



HAL
open science

Actualités sur le mucus à l'AGA 1995

Rafael Garcia Villar, Jean Fioramonti

► **To cite this version:**

Rafael Garcia Villar, Jean Fioramonti. Actualités sur le mucus à l'AGA 1995. 1995, pp.11-18. hal-01561507

HAL Id: hal-01561507

<https://hal.science/hal-01561507>

Submitted on 12 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - ShareAlike 4.0 International License

ACTUALITÉS SUR LE MUCUS À L'AGA 1995

Rafael GARCIA-VILLAR, Jean FIORAMONTI, Unité de Pharmacologie-Toxicologie, INRA, Toulouse, France

L'édiction 1995 du Congrès de l'American Gastroenterological Association (AGA) s'est déroulée du 13 au 17 mai à San Diego en Californie (USA). Cette année encore de très nombreuses communications relatives à la biologie des mucus digestifs y ont été présentées. Les travaux ont concerné, essentiellement, l'identification par des techniques de biologie moléculaire des gènes codant pour les différentes mucines intestinales humaines (famille des MUC 1 à 7), la régulation de la synthèse et la sécrétion des mucines dans différentes conditions pathologiques intestinales telles que les MICI (Colite ulcéreuse et maladie de Crohn) ou les cancers (pancréas, estomac, côlon), mais également l'implication des mucines dans la lithogénèse biliaire, ainsi que le rôle du mucus dans la prévention de l'ulcère gastrique ou de l'infection par *Helicobacter pylori*. La cytoprotection au niveau de la muqueuse apparaît, en définitive, comme l'une des principales fonctions physiologiques du mucus digestif

CESOPHAGOPROTECTION

De nombreux travaux relatifs à la protection de la muqueuse œsophagienne contre les agressions acides lors de reflux gastriques ont été présentés par une équipe de Charlottesville, (Virginie, USA). Ils soulignent, notamment l'importance du pouvoir tampon de la salive et du pH du mucus œsophagien dans la prévention des effets délétères éventuels de l'acide chlorhydrique.

• Ainsi, Scheurich et al (Charlottesville, USA) (193) s'intéressent à l'impact de stimuli masticatoires (mâcher une boule de «parafilm») sur la sécrétion salivaire de mucines chez des patients présentant des reflux gastro-œsophagiens (avec ou sans complications: strictures, œsophage de Barrett) et chez des volontaires sains. Ils montrent que le stimulus masticatoire multiplie par deux le volume de

salive, ainsi que le taux de mucines produites, et ce de façon similaire chez les sujets sains et chez les patients présentant une pathologie gastro-œsophagienne, compliquée ou non. En revanche, ces mêmes auteurs (1633) montrent que le réflexe œsophago-salivaire modulant le volume salivaire au cours de la stimulation mécanique et/ou chimique de l'œsophage est fortement perturbé chez les patients présentant des reflux gastro-œsophagiens. Sur la base de l'importance accordée aux composants salivaires dans l'œsophagoprotection et du déficit salivaire en réponse à un stimulus œsophagien chez les patients présentant un reflux, les auteurs suggèrent d'associer la mastication de «chewing gums» non-nutritifs en complément au traitement de l'œsophagite par reflux.

• De Rosa et al (Charlottesville, USA) (291) se sont intéressés à l'importance du caractère hydrophobe de la couche de mucus dans le maintien de l'intégrité de l'épithélium œsophagien, en cas de reflux gastro-œsophagien. Ils montrent chez des sujets sains, que l'hydrophobicité de la sécrétion œsophagienne obtenue en réponse à HCl (pH 2,1) était significativement plus faible que celle obtenue par instillation intraluminaire de soluté physiologique. Cette baisse est encore plus marquée lorsque l'on instille HCl accompagné de pepsine (0,5 mg/ml; pH 2,1). Une altération des propriétés hydrophobes des sécrétions œsophagiennes pourrait donc avoir un rôle pathogénique dans le développement des lésions muqueuses.

• Marcinkiewicz et al (Charlottesville, USA) (300) avaient récemment démontré chez des volontaires sains, une augmentation réflexe du taux de mucines salivaires mettant en jeu principalement les glandes parotides, après stimulation intraœsophagienne aussi bien mécanique (intubation ou distension intraluminaire) que chimique (HCl ou HCl/pepsine), cette dernière représentant le stimulus nociceptif majeur

lors du reflux gastro-œsophagien. Les auteurs ont procédé à une étude similaire chez des patients présentant une sévère œsophagite de reflux. Ils mettent en évidence chez ces patients, une altération profonde du fonctionnement des mécanorécepteurs de l'œsophage qui régulent le taux de production des mucines salivaires, aboutissant à une moindre production de mucines en réponse à une stimulation nociceptive mécanique ou chimique de l'épithélium œsophagien.

• Enfin, dans une deuxième communication (3178), Marcinkiewicz et al soulignent également l'importance du pH salivaire qui détermine le pH à la surface du mucus œsophagien. En effet, par son pouvoir tampon, la sécrétion salivaire participe très activement à la lutte contre l'hyperacidité intraluminaire consécutive au reflux gastro-œsophagien. Les auteurs ont mesuré le pH de la salive après stimulation œsophagienne par HCl ou HCl/pepsine, chez des sujets asymptomatiques et chez des patients présentant des reflux plus ou moins graves. Parmi ces derniers ceux qui avaient les atteintes les plus graves, présentaient également une baisse significative de leur pH salivaire. Les auteurs en concluent que le pH salivaire pourrait être un facteur déterminant vis-à-vis de certaines complications associées à des reflux gastro-œsophagiens.

• Yang et al (Iowa City, USA) (1636) se sont quant à eux intéressés aux médiateurs et aux inhibiteurs de la sécrétion de mucus œsophagien induite expérimentalement par la capsaïcine, prise comme modèle de stimulus nociceptif, chez le chien anesthésié *in vivo*. Ils montrent que la capsaïcine (5 ml, solution à 0,5%, intraœsophagien), tout comme la substance P (1 µg/kg, IV) ou le bétanéchol (30 µg/kg, IV), augmentent la sécrétion de mucus œsophagien. L'effet de la capsaïcine est bloqué par la lidocaïne (50 ml, 4%, intraœsophagien), suggérant que la réponse sécrétoire muqueuse au stimulus nociceptif implique les afférences

nerveuses sensibles. Cette hypothèse est confirmée par le blocage des effets de la capsaïcine par le CP 96 345, un antagoniste des récepteurs NK1 de la substance P, ainsi que par l'atropine, un antagoniste muscarinique. Il apparaît donc que la production de mucus œsophagien serait augmentée, au moins chez le chien, par la stimulation antidromique des afférences sensibles, libérant la substance P par un réflexe d'axone impliquant une ou plusieurs synapses cholinergiques.

ESTOMAC ET MUCUS

■ Expression et synthèse des mucines

• Ichikawa et al (Sagamihara, Japon) (270) ont étudié les mécanismes de régulation de la biosynthèse des mucines, qui mettent en jeu des facteurs de croissance et/ou la stimulation de la sécrétion acide, sur un modèle *in vitro* de muqueuse gastrique (corps et antrum) de rat Wistar. Ils ont mesuré la synthèse de mucines par des explants en culture en présence de facteurs de croissance tels que EGF, TGF- β , HGF, bFGF ou de secrétagogues acides tels que histamine, carbachol ou gastrine. Ils observent que ces deux familles de substances ont des effets différents sur la synthèse de mucines par les tissus de corps et d'antrum gastriques. EGF et HGF, mais aussi l'histamine, augmentent la synthèse de mucines par l'explant de corps, alors que bFGF et TGF- β sont sans effet. Le carbachol stimule la production de mucines pour les deux régions, alors que la gastrine limite son effet stimulant à la région oxyntique. Ils en concluent à l'existence de mécanismes de régulation différents pour la synthèse de mucines au niveau de ces deux régions.

• Okazaki et al (Koshi, Japon) (274) envisagent les effets inhibiteurs *in vitro* de la dexaméthasone (corticoïde) sur la biosynthèse de mucines et l'expression du gène MUC1 par l'estomac humain. Le dosage des mucines sur des échantillons de muqueuse gastrique prélevés chez 6 sujets subissant une gastrectomie, mis en culture avec différentes concentrations de dexaméthasone, montrent que ce corticoïde inhibe de

façon dose-dépendante la sécrétion de mucines, mais aussi l'expression du gène MUC1. Ce résultat confirme que l'un des mécanismes de l'action délétère des stéroïdes sur la muqueuse gastrique pourrait résulter d'une inhibition de la production de mucus gastrique par ces derniers.

• Chez l'homme, l'expression d'un gène appelé MDR1 codant pour une glycoprotéine P (P-Gly) présente dans la membrane de diverses cellules, dont des cellules tumorales de foie, est induite par des agents anticancéreux. Hall et al (Houston, USA) (3105) s'intéressent à l'expression et au rôle des P-Gly dans la sécrétion de phospholipides par la muqueuse gastrique et le foie de rongeurs (souris et rat). Ils montrent que P-Gly s'exprime au niveau des cellules superficielles de la muqueuse gastrique, cellules qui sécrètent l'acide ou qui y sont directement exposées, et non au niveau de la lamina propria ou des myocytes. Cette localisation va dans le sens d'une implication potentielle de P-Gly dans la sécrétion de phospholipides gastroprotecteurs.

• Konda et al (Tokyo, Japon) (1928) envisagent le rôle de la protéase furine dans le processus de la différenciation des cellules de la muqueuse gastrique à partir de cellules souches indifférenciées. Ils constatent que la furine, une endopeptidase impliquée dans le clivage de précurseurs protéiques en protéines actives, disparaît au moment de la différenciation d'une lignée de cellules muqueuses de surface gastrique (GSM06) en culture. En transfectant soit le cDNA, soit l'antisens correspondant, ils notent que les cellules qui expriment la furine ont une moindre sécrétion de mucines, et qu'au contraire celles qui ne l'expriment pas voient leur production de mucus augmenter. La furine pourrait donc jouer un rôle dans le maintien des cellules dans un état indifférencié.

• Yamada et al (Kyoto et Tokyo, Japon) (3623) montrent que l'EGF (*Epithelial Growth factor*) stimule la prolifération et la différenciation des cellules de muqueuse gastrique en culture, en cellules épithéliales. En revanche sur ces cultures cellulaires, le TGF- β 1 inhibe complètement la prolifération de cellules sécrétrices de mucus induite par EGF, ainsi que la

synthèse de mucines. TGF- β 1 pourrait exercer cette action inhibitrice en supprimant l'induction par l'EGF de l'expression de gènes précoces.

■ Gastroprotection

Les travaux concernant la gastroprotection se sont davantage intéressés aux aspects pharmacologiques à visée thérapeutique dans le traitement de l'ulcère, mais aussi à visée explicative tendant à mettre en évidence les facteurs aggravants de l'atteinte tissulaire.

• Pour pallier la pénurie de modèles humains *in vitro* pour l'étude à long terme de la sécrétion de mucus gastrique, Wagner et al (Hanovre, Allemagne) (273) ont développé un système de culture primaire de cellules épithéliales, isolées à la collagénase/pronase à partir de prélèvements de muqueuse gastrique humaine. Cette culture, fortement enrichie en cellules productrices de mucus (90 à 95%), reste fonctionnelle sans perte d'efficacité sécrétoire pendant 10 à 14 jours, ce que les auteurs démontrent en stimulant la sécrétion de mucus par la gastrine, la prostaglandine E2 ou le carbachol. Selon les auteurs, cette étude montre pour la première fois sur des cellules humaines en culture, que la sécrétion de mucus gastrique est régulée par la gastrine.

• Synnerstad et Holm (Uppsala, Suède) (247) rappellent que la pression interne des glandes de la muqueuse gastrique augmente lors de la stimulation de la sécrétion d'acide. Chez le rat anesthésié, de fortes doses d'oméprazole en traitement long (400 μ moles/kg/ jour par voie orale pendant 15-30 jours) ou aigu (40 μ moles/kg, IV), bloquent la sécrétion acide et élèvent la pression intraglandulaire sans qu'il y ait de modification de l'épaisseur du gel de mucus adhérent à la surface de l'épithélium. L'oméprazole agirait donc sur les mécanismes qui régulent la pression hydrostatique des glandes, en limitant le flux vers l'extérieur, et non en augmentant l'épaisseur du mucus adhérent.

• Une alcalose systémique ou l'administration topique de prostaglandine E2 (PGE2) protège la muqueuse gastrique contre l'hyperacidité luminale. Ranta-Knuutila et al (Helsinki, Finlande) (257) ont cherché à savoir si cette

protection était liée à une sécrétion accrue de HCO_3^- par l'épithélium muqueux, qui aurait comme conséquence d'alcaliniser le mucus pré-épithélial et d'en renforcer le pouvoir tampon. Ainsi, des rats traités à la PGE2 et des rats présentant une hyperalcalinémie par HCO_3^- , toléraient significativement mieux une acidification luminale provoquée par une perfusion d' HCl (0, 10, 30, 50 et 100 mM). Inversement chez des rats qui présentaient une hypoalcalinémie, la résistance tissulaire à l'acide était faible.

- Tanoue et al (Long Beach et Irvine, USA et Fukuoka, Japon) (265) visualisent, grâce à un système d'analyse d'images après marquage immunohistochimique d'échantillons de muqueuse gastrique de rat présentant une hypertension portale, les effets gastroprotecteurs de la téprénone (géranyl géranyl acétone) vis-à-vis d'une agression de la muqueuse par l'éthanol (8 ml/kg, intragastrique). La téprénone est largement utilisée au Japon pour le traitement de l'inflammation et de l'ulcère gastrique. Il apparaît que la téprénone protège efficacement la muqueuse gastrique contre les effets de l'éthanol, en agissant sur différents mécanismes tels que l'augmentation du débit sanguin gastrique, mais aussi la sécrétion de mucus gastrique, de facteurs de croissance (*basic fibroblast growth factor*) et de prostaglandines.

- La caféine est à l'origine de lésions gastriques consécutives à une stimulation de la sécrétion acide. En revanche, on ne sait rien des effets potentiels de la caféine sur la sécrétion de mucus par les cellules épithéliales gastriques. Hamada et al (Tokyo et Osaka, Japon) (268) envisagent les effets de la caféine sur une lignée de cellules épithéliales JR1, productrices de mucus, dérivées de carcinome gastrique humain. Ils observent que la caféine s'oppose sélectivement à l'augmentation du calcium intracellulaire induite par des agents tels que l'acétylcholine, l'histamine ou l'ATP, probablement en bloquant la voie de l'hydrolyse du PIP2 en IP3, ce qui entraîne une chute de la production de mucus. Donc, il semblerait bien que la caféine induise des lésions muqueuses, non seulement en augmentant la sécré-

tion acide, mais aussi en diminuant la production de mucus gastrique.

- Slomiany et al (Newark, USA) (269) ont envisagé au niveau intracellulaire (préparations de Golgi en présence de fétuine, substrat positif, et de créatine kinase, substrat négatif), le mécanisme par lequel l'éthanol provoque des lésions de la muqueuse gastrique. Ils mettent en évidence sous l'effet de l'éthanol, la synthèse de mucines modifiées, présentant différentes substitutions dans leurs chaînes glucidiques. Ils observent également des modifications importantes de la glycosylation de protéines autres que les mucines, ce qui peut avoir de profondes conséquences sur les réponses immunologiques et inflammatoires en cas d'alcoolisme chronique.

- Iaquinto et al (Pise, Italie) (272) ont montré que les effets gastroprotecteurs du 4-méthylpyrazole (4-MP), connu comme inhibiteur de l'alcool déshydrogénase, n'étaient dus ni à l'arrêt de la sécrétion acide de l'estomac, ni à la biosynthèse de prostaglandines par la muqueuse gastrique. Les auteurs ont donc émis, et confirmé expérimentalement chez le rat, l'hypothèse selon laquelle le mécanisme d'action de ce composé pourrait faire intervenir une stimulation de la sécrétion du mucus adhérent à la muqueuse gastrique. Ainsi, l'efficacité du 4-MP en gastroprotection serait liée à une sécrétion accrue de mucus, qui trouve ici une nouvelle illustration de sa fonction cytoprotectrice.

- Takahashi et al (Kyoto, Japon) (908) soulignent que tous les effets gastroprotecteurs ne semblent pas impliquer une action sur le mucus gastrique. Ainsi, les effets protecteurs anti-ulcéreux du léminoprazole (NC-1300-O-3), un inhibiteur de la pompe à protons, sur une culture de cellules de muqueuse gastrique de lapin agressée par l'indométacine, ne seraient pas dus à une action sur le mucus et/ou les prostaglandines E2, mais feraient intervenir la synthèse de protéines spécifiques qui rendraient les cellules résistantes aux effets délétères de l'indométacine.

- En revanche, en conditions basales sur ce même modèle cellulaire (Takahashi et al, Kyoto, Japon) (266), le léminoprazole est capable de stimuler directement la synthèse et la sécrétion

de mucus, indépendamment de ses effets sur la pompe à protons, et cet effet stimulant est médié par le NO produit par une NOS constitutive.

- Tanaka et al (Los Angeles, USA) (256) étudient les relations possibles entre les mécanismes d'action de la gastrine et des prostaglandines dans la gastroprotection. En effet la pentagastrine renforce la barrière de défense muqueuse *in vivo*, notamment en augmentant l'épaisseur de gel muqueux adhérent. Ces effets sont reproduits par les prostaglandines exogènes. Les auteurs bloquent donc la synthèse de prostaglandines endogènes avec l'indométacine et mesurent le pH intracellulaire et l'épaisseur du mucus gastrique après pentagastrine. Ils montrent que l'indométacine n'affecte nullement l'augmentation de la sécrétion acide induite par la pentagastrine, mais prévient partiellement l'augmentation de l'épaisseur du mucus provoquée par celle-ci. Ils démontrent ainsi que le renforcement de la barrière muqueuse par la pentagastrine ne résulte que partiellement de la synthèse de prostaglandines endogènes.

- Ce même groupe (1975) étudie les effets du complexe citrate de bismuth ranitidine (GR 122,311X, Glaxo) sur la perméabilité du gel de mucus adhérent. Ils mesurent notamment le taux initial d'acidification de la muqueuse gastrique chez le rat, qui témoigne de la perméabilité du mucus à l'acide. Ils montrent que le GR 122,311X rend le mucus plus imperméable à l'acide, très certainement du fait d'une liaison du bismuth aux mucines.

- La liaison du bismuth au mucus de la paroi gastrique est envisagée par O'Brien et al (Cincinnati, USA) (2076). Sur un modèle tissulaire traité par le subsalicylate de bismuth en chambre de Ussing, cette liaison s'avère très rapide (< 1 mn) et stable (> 2h) et intéresse essentiellement le métabolite oxychlorhydrate de bismuth. Ces observations pourraient être mises à profit pour l'utilisation thérapeutique du bismuth dans le traitement de la dyspepsie et/ou l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

- Lichtenberger et al (Houston, USA) (2648) étudient les effets du naproxène, un AINS de nature non salicylée, sur l'hydrophobicité de la muqueuse gastrique, et plus particulièrement ses

interactions moléculaires avec les phospholipides de surface tels que le DPPC (dipalmitoyl phosphatidylcholine). Il semble que la capacité des AINS à induire des lésions du tractus gastro-intestinal puisse être mise en relation avec leurs propriétés d'association rapide aux phospholipides de la surface muqueuse.

- La téprénone (tétraprényl acétone) est un anti-ulcéreux dont il a été montré qu'il protégeait la muqueuse gastrique contre des lésions produites par des irritants. Hirakawa et al (Tokushima, Japon) (2983) ont développé un système de culture cellulaire dans lequel il est possible de bloquer la croissance cellulaire et de supprimer l'induction de la synthèse des mucines. Ils démontrent ainsi que les effets cytoprotecteurs de la téprénone s'exerceraient par l'intermédiaire des *heat shock* protéines sécrétées par les cellules épithéliales gastriques, indépendamment de la synthèse de mucines.

- Les antiacides doivent leur efficacité protectrice de la muqueuse gastrique à leur capacité à neutraliser l'HCl, bien que d'autres mécanismes d'action aient été récemment suggérés. Gruebel et al (Boston, USA) (3612) en comparant l'hydrotalcite et le *TALCID* (suspension polymérique du précédent) démontrent que les polymères utilisés dans les formulations des antiacides pouvaient jouer un rôle important dans la gastroprotection et la rémission des ulcères, soit par effet propre (propriétés visco-élastiques comparables à celles des mucines), soit par interaction avec les mucines gastriques (augmentation de leur viscosité).

■ Mucus et *Helicobacter pylori* (Hp)

- Taha et al (Glasgow, Royaume-Uni) (327), montrent des variations significatives de la concentration d'ions cuivre, zinc et fer, dans l'épithélium gastrique ainsi que dans le mucus en fonction de la présence ou non d'Hp chez 52 patients. Ainsi le rapport de concentrations cuivre/azote dans l'épithélium gastrique passe de 0,01 en présence d'une infection à Hp à 0,16 après l'éradication de ce dernier. Ce même rapport passe de 0,12 à 0 dans le mucus, respectivement. Dans les mêmes conditions, les concentrations relatives de fer et de zinc ne sont pas significativement modifiées. La gastri-

te à Hp est donc associée à une déficience relative de l'épithélium gastrique en cuivre (dont on sait par ailleurs qu'il a, avec le zinc, des propriétés anti-inflammatoires), probablement par diffusion de ce métal dans le mucus.

- Flemström et al (Newcastle, Royaume-Uni) (335) ont voulu vérifier si la couche de mucus adhérent à la muqueuse gastroduodénale constituait une barrière à la migration des toxines de poids moléculaire élevé, de la lumière vers la surface de l'épithélium duodénal. Sur une préparation de duodénum de rat anesthésié *in situ*, ils observent que la perfusion d'une suspension d'Hp ou de toxine cholérique (TC), n'induit une augmentation de la sécrétion bicarbonatée que si le gel de mucus adhérent a été préalablement supprimé par la papaïne. Si le gel de mucus est intact, Hp ou TC sont pratiquement incapables d'atteindre la surface épithéliale

- La dégradation des mucines solubles par Hp peut être un facteur important du développement de gastrites et d'ulcères gastroduodénaux. Byrd et al (Detroit, USA) (352) comparent les mucines solubles purifiées dans le suc gastrique de patients infectés (Hp+) ou non infectés (Hp-) par Hp. Ils montrent qu'il n'y a pas de diminution ni de la concentration, ni de la teneur en glucides, ni de la taille, des mucines solubles chez les patients Hp+. Cependant ces mêmes mucines se lient davantage que celles des patients Hp+ aux anticorps monoclonaux PS10 (cancer pancréatique) et GS2 (cancer gastrique), qui reconnaissent les épitopes glucidiques non sialylés sur les mucines.

- Il a été montré que l'ingestion d'éthanol avait pour conséquence une diminution de l'épaisseur du gel de mucus adhérent. Hp s'implantant essentiellement sous la couche de mucus, Sarma et al (Newington et Farmington, USA) (982) se sont intéressés aux effets de l'ingestion régulière d'alcool sur l'incidence des infections par Hp. La fréquence de l'infection par Hp a été déterminée (CLO test et histologie) sur des biopsies de 55 patients atteints de gastrites, classées en groupes en fonction de leur niveau de consommation de boissons alcoolisées: une réduction significative de

l'incidence de Hp a été observée chez les patients qui en consommaient le plus. L'éthanol semble donc provoquer une altération du milieu présent à la surface gastrique le rendant défavorable à l'implantation de Hp.

- Tanaka et al (Los Angeles, USA) (2077) montrent que l'indométacine augmente la concentration de bismuth dans le mucus chez des rats traités au citrate de bismuth-ranitidine (GR 122,311X). Leur but était de maintenir des concentrations antibactériennes suffisantes pour éradiquer Hp, sans avoir à procéder à des administrations multiples. Sous indométacine, la concentration de bismuth fixé sur le mucus gastrique est dix fois plus importante que chez le témoin non traité par l'anti-inflammatoire. Cet effet peut résulter d'une inhibition de l'activité de la pepsine par le bismuth et d'une stimulation de la synthèse de mucus par indométacine. Ainsi, l'association du GR122,311X à un AINS s'avérerait très utile pour l'éradication d'Hp, sans addition d'antibiotique.

- Logan et al (Nottingham, USA) (3580) ont cherché à comprendre pourquoi Hp n'infectait que les épithéliums de type gastrique. Ils ont donc étudié la réponse chimiotactique d'Hp par rapport au mucus et à l'acide gastrique. Ils utilisent pour ce faire des isolats de *H. pylori* et de *H. mustelae* en culture, qu'ils font remonter le long de tubes capillaires contenant les chimiotaxines. Tous les isolats testés ont montré un chimiotactisme optimal vis-à-vis du mucus légèrement acidifié (pH 5,7-6,0), ce qui rapporté aux conditions *in vivo* pourrait contribuer au tropisme épithélial gastrique de Hp.

- Enfin, Gibson et al (Washington, USA et Lausanne, Suisse) (351) ont établi une lignée cellulaire HAE qu'ils décrivent comme un excellent modèle cellulaire pour l'étude de la pathobiologie de Hp. Les cellules HAE, obtenues par digestion à la collagénase de biopsies gastriques humaines, sont immortalisées par l'introduction du gène codant pour l'antigène T SV40. Elles sécrètent un mucus composé essentiellement de mucines neutres et de quelques mucines acides. Lorsque Hp est ajouté au milieu de culture, il adhère très rapidement sur les cellules

HAE et inhibe spécifiquement leur croissance.

MUCUS ET VOIES BILIAIRES

■ Mucus et lithogénèse

• La bile des patients qui présentent des calculs de cholestérol calcifiés est peu acide. On ne connaît pas l'origine de ce défaut d'acidité, mais on sait que la calcification par CaCO_3 rend les calculs insensibles à toute thérapie acide. Tomida et al (Tsukuba et Ibaraki, Japon) (171) ont envisagé l'hypothèse selon laquelle ce pH biliaire élevé pourrait être dû à une hypersécrétion de glycoprotéines de mucus qui, par un effet accru de tampon, empêcherait l'acidification normale de la bile. Leur étude a cependant permis de montrer que les taux de mucines n'étaient pas différents chez des patients présentant des calculs de cholestérol calcifiés et non calcifiés, ou même des calculs pigmentaires. De même, aucune corrélation n'a pu être établie entre le pH biliaire et la concentration de mucines. Par conséquent il semble bien que le défaut d'acidification de la bile provienne en réalité d'une sécrétion insuffisante d'acide par la muqueuse gastrique.

• Shiffman et al (Richmond, USA) (172) envisagent l'hypothèse d'une action inhibitrice de l'acide ursodésoxycholique (UDCA) sur la concentration de mucines dans la bile. On reconnaît à l'UDCA la propriété de dissoudre les calculs de cholestérol, empêchant en particulier la formation de ces calculs lors des processus de perte de poids accélérée. Les auteurs ont traité avec l'UDCA (300 mg/j, pendant 15-30 jours), 21 patients issus d'un groupe de sujets présentant des symptômes de cholélithiase chronique confirmée par échographie. Chez ces patients on note une baisse significative de la concentration de mucines dans la bile, consécutive très probablement à une diminution de la sécrétion de ces mucines par l'épithélium vésiculaire provoquée par l'UDCA.

• Klinkspoor et al (Amsterdam, Pays-Bas et Seattle, USA) (173) ont étudié, sur des cultures de cellules épithéliales (DG8E) de vésicule biliaire de chien, les mécanismes par lesquels les sels biliaires, les cristaux de cholestérol et

les phospholipides, pouvaient réguler la sécrétion de mucines. Ils concluent que ce sont bien les sels biliaires et non le cholestérol, les cristaux de cholestérol, ou les phospholipides, qui stimulent la sécrétion de mucines par la vésicule. Les sels hydrophobes sont plus puissants que les sels hydrophiles dans cette stimulation. Les sels biliaires, à l'inverse de la prostaglandine E2, ne stimulent pas la synthèse de mucines par l'intermédiaire d'une augmentation de l'AMPc intracellulaire. Leur mécanisme d'action reste à déterminer.

• Eder et al (Munich, Allemagne) (176) rappellent le rôle lithogène des mucines sécrétées par la bile et s'intéressent au mécanisme physiopathologique à l'origine de l'induction de l'hypersécrétion de mucines observée chez des patients présentant une lithiase. Sur des cellules d'épithélium vésiculaire humain en culture, ils ajoutent de la bile lithogène provenant de tels patients et constatent une augmentation significative (2-3 fois au-dessus du témoin) du taux de mucines produites. Sur ces mêmes préparations l'ajout de calculs pigmentaires n'induit qu'une légère augmentation de la sécrétion de mucines. Toutefois les auteurs n'émettent aucune hypothèse quant au composant spécifique de la bile lithogène qui serait responsable de cette réaction muqueuse.

• Le «chien de prairie» américain (cynomys) possède la particularité de développer très rapidement des lithiases dès lors qu'il est nourri avec un aliment supplémenté en cholestérol. Il constitue de ce fait un modèle intéressant pour l'étude des cholélithiases. Fisk et al (Nashville, USA) (465) ont mis au point une technique de culture de cellules épithéliales de vésicule biliaire de cynomys, avec laquelle ils peuvent envisager, notamment par des méthodes immunohistochimiques, le rôle des mucines dans le développement de la lithogénèse biliaire au niveau cellulaire et moléculaire. Chez cette même espèce, Johnston et al (Baltimore, USA) (169) recherchent le rôle éventuel de glycoprotéines non-muciniennes qui apparaissent très rapidement dans la bile du cynomys, lorsque son régime alimentaire est riche en cholestérol. Ils suggèrent que ces glycoprotéines particu-

lières pourraient être des facteurs pathogéniques précoces majeurs dans le processus lithogène.

• Lechene de la Porte et al (Marseille, France et Amsterdam, Pays-Bas) (2692) se sont intéressés à la localisation des molécules de protéines à l'intérieur des calculs biliaires mixtes (constitués de pigments, de sels de calcium et de cristaux de cholestérol). Ils localisent les mucines à l'intérieur de ces calculs grâce à des anticorps monoclonaux spécifiques. L'arrangement spécifique des mucines démontre leur rôle structural dans la formation des calculs. Ainsi, les sels de calcium et les pigments se déposent sur une matrice de protéines (APF/CBP et aminopeptidase-N) liées aux mucines, et le cholestérol cristallise directement sur les mucines.

• Rege et Prystowsky (Chicago, USA) (2869) examinent les propriétés inflammatoires de la bile de chiens porteurs de lithiases pigmentaires, induites expérimentalement par une diète déficiente en méthionine. Ce régime provoque une inflammation de la vésicule et une hypersécrétion de mucus biliaire. Un millilitre de cette bile provoque une inflammation de la vésicule de cobayes sains; un effet qui persiste après ultracentrifugation de la bile pour en éliminer cristaux et calculs. Le surnageant de cette bile contient donc des facteurs solubles capables d'induire une inflammation de la paroi vésiculaire.

MUCUS ET INFLAMMATION DE LA VÉSICULE

• L'épitope CA19-9 est un marqueur tumoral dont les concentrations sériques augmentent chez des patients atteints de tumeurs gastro-intestinales. Or CA19-9 est naturellement présent dans la bile chez l'homme sain mais pas dans le côlon ou le pancréas. Von Ritter et al (Munich, Allemagne) (174) ont recherché l'origine de la présence de cet épitope dans la bile. Ils ont pu mettre en évidence sur des cultures de cellules épithéliales de vésicule humaine normale, la présence de mucines porteuses de cet épitope. Ils en concluent que l'élévation de la concentration sérique de cet épitope observée au cours d'une inflammation

du tractus biliaire pourrait résulter d'un passage de ces mucines de la bile vers le sang.

- L'inflammation de la muqueuse vésiculaire est à l'origine d'une hypersécrétion de mucines qui a pour conséquence de favoriser les propriétés lithogènes de la bile. Eder et al (Munich, Allemagne et Seattle, USA) (175) montrent que les polynucléaires neutrophiles (PNN) activés lors du processus de l'inflammation, stimulent la sécrétion de mucines par les cellules épithéliales de la vésicule biliaire chez le chien. Les effets inhibiteurs de la catalase et de la superoxyde dismutase sur ce modèle, indiquent que les radicaux hydroxyle, métabolites actifs sécrétés par les PNN, pourraient agir comme médiateurs de cette hypersécrétion de mucines.

MUCINES INTESTINALES OU COLIQUES

■ Synthèse et régulation - *Trefoil peptides*

- Les «*trefoil peptides*» ITF (*intestinal trefoil peptide*, intestinal) et SP (*spasmolytic peptide*, antral) constituent une famille nouvellement reconnue de peptides régulateurs épithéliaux associés aux mucines. Ils sont largement distribués au niveau des tissus gastro-intestinaux et sont impliqués dans la protection et la réparation de la muqueuse gastrique.

- Les «*trefoil peptides*» ITF et SP sont conservés et fortement exprimés au niveau gastro-intestinal au cours du développement. Taupin et al (Melbourne, Australie) (2366) ont quantifié par radio-immunologie et immunohistochimie, l'expression de ces deux peptides chez le rat entre le 17^{ème} jour de vie fœtale (gestation: 22 jours) et le sevrage (16 à 27 jours post-partum). Ils ont démontré la présence de quantités appréciables de «*trefoil peptides*» bien avant l'apparition morphologique ou cytochimique de traces de mucines ou de gastrine. Le pic de concentration des *trefoil peptides* se situerait juste avant le sevrage.

- IGFBP-4 est la protéine de liaison (*binding protein*) de la cytokine IGF qui stimule la prolifération de la muqueuse intestinale *in vivo* et sur de

nombreuses lignées cellulaires *in vitro*. Ainsi, la lignée HT29 de carcinome colique humain, exprime normalement IGFBP-4. Par transfection dans ces cellules, Corkins et al (Omaha, USA) (1401) font surexprimer (multiplication par 2-3) la protéine IGFBP-4. Ils constatent, d'une part, que ces cellules HT29 transfectées ont un taux de prolifération significativement plus élevé que celui des cellules non-transfectées, et d'autre part, que leur production de MUC3 ARNm est augmentée (360%) par rapport aux témoins, alors que le taux de MUC2 ARNm ne varie pas.

- Ogata et al (Boston, USA) (2136) se sont intéressés à la région promotrice du gène codant pour le *trefoil peptide* ITF spécifique des cellules caliciformes du côlon et de l'intestin grêle chez le rat. Ils identifient une séquence de 37 nucléotides (-153 à -116) qui semble déterminante pour l'expression du gène ITF dans ces cellules.

- Les gènes MUC1 à MUC7 ont été décrits chez l'homme, parmi lesquels MUC2 et MUC3 ont été clonés à partir de banques d'ADNc intestinaux. La mucine MUC2 est la mucine la plus fréquente au niveau colique. Van Klíngen et al (Amsterdam, Pays-Bas) (2152) étudient l'expression des ARNm de MUC2 et MUC3 et la synthèse de protéines dans l'intestin grêle humain. Ils démontrent que ces deux gènes y sont exprimés et qu'ils y sont à l'origine de la synthèse et de la sécrétion de mucines bien caractérisées. Cependant une troisième forme de mucine non encore identifiée d'environ 500 kDa a également été mise en évidence.

- Hunninghake et al (Minneapolis et Athens, USA) (2148) cherchent à déterminer s'il existe une hétérogénéité de gènes de mucines chez la souris. Ils identifient notamment par hybridation, et clonage, une mucine spécifique du côlon différente de celle qui s'exprime sur l'estomac chez cette espèce.

- Cohen et al (Cincinnati et St Louis, USA) (2157) étudient le rôle de la guanyline sur des lignées cellulaires intestinales de rat et humaines (Caco-2). Ils en concluent qu'*in vivo*, la fonction des mécanismes mis en jeu par la guanyline au niveau cellulaire intestinal serait d'assurer l'hydratation des

mucines sécrétées par les cellules caliciformes.

- Castagliuolo et al (Boston, USA) (2966) avaient montré au cours de travaux précédents que le stress par immobilisation induisait la synthèse de mucines coliques chez le rat, parallèlement à une augmentation de la motricité colique et de la synthèse de prostaglandines. Ils évaluent maintenant le rôle du système nerveux, de la neurotensine et de la substance P, sur les effets que le stress provoque sur le côlon. Ils bloquent ces effets par un ganglioplégique, l'hexaméthonium. Plus spécifiquement, ils inhibent la production de mucines et de PGE2 induites par le stress à l'aide, soit d'antagonistes des récepteurs de la neurotensine (SR 48692), soit d'anticorps antineurotensine. La substance P ne semble pas impliquée. Ils spéculent sur l'existence de voies nerveuses mettant en jeu la neurotensine dans la réponse muqueuse colique au stress.

- Jusqu'à présent on pensait que la toxine cholérique (TC) induisait la sécrétion de mucines indirectement via le système nerveux entérique. Epple et al (Berlin, Allemagne) (3211) ont voulu vérifier cette affirmation en testant les effets de la TC sur des cultures cellulaires hautement différenciées de carcinome de côlon humain (HT29/B6). La sécrétion de mucines par ces cellules est accrue d'un facteur 2,6 par la TC et d'un facteur 8 par la forskoline en comparaison avec des témoins non-stimulés. De même, ces auteurs démontrent qu'il s'agit bien de mucines synthétisées *de novo*, contrairement à ce qui est observé avec le carbachol sur ces mêmes préparations. Celui-ci n'induit qu'une faible libération de mucines probablement néoformées. Il existe donc un mécanisme direct de stimulation de la synthèse de mucines par la toxine cholérique indépendant du système nerveux autonome.

- Le facteur de croissance des kératinocytes (KGF) est un mitogène spécifique des cellules épithéliales, bien décrit au niveau de la peau, mais dont le rôle au niveau intestinal reste méconnu. Zech et al (Torrance, USA) (2438) se sont intéressés à l'implication possible du KGF dans la restauration de l'intégrité de la muqueuse colique après lésion, la prolifération

cellulaire et la production de mucus par le côlon de rat. Le KGF (5 mg/kg) améliore nettement l'état du tissu muqueux agressé par l'acide trinitrobenzène sulfonique (0,1 à 5 mg/kg), en favorisant à la fois la prolifération des cellules épithéliales et la production de mucus colique.

CYTOPROTECTION INTESTINALE

- Safsten et al (Uppsala, Suède) (280) bien que s'intéressant essentiellement à la sécrétion duodénale de bicarbonate, montrent que les benzodiazépines endogènes (endozépines) jouent un rôle majeur dans la régulation de la sécrétion du mucus destiné à protéger la paroi duodénale contre l'acide chlorhydrique gastrique.
- Sababi et al (Uppsala, Suède) (281) étudient les effets de l'acidité luminale, des prostanoïdes endogènes et du monoxyde d'azote (NO) sur la production de mucus et de bicarbonate par le duodénum de rat anesthésié. Ils montrent que la sécrétion de mucus duodénal est fortement stimulée par HCl (10 mM, isotonique), par les prostanoïdes et dans une moindre mesure par le NO. En revanche, la sécrétion de bicarbonates est stimulée par l'acide et les prostanoïdes endogènes, mais elle est inhibée par le NO.
- Lugea et al (Barcelona, Espagne) (918) rappellent que les propriétés cytoprotectrices intestinales des prostaglandines résultent, du moins en partie, de la libération de phospholipides actifs, dont le résultat est une augmentation du caractère hydrophobe de la muqueuse intestinale. Chez le rat, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), indométacine (2 et 5 mg/kg, SC) et diclofénac (5 et 10 mg/kg, SC) inhibent la formation de surfactant phospholipidique à la surface de la muqueuse duodénale et en diminuent, de ce fait, les propriétés hydrophobes cytoprotectrices. Ces observations contribuent à une meilleure compréhension des mécanismes ulcérogènes des AINS.
- Ces mêmes auteurs (Lugea et al, Barcelona, Espagne) (3613) ont recherché, par ailleurs, des mécanismes cytoprotecteurs indépendants des prostaglandines qui impliqueraient

également la stimulation de la synthèse de surfactant phospholipidique. Pour ce faire ils ont utilisé chez le rat un agent stimulant la synthèse et la libération de surfactant pulmonaire par les pneumocytes, l'ambroxol (40 mg/kg, intraduodéal). Ce dernier se révèle capable d'induire une sécrétion de phosphatidylcholine, par un mécanisme indépendant des prostaglandines (résistant à l'indométacine), avec pour conséquence d'accroître la résistance de la muqueuse duodénale à une agression expérimentale par l'acide chlorhydrique (1 ml, 0,4 M, intraduodéal).

MUCUS ET MICI

Les mucines peuvent être altérées au cours de la colite ulcéreuse (CU), affectant de ce fait la fonction cytoprotectrice de la barrière muqueuse. Les mucines sont-elles la cause ou la conséquence de la CU ?

- Young et al (New York, USA) (793) se livrent à une étude rétrospective sur la prévalence de l'antigène sialosyl-Tn (STn) au cours de la CU chez l'homme. Ils soulignent l'intérêt de l'étude de cet antigène en complément à la surveillance endoscopique de la colite, car l'expression de STn est plus précoce que l'identification des dysplasies.
- Cette conclusion est complétée par Karlen et al (Stockholm, Suède et New York, USA) (2258) qui ont étudié l'expression de STn chez des patients atteints de CU chronique. Ils observent, en effet, que cet antigène ne s'exprime que lorsque la CU est aggravée chez ces patients par des dysplasies ou un cancer du côlon.
- Pladdet et al (Amsterdam, Pays-Bas) (1239) considèrent les gènes des mucines comme des marqueurs précoces de prédisposition à la CU. Ainsi le gène MUC2 serait un marqueur de la prédisposition génétique à la colite ulcéreuse. Dans ce cas, la présence de mucines dans le côlon des patients atteints de CU ne serait pas la conséquence du trouble mais un facteur prédisposant.
- IL-11 est une interleukine dont les propriétés anti-inflammatoires semblent maintenant bien établies. Pfeiffer

et al (Blacksburg, USA) (1266) ont testé sur 312 rats les effets de différentes doses de rhIL-11 (recombinante humaine) sur la colite expérimentale au TNBS. Il observe que l'IL-11 augmente la production de mucus par le côlon, atténuée significativement l'augmentation de l'activité de l'enzyme myéloperoxydase (MPO) induite par le TNBS et diminue l'index d'ulcération de la muqueuse colique. Les effets anti-inflammatoires de l'IL-11 seraient donc en partie liés à une stimulation de la production de mucus par cette cytokine.

- Weiss et al (New York, USA) (2611) étudient par hybridation *in situ*, l'expression des ARN messagers (ARNm) de MUC2 et MUC3, dans les tissus intestinaux à l'état constitutif, tumoral ou inflammatoire. MUC2 est exprimée dans les cellules caliciformes, sur toute l'épaisseur de la muqueuse, aussi bien dans le grêle que dans le côlon. MUC3 est surtout exprimée par des cellules différenciées au niveau des villosités (cellules caliciformes et colonnaires) et de l'épithélium de surface. L'expression des gènes MUC2 et MUC3 est conservée au cours de l'inflammation intestinale (Crohn et colite ulcéreuse) mais diminue significativement dans les cancers du côlon.
- MUC 2 est la principale mucine colique sécrétée au cours de la CU. Tytgat et al (Amsterdam, Pays-Bas) (3491) ont isolé des mucines de patients avec CU et les ont comparées à celles identifiées chez des sujets sains. Il apparaît que la MUC2 reste la principale mucine biosynthétisée au niveau du côlon, aussi bien chez le sujet sain que chez le patient atteint de CU. De plus, il ne semble pas y avoir de différences quantitatives dans les concentrations de mucines entre témoins et CU, bien que ce dernier point reste à confirmer.
- L'activité mucolytique des protéinases coliques est élevée au cours de la colite ulcéreuse, ce qui se traduit par un amincissement et une discontinuité du gel de mucus adhérent. Rankin et al (Newcastle, USA) (2445) se sont intéressés à l'interaction d'un acide polyacrylique, le Carbopol 934P, avec le mucus colique. Des patients atteints de CU, traités par ce produit pendant 4 semaines (400 mg, 3 fois

par jour) présentaient une nette amélioration des signes sigmoïdoscopiques de colite, associée à une baisse significative de l'activité protéasique colique. Ces acides polyacryliques semblent donc prévenir la mucolyse, en évitant la dégradation de la barrière protectrice pré-épithéliale par les protéases.

- Pitcher et al (Cambridge, USA) (3497) s'intéressent au rôle des bactéries réductrices du sulfate (BRS) dans le côlon. Les BRS produisent des sulfites, générateurs d'inflammation chez des sujet génétiquement prédisposés aux troubles coliques. Ils montrent que les patients atteints de CU ont une prévalence plus élevée de BRS dans le côlon que les volontaires sains, et qu'ils présentent un taux plus élevé de sulfate libre provenant probablement d'une désulfatation enzymatique du mucus par des bactéries fécales.

MUCUS ET CANCER

■ Cancer gastrique

- Schmidt et al (Hanovre, Allemagne) (271) utilisent des lignées de cellules hautement différenciées (HM02 et HS746T) de cancers gastriques, qui produisent des mucus enrichis en phospholipides. Ces phospholipides sont normalement transportés dans le sang par des lipoprotéines. Les auteurs vérifient l'hypothèse selon laquelle la synthèse et la sécrétion de phospholipides du mucus seraient régulées par les apolipoprotéines. Les lignées utilisées sécrètent du mucus contenant des phospholipides et expriment apoE mais par apoA-I, apoB-48 ou apoB-100 contrairement aux cellules intestinales ou hépatiques. Le rôle intracellulaire d'apoE reste à déterminer.

- Yong et al (Osaka et Nagoya, Japon) (531) étudient l'altération des mucines humaines, contemporaine des transformations malignes, identifiée par l'expression des antigènes Tn, sialyl Tn et T dans le cancer du côlon. Les auteurs, qui se sont intéressés au cancer de l'estomac, ont identifié un nouvel antigène (F1 alpha) associé aux mucines au cours d'une étude effectuée sur 141 patients atteints de cancer gastrique. L'antigène F1 alpha s'exprime très tôt, en même temps que la car-

cinogénèse au niveau des cellules épithéliales gastriques

■ Cancer du pancréas

- Raoul et al (Rennes et Kremlin-Bicêtre, France) (2875) soulignent la valeur pronostique de la détermination du type de mucine (sialomucines, sulfomucines) rencontré, par exemple lors de cancers de l'ampoule de Vater. Cette identification peut compléter utilement et renforcer les critères classiques bien établis pour le pronostic de ce type de carcinome.

- CAM17.1 est un anticorps antimucine murine qui se lie au groupe d'antigènes sanguins sialyl I. Yiannakou et al (Liverpool, Royaume-Uni) (2918) montrent que cet anticorps peut être utilisé comme marqueur sérique pour détecter les mucines libérées dans la circulation sanguine par un carcinome pancréatique.

■ Cancer du côlon

- Les mucines sécrétées par des tissus tumoraux coliques ont été caractérisées par Cho et al (San Francisco, USA) (529) sur des lignées cellulaires dérivées d'adénocarcinomes coliques (HM3) et de cancers colloïdes (C1a) en utilisant des sondes ADNc codant pour les MUC1, 2, 3, 5 et 6. Les cellules de cancers colloïdes sécrètent davantage de mucines de type MUC2 que les adénocarcinomes, et présentent un taux plus élevé d'expression d'antigènes associés aux mucines à courte chaîne latérale (CHO) tels que sialyl-Tn, T et Tn.

- Yeh et al (San Francisco, USA) (530) s'intéressent aux altérations éventuelles de l'expression des peptides de structure des mucines et des antigènes glucidiques associés sur des carcinomes colorectaux (Cancer de Duke) en comparaison avec les métastases des nodules lymphatiques. Il apparaît que l'expression des mucines, qui est spécifique à chaque tissu, est dérégulée dans les tissus cancéreux.

- La production de mucines par des cellules coliques cancéreuses est souvent en relation avec la présence de métastases hépatiques sur des modèles animaux. Bresalier et al (New York, USA) (1916) se sont intéressés aux relations entre la structure des constituants glucidiques des mucines et leurs propriétés d'adhésion. Ainsi, ce sont des chaînes glucidiques tronquées au niveau du corps des mucines qui

assurent l'adhésion des cellules cancéreuses coliques au niveau des membranes basales. Ce sont au contraire les longues chaînes glycoprotéiques des mucines qui s'avèrent indispensables pour la colonisation du foie, par le biais d'interactions entre les sélectines et l'endothélium sinusoidal.

- Des patients porteurs d'un carcinome pancréatique produisent des cellules T cytotoxiques et des anticorps qui reconnaissent certaines régions peptidiques du corps polypeptidique des mucines de type MUC1. Ho et al (San Francisco, USA) (2222) ont évalué sur une lignée de cellules cancéreuses pancréatiques (SW1990) l'accessibilité de régions peptidiques de type MUC1 de mucines intracellulaires, de surface ou sécrétées. Ils observent que les régions peptidiques de MUC1 fortement glycosylées sont accessibles, bien qu'elles soient normalement protégées par des molécules d'acide sialique.

- Le gène humain MUC2 code pour une mucine spécifique des cellules caliciformes du côlon et de l'intestin grêle. Gum et al (San Francisco, USA) (2612) ont isolé et séquencé un clone ADN génomique renfermant 8000 paires de bases sur la région 5' terminale du gène MUC2, ce qui leur a permis d'entreprendre une caractérisation détaillée du promoteur du gène MUC2. Ce site comprendrait les 500 premières paires de bases à partir du point initial de transcription, et serait constitué à 63% de couples de bases G+C. La séquence ainsi isolée contient une boîte TATA localisée 24 bases au-dessus du site initial. Ces études visent à la production de souris transgéniques exprimant ce promoteur MUC2, comme modèle pour des études de différents types cellulaires *in vivo*.

■

MUCUS DIALOGUE

n° 6 juin 1995

*Mucus, écosystème
et cytoprotection digestive*

*Actualités sur le Mucus
à l'AGA 1995*

Publication périodique de l'Institut Ipsen réalisée en collaboration avec IME France

Rédacteur en chef : Bruno Langlois (IME France)

Correspondants Ipsen : Marie-Thérèse Droy-Lefaix, Denis Jessueld, Olivier Plique

Institut Ipsen : 24, Rue Erlanger 75781 Paris Cedex 16 - France

Tél. : (1) 44 96 10 10 - Fax : (1) 44 96 11 99

IME France

89/93, avenue Paul Vaillant Couturier 94250 Gentilly

Coordination Internationale : Danielle Kuhn

© 1995 Tous droits réservés - Imprimé en Belgique

Le pouvoir anti-infectieux du mucus digestif est aujourd'hui bien établi en raison de sa capacité à intervenir dans les processus d'adhésion aux bactéries pathogènes.

Mal connus jusqu'à présent, le rôle prédominant du mucus et ses interrelations avec la flore saprophyte dans les mécanismes de «l'effet de barrière», et tout particulièrement au développement de *Clostridium difficile*, font l'objet de la 1^{ère} partie de ce numéro qui suggère que le mucus digestif est un partenaire déterminant de l'écosystème digestif au même titre que la flore commensale; ce qui ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques aux muco-protecteurs...

Pas moins de 75 communications relatives au mucus digestif ont été présentées au congrès américain de gastro-entérologie (AGA) qui vient de se dérouler à San Diego. *Mucus Dialogue* se réjouit, non seulement de l'intérêt croissant et de la vitalité actuelle des échanges multidisciplinaires dans ce domaine, mais surtout des applications cliniques et pharmacologiques de plus en plus concrètes exposées cette année.

Bien confraternellement.

Dr Bruno Langlois,
Rédacteur en Chef

MUCUS ET ÉCOSYSTÈME DIGESTIF

Hélène BOUREAU, Marivel GOMEZ TREVINO,
Laboratoire de Microbiologie du Pr BOURLIOUX, Faculté de Pharmacie,
Châtenay-Malabry, France

ÉCOSYSTÈME INTESTINAL

■ L'écosystème microbien digestif représente un microcosme extrêmement complexe puisqu'il compte 10^{14} bactéries regroupant environ 200 espèces différentes. Ces différentes espèces ne sont pas en proportion équivalente. La composition de cette flore est variable en fonction de la localisation dans le tube digestif et en fonction de l'individu mais elle reste stable au cours du temps chez un même individu. L'analyse de la flore normale montre qu'il existe un équilibre entre les différentes populations la composant. Certaines bactéries sont extrêmement abondantes 10^{11} UFC/g. Ce sont les bactéries dominantes, anaérobies strictes (*Eubac-*

terium, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*...). D'autres sont moins abondantes, elles sont donc sous-dominantes, ce sont des bactéries anaérobies facultatives (*E. coli*, *Streptococcus*...). Enfin, des bactéries en transit, d'origine exogène, qui ne font que passer mais qui, dans certaines circonstances, peuvent s'implanter et exprimer chez l'hôte un pouvoir pathogène (*Clostridium difficile*...) ^{1,2}.

■ Seules les bactéries de la flore dominante peuvent jouer un rôle sur la physiologie de l'hôte, la flore sous-dominante de l'homme, composée de bactéries anaérobies facultatives est sans effet tant que le taux de population reste réprimé.

Le développement et la multiplication d'une souche bactérienne au