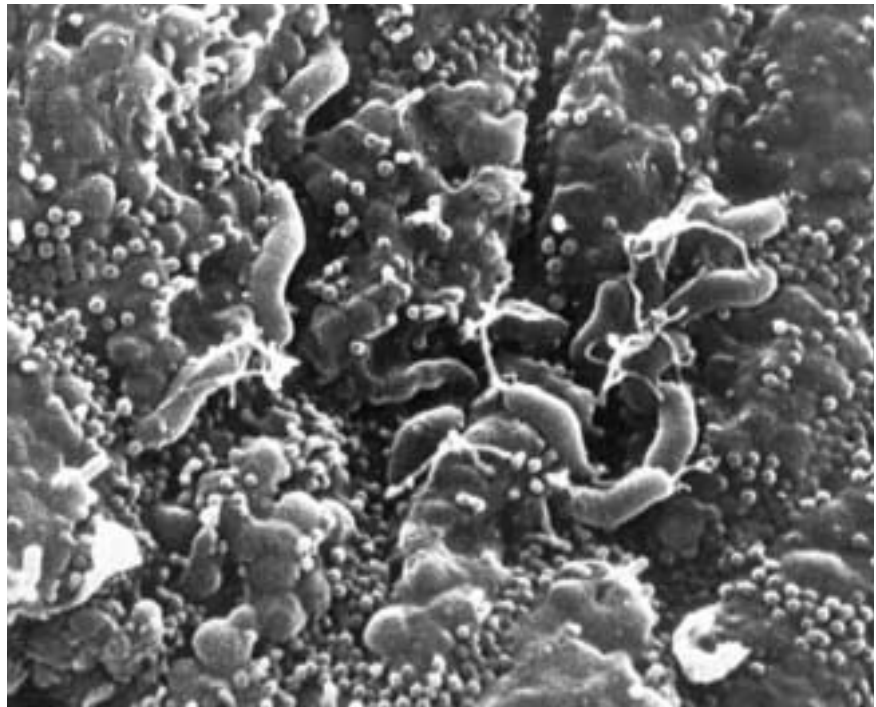


*pylori* et les cancers de l'estomac. L'étude à laquelle j'ai participé, avec Abraham Nomura, d'Honolulu, a porté sur des hommes qui avaient habité Hawaii en 1942. Cette année-là, un an après le bombardement de Pearl Harbor, de jeunes Américains d'origine japonaise ont fait leur service militaire à Hawaii. 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 ammoniacque et en dioxyde de carbone. L'ammoniacque 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

que l'évolution a choisi la tolérance. La réaction à d'autres agents pathogènes tenaces, tels ceux du paludisme et de la lèpre, est peut-être identique : une réaction immunitaire atténuée après adaptation de l'hôte.

Heureusement, il n'est pas dans l'intérêt évolutif de *Helicobacter pylori* de profiter de cette passivité, de proliférer et de tuer celui qu'elle infecte : procédant ainsi, la bactérie réduirait ses chances de se propager. En outre, la stratégie adoptée permet à la bactérie d'atteindre des effectifs imposants dans l'estomac, entre dix millions et dix milliards de cellules. Enfin, une croissance plus rapide épuiserait les mécanismes immunitaires, ce qui aboutirait à une inflammation grave, à une atrophie gastrique et à une diminution de l'acidité gastrique ; or, si l'acidité gastrique était trop faible, des bactéries de l'intestin, telle *Escherichia coli*, remonteraient dans l'estomac et le coloniseraient. Bien que *Helicobacter pylori* puisse survivre plus longtemps qu'*Escherichia coli* dans un environnement acide, la seconde prolifère beaucoup plus que la première dans un milieu moins acide. Ainsi, pour éviter toute concurrence avec les bactéries intestinales, *Helicobacter pylori* doit éviter une inflammation excessive et maintenir une acidité suffisante dans l'estomac.

*Helicobacter pylori* est-elle une bactérie symbiotique qui aurait évolué

récemment pour devenir un organisme pathogène ? Ou, au contraire, est-elle en lente évolution vers un état symbiotique ? Nous l'ignorons encore, mais pouvons comparer cet agent pathogène à *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la tuberculose. Cette bactérie infecte aussi un tiers environ de la population mondiale, mais, comme dans le cas des infections à *Helicobacter pylori*, dix pour cent seulement des personnes infectées deviennent malades, les autres ne présentant aucun symptôme. Les variations de la virulence des souches microbiennes et de la sensibilité des individus expliqueraient pourquoi toutes les personnes contaminées ne sont pas malades. De surcroît, divers facteurs environnementaux, par exemple la qualité de l'alimentation ou le tabac, influeraient sur l'évolution de l'infection. L'âge de la contamination aurait également un rôle. Tous ces facteurs agissent sur l'évolution d'une infection à *Helicobacter pylori*, mais nous détaillerons surtout le rôle des différences génétiques entre les souches.

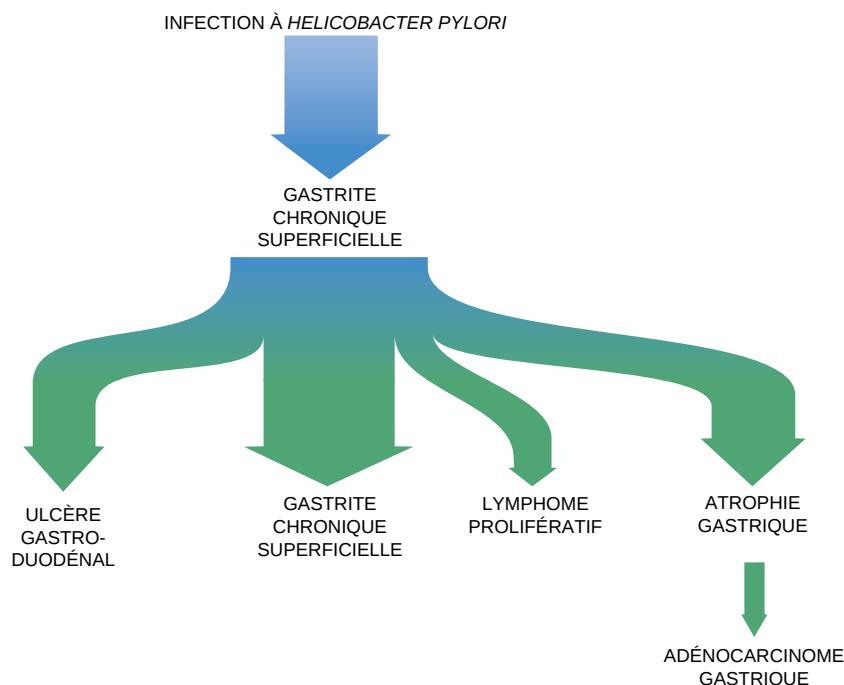
## Inégalités chez les bactéries

Étant donné son abondance de par le monde, il n'est pas étonnant que *Helicobacter pylori* ait une grande varia-

bilité génétique. Les souches ont des structures et des caractéristiques biochimiques et physiologiques communes, mais elles ne sont pas toutes aussi virulentes. Les différences sont essentiellement dues à deux gènes : l'un code une grosse protéine produite par 60 pour cent de toutes les souches. Identifié et cloné en 1993, il est nommé *cagA*. Si les souches portant le gène *cagA* infectent seulement un patient atteint de gastrite chronique sur deux, elles infectent la quasi-totalité de ceux qui ont un ulcère du duodénum. En reprenant les résultats de l'étude menée à Hawaï, nous avons constaté qu'une infection par une souche *cagA* double le risque de cancer de l'estomac. Plusieurs équipes ont montré que les souches *cagA* entraînent des inflammations et des lésions tissulaires plus graves que les autres souches.

L'autre gène de *Helicobacter pylori* qui semble déterminer l'évolution de la maladie code une toxine : en 1988, Robert Leunk, de la Société Procter et Gamble a découvert qu'un extrait de culture de *Helicobacter pylori* déclenchait la formation de vacuoles, c'est-à-dire de petits trous, dans une culture de tissus. Nous avons montré qu'une toxine en est responsable ; elle est synthétisée par *Helicobacter pylori* tant *in vitro* qu'*in vivo*. En 1991, nous l'avons purifiée et nous avons confirmé que 50 à 60 pour cent seulement des souches de *Helicobacter pylori* la produisent. En mai 1992, nous avons publié une courte séquence d'acides aminés de cette toxine et, l'année suivante, nous avons cloné ce gène avec d'autres équipes ; nous l'avons nommé *vacA*.

Chacune des équipes a apporté une partie de la solution. Progressivement on a ainsi appris que toutes les souches de *Helicobacter pylori* ont un gène *vacA*, qu'elles produisent ou non la toxine en culture ; que le gène *vacA* est très variable selon les souches ; que des bactéries injectées directement dans l'estomac de souris produisent de graves lésions ; que les souches qui produisent la toxine sont plus fréquentes (30 à 40 pour cent) chez les patients atteints d'un ulcère que chez les personnes souffrant seulement d'une gastrite ; enfin, que les souches produisant la toxine ont généralement le gène *cagA* et que ce dernier est éloigné du gène *vacA* sur le chromosome.



**4. UNE INFECTION À *HELICOBACTER PYLORI* évolue en quelques mois vers une gastrite chronique superficielle qui, chez la plupart des malades, persiste toute la vie quand elle n'est pas traitée. Toutefois, chez certains individus, cet état évolue vers un ulcère gastro-duodénal, une maladie proliférative, ou une atrophie gastrique grave, aboutissant à un cancer de l'estomac.**