l'ulcère gastro-duodénal.

Bactéries et ulcères

Certains ulcères sont dus à des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens – notamment l'aspirine –, souvent prescrits pour traiter l'arthrite chronique. Toutefois la quasi-totalité des ulcères ne sont pas d'origine médicamenteuse, mais sont provoqués par *Helicobacter pylori*. Presque tous ces malades sont infectés par *Helicobacter pylori*, alors que seulement 30 pour cent environ des sujets témoins du même âge le sont. En outre, on détecte *Helicobacter pylori* dans le duodénum de presque tous les patients ayant un ulcère duodénal. On estime qu'une infection à *Helicobacter pylori*, associée

à une gastrite chronique, augmente de 3 à 12 fois le risque d'ulcère gastrique dans les 10 à 20 années qui suivent l'infection. Enfin, dernier argument en faveur de l'origine bactérienne des gastrites : certains traitements antimicrobiens sont efficaces contre les infections à *Helicobacter pylori* et contre les gastrites, et réduisent notablement les risques de récurrence des ulcères ; peu de personnes surmontent une infection à *Helicobacter pylori* sans antibiotiques.

Lorsqu'une personne est contaminée par *Helicobacter pylori*, son système immunitaire fabrique des anticorps, c'est-à-dire des molécules capables de se lier à certains envahisseurs et de les inactiver. Ces anticorps n'éliminent pas les microbes, mais révèlent leur présence : on détecte aisément la présence de *Helicobacter pylori* en dosant ces anticorps. Dans les pays industrialisés, une personne sur trois, voire une sur deux, est contaminée par *Helicobacter pylori*. Les enfants des pays industrialisés sont rarement infectés, mais plus de la moitié des personnes de plus de 50 ans sont contaminées. Dans les pays en développement, 60 à 70 pour cent des enfants de plus de 10 ans sont contaminés, et la proportion d'adultes infectés est élevée. De même, l'infection à *Helicobacter pylori* est fréquente chez les enfants qui vivent dans des orphelinats.

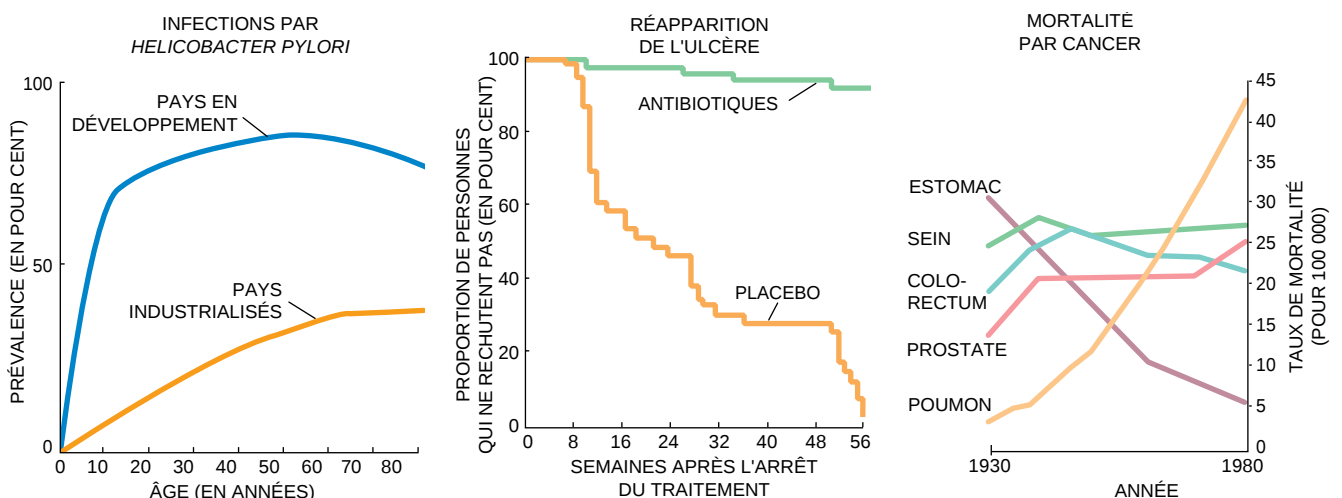
On ignore encore les modes de contamination, mais on sait que le manque d'hygiène et la promiscuité facilitent la transmission. Comme les conditions de vie se sont améliorées de

par le monde depuis 100 ans, la proportion des personnes infectées par *Helicobacter pylori* a diminué, et l'âge moyen de la contamination a augmenté. Au cours des 80 dernières années, le cancer de l'estomac s'est raréfié : dans les pays industrialisés, il n'est plus la principale cause de décès par cancer, comme il l'était au début du XX^e siècle. On ignore précisément pourquoi, mais on soupçonne la diminution du nombre des infections par *Helicobacter pylori*, en raison de l'amélioration des conditions sanitaires.

De l'ulcère au cancer

Dans les années 1970, le médecin américain Pelayo Correa supposa que le cancer de l'estomac résultait d'une longue série de modifications survenant dans l'estomac : un estomac sain serait d'abord atteint d'une gastrite chronique (nous savons aujourd'hui que la bactérie *Helicobacter pylori* en est responsable). Dans une deuxième étape, durant parfois plusieurs dizaines d'années, cette gastrite engendrerait des lésions plus graves, et l'atrophie gastrique résultante serait responsable de métaplasies et de dysplasies intestinales, des transformations cellulaires qui précèdent généralement les cancers. *Helicobacter pylori* était-elle responsable du passage de la gastrite chronique à l'atrophie gastrique, puis au cancer ?

Trois études indépendantes, qui ont abouti aux mêmes conclusions, ont établi, en 1991, le lien entre *Helicobacter*



2. LA PROPORTION DES PERSONNES INFECTÉES par *Helicobacter pylori* varie selon les pays. Dans les pays industrialisés, l'infection est rare chez les enfants, mais sa prévalence augmente avec l'âge. Dans les pays en développement, davantage de personnes sont atteintes, quel que soit l'âge (à gauche). Comme ces infections déclenchent des ulcères, un traitement antibiotique

réduit notablement le risque de récurrence (au centre). Depuis 100 ans, le nombre des infections à *Helicobacter pylori* a diminué dans les pays industrialisés, ainsi que le nombre de décès par cancer de l'estomac (à droite), ce qui confirme que, dans certaines circonstances, une infection à *Helicobacter pylori* dégénère en cancer.