

La folle histoire de la découverte de *Helicobacter pylori*

J.-L. FAUCHÈRE¹

RÉSUMÉ

L'histoire de *Helicobacter pylori* illustre parfaitement la difficulté à faire admettre un nouveau concept dans la communauté médicale. Les nombreuses publications faisant état de la présence de bactéries spiralées dans l'estomac resteront ignorées pendant près d'un siècle, jusqu'à ce que Robin Warren et Barry Marshall enclenchent, au début des années 1980, le grand mouvement qui mènera à la découverte de *H. pylori* et à sa reconnaissance, non sans mal, comme le responsable des ulcères gastro-duodénaux et des cancers gastriques. Il leur vaudra, une vingtaine d'années plus tard, le prix Nobel de Médecine/Physiologie. Cet article rapporte cette aventure, telle qu'elle a été vécue par l'auteur au cours des trente dernières années.

MOTS-CLÉS : *Helicobacter pylori*, maladies inflammatoires gastro-duodénales, historique des bactéries de l'estomac.

En science, rien n'est absolu, rien n'est définitif. Une idée qui dérange trop peut être longtemps combattue avant de s'imposer. La découverte de la vie microscopique par van Leeuwenhoek restera lettre morte pendant 200 ans, la rotondité de la terre, pourtant connue dès l'Antiquité mais oubliée, fut « redécouverte » par Galilée, le concept de la transmissibilité des maladies infectieuses qui fut défendu par Semmelweis, Pasteur et quelques autres, toutes ces idées nouvelles en leurs temps ont mis des dizaines d'années avant d'être définitivement admises par tous. Quels sont donc les ressorts du cheminement d'un nouveau concept considéré « iconoclaste » vers une « nouvelle vérité » ? L'histoire de *Helicobacter pylori* est à ce titre exemplaire. Quand on m'a demandé de la raconter, j'ai d'abord répondu qu'elle avait déjà été relatée maintes fois, alors pourquoi une de plus ? Et puis j'ai réalisé que la version française de l'histoire restait peut-être mal connue et qu'elle pouvait intéresser les biologistes. Je vais donc raconter la découverte de *H. pylori*, telle que je l'ai vécue, de l'intérieur, avec le recul que me procurent les quelques 35 ans qui nous séparent de ses débuts.

L'histoire commence dans les années 1980 ; j'étais alors Chef de Travaux (on dit aujourd'hui Maître de Conférences, c'est plus prestigieux !) dans l'équipe de microbiologie du Professeur Michel Véron (1926-2016) au CHU Necker-Enfants Malades. Je venais de terminer une thèse de sciences sur l'activité des antibiotiques chez les malades immunodéprimés et j'étais à la recherche d'une théma-

tique de recherche pour les années à venir. À ce stade d'une carrière hospitalo-universitaire, il était crucial de choisir des sujets novateurs et de les développer au sein « d'équipes reconnues ». À l'époque, la recherche en bactériologie médicale tournait beaucoup autour des antibiotiques en raison de leur large utilisation médicale, du succès de l'antibiogramme comme test d'évaluation de leur activité clinique et aussi du soutien logistique et financier que procurait l'industrie pharmaceutique qui incitait beaucoup d'entre nous à s'investir dans ce domaine. Dans l'équipe du Professeur Véron, nous trouvions alors de bon ton de nous gausser de ce qu'on appelait les « antibiodollars » et de certains de nos collègues microbiologistes qui s'étaient taillé une place de choix en biologie hospitalière en enfourchant le « cheval antibiotique ». Nous allions tous prendre une direction plus fondamentale, que nous jugions aussi plus « noble » : la voie de l'étude des mécanismes physiopathologiques des infections bactériennes, encore peu empruntée à l'époque par les biologistes médicaux car beaucoup plus difficile d'abord et d'issue plus incertaine. Mon patron, qui était un taxonomiste de très grande renommée, avait individualisé et décrit dans les années 60 le genre *Campylobacter*. Ce genre regroupait des bactéries, surtout connues des vétérinaires

¹ Professeur émérite, Faculté de Médecine & de Pharmacie, Université de Poitiers.

pour être impliquées dans des pathologies animales, mais qui avaient fait une percée récente en pathologie humaine grâce aux recherches pionnières du Belge Butzler et du Britannique Skirrow qui les avaient, pour certaines d'entre elles, associées à des entérites bactériennes proches des dysenteries. C'est ainsi que je fus amené à travailler sur la physiopathologie des infections intestinales humaines à *Campylobacter*. Mon patron avait constitué une collection de souches, notamment de *C. jejuni*, *C. coli*, *C. fetus*, qui allait m'être utile dans ce projet. Je commençais par la mise au point d'un modèle d'infection expérimentale chez la souris avec l'idée de comprendre les stratégies de colonisation de la muqueuse intestinale par les campylobactéries.

Après quelques mois, j'avais des premiers résultats et en septembre 1983, j'allais les présenter au « 2nd Workshop on *Campylobacter Infections* » qui se tenait à Bruxelles. Parmi les communications entendues dans ce congrès, je remarquais celle d'un jeune médecin australien à l'allure poupine, qui nous faisait part de son observation de *Campylobacter* (ou de germes qui en avaient l'aspect) sur la muqueuse... gastrique de ses patients. C'était étonnant, car la muqueuse gastrique était alors réputée stérile à cause de l'acidité régnant dans cet organe. Ce qui était encore plus surprenant, c'est qu'il avait établi une liaison statistique entre la présence de ces bactéries et l'existence d'une gastrite ou d'un ulcère. À la pause-café suivant la session, les conversations tournaient beaucoup autour de cette communication, mais l'incrédulité et les sourires de condescendance des congressistes dominaient. Le jeune Australien, c'était Barry Marshall qui, 22 ans plus tard, recevra le prix Nobel de Médecine pour sa découverte de *Helicobacter pylori* et de son rôle dans les gastrites, les ulcères et le cancer de l'estomac.

À mon retour à Paris, je dus faire dans le service, un compte rendu de ce que j'avais entendu d'intéressant à Bruxelles. Développer l'idée soulevée par la communication de Marshall ? Je risquais de m'exposer aux mêmes railleries de la part de mes collègues et, pire, à la réprobation de mon patron qui ne cautionnerait jamais une idée teintée de transgression. Mon goût naturel pour la provocation l'emporta et je décidai de présenter la communication de Marshall. Dès mon retour de Bruxelles, je m'étais plongé dans mes bouquins de faculté pour revoir la structure histologique de la muqueuse gastrique et la physiopathologie des gastrites et des ulcères de l'estomac. J'osais soutenir devant mes collègues du service que l'idée méritait peut-être qu'on y réfléchisse. J'y mis les formes, insistant sur le caractère très préliminaire des observations de Marshall ; ce n'était après tout qu'une liaison statistique sans support physiopathologique. L'un de mes collègues, un peu statisticien, me rappela que les statistiques étaient capables, « comme les magiciens, de faire sortir un lapin d'un chapeau, ... à condition quand même que les oreilles du lapin dépassent du chapeau ». À ma surprise, aucun ne rejeta l'idée et j'en conclus que le moment venu, je pourrais peut-être, moi aussi, m'intéresser aux *Campylobacter* de l'estomac. Je commençais alors la bibliographie du sujet,



Fig. 1 - Barry Marshall (à gauche) et Robin Warren (à droite) (photo <http://www.australiaunlimited.com/science/hands-across-the-water>, Creative Commons).

qui était encore mince mais qui allait « exploser » quelques années plus tard.

Barry Marshall est né en 1951 à Kalgoorlie, près de Perth. Trop faible en mathématiques pour envisager la carrière d'ingénieur dont il rêve, il choisit la médecine. Il l'étudie à l'*University of Western Australia* où il rencontre Adrienne, une étudiante en psychologie qu'il épousera et qui aura une très forte influence sur sa carrière. Elle l'aidera plus tard à rédiger ses articles scientifiques. En 1975, Marshall obtient le *Bachelor of Medicine, Bachelor of Surgery*. Il n'est pas particulièrement attiré par une discipline médicale, mais veut faire une carrière académique. En 1981, ses « rotations » d'interne l'amènent dans le département de gastro-entérologie du *Royal Perth Hospital* (les rotations concernaient plusieurs établissements australiens), c'est là qu'il rencontre Robin Warren, un anatomo-pathologiste avec lequel il partagera le prix Nobel en 2005 (Figure 1).

Robin Warren a alors 44 ans. Il propose à son jeune confrère de « documenter » une série de patients hébergeant sur leur muqueuse gastrique des bactéries spiralées. Voilà donc un anatomo-pathologiste et un chirurgien gastro-entérologue débutant qui se lancent dans la microbiologie. De fait, les microbiologistes ne s'intéressent pas aux bactéries de l'estomac que tardivement. Barry Marshall considérait alors qu'il était un médecin indifférencié. Ses idées n'étaient pas influencées par des dogmes et cet état d'esprit l'aidera à oser avancer des hypothèses considérées comme iconoclastes par les spécialistes confirmés de l'époque. Un exemple de plus que les grandes découvertes sont souvent faites par des « non spécialistes ».

Barry Marshall entreprit une étude bibliographique grâce à laquelle il découvrit que, de nombreuses fois dans le passé, des bactéries spiralées avaient été signalées sur la muqueuse gastrique (1). Dès 1880, Klebs les avait observées dans les glandes gastriques. Cette première mention sera suivie de plusieurs autres et Jaworski, en 1889, suggère que ces microorganismes pourraient être à l'origine de pa-

thologies gastriques (2) ; malheureusement, sa publication en polonais passe inaperçue. D'autres font état également d'éléments analogues dans l'estomac de divers animaux : chat, chien, souris... (3, 4). Cependant, ces organismes seront considérés soit comme des contaminants extérieurs, conséquences des techniques de prélèvement, soit comme implantés sur la muqueuse à la faveur de lésions gastriques préexistantes. En 1906, Krienitz décrit des bactéries dans l'estomac de patients atteints de cancers gastriques (1). Turck provoque des ulcères gastriques chez des chiens infectés par ce qu'il nomme « *Bacillus coli* » (5), mais en 1910, Gibeli ne peut pas reproduire ses résultats (2). Des bactéries ne pouvaient pas être responsables de lésions de la muqueuse gastrique, puisque celle-ci était considérée comme stérile. L'acidité de ce milieu (pH voisin de 2 dans le liquide gastrique) était censée constituer une barrière infranchissable par les bactéries, protégeant ainsi le reste du tube digestif d'une colonisation par des pathogènes. Incidemment, on s'interrogeait tout de même sur la façon dont la flore intestinale se constituait à partir de la flore exogène et comment des pathogènes, comme *Vibrio cholerae* ou *Salmonella*, réussissaient à traverser cette barrière acide pour aller coloniser l'intestin. Mais on admettait que l'acidité gastrique n'était pas permanente ou pouvait être moindre dans certaines circonstances. On était loin alors d'accepter l'idée que les bactéries spiralées observées sur la muqueuse étaient en fait parfaitement adaptées à ce milieu et avaient une stratégie simple pour échapper à l'acidité gastrique : hydrolyser l'urée en ammoniac grâce à leur puissante uréase. Des auteurs mentionneront pourtant l'existence d'une activité uréasique au niveau de la muqueuse gastrique (6) ; mais elle sera attribuée à la muqueuse elle-même, alors qu'on sait aujourd'hui qu'elle est due à *Helicobacter*. Au début du XX^e siècle, émerge la théorie faisant d'un excès d'acide la cause des maladies inflammatoires gastriques (7). Formalisée en 1910 par Schwarz et son célèbre *no acid no ulcer*, cette théorie persistera jusqu'en 1980.

En 1940, Stone Freedberg, un cardiologue du *Beth Israel Deaconess Medical Center* de Boston, remarquera dans les nécropsies de la muqueuse gastrique et duodénale de patients ayant succombé à un collapsus cardio-vasculaire, l'existence de micro-ulcères hémorragiques sur lesquels il observera les fameuses bactéries spiralées. Cependant, l'échec pour cultiver ces bactéries et le scepticisme sur l'éventualité de leur rôle pathogène découragèrent Stone Freedberg qui fut pourtant, selon Marshall, l'un de ceux qui passa le plus près de la découverte de l'implication de *H. pylori* dans les pathologies stomacales. À partir des années 50, on commençait à utiliser, en médecine, la pénicilline qui guérissait « miraculeusement » de nombreuses maladies. Certains eurent alors l'idée de traiter les ulcères par la pénicilline, voire par d'autres antibiotiques (Allende en 1954, Palmer en 1955, Tarnpolskaya, Moutier et Cornet, Lykoudisen 1958, Gordon en 1964 (7, 8)), mais là encore, ces pionniers se découragèrent face à l'incrédulité de la communauté médicale et à la publication de résultats thérapeutiques contradictoires. Durant les années 70, les ar-

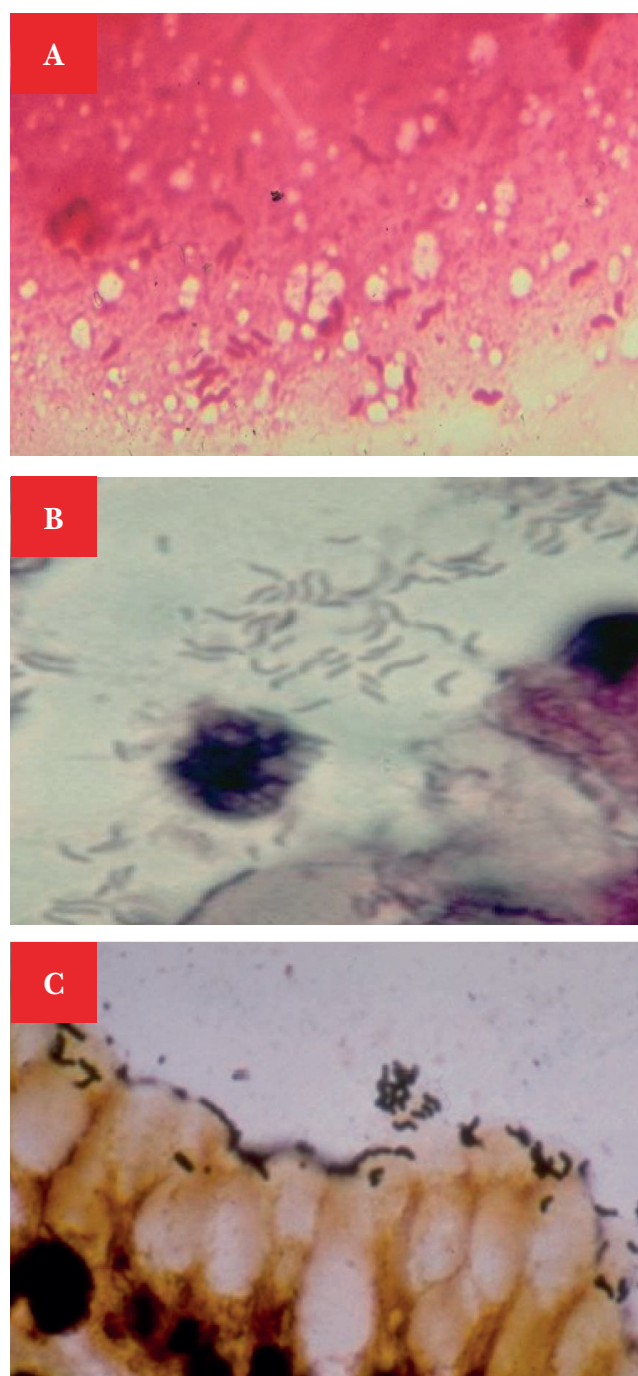


Fig. 2 - Examen microscopique de *H. pylori* après colorations de Gram (A), de Giemsa modifiée (B) et de Warthin-Starry (C).

ticles suggérant une cause infectieuse aux ulcères de l'estomac sont de plus en plus nombreux (9). Cependant, les résultats présentés, presque toujours contredits par d'autres données, resteront ignorés. La recherche de bactéries spiralées dans les biopsies gastriques donnait en effet des résultats très variables d'un laboratoire à l'autre, car ils n'employaient pas tous les mêmes techniques de coloration tissulaire. On sait aujourd'hui que *H. pylori* n'est bien révélé dans les coupes histologiques, que par l'imprégnation argentique de Warthin et Starry (Figure 2) et il est toujours admis que l'examen microscopique de biopsies

par des anatomo-pathologistes peu habitués à détecter des bactéries n'est pas la meilleure méthode diagnostique (10). Au début des années 80, mon patron qui était un spécialiste reconnu des bactéries spiralées puisqu'il avait décrit le genre *Campylobacter*, reçut un jour des collègues anatomo-pathologistes venus lui montrer des photos de microscopie électronique, assez spectaculaires, de bactéries spiralées sur la muqueuse gastrique de patients. Il considéra ces images comme des artefacts et les bactéries observées comme des contaminants. Les anatomo-pathologistes repartirent avec leurs photos sous le bras sans savoir qu'ils étaient passés tout près du Nobel ! J'ai moi-même examiné ces photos, mais c'était avant le congrès de 1983 à Bruxelles et je n'ai pas eu, alors, le courage de contester le verdict de mon patron. Cette anecdote illustre bien les réactions spontanées qui, à l'époque, accueillait l'idée que des bactéries pouvaient vivre dans l'estomac et, *a fortiori*, être responsables de pathologies gastriques.

Les gastrites et les ulcères de l'estomac étaient, et sont toujours, des pathologies très communes. Avant l'ère de *H. pylori*, de nombreux malades étaient suivis leur vie durant pour une maladie ulcéreuse caractérisée par des épisodes douloureux alternant avec des périodes de rémission. Ils étaient souvent traités « à vie » par des médicaments anti-acides qui étaient, soit des inhibiteurs des récepteur H2 de l'histamine comme la cimétidine, soit des inhibiteurs de la pompe à protons comme l'oméprazole ou le pantoprazole. Ces médicaments figuraient parmi les meilleures ventes de l'industrie pharmaceutique. Certains traitements associaient également les sels de bismuth. L'administration de ces derniers conduisait, la plupart du temps, à de très bons résultats dûs, non pas au pouvoir muco-protecteur du bismuth comme on le croyait alors, mais à ses propriétés antibactériennes. Les sels de bismuth étaient largement utilisés dans tous les pays industrialisés, sauf en France où ils étaient frappés d'interdiction car en 1974, ils avaient été impliqués dans une série de cas d'encéphalopathies. La petite histoire prétend qu'un ministre de la République fut victime de cet effet médicamenteux indésirable, ce qui contribuera à l'interdiction du bismuth. Cette toxicité n'avait été constatée qu'en France. Sa réalité fut confirmée par la suite, même si son mécanisme reste encore mal compris. Aujourd'hui, les sels de bismuth sont cependant réhabilités en France, au moins pour les traitements d'éradication de *Helicobacter* dans lesquels ils sont associés à des antibiotiques et à l'oméprazole.

En 1983, on commence à parler de *Gastric Campylobacter-Like Organisms* (GULO) pour désigner les bactéries spiralées de l'estomac ; leur morphologie évoque en effet celle des *Campylobacter*. Ils porteront successivement les noms de *Campylobacter pyloridis* puis de *Campylobacter pylori*. Ce n'est qu'en 1989 que Goodwin établit leur appartenance à un genre différent des *Campylobacter*, qu'il propose de nommer *Helicobacter*. On définira progressivement au sein de ce genre, de nombreuses espèces, l'espèce *pylori* étant celle qui colonise l'estomac humain. On sait aujourd'hui que chaque espèce de *Helicobacter* est adaptée à un hôte particulier.

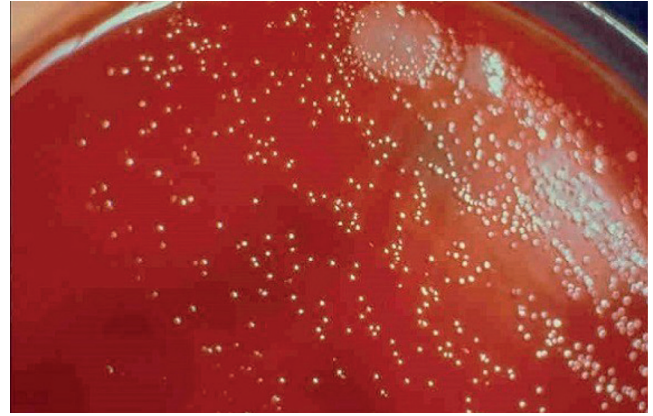


Fig. 3 - Colonies de *H. pylori* sur gélose Wilkins-Chalgren au sang.

Les années 79 à 84, furent riches d'évènements décisifs dans l'histoire de *H. pylori*. Depuis 1979, Warren s'intéressait aux bactéries spiralées de l'estomac et soupçonnait leur implication dans les maladies inflammatoires gastriques. À la fin de 1981, Marshall et lui commencent le suivi de 100 patients consécutifs, bien documentés au plan clinique et soumis à des endoscopies avec biopsies antrales destinées à des examens anatomo-pathologiques et bactériologiques. Marshall appliquait les conditions culturelles recommandées pour les *Campylobacter* (milieux au sang, avec ou sans incorporation d'antibiotiques pour inhiber les contaminants éventuels, incubation en microaérobiose). Les circonstances un peu romanesques de la première culture réussie sont bien connues. Les milieux incubés habituellement pendant 48 heures en microaérobiose furent maintenus accidentellement dans l'incubateur pendant les 5 jours du congé pascal. Le technicien qui examina les milieux, au bout de ces 5 jours d'incubation, eu la présence d'esprit de les observer avant de les jeter et il put voir, le premier, les colonies translucides et brillantes de 1 mm qui n'apparaissent qu'en 4 à 5 jours dans ces conditions (Figure 3). La culture fut ensuite reproduite avec succès dans différents laboratoires australiens et d'autres pays : d'abord par McNulty en Angleterre (11) puis en Allemagne, en France et aux USA. Les résultats de l'étude clinico-biologique de Warren et Marshall révélaient un lien statistique très fort entre la présence des GULO et l'existence d'une gastrite ou d'un ulcère de l'estomac. Ces corrélations seront retrouvées par de nombreuses équipes dans le monde. Plusieurs auteurs (Coghlan, Tytgat, Graham) démontrèrent l'efficacité du bismuth et des antibiotiques dans l'éradication des bactéries et la guérison concomitante des ulcères (12). Pourtant, lors de son congrès annuel en 1983, la *Gastroenterological Society of Australia* rejettera, encore une fois, l'étude de Warren et Marshall. En revanche, leurs résultats seront acceptés, la même année, pour une présentation au *2nd Workshop on Campylobacter Infections*, à Bruxelles, auquel j'eus la chance d'assister. En juin 1983, l'étude de Warren et Marshall paraît dans *The Lancet* (13). L'année suivante, la *Gastroenterological Society of Australia* acceptera finalement la présentation des deux Australiens ! On voit donc qu'au début des

années 1980, malgré un faisceau d'arguments concordants, il existe encore de nombreuses réticences médicales pour admettre le rôle de ces bactéries spiralées dans les maladies gastriques. Après avoir échoué avec Goodwin à développer un modèle d'infection expérimentale, Marshall décide, en juin 1984, de s'infecter lui-même avec une culture de *H. pylori* dans le but de prouver que cette bactérie satisfait le postulat de Koch (1, 12). Son objectif était aussi de frapper les esprits par une expérience spectaculaire, attestant de la réalité de ses hypothèses. L'expérience était médicalement encadrée. Des biopsies gastriques avaient été pratiquées avant et après l'auto-infection volontaire. La souche ingérée s'implanta bien sur la muqueuse gastrique et une gastrite active se développa, avec des manifestations cliniques typiques. Marshall n'avait rien dit à son épouse, mais Adrienne se rendit vite compte que son époux était malade et, en bonne psychologue, elle l'amena à avouer son geste. Y eut-il un ultimatum de sa part « c'est *Helicobacter* ou moi » ? Toujours est-il que Marshall s'administra rapidement des antibiotiques, ce qui élimina le germe et guérit la gastrite en quelques semaines. Quelques années plus tard, Morris répétera l'expérience avec malheureusement moins de chance, puisque la colonisation bactérienne de l'estomac et la gastrite persistent... pendant 3 ans (14). Aucune autre infection volontaire ne fut tentée par la suite.

La réticence, pour ne pas dire l'entêtement, de la communauté médicale à admettre le rôle de *H. pylori* dans les maladies inflammatoires gastriques est remarquable. Les premiers articles ou communications de Warren et Marshall ont été refusés. L'idée qu'une infection bactérienne puisse être responsable de ces maladies était tout simplement incongrue. Formulé en 1910 par Schwarz, le *no acid, no ulcer* restait de mise. La théorie officielle était que les gastrites et les ulcères de l'estomac étaient les conséquences d'un excès de sécrétion acide, lui-même dû à des causes constitutionnelles, et influencé par des facteurs alimentaires ou psychologiques : le fameux stress ! Pour des raisons énigmatiques, ce dogme restera donc admis pendant des dizaines d'années. Les travaux de Warren, Marshall et de nombreux autres eurent beaucoup de mal à en venir à bout. « Tu vas encore nous parler de ta marotte » disaient mes collègues cliniciens quand j'organisais, dans les années 80-90, des réunions d'informations sur *H. pylori* dans mon hôpital ; je devais passer à leurs yeux pour un sympathique illuminé ! Il faut bien reconnaître que l'irruption d'une cause infectieuse des maladies inflammatoires gastriques avait un impact important sur les habitudes et, peut-être aussi, sur les intérêts des différents acteurs. Ces maladies constituaient une manne financière conséquente pour les firmes pharmaceutiques qui commercialisaient des médicaments anti-acides. Des cohortes importantes de patients étaient suivies, parfois toute leur vie. Ces sujets consommaient des médicaments, mais également des actes médicaux et chirurgicaux récurrents. Les maladies gastriques coûtaient cher... et rapportaient beaucoup. Sans faire de procès d'intention aux uns et aux autres, on est bien obligé de remarquer que le

remplacement de cette lourde logistique médico-pharmaceutique par une séquence beaucoup plus simple et nettement moins onéreuse dérangeait l'ordre établi. Les maladies inflammatoires gastroduodénales allaient dorénavant être diagnostiquées par un moyen simple suivi d'un traitement antibiotique de 15 jours. Après quoi, le patient serait définitivement guéri. Le tout pouvait être pris en charge par un généraliste. Des méthodes non invasives de diagnostic (test « respiratoire », sérologie) étaient mises au point et, à la limite, l'endoscopie haute qui permettait le diagnostic formel d'une gastrite n'était plus toujours indispensable ; elle pouvait être restreinte aux seuls patients pour lesquels une documentation histologique des lésions s'avérait nécessaire (risque de cancer, par exemple). Vu le nombre important de malades concernés, on comprend le choc culturel que constitue cette nouvelle conception de prise en charge des maladies inflammatoires gastriques. Choc culturel... mais aussi choc financier, car les inhibiteurs des récepteurs H2 de l'histamine et de la pompe à protons figuraient dans le top 5 des ventes de médicaments. Le changement de procédures diagnostique et thérapeutique des maladies gastriques risquait d'avoir un impact financier majeur : il sera en réalité modéré, car toutes les recommandations médicales préconiseront d'associer un inhibiteur de pompe à protons pour faciliter l'éradication de *Helicobacter* par les antibiotiques. On peut considérer que cette consigne a un fondement scientifique, car certains antibiotiques sont, de fait, peu actifs à pH acide. Il convient également de noter que les anti-acides soulagent les patients rapidement de douleurs parfois difficilement supportables, légitimant encore leur utilisation au moins à des fins symptomatiques. Mais on peut aussi penser que cette recommandation est une concession faite à l'industrie pharmaceutique pour limiter l'impact financier résultant de l'irruption de *H. pylori*. Les conseils d'experts insistèrent également pour que le patient continue de passer par la « case endoscopie » pour le diagnostic et que les maladies inflammatoires gastriques ne soient pas intégralement gérées par le médecin généraliste et le laboratoire de biologie. Là encore, on peut légitimer cette recommandation par la nécessité de l'examen histologique susceptible de dépister une pathologie sévère comme un cancer. Les experts recommandent actuellement l'endoscopie chez les sujets à risque de cancer (âgés de plus de 40 ans ou ayant des antécédents familiaux de cancer gastrique).

Il faut aussi tenir compte du poids des dogmes dans les communautés médicales et des risques que leur transgression peut faire craindre. Au début des années 1990, les professionnels, tant gastro-entérologues que fondamentalistes, se répartissaient dans deux camps : les « croyants » au rôle de *H. pylori* et les « non-croyants ». Dans le premier groupe, on trouvait très peu de seniors avancés dans leur carrière. Un « leader d'opinion » qui afficherait un soutien trop appuyé à une hypothèse iconoclaste pouvait être taxé de crédulité voire de ridicule ; il s'exposait aussi à la vindicte des laboratoires qui risquaient de le priver de leur soutien. En d'autres termes, les « croyants » se trouvaient

plutôt chez les jeunes ayant tout à gagner et peu à perdre à transgresser un dogme établi, alors que les « non-croyants » se recrutent parmi les praticiens plus âgés, souvent « installés », ayant des responsabilités et donc beaucoup à perdre à soutenir une hypothèse qui risquait de faire « long feu ». Dans certaines grandes équipes de gastro-entérologie on trouvait des seniors ou des patrons très réfractaires, alors que des « croyants » très actifs figuraient parmi leurs jeunes assistants. Lors des premières réunions annuelles du Groupe d'Étude Français des *Helicobacter* (GEFH), il n'était pas exceptionnel, si un sujet sensible était abordé, de voir surgir en cours de réunion un « ténor » de la gastro-entérologie venu apporter la contradiction. « Croyants », « non-croyants », cette terminologie religieuse rend bien compte des ressorts qui gouvernaient les opinions. Des ressorts qui n'étaient pas tous de nature scientifique. L'opinion basculera en 1994 quand le *National Institute of Health* américain recommandera de considérer *H. pylori* comme une cause d'ulcère gastro-duodénal, que l'Organisation Mondiale de la Santé classera la bactérie parmi les agents carcinogènes du groupe 1, c'est-à-dire potentiellement responsable du développement de cancers de l'estomac, et qu'on démontrera une relation entre l'infection par *H. pylori* et la survenue du lymphome du MALT (le tissu lymphoïde associé à la muqueuse gastrique) et sa régression sous antibiothérapie. Dans la foulée, certains grands laboratoires pharmaceutiques, comme Procter & Gamble ou Astra-Zeneca, annonceront leur décision de soutenir financièrement des programmes de recherche sur *H. pylori*, finissant par convaincre les derniers « non-croyants ».

Les années 90 vont voir éclore des groupes multidisciplinaires de recherche et d'information, tant aux USA qu'en Europe ; l'*European Helicobacter Study Group*, sera et reste encore l'un des plus actifs. Animé par des chercheurs de différents pays (la France y est représentée par Francis Mégraud, Professeur de bactériologie au CHU de Bordeaux), il organise annuellement un colloque dans différentes villes européennes. Ce groupe d'études diffuse des recommandations de prise en charge de l'infection par *H. pylori* régulièrement actualisées (15). Aux niveaux nationaux, se constituent également des groupes de recherche multidisciplinaires comprenant des microbiologistes, des gastro-entérologues et des anatomo-pathologistes. De 1988 à 1990, j'avais effectué deux stages de recherche dans le laboratoire de Martin Blaser (à Denver et à Nashville) où j'avais étudié les propriétés d'adhésion de *Helicobacter* aux cellules humaines. À mon retour, je participais activement à la mise en place du Groupe d'Études Français des *Helicobacter* (GEFH) avec Hervé Lamouliatte (gastro-entérologue au CHU de Bordeaux), qui sera notre premier président, Francis Mégraud, Jean-Dominique de Korwin (interniste au CHU de Nancy), Agnès Labigne (Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur), Pascal Vincent (microbiologiste au CHU de Lille) (16). Nous avons obtenu le parrainage des sociétés savantes nationales : la Société Française de Microbiologie, la Société Française de Gastro-Entérologie et la Société Française

d'Anatomo-Pathologie. J'ai d'excellents souvenirs de cette période. Le GEFH était un groupe de jeunes chercheurs qui, au cours des années, allait se faire une place de premier plan en hélicobactériologie. J'en assurerai la présidence de 1997 à 2001, après Hervé Lamouliatte et avant Jean-Charles Delchier (gastro-entérologue au CHU Henri-Mondor). De 1990 jusqu'à cette année, le GEFH organisera annuellement une réunion à l'Institut Pasteur ou dans un centre hospitalier français. C'est un groupe associant des microbiologistes, des gastro-entérologues, des internistes, des anatomo-pathologistes et nous avons appris beaucoup les uns des autres. Venant d'institutions différentes, il n'y avait pas (ou peu) de « compétition de carrière » entre nous, ce qui rendait nos rapports extrêmement agréables et fructueux. Nous tâchions de faire la promotion du rôle de *H. pylori* dans les maladies inflammatoires gastriques et chacun développait ses propres programmes de recherche. Nous appartenions tous à des équipes reconnues, ce qui nous conférait une certaine crédibilité. Nous essayions d'être également présents au colloque annuel de la Société Française de Gastro-Entérologie. Les premières années, le GEFH sera hébergé parmi les stands commerciaux de firmes pharmaceutiques (surtout d'IPSEN-Beaufour, commercialisant le Smecta®, un muco-protecteur gastrique). Ce fait était révélateur de l'image de *Helicobacter* auprès de la gastro-entérologie Française : une simple attraction commerciale. Il fallut attendre 1995 pour que des sessions scientifiques dédiées à cette bactérie apparaissent enfin dans le programme des journées annuelles de la Société Française de Gastro-Entérologie.

De 1987 à 1995, la grande presse répandra l'idée qu'une bactérie pourrait bien être responsable des ulcères de l'estomac. Les membres du GEFH seront alors régulièrement sollicités pour des interviews ou pour participer à des émissions de radio, de télévision ou à des congrès médicaux de large audience comme le Medec. Je me souviens d'avoir été sollicité pour un article dans *La Recherche*, une revue mensuelle de vulgarisation scientifique (17), d'avoir été interviewé par Radio-Canada ou d'avoir participé à des émissions de grande écoute, notamment sur FR3. En 1995, le GEFH réalisait un documentaire de 20 minutes sur *H. pylori* destiné aux médecins généralistes et spécialistes. Ce film sera entièrement financé et distribué par les laboratoires Glaxo. Nous étions régulièrement conviés à des réunions de formation et d'information dans diverses institutions (CHU, Instituts de recherche, ...). Là, nous assurons la promotion de la théorie bactérienne des maladies inflammatoires gastriques devant de grands patrons de médecine. Leurs attitudes étaient partagées entre leurs désirs, d'une part de ne pas avoir l'air de donner trop de crédit à une théorie qui pouvait faire « pschitt ! » d'un jour à l'autre, et d'autre part d'apparaître comme de vrais scientifiques, sans *a priori* devant une idée nouvelle, même si elle bouscule l'ordre établi. Nous avons un peu l'impression d'être des saltimbanques allant faire leurs jongleries de châteaux en châteaux, risquant chaque fois, soit les ovations, soit les coups de bâton. Mais c'était exaltant et

cela nous donnait des ailes. Nous avons vraiment l'impression de vivre et d'être les acteurs d'une aventure scientifique majeure.

L'attribution du prix Nobel de Médecine à Warren et Marshall, en 2005, fut évidemment le point d'orgue de l'histoire de *H. pylori* qui aura vocation à devenir progressivement une bactérie comme une autre mais qui, pourtant, restera toujours singulière. Sa responsabilité est à présent bien établie dans la genèse et l'entretien des ulcères gastro-duodénaux puisqu'elle est reconnue responsable de 7 ulcères gastriques sur 10 et de 9 ulcères duodénaux sur 10. Depuis cette découverte, l'éradication de la bactérie permet, non seulement de guérir la maladie ulcéreuse, mais aussi d'éviter les rechutes (16). *H. pylori* fut aussi la première bactérie à être reconnue comme responsable d'un processus cancéreux. On estime qu'elle occasionne 60 à 90 % des cancers gastriques (16). Cela ne veut pas dire que tous les sujets infectés feront un cancer, loin de là. Seulement 1 à 3 % des porteurs de *H. pylori* développeront un cancer de l'estomac, toujours précédé d'une gastrite atrophique durant plusieurs années. Éradiquer l'infection permettra cependant d'éviter cette évolution. En 1992, Covacci (18) avait montré que certaines souches sont plus souvent associées aux pathologies sévères comme l'ulcère ou le cancer. Ces souches hébergent l'îlot de pathogénicité Cag qui code, entre autres, pour la protéine CagA (une cytotoxine) et un système de sécrétion responsable de la translocation de CagA dans les cellules gastriques. On aborde ainsi la période moléculaire de l'histoire de *H. pylori*. Les mécanismes de son pouvoir pathogène sont décryptés au niveau cellulaire et moléculaire (Figure 4). Quelques années plus tard, en 1997 puis en 1999, les séquences complètes des génomes de plusieurs souches vont être établies (19). La génomique de *H. pylori* sera alors la source de nouveaux sujets d'étonnement. Les souches furent classées en un petit nombre de génotypes qui s'avéraient inégalement répartis dans le monde. En corrélant cette répartition avec des données archéologiques et anthropologiques, on s'apercevra que *H. pylori* constitue l'un des marqueurs les plus fiables des grandes migrations de l'Homme au cours des siècles. Ceci est évidemment une histoire en soi, qui mériterait d'être racontée. La diversité génétique de *H. pylori* est exceptionnelle : il y a plus de différences entre les génomes de deux souches qu'entre ceux de l'Homme et du chimpanzé. Cette diversité trouve probablement sa source dans les variations génétiques présentées par les souches au cours de la colonisation d'un même hôte. Ces variations sont en grande partie responsables de l'échappement de *Helicobacter* aux défenses naturelles de son hôte, permettant au microorganisme de le coloniser depuis son enfance jusque tard dans sa vie, voire jusqu'à sa mort. Une autre énigme va également agiter le petit monde de l'hélicobactériologie : le rôle éventuel des formes coccoïdes qui apparaissent dans les cultures en condition de stress et qui sont également détectées dans l'environnement. Ces formes sont considérées par certains comme des formes de dégénérescence, précédant la mort cellulaire. Pour d'autres, elles

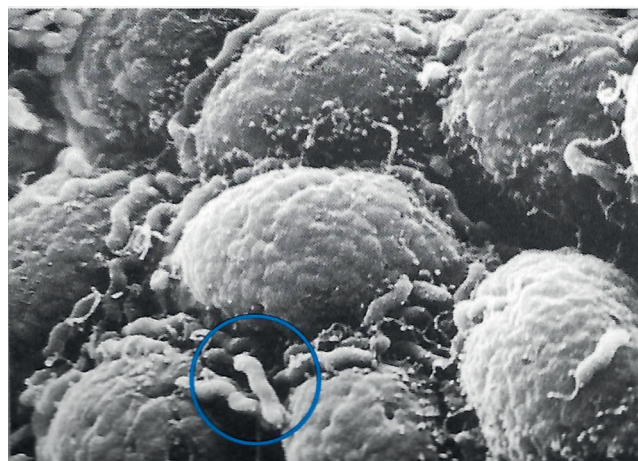


Fig. 4 - Photographie de la muqueuse gastrique colonisée par *H. pylori*, examinée par microscopie électronique à balayage.

pourraient témoigner d'un mécanisme de transfert génétique un peu analogue à la transformation, qui assurerait à *H. pylori* le transfert, d'un hôte à l'autre, des gènes améliorant ses performances d'adaptation comme les gènes d'antibio-résistance, par exemple. Mon équipe de recherche a travaillé sur ce sujet (20) et même si nous n'avons pas apporté de réponse définitive, je penche pour la seconde hypothèse.

Dans l'enthousiasme général qui suivit la découverte de *H. pylori* et de son pouvoir pathogène, d'autres pathologies humaines furent soupçonnées de devoir quelque chose à la « petite bête tordue » : des maladies migraineuses à la maladie de Parkinson, sans oublier l'acné rosacée, le purpura thrombocytopénique idiopathique et même certaines anémies ferriprives, on a accusé *H. pylori* de tout et n'importe quoi sur la base de simples corrélations statistiques, hélas non étayées par des données physiopathologiques convaincantes. *H. pylori* est peut-être responsable de la mort de l'empereur Napoléon I^{er}, une hypothèse qui pourrait être plausible au vu des rapports médicaux de l'époque (21).

Le dogme « pas d'acide, pas d'ulcère » a donc été remplacé par un autre : « pas de *Helicobacter*, pas d'ulcère, pas de cancer ». Ce nouveau dogme représente-t-il l'aboutissement, le point final ? Certainement pas. Dans le concert désignant *H. pylori* comme un nuisible à éliminer, certaines voix nuancent toutefois son caractère pathogène : Martin Blaser, qui fut dans les années 80 un des leaders de l'hélicobactériologie aux USA, est de ceux-là. Aujourd'hui, il s'intéresse au microbiote gastrique et considère *H. pylori* comme un « commensal en devenir ». Il soutient que sa présence dans l'estomac n'est peut-être pas toujours préjudiciable à son hôte et que la colonisation par des souches peu pathogènes (*CagA negative*) pourrait prévenir l'asthme, l'obésité ou le reflux gastro-œsophagien (22).

Dans les années 1990, on pouvait dire : *H. pylori* colonise l'estomac de la moitié de l'humanité. La prévalence de l'infection est directement liée au niveau socio-économique de la population concernée. L'infection acquise

dans l'enfance, entre les individus de chaque groupe humain, se réalise probablement par transmission féco-orale. Cependant, depuis une vingtaine d'années, la prévalence de l'infection diminue régulièrement dans pratiquement tous les pays. Malgré l'acquisition de résistances, le large usage des antibiotiques depuis les années 50 a sans doute contribué, avec l'amélioration des conditions d'hygiène, à cette réduction. À terme, *H. pylori* est-elle une bactérie

vouée à disparaître ? Je crois que sa présence depuis 60 000 ans dans l'estomac de l'Homme, et seulement dans ce site, doit avoir une signification biologique forte. L'association Homme/*Helicobacter* est un modèle de co-évolution qui reste à méditer. Cependant, les idées fausses ont la vie dure et, dans le langage courant, on continuera sans doute encore longtemps à dire à quelqu'un d'angoissé ou stressé : « attention à ton ulcère ! ».

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Marshall, BJ The discovery that *Helicobacter pylori*, a spiral bacterium, caused peptic ulcer disease. In *Helicobacter* pioneers: firsthand accounts from the scientists who discovered helicobacters, 1892-1982. B. Marshall (Ed), Wiley-Blackwell, Oxford ; 2002 ; 165-202.
- (2) Kidd M, Modlin IM. A century of *Helicobacter pylori*: paradigms lost-paradigms regained. *Digestion* 1998 ; **59** (1) : 1-15.
- (3) Bizzozero G. Ueber die schlauchförmigen drüsen des magendarmkanals und die beziehungen ihre sepitheles zu dem oberflächenepithel der schleimhaut. *Archiv für mikroskopische Anatomie* (1893) ; **42** : 82-152.
- (4) Buckley MJ, O'Morain CA. *Helicobacter* biology-discovery. *Br Med Bull* 1998 ; **54** (1) : 7-16.
- (5) Turck FB. Ulcer of the stomach: pathogenesis and pathology. Experiments in producing artificial gastric ulcer and genuine induced peptic ulcer. *JAMA* 1906 ; **46** (23) : 1753-63.
- (6) Luck JM, Seth TN. Gastric urease. *Biochem J* 1924 ; **18** (6) : 1227-31.
- (7) Unge P. *Helicobacter pylori* treatment in the past and in the 21st century. In *Helicobacter* pioneers: firsthand accounts from the scientists who discovered helicobacters, 1892-1982. B. Marshall (Ed), Wiley-Blackwell, Oxford ; 2002 ; 203-13.
- (8) Rigas B, Papavassiliou ED. John Lykoudis: the general practitioner in Greece who in 1958 discovered the etiology and a treatment of peptic ulcer disease. In *Helicobacter* pioneers: firsthand accounts from the scientists who discovered helicobacters, 1892-1982. B. Marshall (Ed), Wiley-Blackwell, Oxford ; 2002 ; 75-84.
- (9) Steer HW. The discovery of *Helicobacter pylori* in England in the 1970's. In *Helicobacter* pioneers: firsthand accounts from the scientists who discovered helicobacters, 1892-1982. B. Marshall (Ed), Wiley-Blackwell, Oxford ; 2002 ; 119-29.
- (10) Burucoa C. *Helicobacter pylori*. In Bactériologie médicale, techniques usuelles, 2^e ed. F. Denis, M.C. Ploy, C. Martin, E. Bingen & R. Quentin (Eds), Elsevier Masson, Paris, 2016 ; 394-401.
- (11) McNulty CA, Watson DM. Spiral bacteria of the gastric antrum. *Lancet* 1984 ; **1** (8385) : 1068-9.
- (12) https://en.wikipedia.org/wiki/Timeline_of_peptic_ulcer_disease_and_Helicobacter_pylori#cite_note-BOM-3
- (13) Warren, JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983 (8336) ; **1** : 1273-5.
- (14) Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987 ; **82** (3) : 192-9.
- (15) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012 ; **61** (5) : 646-64.
- (16) <http://www.helicobacter.fr/>
- (17) Fauchère JL, Bonneville F, Droy-Lefaix MT. L'ulcère de l'estomac, une maladie bactérienne. *La Recherche* 1987 ; **187** : 522-7.
- (18) Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burroni D, Macchia G, et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; **90** (12) : 5791-5.
- (19) Tomb JF, White O, Kerlavage RA, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997 ; **388** (6642) : 539-47.
- (20) Benaissa M, Babin P, Quellard N, Pezennec L, Cenatiempo Y, Fauchère JL. Changes in *Helicobacter pylori* ultrastructure and antigens during conversion from the bacillary to the coccoid form. *Infect Immun* 1996 ; **64** (6) : 2331-5.
- (21) Lugli A, Zlobec I, Singer G, Kopp Lugli A, Terracciano LM, Genta RM. Napoleon Bonaparte's gastric cancer: a clinicopathologic approach to staging, pathogenesis, and etiology. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007 ; **4** (1) : 52-7.
- (22) Blaser MJ. Missing microbes: how the overuse of antibiotics is fueling our modern plagues. *Henry Holt & Company*, New York ; 2014 : 288 p.
- (23) Richey F, Mégraud F. L'infection par *Helicobacter pylori* responsable d'affections extra-digestives : mythe ou réalité ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; **27** (3-C2) : 459-66.