



# LE GREMLIN DE L'ESTOMAC

*Elle n'est clouée au pilori que depuis un quart de siècle. Longtemps ignorée, puis méprisée, cette bactérie responsable des ulcères et de certains cancers de l'estomac est désormais accusée de tous les maux. Au point de lui faire porter un chapeau trop grand pour elle ?*

Elsa Fayner

Un soir de juin 1984, à Perth, sur la côte ouest australienne, Barry Marshall est rentré chez lui nauséux. Il avait mal au ventre et vomissait. Mais il était heureux. Jeune interne à l'hôpital de la ville, il n'avait rien dit à son épouse, Adrienne,

qui venait de reprendre son travail de conseillère à l'Éducation nationale après la naissance de leur quatrième enfant. Il avait prélevé une bactérie en forme d'hélice sur l'un de ses patients à l'hôpital, et l'avait avalée. Adrienne n'aurait jamais validé cette expérimentation, elle en connaissait les dangers, comme se plaît aujourd'hui à le raconter son mari en remettant en place sa raie de côté et en se frisant la moustache : il venait de faire la démonstration que le micro-organisme spiralé provoquait des ulcères de l'estomac. Et que des antibiotiques l'éliminaient. Cette première mondiale mettait à mal les hypothèses envisagées jusque-là : le stress, le tabac, l'alcool étaient accusés de causer la maladie ulcéreuse. Des milliers de patients auraient pu aussitôt être guéris. Pourtant, cette « thèse bactérienne » a mis plus d'une décennie à convaincre le monde de la médecine. Barry Marshall et son confrère Robin Warren ont fini par recevoir un prix Nobel en 2005. Plus de vingt ans après. On a découvert entre-temps que le germe provoquait également des cancers. Sa forme d'hélice lui a valu son nom : *Helicobacter pylori*.

## Un bon *Helicobacter* est un *Helicobacter* mort.

Longtemps, les causes de l'ulcère sont restées mystérieuses. Jusqu'à la première moitié du XIX<sup>e</sup> siècle, « *quand les gens se plaignaient de douleurs de l'estomac, les symptômes n'étaient pas rattachés à des lésions,* » rappelle Philippe Mercet, gastroentérologue à Besançon. « On parlait des humeurs... *C'était le flou artistique le plus complet.* » La médecine « *restait évasive* » : depuis la Renaissance, lors des autopsies, les médecins analysaient « *le cours normal des choses et non les pathologies* ». Des médecins français ont alors eu l'idée de regarder à l'intérieur du corps humain ce qui ne fonctionnait pas. « *Ce fut un tournant. On est entré dans la médecine moderne* », s'emballe le praticien bisontin. Paris devient « le centre du monde » médical, pendant cinquante ans. En 1830, pour la première fois, l'ulcère est décrit anatomiquement – c'est une plaie, un trou dans la paroi abdominale –, mais ce qui provoque cette lésion n'est pas identifié. Pourtant, influencés par la révolution pastoriennne, les médecins recherchent dès la fin du XIX<sup>e</sup> siècle l'origine bactérienne de nombreuses infections, dont les ulcérations gastriques, raconte Roger Teyssou ●●●



dans son *Histoire de l'ulcère gastro-duodéal* (L'Harmattan, 2009). Après la Grande Guerre, l'hypothèse a encore de nombreux partisans. Mais la piste psychosomatique finit par l'emporter. À tel point qu'en 1946, Henry L. Bockus, l'auteur de *Gastroenterology* – qui fut la bible de plusieurs générations de gastroentérologues – évoque l'origine infectieuse de l'ulcère, mais ne la retient pas, pour privilégier le rôle des émotions et de la sphère affective. Roger Teyssou résume ainsi la version qui s'impose alors pour longtemps : « *L'explication psychanalytique évoque un conflit que provoque le rejet de fortes tendances orales du fait de leur incompatibilité avec les aspirations de*



La bactérie *Helicobacter pylori*, dont la moitié de la population mondiale est porteuse.

*l'ego vers l'autonomie et l'action.* » Plus clairement dit : ces malades sont à la fois tendus, impatients et anticonformistes . On ajoutera bientôt « stressés ». Si, en plus, ils fument, boivent et mangent pimenté... ils risquent de se voir retirer un bout d'estomac sans s'en trouver forcément soulagés. Ils peuvent aussi avaler des « plâtrages », qui calment les douleurs. Psychothérapies et antidépresseurs font également partie de la panoplie thérapeutique. À l'époque, « *lorsque le patient était en cure de psychothérapie pour son ulcère, il fallait le convaincre de son absence de responsabilité ou de celle de son entourage dans la survenue de sa maladie* ».

La petite bactérie spiralee a pourtant été observée depuis des décennies, mais sans que son rôle soit identifié. En revanche, un autre responsable est pointé du doigt, concurrençant au fil du temps les explications psychanalytiques : l'acidité. « Pas d'acide, pas d'ulcère. » Cette règle d'or se fraie son chemin dans la seconde partie du xx<sup>e</sup> siècle. Concrètement, l'acide chlorhydrique fabriqué par l'estomac permet de digérer mais, dans certains cas, endommage les parois, provoquant des plaies, comme les médecins commencent à l'observer de l'intérieur – sur des patients vivants cette fois – grâce à l'endoscopie, qui remplace peu à peu la radiographie. Surtout, « *à partir des années 1975, nous avons disposé de*

*médicaments efficaces contre l'acide, qui soulageaient les patients et cicatrisaient les ulcères extrêmement vite* », se souvient Philippe Mercet. Les inhibiteurs de la pompe à protons débutent leur longue carrière. Avec un bémol de taille : ces « IPP » n'évitent pas la récurrence. Crises et traitements deviennent chroniques.

C'est dans ce contexte que Barry Marshall arrive en 1981, à 30 ans, au *Royal Perth Hospital*, « *pour acquérir de l'expérience en cardiologie et en chirurgie à cœur ouvert* », raconte-t-il dans son autobiographie sur le site Internet du Prix Nobel. Trop faible en mathématiques pour envisager la carrière d'ingénieur dont il rêve, il a choisi la médecine et rencontré à l'université une étudiante en psychologie, Adrienne, qui deviendra sa femme. Cette année-là, le jeune interne demande s'il y a des travaux de recherche à mener, comme le requiert sa formation. On lui indique ceux de Robin Warren, au sous-sol, en gastroentérologie. Depuis deux ans, l'anatomo-pathologiste s'intéresse à une bactérie spiralee de l'estomac et soupçonne son implication dans les maladies inflammatoires gastriques. Entre « *un café noir et un cigarillo* », se souvient Marshall, le quadragénaire donne au nouveau venu une liste de patients qui hébergent le germe : il s'agit de les suivre pour voir quelles maladies ils développent. La recherche révèle un lien statistique très fort entre la présence de la bactérie et l'existence d'une inflammation ou d'un ulcère gastriques.

## « On va traiter l'ulcère comme la chaude-pisse, maintenant ! »

C'est un scoop. Ou presque, puisqu'il faut prouver le lien de cause à effet pour satisfaire aux postulats de Koch, qui régissent la démonstration scientifique en médecine. Marshall ne parvient pas à infecter des animaux pour sa démonstration. C'est alors qu'il finit par décider d'avalier la bactérie. « *J'ai été surpris par la sévérité de l'infection* », écrit-il. Des antibiotiques le remettent sur pied. CQFD. La nouvelle se répand



dans les médias. Des patients appellent du monde entier. L'entreprise Procter & Gamble octroie à l'ancien interne une bourse pour poursuivre ses recherches aux États-Unis.

Et pourtant... Les médecins continuent à traiter les patients comme avant, avec des médicaments qui régulent l'acidité. Les articles scientifiques sur le sujet ne mentionnent même pas les publications des deux Australiens, déplore Roger Teyssou, qui se souvient d'un « *silence assourdissant* ». « *C'était complètement à contre-courant parce qu'on n'imaginait pas qu'une bactérie puisse survivre dans un milieu aussi acide que l'estomac, reconnaît Philippe Mercet. Il y avait ce paradigme.* » Francis Mégraud, qui a « rencontré » *Helicobacter pylori* en 1983, se remémore les moqueries lors de sa première *Digestive disease week* aux États-Unis : « *Dans le bus qui nous amenait au congrès, j'entendais des gastroentérologues français rigoler en disant : on va traiter l'ulcère comme la chaude-pisse, maintenant !* ». Comprenez : avec des antibiotiques, en quelques jours. Le paradigme de l'acidité, qui avait pris le dessus sur l'interprétation psychanalytique, n'était pas prêt à changer.

## Martin Blaser a dû se battre contre « la mafia de l'acide ».

Cette résistance n'était pas dénuée d'intérêts financiers, il faut le dire. D'ailleurs, quand Barry Marshall avait demandé des subsides pour ses premiers travaux, les laboratoires pharmaceutiques lui avaient répondu « *qu'ils n'avaient pas les moyens* », raconte-t-il dans son livre *Comment gagner un prix Nobel ?* (Rock the boat, 2019). « *Les médecins traitaient leurs patients en leur donnant des médicaments pour se débarrasser de l'acidité de l'estomac. C'était une énorme industrie. Certaines entreprises gagnaient des milliards de dollars par an [avec les IPP] et n'étaient pas intéressées par le fait de trouver un autre type de traitement.* »

« *Les labos ont vu ça d'un mauvais œil*, confirme Francis Mégraud, fondateur du Centre national de référence des Campylobacters et Helicobacters, à Bordeaux. *Jusque-là, ils proposaient un traitement à vie. Avec la bactérie, le traitement passait à quinze jours ! Ça les dérangeait à un tel point qu'ils s'arrangeaient pour organiser leurs colloques aux mêmes dates que ceux sur Helicobacter pylori, avec les mêmes invités.* » À Poitiers, dans un autre centre de référence de la bactérie, Christophe Burucoa se souvient que son patron, « *un pionnier* », a lui aussi fait les frais de cet ostracisme : « *Dans les congrès, il se faisait refuser tous ses abstracts, ou bien quelqu'un intervenait pendant son topo. C'est arrivé à des collègues également.* »

Depuis les États-Unis, Martin Blaser rappelle à quel point il a dû se battre contre « *la mafia de l'acide* ». Au début des années 1990, celui qui est aujourd'hui un expert passionné et controversé de la question, directeur du *Center for Advanced Biotechnology and Medicine* à l'Université Rutgers, qui a d'abord douté de la « thèse bactérienne », estimant que Marshall était « fou », en devient l'un des principaux défenseurs au moment où les anciens gastroentérologues, souvent réfractaires, finissent par partir à la retraite. Barry Marshall date le tournant de 1994 : « *Le National Institute of Health (NIH) a terminé une réunion de consensus à Washington DC en déclarant que la clé du traitement de l'ulcère duodéal et gastrique était la détection et l'éradication d'Helicobacter pylori* », raconte le découvreur de la bactérie, à cette époque installé en famille aux États-Unis. La voie s'ouvre aux antibiotiques pour guérir définitivement le patient. ●●●

# Si un enfant n'est pas infecté avant 10 ans, le risque qu'il le soit plus tard est très faible.

Quand il souffre d'un ulcère, le malade a des douleurs bien particulières : trois ou quatre heures après les repas, et souvent en milieu de nuit, plusieurs jours de suite, même s'il existe de nombreuses exceptions. L'ulcère a une périodicité saisonnière : il s'épanouit au printemps et à l'automne. La présence du micro-organisme provoque systématiquement une inflammation de l'estomac, appelée gastrite. Mais 90% des porteurs sont asymptomatiques : ils n'ont pas mal. Cette gastrite peut se compliquer en ulcère gastrique ou duodéal – à l'entrée de l'intestin grêle –, voire en cancer : cancer gastrique ou lymphome gastrique du MALT. Concrètement, la bactérie pénètre dans la muqueuse qui recouvre les parois, creuse des trous et expose des tissus plus sensibles. D'où l'intérêt de combiner des traitements pour réguler l'acidité et pour éliminer *Helicobacter pylori*, comme cela se pratique aujourd'hui.

Peu de recherches ont été menées en revanche pour savoir comment le germe se transmet. Principalement par voie orale, apparemment. Et durant la petite enfance, dans la famille. Si la mère prémâche un aliment pour un enfant ? Nul ne le sait. Mais si un enfant n'est pas infecté avant 10 ans, le risque qu'il le soit plus tard est très faible, sachant que la prévalence varie en fonction du statut socio-économique des individus, du degré de promiscuité et des conditions sanitaires dans lesquelles ils vivent. L'infection est plus fréquente dans les pays en voie de développement – 80 à 90% de la population est touchée – que dans les pays industrialisés, où elle atteint désormais 25 à 30%, précise l'Institut Pasteur.

En Europe de l'Ouest, aux États-Unis ou en Australie, « Hélico » disparaît peu à peu, les conditions de vie s'améliorant. Les jeunes ne sont plus guère concernés. Les femmes et les hommes nés à une époque moins prospère hébergent en revanche fréquemment la bactérie. Ils ont l'âge de Martin Blaser et de Barry Marshall. « *Les plus de 60 ans infectés dans l'enfance le sont encore aujourd'hui et, comme ils vivent longtemps, ils sont susceptibles de développer des cancers gastriques* », prévient Hilde De Reuse, responsable de l'unité Pathogénèse de *Helicobacter* à l'Institut Pasteur.

Alors que ces cancers apparaissent après des décennies d'infection et que, une fois déclarés, ils laissent une espérance de vie à cinq ans de 25 %, un « effet cohorte » est redouté par certains scientifiques. Tandis qu'en Chine ou au Brésil, où toutes les générations sont encore infectées, c'est une grande partie de la population qui pourrait, l'âge venant, développer la maladie.

Reste un mystère : pourquoi toutes les personnes qui hébergent la bactérie ne tombent pas malades ? Dans le monde, une personne sur deux l'abrite dans la muqueuse de son estomac. Environ 10% de ces porteurs développent au cours du temps un ulcère et, dans 1% à 3% des cas, un cancer. « *L'infection à Helicobacter pylori est un élément nécessaire, mais pas forcément suffisant* », reconnaît Francis Mégraud. Les recherches actuelles portent d'ailleurs sur les prédispositions génétiques de l'hôte, les facteurs environnementaux – l'alimentation en particulier – et les propriétés du micro-organisme qui expliqueraient qu'il se transforme en Gremlin ou pas. Christophe Burucoa, à Poitiers, se demande si les Japonais, les Coréens, mais aussi les Portugais sont particulièrement concernés parce qu'ils mangent du poisson salé et fumé. Francis Mégraud évoque les aliments nitrés, comme la charcuterie, déconseillés dans les cancers. Tout comme la cigarette, qui irrite la paroi de l'estomac et la rend plus perméable à l'acide. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont le même effet. Ces médicaments, dont l'aspirine ou l'ibuprofène, peuvent provoquer des ulcères « médicamenteux », en l'absence même d'*Helicobacter pylori* ! Entre 15 et 40% des patients qui en consomment peuvent être touchés, et près d'un tiers des ulcères compliqués sont attribuables à ces médicaments, d'après la Société nationale française de gastroentérologie. C'est dire si la combinaison de facteurs aggravants, voire déclenchants, peut être catastrophique.

Mais la principale préoccupation vient désormais des antibiotiques qui servent à « éradiquer » cette chère bactérie. « *Le dogme est passé de Helicobacter ne compte pour rien à : Helicobacter est responsable de tout. Détectez-la et tuez-la, s'énervait Martin Blaser. C'est la pratique la plus répandue aujourd'hui : enlevez la bactérie à tous les individus,*

*qu'ils aient un ulcère ou non !* » Et le professeur de microbiologie d'enfoncer le clou : « *Pour trop de médecins encore, un bon Helicobacter est un Helicobacter mort !* »

« *Au début des années 2000, nous avons pris conscience que les antibiotiques étaient à manipuler avec précaution* », reconnaît le professeur Mégraud. En France, plus de 20 % des souches de la bactérie sont désormais résistantes à la Clarithromycine, l'un des principaux antibiotiques contre l'ulcère. À tel point que l'OMS a placé *Helicobacter pylori* dans son top 10 des bactéries contre lesquelles il est prioritaire de trouver de nouveaux antibiotiques.

## On se demande aujourd'hui si la bactérie n'a pas des qualités, et si l'éliminer ne provoque pas d'autres maladies.

Une autre approche, connue sous l'appellation de *antimicrobial stewardship*, consiste à ne pas utiliser les antibiotiques de manière inappropriée, mais à tester auparavant les résistances potentielles. Un simple test PCR pourrait suffire à évaluer la résistance d'une souche de la bactérie à un antibiotique donné, « *ce qui est essentiel sachant que seulement six antibiotiques peuvent traiter ces infections* », alerte Christophe Burucoa.

Alors, à l'Institut Pasteur, « on synergise », explique Hilde De Reuse. « *Certains métaux améliorent l'efficacité des antibiotiques, mais ces traitements sont très contrôlés, de tels produits, mal dosés, ayant des effets secondaires potentiellement dangereux.* » Le bismuth, qui calmait déjà les maux de ventre dans l'Antiquité, en fait partie, après avoir été interdit après des surdosages. « *Il*

*y a des bactéries qui peuvent inhiber Helicobacter pylori*, remarque aussi Francis Mégraud. *Certains probiotiques augmentent le succès des traitements d'environ 5 %.* » Même Barry Marshall, revenu aujourd'hui avec sa famille en Australie, convient, dans un entretien au *New-York Times*, que les antibiotiques ont été « surutilisés ». En rappelant, malgré tout : « *Je n'ai jamais tué personne en donnant des antibiotiques contre Helicobacter pylori, mais des gens ont été tués faute d'antibiotiques pour s'en débarrasser.* »

Martin Blaser se montre moins clément et se demande même si la bactérie n'a pas des qualités, et si l'éliminer ne provoque pas d'autres maladies. « *Son éradication favoriserait l'obésité et l'émergence d'allergies comme l'asthme*, résume Christophe Burucoa. *Ces hypothèses sont étayées par le fait que l'inflammation de l'estomac protégerait contre d'autres inflammations. Ce serait une réaction immunitaire qui éviterait d'autres problèmes.* » Quand *Helicobacter pylori* est retirée à un malade de Crohn, notamment, la pathologie est exacerbée. « *Est-ce que ce sont les antibiotiques ou l'absence de la bactérie qui ont un effet ?* Helicobacter pylori protège-t-il l'estomac ? se demande Burucoa. *Aucune démonstration formelle n'a été effectuée. Mais un éventuel effet bénéfique est évoqué désormais dans les conférences de consensus.* » D'ailleurs, les médecins estiment aujourd'hui qu'il n'est pas bon de l'éradiquer pendant l'enfance. « *Dans les jeunes années*, explique Francis Mégraud, *il est important d'exposer le système immunitaire à des antigènes, y compris à Helicobacter pylori, qui a pour particularité de le stimuler en permanence. Jusqu'à 2-3 ans, la bactérie participe à sa maturation.* » Mais « *il n'y a plus de bénéfice à l'âge adulte* », tranche le spécialiste.

De quoi rassurer Barry Marshall, qui, depuis son prix Nobel, a créé une entreprise de biotechnologies pour développer des vaccins à partir des éventuels bienfaits de son micro-organisme préféré. Sans succès. Martin Blaser en rencontre davantage en élargissant son spectre aux méfaits des antibiotiques sur les microbiotes. Les NIH, les Instituts américains de la santé, lui ont accordé une subvention de 6,5 millions de dollars pour enquêter sur leur rôle dans l'obésité, selon le *New York Times*. Sachant que les antibiotiques contre *Helicobacter pylori* perturbent eux aussi le microbiote intestinal, comme le montre une étude présentée en 2019 au colloque de l'*United European Gastroenterology*. De quelle manière ? Sur quelle durée ? Avec quelles conséquences ?

Les recherches restent à mener. Avec des difficultés inhérentes à ce nouveau champ d'investigation : l'être humain cohabite avec des milliards de bactéries, dont les interactions échappent à la causalité linéaire. ❶