

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.

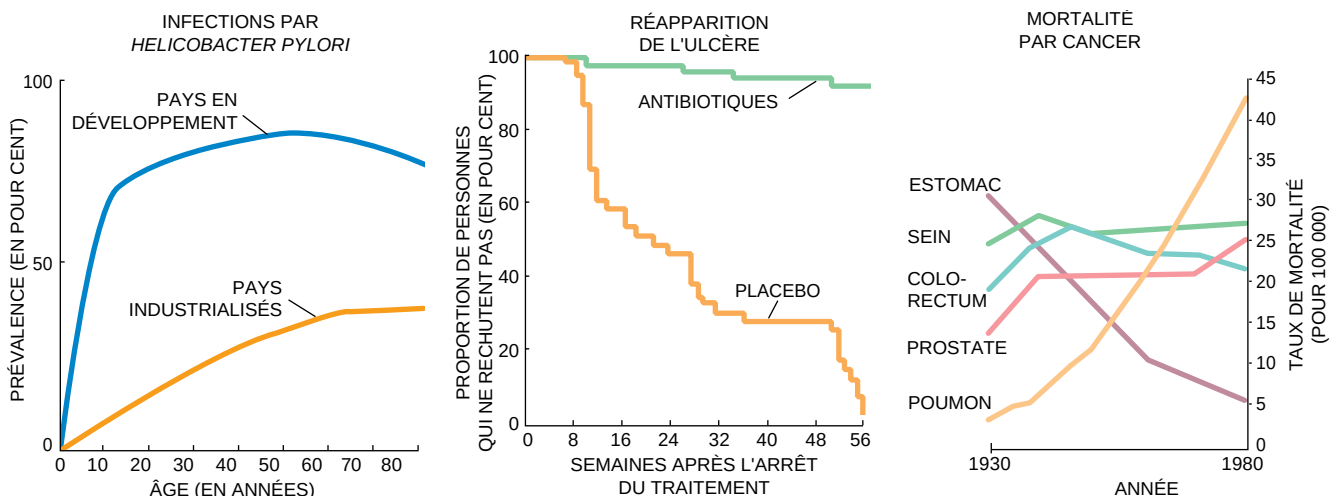
On ignore encore les modes de contamination, mais on sait que le manque d'hygiène et la promiscuité facilitent la transmission. Comme les conditions de vie se sont améliorées de

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*



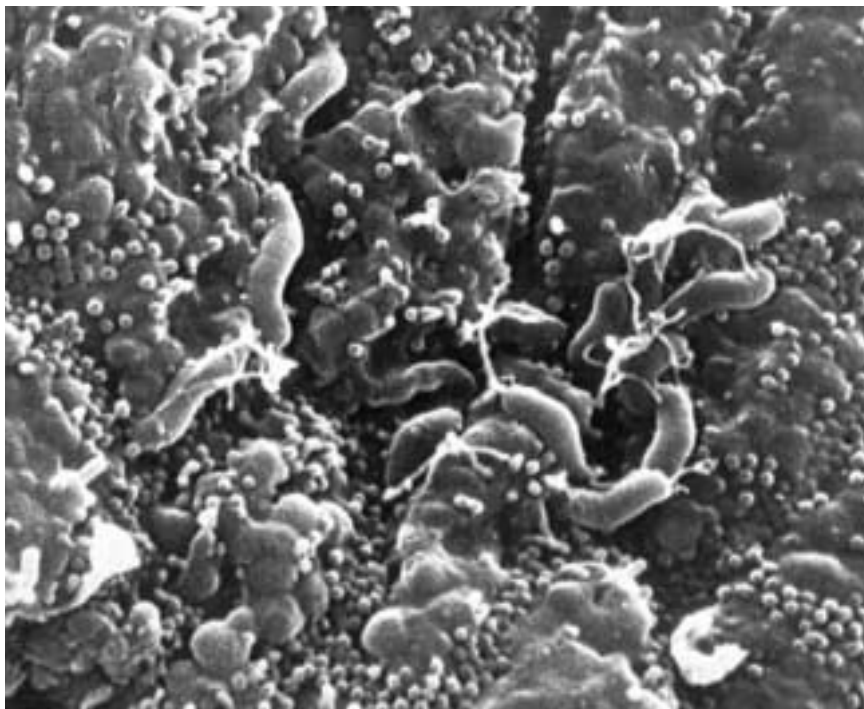
2. LA PROPORTION DES PERSONNES INFECTÉES par *Helicobacter pylori* varie selon les pays. Dans les pays industrialisés, l'infection est rare chez les enfants, mais sa prévalence augmente avec l'âge. Dans les pays en développement, davantage de personnes sont atteintes, quel que soit l'âge (à gauche).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

pylori et les cancers de l'estomac. L'étude à laquelle j'ai participé, avec Abraham Nomura, d'Honolulu, a porté sur des hommes qui avaient habité Hawaii en 1942. Cette année-là, un an après le bombardement de Pearl Harbor, de jeunes Américains d'origine japonaise ont fait leur service militaire à Hawaii. Au milieu des années 1960, des médecins de Hawaii examinèrent les dossiers médicaux de ceux qui, parmi eux, étaient nés entre 1900 et 1919, au cours d'une enquête épidémiologique sur les maladies de cœur, les cancers et d'autres maladies. À la fin des années 1960, ils avaient ainsi sélectionné un groupe de 8 000 hommes environ, leur avaient distribué des questionnaires et avaient récupéré des échantillons de sang congelé. Ils avaient ensuite continué à consigner l'état de santé de ces hommes.

Lorsque nous avons commencé notre étude, nous ne disposions d'informations suffisantes que pour 5 924 des 8 000 hommes du groupe d'origine. Parmi eux, 137, soit un peu plus de deux pour cent, avaient eu un cancer de l'estomac entre 1968 et 1989. Nous avons sélectionné 109 de ces malades, en les associant à un membre sain du groupe, et nous avons repris les échantillons de sang congelé dans les années 1960, pour y rechercher des anticorps anti-*Helicobacter pylori*. Ces échantillons de sang avaient tous été prélevés 13 ans environ avant le diagnostic des cancers. En les analysant, nous avons effectivement prouvé que les hommes infectés par *Helicobacter pylori* étaient six fois plus nombreux que les hommes indemnes à avoir eu un cancer au cours des 21 ans qui ont suivi le prélèvement sanguin. Quand nous ne tenions compte que des cancers de la partie inférieure de l'estomac (où *Helicobacter pylori* prolifère souvent), le risque était même multiplié par 12.

Au cours des cinq dernières années, d'autres recherches épidémiologiques ont confirmé le lien entre une infection à *Helicobacter pylori* et cancer de l'estomac. En juin 1994, l'Organisation mondiale de la santé a classé *Helicobacter pylori* parmi les agents cancérigènes de classe 1, les plus dangereux. Une forme plus rare du cancer de l'estomac, le lymphome gastrique, semble également dû à *Helicobacter pylori*. Selon certains résultats récents, les traitements antimicrobiens contre *Helicobacter pylori* feraient régresser certaines



3. CES ORGANISMES INCURVÉS, agrandis ici 8 000 fois, sont des bactéries *Helicobacter pylori* présentes dans l'estomac d'un volontaire qui en avait absorbé plus d'un an avant ce prélèvement ; ce patient a ensuite souffert de gastrite chronique superficielle.

de ces tumeurs : cette observation intéresse autant les médecins que les biologistes spécialistes du cancer.

De la contamination à l'infection permanente

Contrairement à la plupart des bactéries, *Helicobacter pylori* n'est pas détruit en milieu acide, mais ce n'est pas la seule exception. Depuis la découverte de cette bactérie, les biologistes ont isolé 11 autres organismes de l'estomac de divers primates, tels le chien, le chat, des rongeurs, le furet et même le guépard. Ces bactéries, membres de la famille *Helicobacter*, semblent avoir un ancêtre commun. Elles ont toutes une forme de spirale et une grande facilité à se mouvoir, ce qui leur permet de résister aux contractions musculaires qui assurent régulièrement la vidange gastrique. Elles se développent bien lorsque la concentration en oxygène est égale à cinq pour cent, ce qui est précisément le cas dans le mucus de l'estomac. De surcroît, ces bactéries fabriquent de grandes quantités d'uréase, une enzyme qui décompose l'urée en ammoniac et en dioxyde de carbone. L'ammoniac ainsi libéré neutralise l'acidité de l'environnement immédiat des bactéries, ce qui leur permet de survivre.

On ignore de quoi se nourrit *Helicobacter pylori*, mais on soupçonne naturellement qu'elle absorbe soit le mucus où elle vit, soit la nourriture qui passe dans l'estomac. Nos calculs montrent toutefois que *Helicobacter pylori* ne survivrait pas longtemps si elle n'avait pas d'autre ressource et qu'une interaction des bactéries et des cellules hôtes est nécessaire. L'inflammation pourrait être cette interaction : *Helicobacter pylori* l'utiliserait pour attirer à elle des substances nutritives. Bien que *Helicobacter pylori* n'envahisse pas le tissu gastrique, elle l'irrite : les bactéries semblent libérer des substances chimiques que le tissu gastrique absorbe, et ces substances attirent des cellules phagocytaires (des leucocytes et des macrophages) qui déclenchent la gastrite.

Exposé aux substances nocives libérées par *Helicobacter pylori*, l'organisme humain réagit en fabriquant notamment des anticorps. Apparemment, cette réaction immunitaire n'est pas très efficace, puisque les bactéries et les anticorps coexistent pendant des dizaines d'années. Face à un agent pathogène difficile à éliminer, l'homme avait deux stratégies évolutives : ou bien il combattait *Helicobacter pylori* jusqu'à l'anéantir, et il risquait alors de perturber gravement la fonction de l'estomac, ou bien il s'accoutumait à l'organisme et tentait de l'ignorer. Je pense