

DE LA BIOLOGIE CELLULAIRE A LA PATHOLOGIE DIGESTIVE

**Claude
Matuchansky**

Professeur à la Faculté
de médecine de Poitiers.
Chef du service d'hépa-
to-gastroentérologie et
d'assistance nutritive,
CHU La Milétrie.

Les chemins menant de la recherche en biologie cellulaire à la pathologie et à la thérapeutique ne sont bien souvent présentés qu'en termes généraux ou par projections théoriques sur l'avenir. Des exemples concrets sont rarement donnés. Or, la pathologie digestive est en voie de recueillir les fruits des nombreuses recherches en biologie cellulaire menées au cours de ces deux dernières décennies. La réunion dans ce même numéro de l'article de M. Lewin (p. 234) sur les mécanismes cellulaires de la sécrétion gastrique acide, et de S. Bonfils (p. 241) sur les applications cliniques des anti-sécrétoires, illustre les débouchés cliniques, acquis et potentiels, de ce type de recherche biologique. L'étude de la sécrétion acide a permis l'investigation fine des récepteurs de la cellule pariétale, histaminiques, cholinergiques et hormonaux. Pour les récepteurs histaminiques gastriques, les progrès ont été particulièrement rapides au cours de ces quinze dernières années. Par la synthèse du burimamide en 1972, Black *et coll.* [1] ont démontré l'existence de deux classes de récepteurs, H et H₂, présents au niveau de la cellule pariétale, mais aussi du cœur, de l'utérus et du cerveau. Ces récepteurs ont été caractérisés par des antagonistes spécifiques, distincts des anti-histaminiques connus jusque-là. Les travaux sur les récepteurs H₂ ont eu deux conséquences décisives. D'abord, nous permettrons de mieux comprendre le fonctionnement de la machinerie cellulaire au cours de la sécrétion acide : le récepteur H₂ est couplé à une adénylate cyclase par l'intermédiaire de sous-unités de régulation contrôlées par le *guanine nucléotide triphosphate* (GTP). La liaison de l'histamine aux récepteurs déclenche des réactions en chaîne : activation de l'adénylate cyclase, formation d'AMP cyclique, activation d'une ou plusieurs protéines-kinases qui vont stimuler le transport de l'acide en catalysant la phosphorylation de certaines protéines. Deuxième conséquence : la possibilité d'un contrôle pharmacologique de la sécrétion acide, débouchant sur une gamme de médicaments anti H₂ de plus en plus puissants et de mieux en mieux tolérés. Le chemin parcouru est grand, de la burimamide à la cimétidine, la ranitidine ou la récente famotidine. Pour les récepteurs cholinergiques, un récepteur « M » spécifiquement antagonisé par la pirenzépine pourrait être présent, en amont de la cellule pariétale, sur le trajet de l'innervation vagale. L'approche méthodologique directe des récepteurs hormonaux [2]

RÉFÉRENCES

1. Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, *et al.* Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature* 1972; 236 : 385-90.
2. Lewin MJM. Hormone receptor control of electrolyte secretion in the gastro-intestinal tract. In: Jerzy Glass GB, ed. *Gastrointestinal Hormones*. New York: Raven Press, 1980 : 477-504.
3. Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 1979; 77 : 761-7.
4. Allen A, Cunliffe WJ, Pearson JP, Sellers LA, Ward R. Studies on gastrointestinal mucus. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19 : 101-14.
5. Christophe J, Svoboda M, Calderon-Attas P, *et al.* Gastrointestinal hormone-receptor interactions in the pancreas. In: Jerzy Glass GB, ed. *Gastrointestinal Hormones*. New York: Raven Press, 1980; 451-76.
6. Esteve JP, Susini C, Vaysse N, *et al.* Binding of somatostatin to pancreatic acinar cells. *Am J Physiol* 1984; 247 : G62-9.
7. Amiranoff B, Laburthe M, Dupont C, Rosselin G. Characterization of vasoactive intestinal peptide sensitive adenylyl cyclase in rat intestinal epithelial membrane. *Biochim Biophys Acta* 1978; 544 : 474-81.
8. Booth IW, Murer H, Stange G, Fenton TR, Milla PJ. Defective jejunal brush-border Na⁺/H⁺ exchange: a cause of congenital secretory diarrhoea. *Lancet* 1985; i : 1066-9.
9. Jacobs LR, Wendy Huber P. Regional distribution and alterations of lectin binding to colorectal mucin in mucosal biopsies from controls and subjects with inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 1985; 75 : 112-8.
10. Bo-Linn GW, Vendrell DD, Lee E, Fordtran JS. An evaluation of significance of microscopic colitis in patients with chronic diarrhea. *J Clin Invest* 1985; 75 : 1559-69.

ADRESSE

C. Matuchansky : CHU La Milétrie, 86021 Poitiers.

a connu des progrès décisifs — notamment dans les équipes de S. Bonfils et M. Lewin, grâce aux techniques d'isolement de populations cellulaires pariétales, sinon pures du moins très enrichies. Même si leur caractérisation biochimique reste à faire, les récepteurs spécifiques pour la gastrine et pour plusieurs peptides inhibiteurs, notamment la somatostatine et le *Gastric Inhibitory Peptide* (GIP), sont maintenant bien décrits.

Ces récepteurs gastriniques pourraient commander la libération d'histamine au niveau d'une cellule cible, non encore identifiée, ou bien interagiraient, « en parallèle » sur la cellule pariétale, avec les récepteurs histaminiques et cholinergiques. Les recherches en cours sur les récepteurs hormonaux devraient non seulement affiner nos connaissances physiologiques, mais aussi déboucher sur le contrôle — par des « anti-hormones » — de processus pathologiques d'hypersécrétion d'origine hormonale. Finalement, à partir des seuls travaux de biologie cellulaire, M. Lewin dégage un schéma simple du mécanisme de la sécrétion acide, dans lequel apparaît le rôle fondamental d'une enzyme, la $(H^+, K^+) - ATPase$. Sa localisation aux membranes des tubulo-vésicules et des canalicules intracellulaires a été précisée par immunocytochimie à l'aide d'anticorps monoclonaux. Là encore, apparaît le débouché clinique de ces recherches : des molécules dérivées du benzimidazole et dont le chef de file est l'oméprazole, inhibent l'activité de l' $ATPase$ et bloquent la pompe à protons faisant sécréter l'acide. Ces anti- $ATPases$, puissants antisécrétoires, semblent assurer un gain thérapeutique tant en intensité qu'en durée.

Néanmoins, comme le souligne S. Bonfils dans ce numéro, ces acquis cliniques de travaux de biologie cellulaire ne marquent pas pour autant la fin du mystère de la maladie ulcéreuse humaine. D'autres facteurs que l'acidité sont à considérer. La biologie cellulaire fait espérer de grands progrès, notamment à travers l'étude de la barrière muqueuse gastrique et de l'effet dit de

cytoprotection [3], auxquels un symposium international a été très récemment consacré, à l'instigation de J.J. Bernier. La recherche sur les caractères physico-chimiques et biologiques du mucus gastro-intestinal [4], sur sa qualité protectrice et son « adhérence », enfin sur la régulation de sa sécrétion dans le tube digestif, suscite un regain d'intérêt. Parallèlement, les travaux in vivo sur l'effet de cytoprotection gastrique, la mesure de la différence de potentiel transépithéliale et le concept pathologique de « faiblesse de la barrière muqueuse gastrique » indiquent que le cheminement de la biologie cellulaire à la pathologie digestive n'est pas un mythe mais une voie pleine de promesses raisonnables.

Les liens entre la recherche en biologie cellulaire et la pathologie digestive peuvent aussi être illustrés pour les autres organes du tractus digestif. Pour ce qui est du pancréas exocrine, l'étude des interactions entre récepteurs et hormones gastro-intestinales, comme la *cholecystokinine-pancréozymine* (CCK-PZ), la sécrétine, le *Vasoactive Intestinal Peptide* (VIP) et la somatostatine, a été affinée, notamment grâce aux travaux sur *acini* isolés [5, 6]. La démonstration de la présence de récepteurs à la sécrétine, à la cœruléine et au VIP dans des lignées d'adéno-carcinome pancréatique humain illustre l'intérêt de ces interactions en pathologie. Les recherches sur la « protéine des calculs pancréatiques » et sa localisation au sein des cellules acineuses, quelles que soient les questions et les interrogations qu'elles soulèvent, sont porteuses d'espoir : son rôle dans la stabilisation de la sécrétion pancréatique normale, et sa carence dans les pancréatites chroniques sont des sujets de grand intérêt pour le clinicien. Dans le domaine de l'intestin grêle, l'étude des flux transcellulaires de l'eau et des électrolytes sous l'effet de la toxine cholérique et de diverses hormones gastro-intestinales, a déjà connu des applications cliniques. C'est le cas de la stimulation de l'absorption nette du sodium, quand existe une hypersécrétion. De même a été sug-

géré le rôle de récepteurs entérocytaires hormonaux, notamment au VIP [7], dans la régulation physiologique de la sécrétion électrolytique intestinale. En outre, a été décrite très récemment une anomalie fonctionnelle de l'échange Na^+/H^+ au niveau de la bordure en brosse des entérocytes du jéjunum, chez un enfant ayant une diarrhée sécrétoire congénitale sévère [8] : il s'agit vraisemblablement d'une nouvelle maladie de la machinerie cellulaire, à l'instar de la chloridorrhée congénitale, ou des maladies enzymatiques de la bordure en brosse. Pour ce qui est du côlon, la mise en évidence, au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, d'anomalies des sites cellulaires des lectines, liant les glycoprotéines du mucus colo-rectal, ouvre une voie nouvelle dans la pathogénie de ces affections. L'histoire récente de la « colite microscopique » est tout aussi prometteuse. La constatation d'anomalies inflammatoires purement histologiques, chez des sujets ayant une diarrhée chronique d'origine inconnue, a conduit à l'étude in vivo des flux transcellulaires dans le colon : l'importante réduction de l'absorption de l'eau, du sodium et du chlore, et l'altération des échanges chlore-bicarbonate qui ont été observées [10], suggèrent qu'une anomalie fonctionnelle, à l'échelon cellulaire colique, pourrait être responsable de ce type de diarrhée, et peut-être d'autres diarrhées chroniques jusque là jugées sans support organique.

Gâce à ces quelques exemples, nous espérons avoir pu contribuer à montrer les relations entre la recherche en biologie cellulaire et la pathologie digestive. L'essentiel nous paraît être que les uns ne brûlent pas trop vite les étapes menant d'un secteur à l'autre, et que les autres ne nient pas trop longtemps les acquis cliniques potentiels de la recherche en biologie cellulaire.

Les conditions d'un dialogue créatif entre chercheurs cliniciens et chercheurs fondamentaux ne sont-elles pas réunies lorsque les uns et les autres voisinent intimement? ■