

**John Lykoudis,  
un pionnier oublié de la découverte  
de l'origine infectieuse des ulcères et gastrites**

*John Lykoudis,  
A forgotten pioneer of the discovery  
of the infectious origin of ulcers and gastritis*

par Patrick BERCHE\*

Jusque dans les années 1990, la majorité de la communauté médicale pensait que les ulcères et les gastrites étaient liées à une hyperacidité en relation avec les stress, l'alcool, le tabagisme ou même la cocaïne. Ces pathologies sont caractérisées par une inflammation aiguë ou chronique de la muqueuse gastrique, responsable de douleurs abdominales, de brûlures, de nausées, de vomissements, de ballonnements et de perte de l'appétit. La maladie prenait souvent un tour chronique à l'origine sur le long terme de nombreux cancers gastriques, parmi les plus fréquents des cancers. Cette idée était confortée par l'efficacité des traitements bloquant les récepteurs de l'histamine et les pompes à protons. Cependant ces traitements n'empêchaient pas les récurrences et la chronicité de ces maladies.

---

Séance du 20 novembre 2021

\* patrick.berche@u6paris.fr

## John Lykoudis

Le médecin grec John Lykoudis (Fig. 1) a été un pionnier totalement inconnu hors de Grèce, qui a tenté de renverser le dogme dominant en avançant sur des constatations empiriques une origine infectieuse des gastrites et des ulcères gastro-intestinaux. Il est né en 1910 à Missolonghi, une petite ville d'Étolie-Acarnanie, située sur la rive nord du golfe de Patras. C'est dans cette cité, symbole de la lutte de la Grèce pour son indépendance, que mourut Lord Byron en 1824. D'origine modeste, John Lykoudis a fait ses études à l'école militaire de médecine, obtenant son diplôme de docteur en médecine en 1934. Il vient s'installer dans sa ville natale comme médecin généraliste en 1938. Quelques années plus tard, en 1951, il commence à souffrir d'un ulcère gastrique avec des épisodes hémorragiques. Cela dure pendant des années jusqu'en 1958 où lors d'une crise ulcéreuse hémorragique, il décide de se traiter par les antibiotiques. Ce traitement le guérit avec une rémission complète des symptômes. Il en tire la conviction que l'ulcère peptique est d'origine infectieuse<sup>1</sup>.



Fig. 1 - *John Lykoudis*  
(1910-1980).

Dès lors, Lykoudis va expérimenter sur ses patients différentes combinaisons d'antibiotiques, en privilégiant ceux qui ne sont pas absorbables par voie orale et qui présentent peu d'effets secondaires. La meilleure combinaison apparaît être l'association incluant le sulfate de streptomycine (0,075 g), un sulfamide (phthalylesulphathiazol : 0,3 g), deux antiseptiques intestinaux (5,7-diiodo-8-oxyquinoléine : 0,125 g ; 5-iodo-7-chloro-8-oxyquinoléine : 0,125 g), et la vitamine A favorisant la régénération épithéliale (10 000 IU). Dès lors, il constate de nombreuses guérisons et on afflue dans son cabinet pour être soigné par ce traitement miraculeux. Le succès est tel qu'il décide en 1960 de s'installer à Athènes où les patients peuvent venir plus facilement de tout le pays pour bénéficier de ce nouveau traitement. Il décide alors de déposer un brevet, intitulé « Une méthode de fabrication d'une préparation pharmaceutique pour le traitement de l'ulcère de l'estomac et du duodénum et de la gastrite ». Ce brevet enregistré le 16 novembre 1961 sous le numéro 22 453, est accepté par les autorités. Il appelle sa préparation Elgaco (elkos ulcère, ga : gastrite, co: colite).

Dès lors, Lykoudis enregistre de très nombreux succès thérapeutiques sans rechutes, mais il a des difficultés pour le suivi à long terme. En l'absence d'essais cliniques avec groupes contrôles, les autorités grecques n'approuvent pas ce traitement. Il contacte de nombreuses firmes pharmaceutiques pour commercialiser son médicament mais ce sera un total échec. Ce refus est basé sur la difficulté de protéger sa préparation qui utilise des antibiotiques sur le marché depuis des années, mais aussi à cause du manque d'études cliniques formelles. En 1964, il décide d'envoyer un article intitulé *Ulcer of the stomach and Duodenum* résumant ses observations au prestigieux *Journal of the American Medical Association*. Après un long délai, l'article est rejeté le 1<sup>er</sup> septembre 1966 avec la mention : « *not seem appropriate for our journal* ». Dès lors, comme en son temps Edward Jenner avec la vaccine, il décide de publier cette année-là à compte d'auteur un fascicule résumant les résultats de son traitement antibiotique sur les ulcères des gastrites. Il écrit : « Il y a peu de doute que les gastrites et les duodénites qui se compliquent d'ulcères duodénaux et gastriques soient des inflammations dues à un agent infectieux [...]. L'ulcère est une maladie locale et non une manifestation d'une maladie généralisée »<sup>2</sup>. À sa mort en 1980, Lykoudis aurait traité près de 30 000 patients.

On comprend les causes de son échec. Il y avait d'abord l'existence de dogmes totalement acceptés par la communauté médicale : l'acidité gastrique détruit toutes les bactéries ; les ulcères sont dus au stress et à l'hyperchlorhydrie gastrique ; les ulcères sont traités avec succès par des médicaments atténuant l'acidité gastrique, sans cependant éviter les rechutes. On peut lui reprocher de n'avoir pas cherché l'agent infectieux dans l'estomac, mais à l'époque la fibroscopie n'existait pas. Il n'a pas non plus mis en œuvre des essais clinique contrôlés pour conforter ses succès cliniques.

### **Les bactéries dans l'estomac**

Par un singulier hasard, un an avant sa mort, un anatomopathologiste travaillant dans la ville de Perth, située sur la côte sud-ouest de l'Australie, observe des bactéries spiralées ressemblant à des *Campylobacter* dans la majorité des biopsies gastriques qu'il reçoit dans son laboratoire. Les *Campylobacters* sont des pathogènes à l'origine de diarrhées habituellement bénignes. S'il était un dogme bien ancré dans l'esprit de l'ensemble de la communauté médicale, c'est bien que l'acidité gastrique était un puissant bactéricide, et donc il n'était pas envisageable qu'il puisse exister des bactéries dans l'estomac, à moins qu'elles fussent des contaminants.

Et pourtant, des bactéries dans l'estomac chez l'homme avaient été observées à plusieurs reprises. En 1875, l'Allemand G. Bottcher<sup>3</sup> et le Français Maurice Letulle<sup>4</sup> relate la présence de bactéries sur la muqueuse gastrique lors d'ulcères de l'estomac, et lui attribue la cause de l'ulcère. Puis, en 1899, le Polonais Walery Jaworski décrit des bactéries spiralées qu'il nommera *Vibrio rugula* dans les liquides de lavages gastriques, questionnant leur implication potentielle dans les pathologies gastriques<sup>5</sup>. En 1906, l'Allemand Walter Krienitz observe aussi des bactéries spiralées dans l'estomac d'un patient<sup>6</sup>. Puis en 1940, les Américains Freedberg et Barron à Boston décrivent des spirochètes dans la muqueuse de l'estomac humain<sup>7</sup>. Ces multiples observations vont être balayées en 1954 par un travail de Palmer qui ne détecte pas de bactéries dans des biopsies d'estomac (1 180 prélèvements)<sup>8</sup>. C'est en apparence la fin de la partie. On sait aujourd'hui que cet échec est dû au délai d'analyse des prélèvements.

Les vétérinaires de leur côté avaient aussi observé des bactéries spiralées dans l'estomac des animaux. Le premier, l'Italien Giulio Bizzozero, a constaté et dessiné en 1892 la présence de spirilles libres dans la lumière des glandes gastriques de chien<sup>9</sup>. Mais c'est en 1919 qu'un grand pas a été accompli par les vétérinaires japonais Katsuya Kasai et Rokuzo Kobayashi, qui relèvent la présence de bactéries spiralées dans l'estomac des chats présentant des gastrites inflammatoires<sup>10</sup>. Fait important, ils réussissent à transmettre ces bactéries à des souris, des lapins et des cobayes. En outre, ils montrent que le Salvarsan, un sel d'arsenic utilisé dans le traitement de la syphilis, protège les lapins de l'effet pathogène des bactéries spiralées, que l'on appelle aujourd'hui *Helicobacter felis*. Cependant ces découvertes ont été totalement ignorées du monde médical du fait des cloisonnements entre médecins et vétérinaires.

### **La découverte de *Helicobacter pylori***

Tel était l'état de la science en 1979 quand l'Australien Robin Warren observe des bactéries spiralées ressemblant à des *Campylobacter* dans la moitié des biopsies gastriques (gastrites, ulcères). N'avait-il pas collecté près de 135 biopsies gastriques en trois ans. Il utilisait des colorations argentiques, comme pour *Treponema pallidum*, l'agent de la syphilis, car ces bactéries sont difficiles à voir avec les colorations classiques. Il fait l'hypothèse de leur rôle dans les gastrites et les ulcères gastroduodénaux. En 1981, il rencontre un interne, Barry Marshall, en quête d'un sujet de thèse pour terminer ses études de médecine. Ce jeune clinicien décide d'étudier l'hypothèse de Warren en entreprenant une étude clinique contrôlée avec fibroscopie, une technique qui venait d'apparaître et qui permettait de faire des biopsies gastriques assez

facilement. Ainsi Marshall collecte-t-il une centaine de biopsies de patients atteints d'ulcères gastriques ou duodénaux, et de contrôles ne souffrant pas de ces pathologies. Il découvre une forte corrélation entre ces pathologies gastriques et la présence de bactéries spiralées : près de 80 à 100 % des patients ulcéreux sont porteurs de ces bactéries. Marshall et Warren tente de cultiver ces bactéries dans des conditions particulières « microaérophiles », celles utilisées pour les cultures de *Campylobacter*, c'est-à-dire en atmosphère contenant un faible taux d'oxygène. Ils obtiennent des colonies de bactéries spiralées qu'ils appellent *Campylobacter pyloridis*.

Alors commence l'épreuve de publier ces résultats hérétiques par rapport au dogme de l'hyperacidité gastrique à l'origine des ulcères. En 1982, ils envoient un abstract des premiers résultats cliniques au congrès de l'*Australian Gastroenterology Association*, lequel est l'un des rares à être rejeté à ce meeting. Cependant leur abstract sera accepté à l'*International Workshop of Campylobacter Infections* qui rassemblait les microbiologistes spécialistes des *Campylobacter*, apparemment plus ouverts que les gastro-entérologues. En dépit de leur scepticisme, certains spécialistes des *Campylobacter* vont répéter avec succès les observations des deux Australiens. Dès lors, les articles qu'ils avaient envoyé au prestigieux journal *The Lancet* seront acceptés en 1983<sup>11,12</sup>. Ils montraient l'existence d'une association significative entre la présence des bactéries spiralées et celle d'une gastrite ou d'un ulcère gastrique ou duodéal (Tab. I). Ces bactéries ont été appelées tour à tour *Campylobacter pyloridis*, *Campylobacter pylori*, enfin *Helicobacter pylori* quand

Endoscopic appearance <sup>a</sup>	Total	With bacteria	<i>p</i>
Gastric ulcer	22	18 (77 %)	0.0086
Duodenal ulcer	13	13 (100 %)	0.00044
All ulcers	31	27 (87 %)	0.00005
Oesophagus abnormal	34	14 (41 %)	0.996
Gastritis <sup>b</sup>	42	23 (55 %)	0.78
Duodenitis <sup>b</sup>	17	9 (53 %)	0.77
Bile in stomach	12	7 (58 %)	0.62
Normal	16	8 (50 %)	0.84
Total	100	(58 %)	

Tableau I - Tableau original des résultats présentés dans le *Lancet* en 1983<sup>13</sup>.

les études génétiques ont montré qu'il s'agissait d'un nouveau genre assez éloigné du genre *Campylobacter*. Cet article va déclencher un torrent de scepticisme et de dénigrement, souvent méprisant. On peut même dire une forte opposition de pratiquement tout le monde médical et surtout des gastro-entérologues.

Cette même année, Marshall échoue à infecter expérimentalement des porcelets. Devant la pression importante liée à ces travaux, il prend une décision radicale, celle de boire un bouillon de bactéries. Après 3 jours, il présente des nausées, une mauvaise haleine, des vomissements. Des fibroscopies avec biopsies sont réalisées aux 8<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> jours, permettant d'obtenir une culture positive. Marshall prend alors un antibiotique (tinidazole) qui entraîne la guérison sans séquelles<sup>13</sup>. Cette autoinoculation lui permet d'affirmer le lien de causalité en remplissant les conditions du troisième postulat de Koch : reproduire la maladie par le germe suspect ! Ces résultats n'ont pas entamé la contestation des gastro-entérologues. En 1991, on associe aussi la présence de *Helicobacter pylori* avec le cancer gastrique. Une inflammation chronique de la muqueuse gastrique peut ainsi aboutir à une cancérisation<sup>14</sup>.

## Épilogue

Il faudra attendre 1993 pour voir la preuve du lien de causalité à travers les résultats d'un essai clinique contrôlé publié dans le *New England Journal of Medicine* démontrant l'efficacité des antibiotiques au cours des gastrites et des ulcères gastroduodénaux<sup>15</sup>. Dès l'année suivante, le *National Institute of Health* admet que les ulcères gastriques sont dus par *H. pylori* et recommande de les traiter par des antibiotiques. On verra ensuite diminuer fortement la fréquence des cancers gastriques à la suite du traitement antibiotique systématique des ulcères et des gastrites. Dès lors, la découverte de Warren et Marshall sera acceptée par l'ensemble de la communauté médicale. Et c'est la consécration couronnée par le prix Nobel de médecine 2005.

L'histoire de Warren et Marshall permet de comprendre les causes de l'échec de Lykoudis. Il est très difficile d'aller contre les dogmes sans apporter des preuves définitives. En l'absence d'essais cliniques contrôlés et de mise en évidence du germe, il était difficile à la communauté médicale d'accepter ses idées. Comme tous les grands précurseurs, il fut oublié. Warren et Marshall ont mis plus de dix ans sous le feu des critiques véhémentes, pour faire admettre leur découverte. Ils ont rappelé le tribut qu'ils devaient à *John Lykoudis*<sup>16</sup>.

## RÉSUMÉ

Le Dr John Lykoudis (1910-1980) fut un pionnier incompris et méconnu de la découverte de l'origine infectieuse des ulcères et des gastrites. Ce médecin généraliste grec exerçant à Missolonghi, une petite ville de Grèce, a découvert à la suite d'une expérience personnelle, l'efficacité des antibiotiques contre les ulcères gastroduodénaux et les gastrites. Il a traité avec succès près de 30 000 patients en utilisant des antibiotiques et des antiseptiques non absorbés par le tube digestif. Il s'est heurté aux dogmes de l'absence de bactéries dans l'estomac et du rôle largement accepté par la communauté médicale de l'hyperacidité gastrique et du stress dans la genèse de ces pathologies gastriques. Son observation tombée dans l'oubli a été reconnue par Robin Warren et Barry Marshall, lauréats du prix Nobel de médecine 2005, pour leur découverte du rôle de *Helicobacter pylori* dans les gastrites et les ulcères gastroduodénaux.

## SUMMARY

*Dr. John Lykoudis (1910-1980) was a misunderstood and unrecognized pioneer of the discovery of the infectious origin of ulcers and gastritis. This greek general practitioner working in Missolonghi, a small town in Greece, discovered from a personal experience the effectiveness of antibiotics against peptic ulcers and gastritis. He successfully treated nearly 30,000 patients using antibiotics and antiseptics not absorbed by the digestive tract. He challenged the dogmas of the absence of bacteria in the stomach and the widely accepted role of gastric hyperacidity and stress in the genesis of these gastric pathologies. His forgotten observation was recognized by the Australian Robin Warren and Barry Marshall, winners of the 2005 Nobel Prize in Medicine, for their discovery of the role of *Helicobacter pylori* in gastritis and peptic ulcers.*

## NOTES

- 1) RIGAS B., FERETIS C., PAPAVALASSILOU E.D. - John Lykoudis: an unappreciated discoverer of the cause and treatment of peptic ulcer disease. *Lancet*, 1999; 354, 1634-35.
- 2) LYKLOUDIS J. - *The truth about gastric and duodenal ulcer*. Athens, Greece, 1966.
- 3) BOTTCHE G. - Ueber den Be. fund bei einer an Peritonitis nach Darmperforation zu Grunde gegangenen. *Dorpat. Med. Ztschr.*, 1875, 184.
- 4) LETULLE M., Origine infectieuse de certains ulcères simples de l'estomac ou du duodénum. *So.c Méd. Hôp. Paris*, 1888, 5, 360.
- 5) JAWORSKI W. - Podrecznik Chorob zoladka. *Wydawnictwa Dziel Lekarskich Polskich*, 1889, 32.
- 6) KRIENITZ W. - Über das Auftreten von Spriochaeten verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi. *Dtsch Med. Wochenschr*, 1906, 32, 872.

- 7) FREEDBERG A.S., BARRON L.E. -The presence of spirochetes in human gastric mucosa. *Am. J. Dig. Dis.*, 1940, 7, 443-445.
- 8) PALMER E.D. - Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human. *Gastroenterology*, 1954, 27, 218–220.
- 9) BIZZOZERO G. - Sulla ghiandole tubupari del tubo gastro-enterico. Appendice : Sulla presenza di batteri nelle ghiandole rettali e nelle ghiandole gastriche del cane. *Centralbl. Bakt.*, 1893, 1, 623.
- 10) KASAI K., KOBAYASHI R. - The stomach spirochete occurring in mammals. *J. Parasitol.*, 1919, 6, 1-11.
- 11) WARREN J.R. - Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 1983, i, 1273.
- 12) MARSHALL B. - Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 1983, i, 1273–1275.
- 13) MARSHALL B.J., ARMSTRONG J.A., Mc GECHIE D.B., GLANCY R.J. - Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric campylobacter. *Med. J. Aust.* 1985,142, 436-439.
- 14) PARSONNET J., FRIEDMAN G.D., VANDERSTEEN D.P., CHANG Y., VOGELMAN J.H., ORENTREICH N., SIBLEY R.K. - *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric cancer. *N. Engl. J Med.*, 1991, 325, 1127–31.
- 15) HENTSCHEL E., BRANDSTATTER G., DRAGOSICS B., HIRSCHL A.M., NEMEC H., SCHUTZE K., TAUFER M., WURZER H. - Effect of Ranitidine and Amoxicillin plus Metronidazole on the Eradication of *H. pylori* and the Recurrence of Duodenal Ulcer. *N. Engl. J. Med.* 1993, 328, 308-312.
- 16) MARSHALL B.J. - *Helicobacter pioneers : firsthand accounts from the scientists who discovered helicobacters, 1892-1982.* Blackwell, Victoria, Australia, 2002.