

**Prix Nobel de Médecine ou Physiologie 2005**  
**attribué à Barry J. Marshall et J. Robin Warren**  
**pour leur découverte de**  
**« La bactérie *Helicobacter pylori* et son rôle dans la gastrite et la maladie**  
**ulcéreuse »**

Les lauréats du prix Nobel de Physiologie ou Médecine de cette année ont fait la découverte remarquable et inattendue que l'inflammation présente dans l'estomac (gastrite) ainsi que la maladie ulcéreuse gastrique et duodénale étaient le résultat d'une infection de l'estomac par une bactérie dénommée *Helicobacter pylori*.

Robin Warren (né en 1937), un anatomopathologiste de Perth en Australie, avait observé que des petites bactéries incurvées colonisaient la partie basse de l'estomac (antre gastrique) chez environ 50% des malades pour qui des biopsies avaient été prélevées. Il a fait l'observation cruciale que des signes d'inflammation étaient toujours présents au niveau de la muqueuse gastrique, près de là où ces bactéries étaient observées.

Barry Marshall (né en 1951), un jeune médecin stagiaire s'intéressa à la découverte de Warren et ensemble ils initièrent l'étude des biopsies d'une centaine de malades. Après plusieurs tentatives, Marshall réussit à cultiver, à partir de certaines de ces biopsies, une bactérie jusqu'alors inconnue, dénommée plus tard *Helicobacter pylori*. Ils ont montré ensemble que cette bactérie était présente chez presque tous les malades ayant une inflammation gastrique, un ulcère duodénal ou un ulcère gastrique. Sur la base de ces résultats, ils ont proposé que *Helicobacter pylori* était impliqué dans l'étiologie de ces maladies.

Bien que les ulcères pouvaient être cicatrisés en inhibant la sécrétion de l'acidité gastrique, ils rechutaient fréquemment, du fait que la bactérie et l'inflammation chronique persistaient. Dans des essais thérapeutiques, Marshall et Warren, ainsi que d'autres chercheurs ont montré que les malades pouvaient guérir de leur maladie ulcéreuse, seulement en éradiquant la bactérie de l'estomac. Grâce à la découverte de Marshall et Warren, la maladie ulcéreuse n'est plus une maladie chronique invalidante, mais une maladie que l'on peut guérir par un traitement antibiotique court associé à des inhibiteurs de la sécrétion acide.

### **La maladie ulcéreuse – une maladie infectieuse**

Cette année le Prix Nobel de Physiologie ou Médecine va à Barry Marshall et Robin Warren qui avec ténacité et un esprit averti, ont contesté les dogmes établis. En utilisant les méthodes disponibles (fibroendoscopie, coloration argentique des préparations histologiques, culture des bactéries en atmosphère microaérobie), ils ont prouvé de manière indiscutable que la bactérie *Helicobacter pylori* cause la maladie. De par la culture de la bactérie, ils l'ont rendue accessible aux études scientifiques.

En 1982, quand cette bactérie fut découverte par Marshall et Warren, le stress et les conditions de vie étaient considérés comme la cause principale de la maladie ulcéreuse. Il est maintenant fermement établi que *Helicobacter pylori* cause plus de 90% des ulcères duodénaux et jusqu'à 80% des ulcères gastriques. Le lien entre l'infection à *Helicobacter pylori* et la gastrite et la maladie ulcéreuse qui en découle a été établi par des études sur des sujets volontaires, des études utilisant des traitements antibiotiques et des études épidémiologiques.

***Helicobacter pylori* cause une infection qui persiste toute la vie du sujet.**

*Helicobacter pylori* est une bactérie spiralée gram négatif qui colonise l'estomac chez environ 50% des humains. Dans les pays où le niveau socio-économique est élevé, l'infection est éminemment moins fréquente que dans les pays en développement, où virtuellement tous les sujets sont infectés. Typiquement, l'infection est acquise dans l'enfance, fréquemment par transmission de la mère à l'enfant, et la bactérie peut persister dans l'estomac durant toute la vie du sujet.

L'infection chronique est initiée au niveau de la partie basse de l'estomac. Comme l'a rapporté Warren, la première fois, la présence de *Helicobacter pylori* est toujours associée à une inflammation de la muqueuse sous jacente, tel que l'on peut le voir par l'infiltrat inflammatoire présent.

### **L'infection est habituellement asymptomatique mais peut causer la maladie ulcéreuse.**

La sévérité de l'inflammation et sa localisation dans l'estomac est d'importance cruciale pour les maladies qui sont la conséquence de l'infection à *Helicobacter pylori*. Chez la plupart des sujets, l'infection à *Helicobacter pylori* est asymptomatique. Cependant, 10 à 15% des sujets infectés pourront développer une maladie ulcéreuse. Les ulcères sont plus fréquents au niveau du duodénum qu'au niveau de l'estomac lui-même. Ils peuvent se compliquer d'hémorragies et de perforations.

Le point de vue actuel est que l'inflammation chronique de la partie distale de l'estomac (antre) causée par l'infection à *Helicobacter pylori* conduit à une augmentation de la production d'acide par la partie non infectée de l'estomac (corps). Ceci prédispose au développement de l'ulcère au niveau du duodénum qui est plus vulnérable.

### **Cancers associés à l'infection à *Helicobacter pylori***

Chez certains sujets, *Helicobacter pylori* infecte aussi la partie haute de l'estomac (corps). Ceci conduit à une inflammation plus diffuse qui prédispose non seulement à l'ulcère du corps de l'estomac mais aussi au cancer de l'estomac. L'incidence de ce cancer a diminué dans beaucoup de pays durant la dernière moitié du XX<sup>ème</sup> siècle mais se classe encore en deuxième position dans le monde en terme de mortalité par cancer.

L'inflammation de la muqueuse gastrique est aussi un facteur de risque pour un cancer particulier de l'estomac, le lymphome du MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses). Du fait que ce lymphome puisse régresser après éradication de *Helicobacter pylori* par des antibiotiques, la bactérie joue donc un rôle dans la perpétuation de cette tumeur.

### **Maladie ou pas – interaction entre la bactérie et son hôte**

*Helicobacter pylori* n'est retrouvé que chez l'Homme et s'est adapté à l'environnement gastrique. Seule une minorité de sujets infectés vont développer une maladie de l'estomac. Après la découverte de Marshall et Warren la recherche dans ce domaine a été très intense. Des détails sur les mécanismes pathogéniques exacts de l'infection sont sans cesse découverts.

La bactérie elle-même est extrêmement variable, et les souches diffèrent beaucoup pour de nombreux caractères, tels que l'adhérence à la muqueuse gastrique, et la capacité à provoquer l'inflammation. Même chez un sujet infecté donné, les bactéries peuvent ne pas être toutes identiques, et durant le cours de l'infection chronique les bactéries s'adaptent aux changements de l'estomac qui surviennent dans le temps.

Les variations génétiques existant entre les hommes peuvent également modifier leur susceptibilité à l'infection par *Helicobacter pylori*. Récemment, un modèle animal de cette infection a été établi avec la gerbille de Mongolie. Chez ces animaux, l'étude de la maladie ulcéreuse et des transformations malignes est prometteuse pour comprendre les mécanismes de la maladie.

## **Les antibiotiques guérissent la maladie, mais des résistances peuvent apparaître**

L'infection à *Helicobacter pylori* peut être diagnostiquée par la recherche d'anticorps spécifiques, par l'identification de la bactérie dans des biopsies obtenues lors de l'endoscopie ou par le test respiratoire, test non invasif, qui identifie la production d'une enzyme bactérienne dans l'estomac.

L'utilisation non raisonnée d'antibiotiques pour éradiquer *Helicobacter pylori* chez les sujets asymptomatiques conduirait à de graves problèmes de résistance vis-à-vis de ces drogues. De ce fait, le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* doit être limité chez les malades qui n'ont pas de maladie ulcéreuse ou gastrique documentée.

## **L'origine microbienne d'autres maladies inflammatoires chroniques**

Beaucoup de syndromes comme la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, l'arthrite rhumatoïde, l'athérosclérose sont la conséquence d'une inflammation chronique. La découverte que l'une des maladies les plus communes de l'Homme, la maladie ulcéreuse, ait une origine microbienne a stimulé la recherche sur l'origine microbienne d'autres syndromes inflammatoires chroniques.

Bien qu'il n'y ait pas encore de réponse définitive, des données récentes suggèrent qu'un dysfonctionnement dans la reconnaissance des produits bactériens par le système immunitaire pourrait résulter dans le développement de maladies.

Ainsi la découverte de *Helicobacter pylori* a conduit à une amélioration de nos connaissances sur les relations entre infection chronique, inflammation et cancer.