

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.

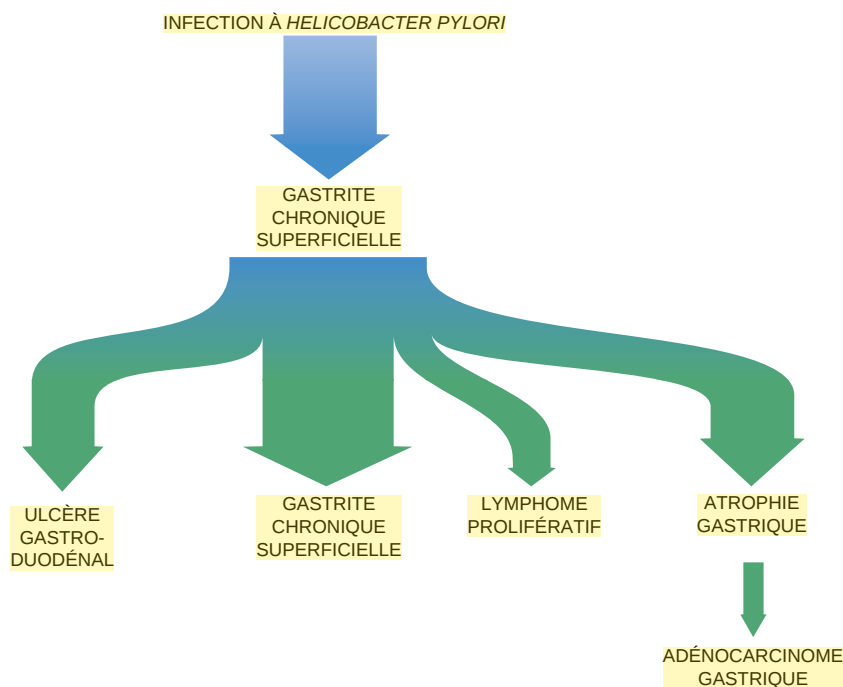
Inégalités chez les bactéries

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.

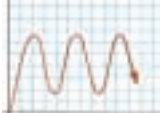
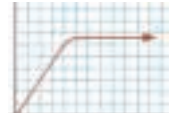
L'autre gène de *Helicobacter pylori* qui semble déterminer l'évolution de la maladie code une toxine : en 1988, Robert Leunk, de la Société Procter et Gamble a découvert qu'un extrait de culture de *Helicobacter pylori* déclenchait la formation de vacuoles, c'est-à-dire de petits trous, dans une culture 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.

Quel traitement choisir?

ANCIENNES THÉORIES		NOUVELLES THÉORIES
CAUSE 	Excès de sécrétions acides qui attaque les tissus et déclenche l'inflammation.	Helicobacter pylori libère des toxines et déclenche une inflammation de l'estomac qui peut léser les tissus. 
TRAITEMENT   	Régime léger : des laitages toutes les heures ; des repas légers ; ni citron ni mets épicés ; pas d'alcool ni de café. Les antagonistes des récepteurs de type H2 de l'histamine diminuent la concentration sanguine en histamine, ce qui diminue la production d'acide gastrique. Une intervention chirurgicale élimine les ulcères sur lesquels les médicaments n'agissent pas ou qui saignent. Dans les années 1970, c'était l'opération que l'on enseignait le plus souvent aux internes en chirurgie.	Les antibiotiques : Aux États-Unis, on recommande, depuis février 1994, de traiter l'ulcère par deux antibiotiques prescrits pendant deux semaines : l'amoxicilline ou une tétracycline, le métronidazole, et du subsalicylate de bismuth. En France, depuis octobre 1995, on recommande l'association d'un inhibiteur de la pompe à protons (qui diminue l'acidité gastrique) et de deux antibiotiques (amoxycilline et clarithromycine) ; ou l'association d'un inhibiteur de la pompe à protons, d'un des deux antibiotiques précédents et d'un antifongique (métronidazole). Le traitement est prescrit pour une semaine en moyenne. 
RÉUSSITE 	Lorsque les malades sont traités par des antagonistes de l'histamine, un ulcère sur deux réapparaît dans les six mois qui suivent l'arrêt du traitement, et la quasi-totalité des personnes traitées rechute deux ans après l'arrêt du traitement.	Pas de récurrence après l'élimination de l'infection bactérienne. 
COÛT 	Les antihistaminiques H2 coûtent environ 300 francs par mois ; il faut compter des dizaines de milliers de francs pour l'ensemble des soins. Une opération peut coûter jusqu'à 100 000 francs.	Moins de 500 francs pour un traitement standard de deux semaines. 

Des bactéries à action lente

Au cours des 15 dernières années, Les études de *Helicobacter pylori* ont bouleversé les conceptions médicales à propos de la gastrite (que l'on pensait inévitablement associée au vieillissement de l'estomac), de l'ulcère gastrique et du cancer de l'estomac. De nouveaux traitements et des méthodes de dépistage en sont issus. En outre, le domaine de la microbiologie et de l'immunologie de l'estomac humain, que l'on commence tout juste à explorer, nous éclairera certainement sur les mécanismes des infections persistantes dans les muqueuses.

Ainsi, *Helicobacter pylori*, une bactérie à action lente, est responsable d'une inflammation chronique – l'ulcère gastrique – que l'on croyait d'origine métabolique. Or, cette infection augmente le risque d'apparition de cancers, par exemple d'adénocarcinomes et de lymphomes. Dès lors, nous postulons que des microbes per-

sistants participent à diverses inflammations chroniques d'origine inconnue, telles que la recto-colite hémorragique, la maladie de Crohn, la sarcoïdose, la granulomatose de Wegener, le lupus érythémateux et le psoriasis, ou encore à des cancers,

tels des carcinomes du côlon, du pancréas ou de la prostate. *Helicobacter pylori* est probablement la première d'une catégorie de bactéries à action lente qui seraient responsables de diverses maladies restées énigmatiques.

Martin BLASER dirige la Division des maladies infectieuses de l'Université Vanderbilt, à Nashville.

Barry J. MARSHALL et J. Robin WARREN, *Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients with Gastritis and Peptic Ulceration*, in *Lancet*, n° 8390, pp. 1311-1315, 16 juin 1984.

A. NOMURA, G.N. STEMMERMANN, P.-H. CHYOU, I. KATO, G.I. PEREZ-PEREZ et M.J. BLASER, *Helicobacter pylori Infection and Gastric Carcinoma among Japanese Americans in Hawaii*, in *New England Journal of Medicine*, vol. 325, n° 16, pp. 1132-1136, 17 octobre 1991.

Pelayo CORREA, *Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process*, in *Cancer Research*, vol. 52, n° 24, pp. 6735-6740, 15 décembre 1992.

Enno HENTSCHEL et al., *Effect of Ranitidine and Amoxicillin plus Metronidazole on the Eradication of Helicobacter pylori and the Recurrence of Duodenal Ulcer*, in *New England Journal of Medicine*, vol. 328, n° 5, pp. 308-312, 4 février 1993.

A.C. WOTHERSPOON et al., *Regression of Primary Low-Grade B-Cell Gastric Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Type after Eradication of Helicobacter pylori*, in *Lancet*, vol. 342, n° 8871, pp. 575-577, 4 septembre 1993.

Martin J. BLASER et Julie PARSONNET, *Parasitism by the «Slow» Bacterium Helicobacter pylori Leads to Altered Gastric Homeostasis and Neoplasia*, in *Journal of Clinical Investigation*, vol. 94, n° 1, pp. 4-8, juillet 1994.