

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
جامعة محمد بوضياف المسيلة  
UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF- M'SILA

## **MEMOIRE**

Présenté

A LA FACULTE DES SCIENCES ET SCIENCES DE L'INGENIEUR  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Pour obtenir

**Le diplôme des études supérieures en Biologie  
(DES)**

OPTION : **BIOCHIMIE**

Par

Benia H. et Amroune Z.

---

THEME

# **L'ulcère gastrique**

**Encadré par : M<sup>me</sup> Soufane S. M. A.**

**Promotion : 2005/2006**

## *Remerciements*

*Nous remercions tout d'abord Allah de nous avoir donné la  
Santé et le courage pour terminer ce travail.*

*Nous tenons à remercier notre encadreur M<sup>me</sup> Soufane S.  
qui nous a fait bénéficier de son savoir et de ses  
conseilles afin de perfectionner ce travail .*

*Nous remercions aussi les membres de jury d'avoir  
accepté de juger notre travail.*

*Nous tenons à remercier les personnels de département de  
Biologie  
et surtout le directeur Mr Sari .*

*Tous ceux ou celles qui de près ou de loin ont participé à la  
réalisation de ce mémoire.*

## ملخص:

بينت هذه الدراسة أن القرحة المعدية هي نتيجة إعادة انتشار ايون الهيدروجين في الجدار المعدي ولا يمكن حدوثه إلا بوجود حمض الكلور (HCl) وأنزيم الببسين (la pepsine). بالإضافة إلى ذلك يجب أن تكون وسائل الدفاع و التجدد الموجودة على الغشاء المعدي قد صارت لا تعمل. وبهذا، فالإصابة ببكتيريا H.pylori تمثل عاملاً مهماً في تطور هذه الإصابة المعدية؛ فيظهر بأنها تساعد على إضعاف مقاومة الغشاء المعدي ضد الهدم. غير أن AINS تخل بأنظمة الدفاع وتحدث السمومية المعدية كما تستطيع إحداث نزيف أو ثقب على مستوى الجدار المعدي. التدخين، اضطرابات حركية المعدة، الإرجاع المراري و القلق تتدخل كعوامل مساعدة في إحداث القرحة المعدية.

## كلمات المفتاح:

إعادة انتشار ايونات الهيدروجين، حاجز الدفاع، H.pylori، AINS.

## Abréviations

**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

**AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique.

**CCK** : Cholécystokinine.

**CGRP** : Peptide relié au gène de calcitonine.

**EGF** : Facteur de croissance épidermique.

**Ext.** : externe.

**GIP** : Peptide inhibiteur gastrique.

**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** : Ion de bicarbonate.

**HCl** : Acide chlorhydrique.

**ICAM<sub>1</sub>** : Molécule 1 d'adhésion intracellulaire .

**IPP** : Inhibiteur de la pompe à protons.

**Int.** : Interne.

**NO** : Oxyde nitrique.

**PG** : Prostaglandine.

**VIP** : Polypeptide intestinal vasoactif.

## *Sommaire*

Introduction.....	1
<b>Chapitre I : Aspects anatomiques et physiologiques de l'estomac</b>	
1.1- Histologie de l'estomac.....	2
1.2-Bases physiologiques des sécrétions gastriques.....	2
1.1.1-La sécrétion acide .....	2
1.2.2- La sécrétion de pepsine .....	4
1.2.3- La sécrétion de bicarbonates .....	4
1.3- La barrière de défense de la muqueuse gastrique.....	7
1.3.1- La protection extrinsèque .....	7
1.3.1.1- La protection pré-épithéliale.....	7
- Le mucus et les bicarbonates .....	7
1.3.1.2- La protection sous épithéliale.....	8
- Le débit sanguin .....	8
1.3.2- La protection intrinsèque.....	10
1.3.2.1- La protection épithéliale .....	10
a- L'imperméabilité de la muqueuse.....	10
b- La régulation du pH intracellulaire .....	10
c- La réparation .....	10
<b>Chapitre II : Physiopathologie de la maladie ulcéreuse</b>	
2.1- Définition.....	12
2.2- Facteurs d'agression .....	12
2.2.1- La rétrodiffusion d'ions H <sup>+</sup> dans la muqueuse .....	12
2.2.2- La pepsine .....	13
2.3- Facteurs pathogéniques .....	13
2.3.1- Facteurs endogènes.....	13
2.3.1.1- Les facteurs génétiques .....	13
2.3.1.2-L'hypersécrétion acide .....	14
2.3.1.3- Les troubles de la motricité gastrique .....	14
2.3.2- Facteurs exogènes .....	14
2.3.2.1- L'infection à l' <i>Helicobacter pylori</i> .....	14
2.3.2.2- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	15

2.3.2.3- Le tabac .....	15
2.3.2.4- Le régime alimentaire .....	16
2.3.2.5- Le stress.....	16
2.3.2.6- L'alcool .....	16
2.4- Anatomie pathologique et répartition topographique des ulcères gastriques.....	17
2.4.1- L'anatomie pathologique.....	17
2.4.2- La répartition topographique des ulcères gastriques.....	17
2.5- Le Traitement .....	20
2.5.1- Le traitement médicamenteux .....	20
2.5.1.1- Les antisécrétoires (anti-acides).....	20
a- Les antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine.....	20
b- Les inhibiteurs de la pompe à protons.....	20
c- Les anticholinergiques .....	20
2.5.1.2- Les protecteurs de la muqueuse .....	21
a- Le sucralfate.....	21
b- Les analogues des prostaglandines.....	21
2.5.1.3- Traitement d'éradication de l' <i>H. pylori</i> .....	21
2.5.2- L'intervention chirurgical.....	22
2.5.2.1- La gastrectomie .....	22
2.5.2.2- La vagotomie .....	22
<b>Conclusion</b> .....	24
<b>Références bibliographiques</b> .....	25

## **Introduction**

La pathogénie des ulcères de l'estomac a donné lieu à de multiples recherches expérimentales et a suscité autant d'hypothèses. Cette affection est très répandue et affecte les personnes âgées et les moins âgées. Le traitement conventionnel est bien d'être satisfaisant car la plupart des médicaments utilisés suppriment mais ne guérissent pas l'ulcération. Le taux de guérison est faible alors que le taux de rechute reste très élevé.

Un fait essentiel est que les ulcères n'apparaissent que si les segments du tube digestif exposés au contact de l'acide sécrété par la muqueuse fundique. Toutes les observations expérimentales cliniques et thérapeutiques montrent clairement le rôle néfaste joué par le couple acide-pepsine dans le développement de l'ulcère.

Le présent travail a pour objectif de mettre le point sur cette pathologie et de détailler l'ensemble des mécanismes pouvant contribuer à son apparition et son développement.

# *Chapitre I*

Aspects anatomiques et physiologiques de l'estomac

## **1.1 - Histologie de l'estomac**

L'estomac est une poche ayant la forme d'un J situé directement en dessous du diaphragme. Il se divise en quatre régions : le cardia, le fundus, le corps et le pylore (Fig.1a).

La paroi de cet organe présente quatre couches fonctionnelles distinctes : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse (Fig.1b) (Parent, 1994).

La muqueuse responsable de la sécrétion gastrique, se divise histologiquement en trois couches : un revêtement épithélial, un chorion et une musculaire muqueuse.

- *Le revêtement épithélial* est principalement chargé de la sécrétion et de l'absorption. Il renferme des glandes de fundus qui présentent quatre types cellulaires : les cellules principales, les cellules pariétales, les cellules à mucus et les cellules à gastrine (cellules G) (Parent,1994).

- *Le chorion* est le tissu conjonctif de soutien innervé et vascularisé contenant des glandes exocrines, des cellules lymphocytaires et des mastocytes.

- *La musculaire muqueuse* est une couche musculaire lisse qui produit des mouvements locaux responsables des replis de la muqueuse (Marc, 2004).

La sous muqueuse est un tissu de soutien, il contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs ainsi que des ganglions du plexus de Meissner (George et *al.*, 2004).

La musculuse comporte trois couches de fibres musculaires lisses l'une externe à fibres longitudinales et l'autre interne à fibres circulaires. La troisième couche moyenne de fibres obliques limite la distension de l'estomac dans le plan vertical.

La séreuse ou membrane péritonéale est formée d'une mince couche de tissu conjonctif attachée à la couche musculaire externe. Ce tissu conjonctif constitue un tissu de soutien des vaisseaux sanguin et des nerfs (Bloom et Fawcett, 1975).

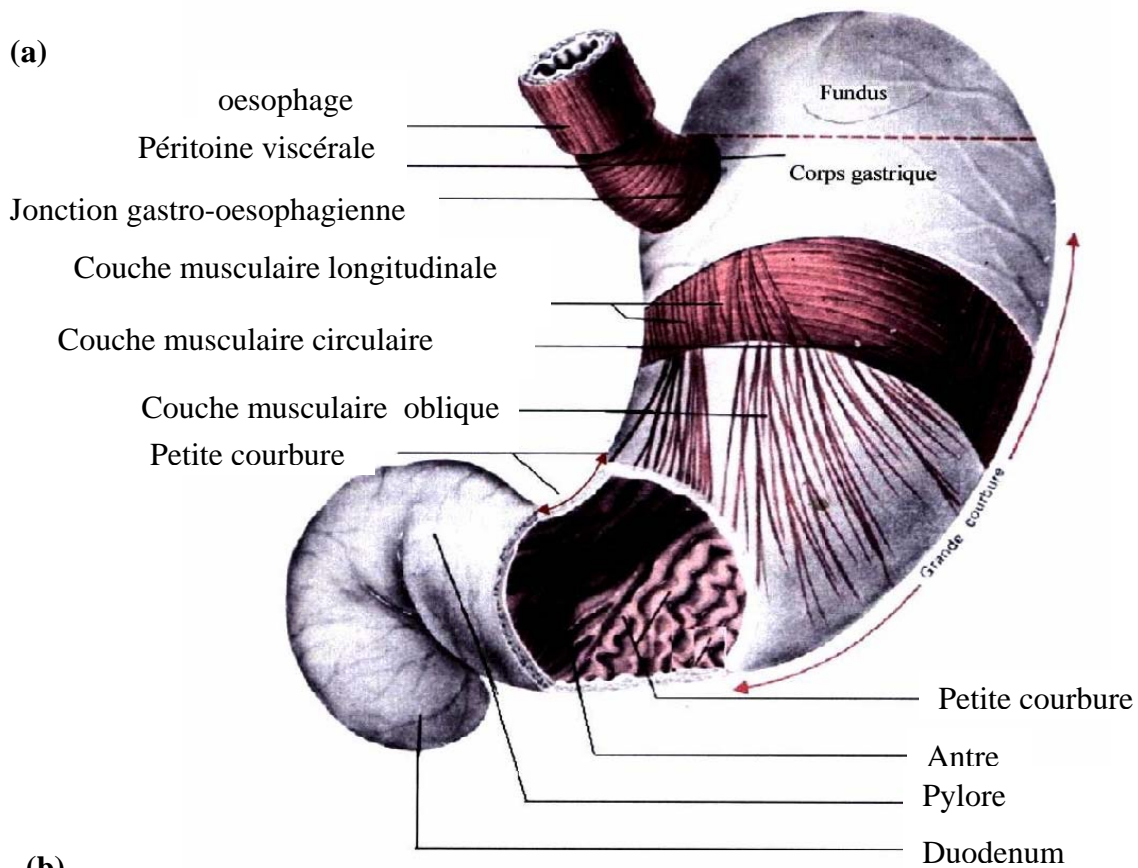
## **1.2- Les bases physiologiques des sécrétions gastriques**

Les sécrétions gastriques résultent du fonctionnement des tubes glandulaires fundiques qui incluent les trois types cellulaires: cellules pariétales ou bordantes (sécrétion d'HCl et du facteur intrinsèque), cellules principales (sécrétion de pepsine) et cellules à mucus ou cellules épithéliales (sécrétion de mucus et de bicarbonates) (Vatier et *al.*, 1988).

### **1.2.1 - La sécrétion acide**

La sécrétion d'HCl est sous le contrôle d'une régulation nerveuse centrale utilisant le nerf vague comme voie de transmission et d'une régulation locale faisant intervenir de nombreux médiateurs tels que l'histamine et la gastrine (Lewin, 1993).

Cette sécrétion est le résultat du fonctionnement d'une pompe à protons ( $H^+/K^+$  ATPase) localisée au niveau de la membrane apicale des cellules pariétales. Dans la cellule pariétale au



(b)



**Figure 1** : L'estomac et son organisation.

(a) Anatomie externe de l'estomac (Solomon et Davis, 1981).

(b) Morphologie de la paroi de l'estomac (Marc, 2004).

repos, cette pompe est mise en réserve dans des tubulovésicules intracytoplasmiques. Lorsque la sécrétion acide est stimulée, ces tubulovésicules migrent vers le pôle apical et fusionnent pour former un canalicule sécrétoire (Peranzi, 1991). Cette pompe fait introduire dans la lumière gastrique un ion  $H^+$  avec expulsion d'un ion  $K^+$  dans l'autre sens. Comme les ions  $K^+$  sont nécessaires au transport des ions  $H^+$ , on pense que l'ATPase  $H^+/K^+$  est associée sur la membrane sécrétoire, à un canal permettant le transport de  $K^+$  dans la lumière gastrique. Ce transport étant lui-même électriquement couplé à un transport de  $Cl^-$  à travers un autre canal. Au total, puisque l'ion  $K^+$  est recyclé, le système produit de l' $HCl$  (Fig.2) (Klaasen, 1994).

### 1.2.2- La sécrétion de pepsine

La sécrétion de pepsinogène est contrôlée par la voie vagale via la libération d'acétylcholine et aussi par le système nerveux entérique (Hojgaard et al., 1996).

Les pepsinogènes sont des proenzymes activées en pepsine dans le suc gastrique. Elles subissent un clivage par hydrolyse acide libérant un peptide N-terminal et la pepsine. Seule cette dernière possède une activité enzymatique. En effet, la pepsine est une aspartyl-protéase qui fonctionne en milieu acide comme une endopeptidase. Elle attaque les protéines alimentaires au voisinage des acides aminés aromatiques pour libérer des fragments oligopeptidiques appelés peptones. Celles-ci seront hydrolysées en fragments plus petits par les protéases pancréatiques. Les peptones sont des puissants stimulants de libération de gastrine (Mignon, 1994).

### 1.2.3- La sécrétion de bicarbonates ( $HCO_3^-$ )

La surface des cellules épithéliales gastriques des mammifères sécrète des ions  $HCO_3^-$  dans la lumière. La sécrétion de ces ions nécessite un gradient de  $Na^+$ , une activité de la pompe  $Na^+/K^+$  ATPase et un apport adéquat en  $O_2$  (Yao et al., 1993).

Le mécanisme de sécrétion nécessite un échangeur  $Cl^- / HCO_3^-$  localisé sur la membrane locale des cellules épithéliales. La capture des ions  $HCO_3^-$  en provenance de la circulation est facilitée par un cotransport membranaire  $Na^+ / HCO_3^-$  (Fig.3) (Isenberg et Flemstrom, 1991).

Chez l'homme, la sécrétion gastrique basale des ions  $HCO_3^-$  représente 10% de la sécrétion acide basale. La stimulation physiologique de cette sécrétion est assurée par la sécrétion acide. Par ailleurs, elle peut être médiée par un réflex nerveux et une libération de PGs et des facteurs humoraux tels que (le VIP, le NO et l'AMPc) (Mertz et al., 1994).

L'administration de l'acetazolamide induit l'inhibition de l'hydratation de la molécule de  $CO_2$  et par conséquent, elle affecte la translocation membranaire des  $HCO_3^-$ .

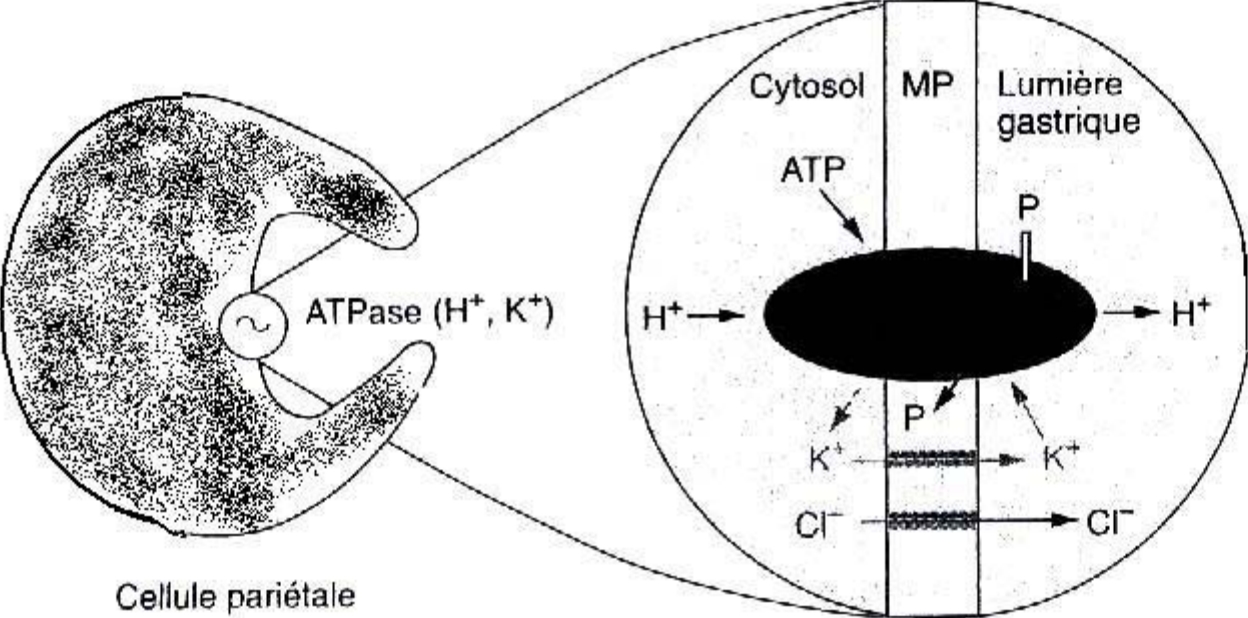
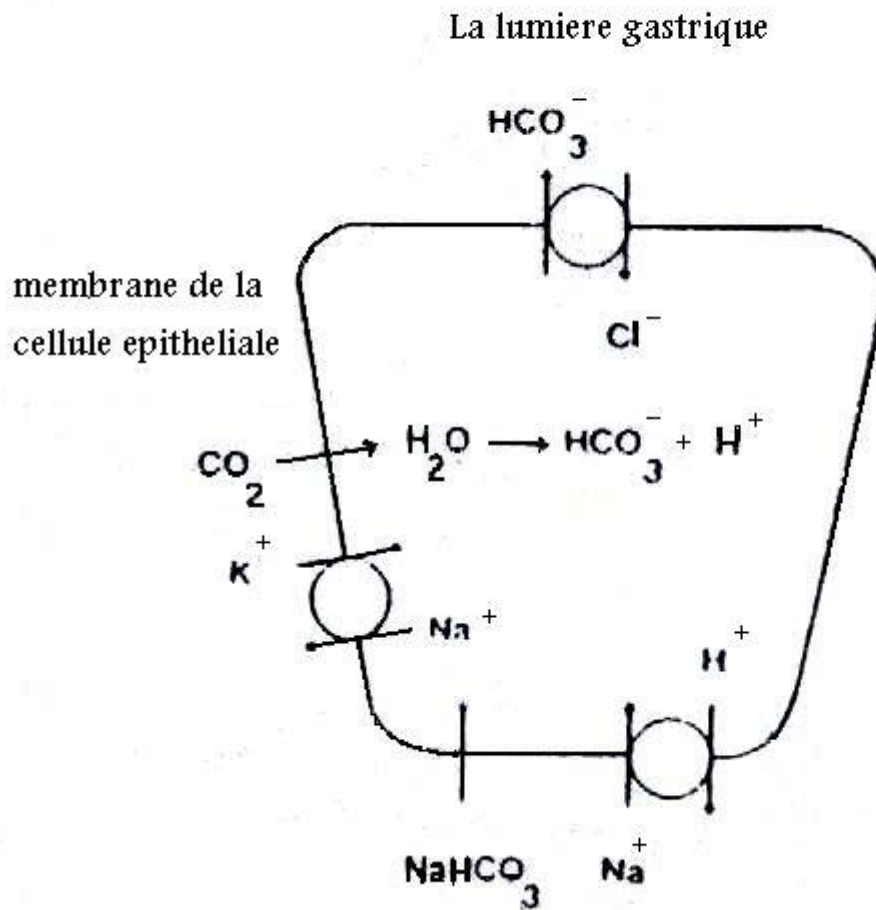


Figure 2. Fonctionnement de l'ATPase (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) (Lewin, 1993).



**Figure 3.** Mécanismes de transport de bicarbonate à travers la surface des cellules épithéliales gastriques (Allen et al.,1993).

D'autant plus, l'administration de l'atropine et les antagonistes de récepteurs cholinergiques type  $M_1$  comme la pirenzepine inhibe la sécrétion des  $HCO_3^-$  (Kauffman et Stumbach, 1981).

### **1.3- La barrière de défense de la muqueuse gastrique**

Pour lutter contre l'agression, la muqueuse a mis en place une barrière de défense. Cette barrière présente deux types de protection : une protection extrinsèque et une protection intrinsèque.

#### **1.3.1- La protection extrinsèque**

Cette protection peut être divisée en une protection pré-épithéliale (mucus et bicarbonates) et une protection sous épithéliale (débit sanguin muqueux).

##### **1.3.1.1- La protection pré-épithéliale**

###### **-Le mucus et les bicarbonates**

Au niveau de cette première ligne de défense, la couche de mucus forme la base de cette protection. Les mucines, principales constituants de mucus, sont des protéines de haut poids moléculaire fortement glycosylées (80%). Les chaînes glycanes sont fixées à un axe peptidique (riche en sérine, thréonine et proline) par des liaisons O-glycosylées (Bara, 1991).

La sécrétion de mucus peut être stimulée par les prostaglandines, la sécrétine et l'acétylcholine (Mcqueen, 1983).

Il existe deux types de mucus gastrique : un mucus adhérent à la surface et un mucus luminal mobile. Ces deux classes de mucus sont issus d'un mucus présécrétoire stocké dans des vésicules localisées à l'intérieur des cellules épithéliales (Allen, 1989).

Le mucus luminal se trouve à l'état libre, mélangé aux composés de suc gastrique. Cependant, le mucus adhérent à la surface gastrique est une couche qui se présente sous forme d'un gel de consistance viscoélastique constituée de glycoprotéines et de phospholipides formant un réseau d'une épaisseur moyenne de  $180\mu m$  (Kerss et *al.*, 1982).

Le mucus joue un rôle important dans la protection de la muqueuse contre les agents agresseurs endogènes et exogènes (Morris et *al.*, 1981). Ses phospholipides tensioactifs confèrent une hydrophobicité et une résistance acide sur la surface du gel (Lichtenberger, 1995). Ce gel est imperméable à des molécules de faible poids moléculaire telles que les ions, les solutés et la vitamine  $B_{12}$  (moins de 1000 Da) donc il constitue une barrière contre la diffusion des grosses molécules ; en particulier la pepsine (de 34000 Da) (Copeman et *al.*, 1994).

Le rôle protecteur du mucus est révélé par des études expérimentales. En effet des études histologiques sur l'estomac des rats traités avec l'éthanol (20%) ont révélé une libération d'un

matériel gélatineux composé de mucus et des cellules nécrosantes. Ce manteau, qui a été formé lors de la ré-épithélialisation au dessus de la muqueuse se trouve associé avec un exsudat plasmatique, et de fibrine au niveau de la surface de la muqueuse endommagée. Ce mucus, contrairement au premier (avant agression), présente une épaisseur de (1-2 mm) beaucoup plus grande, un aspect plus hétérogène et mouillé (Lacy et Ito, 1982).

Donc la ré-épithélialisation est faite avec un changement de la nature de mucus et devenu capable de protéger la muqueuse contre la réexposition à l'éthanol (Fig.4a) (Sellers et al., 1986).

Le mucus et les bicarbonates constituent en combinaison une surface de neutralisation très efficace. En effet, le mucus forme une barrière imperméable contre les ions  $H^+$  et gêne leur rétrodiffusion. Son action est renforcée par les ions  $HCO_3^-$  sécrétés qui se lient rapidement aux ions  $H^+$  piégés dans le réseau de mucus. Par conséquent, le pH devient basique au voisinage de la muqueuse en comparaison à son homologue luminal (Fig.4b) (Allen et al., 1993).

### **1.3.1.2- La Protection sous épithéliale**

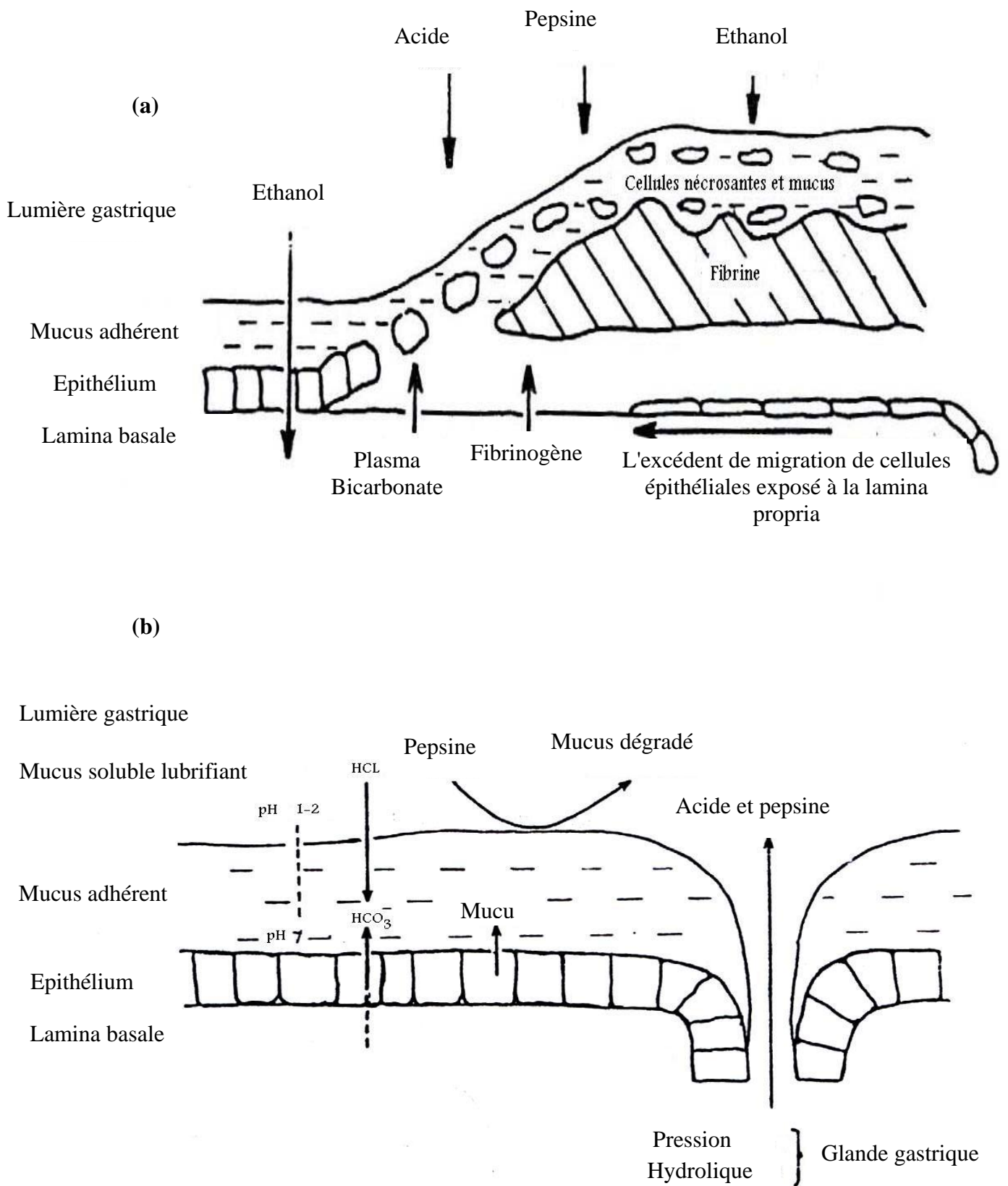
#### **-Le débit sanguin**

La séreuse gastrique est traversée par des artères (vaisseaux perforants), qui atteint la musculuse et se dirigeant vers la surface de la paroi, pour permettre un bon débit sanguin vers la muqueuse gastrique.

Il a été démontré que l'exposition de la muqueuse gastrique (d'un lapin) à une acidité élevée induit l'augmentation du débit sanguin de la muqueuse, et le pH intramucosal devient normal (Starlinger et al., 1981). Cette vasodilatation est médiée par la réponse aux nerfs gastriques afférents répondant à la cholécystokinine (CCK) hormone intestinale qui induit une hyperémie résultant de la réflexion vasovagale renfermant les nerfs sensoriels afférents à NO et à CGRP. Cette dernière est libérée par des fibres sensibles à la capsaïcine induisant une hyperémie via la dilatation des artérioles de la sous muqueuse pour augmenter le débit sanguin (Heinemann et al., 1996).

Un bon débit sanguin protège la muqueuse gastrique via l'élimination de l'excès des ions  $H^+$ . Cette élimination est accompagnée par l'apport d'une quantité suffisante de  $HCO_3^-$  à la muqueuse qui va assurer la neutralisation des ions  $H^+$  diffusés. D'autant, plus la circulation sanguine permet l'évacuation de certains produits chimiques toxiques (Allen et al., 1993).

Il assure aussi l'approvisionnement de la muqueuse en  $O_2$  et en nutriments nécessaires au métabolisme cellulaire (Menguy, 1981).



**Figure 4.** Le rôle protecteur de mucus contre les agents agresseurs.

(a) dommage par l'éthanol et réparation épithéliale suivante (Allen et al., 1986).

(b) La barrière de mucus-bicarbonate contre l'acide et la pepsine (Allen et al., 1993)

### **1.3.2- La protection intrinsèque**

#### **1.3.2.1- La protection épithéliale**

A forte concentration d'acide dans la lumière gastrique ( $\text{pH} < 1,7$ ), la protection extrinsèque est débordée et des ions  $\text{H}^+$  arrivent au contact de l'épithélium. Par conséquent, d'autres éléments de protection incluant l'imperméabilité épithéliale aux ions  $\text{H}^+$ , la régulation de pH et la correction après agression s'avèrent nécessaires (Hojgaard et *al.*, 1996).

##### **a- L'imperméabilité de la muqueuse**

Les jonctions étanches qui unissent les cellules épithéliales de surface bloquent la voie de transport paracellulaire entre les cellules. Le transport ne peut alors s'effectuer qu'à travers la membrane de la couche lipidique formant la surface apicale des cellules épithéliales de la muqueuse. La fluidité de cette membrane est variable et peut influencer sur sa perméabilité (Salenna et Hunt, 2000).

Au moment du transport actif et passif des ions  $\text{H}^+$ ,  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  il existe une différence de potentiel électrique transmural de  $-45\text{mv}$ . La rupture de la barrière muqueuse entraîne une chute de cette différence de potentiel vers 10 à 20mv (Hojgaard et *al.*, 1990).

##### **b- La régulation de pH intracellulaire**

Au niveau gastrique, le maintien d'un pH intracellulaire est un élément essentiel au fonctionnement cellulaire.

Dans les cellules eucaryotes, il s'est avéré que le principal mécanisme régulateur du pH intracellulaire contre l'acidose est l'antiport  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$ , qui fait sortir des protons contre leur gradient électrochimique en utilisant le gradient électrochimique de  $\text{Na}^+$  (Roos et Boron, 1981).

En outre, dans la muqueuse gastrique l'échangeur  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  apparaît le principal mécanisme de sortie des ions  $\text{H}^+$  dans les glandes gastriques isolées et dans la surface des cellules principales (Mahen et Paradiso, 1987). La présence de bicarbonates est suggérée comme étant nécessaire au fonctionnement de ce système (Seilder et Silen, 1989).

##### **c- La réparation**

La prolifération et la restitution constituent deux processus de réparation responsables du maintien d'une structure continue de la barrière cellulaire épithéliale gastrique (Lipken, 1981).

La prolifération est le résultat des mitoses. La demi vie des cellules de la surface dans l'estomac est de 1-2 jours (Lipken et *al.*, 1963). La division cellulaire maintient la masse cellulaire de la muqueuse par le remplacement des cellules âgées exfoliées de la surface épithéliale vers la lumière gastrique.

Au contraire, la restitution est un processus très rapide qui dépend de la migration cellulaire à travers la lame basale. Il prend quelques minutes ou quelques heures ce qui assure la continuité de l'épithélium durant la digestion (Lacy, 1987).

Le facteur de croissance épidermique (EGF) qui est sécrété par les glandes salivaires (Wormsley, 1988), joue un rôle important dans la stimulation et la différenciation du tissu épithélial et il diminue la sécrétion gastrique (Podolsky, 1994).

# *Chapitre II*

Physiopathologie de la maladie ulcéreuse

## **2.1- Définition**

La maladie ulcéreuse gastrique est une affection chronique plurifactorielle (Gary et *al.*, 1992). Elle évolue par poussées récidivantes souvent périodiques caractérisées par la présence d'un cratère ulcéreux, des lésions susceptibles de se compliquer d'hémorragie, de sténose et de perforation. Elle peut être aigue avec un cycle évolutif d'apparition et de cicatrisation rapides (quelques jours) (Fournet et *al.*, 2003) .

L'étude des mécanismes physiologiques de la maladie se présente sous la forme d'une opposition agression / défense.

## **2.2- Facteurs d'agression**

Les deux principaux facteurs d'agression de la muqueuse sont l'acide chlorhydrique et la pepsine.

### **2.2.1- La rétrodiffusion d'ions H<sup>+</sup> dans la muqueuse**

La sécrétion d'HCl est responsable de l'établissement d'un gradient de concentration en ions H<sup>+</sup> très élevé entre la lumière gastrique et les cellules épithéliales superficielles. Ce gradient favorise la rétrodiffusion de ces ions. Cette rétrodiffusion se renforce par la diminution du pH d'une part et en cas de perturbation de la circulation sanguine locale (Léon et *al.*, 1998).

Le rôle de l'acide dans la maladie ulcéreuse a été initialement exprimé dans l'adage de Schwartz (1910) <<pas d'acide pas d'ulcère >> et qui a été par la suite confirmé grâce à des études expérimentales.

En effet, il a été trouvé que l'administration intragastrique de l'indométhacine (20mg/Kg) est responsable de l'induction des lésions gastriques macroscopiques après 6 heures. L'observation macroscopique des estomacs de ces animaux a révélé par ailleurs, la présence d'oedème, de congestion au niveau des régions sous épithéliales avec la présence des érosions superficielles. Au cours du temps (après 6 heures), des nécroses focales profondes ont pu toucher 11% du tissu . Cependant, le prétraitement des rats avec l'oméprazole (100µmol/Kg) ou de lansoprazole (30µmol/Kg) (deux principaux inhibiteurs de la sécrétion acide ) a pu provoquer une diminution significative de la gravité des lésions induites. De même, ce prétraitement a empêché l'apparition des érosions, de l'oedème et de la congestion préalablement observés.

D'autant plus, il a été suggéré que l'administration des médicaments ayant la propriété d'inhiber la sécrétion acide peuvent parallèlement accélérer la cicatrisation et prévenir la récurrence (Kolbasa et *al.*, 1988).

### **2.2.2- La pepsine**

Des travaux récents ont démontré que la pepsine et les pepsinogènes peuvent avoir un rôle majeur dans l'étiologie de l'ulcère gastrique et la cancérisation. La séparation électrophorétique sur gel d'agar de suc gastrique a permis de distinguer 7 classes de pepsines 1, 2, 3, 3a, 4, 5 et 6 (Pearson *et al.*, 1986). La pepsine 3 (37,2 KDa) et la pepsine 5 (31,6 KDa) s'avèrent les plus abondantes.

A l'état normal, la pepsine 1 (43,8 KDa) représente seulement 3,6% du total de l'activité peptique (Etherington et Taylor, 1967). Cependant, ce pourcentage augmente vers 23% de l'activité totale en cas d'ulcère gastrique (Walker et Taylor, 1980). Cette classe de pepsine présente l'aptitude de dégrader le mucus plus rapidement que la pepsine 3 et dans un pH optimal égale à 2.

Dans la lumière gastrique, la pepsine dégrade la couche de mucus adhérent à la paroi gastrique grâce à son activité estérasique pour produire des mucines dégradées. Elle érode la couche superficielle seulement et contribue à l'amincissement de celle-ci par mucolyse de surface (Allen *et al.*, 1991). Cette action mucolytique et cytolytique ne peut s'exercer qu'après acidification de la barrière muqueuse suite à la rétrodiffusion préalable des ions  $H^+$ .

Dans le même contexte, l'injection sous cutanée de l'indométhacine (60mg/Kg) entraîne une ulcération antrale après 4 heures chez des rats mis à jeun puis nourris. Cette ulcération peut être prévenue d'une manière dose dépendante par l'administration de la pepstatine A (0,1mg/Kg chaque heure) ou par la loxitidine (3mg/kg). La pepstatine A et la loxitidine représentent respectivement un inhibiteur de la pepsine et un bloqueur des récepteurs  $H_2$ . Cette étude a révélé que la pepsine constitue le facteur majeur d'agression dans le développement des lésions (Gaw *et al.*, 1995).

## **2.3- Facteurs pathogéniques**

L'action chlorhydropeptique agressive est renforcée par l'intrication d'autres facteurs pathogéniques qui peuvent être classés en facteurs endogènes et facteurs exogènes.

### **2.3.1 - Les facteurs endogènes**

Ils sont représentés principalement par les facteurs génétiques, l'hypersécrétion acide et les troubles de la motricité gastrique.

#### **2.3.1.1 - Les facteurs génétiques**

La maladie ulcéreuse est une affection à hérédité récessive liée au sexe, touchant plus souvent les hommes (Dive, 1990). D'autant plus il s'est avéré que la prévalence de cette affection est plus importante chez les sujets présentant un groupe sanguin (O) (risque relatif égale à 2). Ce ci peut être expliqué par le fait que l'antigène Lewis<sup>b</sup>, qui fait partie des antigènes

de groupes sanguins (O), représente un facteur d'adhésion pour une bactérie *Helicobacter pylori*. Cette bactérie est capable de coloniser l'estomac et d'induire des gastrites inflammatoires chroniques pouvant conduire jusqu'à l'ulcération (Debonne et Bernard, 1998).

### **2.3.1.2- L'hypersécrétion acide**

L'hypersécrétion acide peut être le résultat d'une augmentation de la masse cellulaire pariétale ou une augmentation de la sensibilité de la cellule pariétale aux différents stimuli (Exp : la gastrine) ce qui constitue un facteur pathogénique chez les sujets qui souffrent de ce problème (Mignon, 1994).

### **2.3.1.3- Les troubles de la motricité gastrique**

Deux aspects sont à considérer : la vidange gastrique et le reflux gastrique. Dans l'ulcère de l'estomac, un ralentissement de l'évacuation est observé entraînant une stase gastrique. Ce retard peut accentuer la libération de la gastrine et la sécrétion acide, ce qui renforce l'agression.

Il en va de même pour le reflux duodeno-gastrique. Les sels biliaires et les lysolécithines altèrent la muqueuse gastrique et sont à l'origine d'une gastrite antrale d'un type particulier appelé gastrite chimique. Une concentration élevée des sels biliaires et de lysolécithine est observée chez les ulcéreux gastriques, qui ont à l'origine de l'altération de la muqueuse grâce à son pouvoir stimulant de la sécrétion acide.

Les acides biliaires rompent la barrière muqueuse gastrique. Ceci a pour conséquence, une augmentation du flux des ions  $H^+$  et du reflux de l'ion  $Na^+$ , une augmentation de la conductance électrique de la muqueuse avec chute de différence de potentiel et une altération du débit sanguin de la muqueuse (Cortot, 1990).

## **2.3.2- Les facteurs exogènes**

Plusieurs facteurs exogènes peuvent être incriminés dans la maladie ulcéreuse notamment l'infection par *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), la prise des anti-inflammatoires non stéroïdiens, la consommation de tabac, le stress, le régime alimentaire ainsi l'alcool.

### **2.3.2.1- L'infection par l'*Helicobacter pylori***

L'infection par l'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) s'acquière le plus souvent durant l'enfance et dépend des conditions hygiéniques. ce bacille à gram négatif a la propriété de résister à l'acidité gastrique grâce à sa forte activité uréasique (Mignon, 1992). En effet, l'uréase bactérienne hydrolyse l'urée gastrique et produit de l'ammoniac qui tonne l'HCl et crée ainsi un microenvironnement favorable à la survie de la bactérie. Celle-ci traverse la couche de mucus et colonise la surface des cellules gastriques superficielles localisées principalement au niveau de l'antrum (Clyne et al., 1995).

Ce contact va induire une libération des chémokines, notamment l'interleukine 8 (IL8). Celui-ci attire et active les polynucléaires et les macrophages. Certaines souches d'*H. pylori*

possédant en plus l'îlot de pathogénicité dit (cagA) et de ce fait ce sont plus souvent associés au développement du carcinome gastrique (Atuna et al., 1998).

Des cytokines proinflammatoires (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) sont aussi libérées au cours de ce processus inflammatoire. L'activation du complément par la voie alterne et la libération des médiateurs chimiques conduisant à une perturbation microvasculaire et des foyers ischémiques à la surface épithéliale peuvent être aussi remarqués.

Cette inflammation peut persister toute la vie du sujet, sauf en cas d'éradication (Dixon, 1994).

### **2.3.2.2- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les AINS présentent des propriétés anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire. Cependant cette classe de médicament présente un inconvénient majeur et des effets thérapeutiques indésirables liés à leur toxicité digestive et rénale.

Il a été démontré à travers des travaux expérimentaux que ces AINS<sub>s</sub> provoquent des lésions gastriques allant de l'hémorragie jusqu'à l'érosion et l'ulcère. Ils peuvent aggraver par ailleurs des ulcères déjà présents.

Plusieurs mécanismes ont été suggérés pour expliquer les lésions induites. Le mécanisme d'action majeur implique une inhibition de la cyclooxygénase, une enzyme clef dans la synthèse des PG<sub>s</sub> (PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) cytoprotectrices (Thiéffo, 2003).

L'administration de l'aspirine à des doses élevées (150 à 500mg/Kg) entraîne l'ulcération de la partie antrale de l'estomac des rats et des hamsters, suite à sa dissociation acide (pKa= 3,5-4) comparativement à l'environnement intracellulaire neutre des cellules mucoales. Dans le site ionisé, cet AINS est hydrosoluble et il va être piégé dans la cellule, créé un gradient de concentration qui favorise le mouvement des ions dissociés de cet AINS. Les altérations de la perméabilité cellulaire et le dommage résultent de la rétrodiffusion des ions H<sup>+</sup> lors de l'influx de Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> vers la lumière gastrique (Gary et al., 1992).

Certains AINSs peuvent induire leur action ulcéreuse via la stimulation d'adhésion des leucocytes (neutrophiles) à l'endothélium vasculaire par le biais des molécules telles que ICAM<sub>1</sub>, CD<sub>11a</sub>, CD<sub>11b</sub> (Kurose et al., 1996). Les phagocytes qui sont recrutés au cours de ce processus inflammatoire, sont derrière l'apparition des lésions de la muqueuse gastrique (John et al., 1996).

### **2.3.2.3- Le tabac**

Plusieurs études montrent aujourd'hui une relation plus entre le tabac et l'incidence de la maladie, ainsi que les complications, les rechutes et le retard à la guérison.

Il est admis aujourd'hui que le tabagisme (15 cigarettes par jour ou Plus) multiplie par deux le risque d'ulcère et rend le sujet plus résistant aux traitements (Bernardes, 1990).

De nombreux effets semblent être produits par la consommation de tabac : une diminution de la concentration salivaire d'EGF, de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, du flux sanguin mais en revanche une

augmentation de la sécrétion acide, de la concentration sérique de gastrine et de pepsinogène I (Pospai et *al.*, 1997).

#### **2.3.2.4- Le régime alimentaire**

La prise en charge nutritionnelle des patients a pour but d'éviter les aliments qui ont été suggéré comme ulcérogène tel le sucre qui augmente l'acidité gastrique (Yudkin, 1980). Les aliments épicés, le thé, le café et tous les boissons à base de caféine ont la capacité d'augmenter la sécrétion acide en agissant sur la pompe H<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup> ATPase (Katz, 2001).

#### **2.3.2.5- Le stress**

La sensibilité de la muqueuse au stress est connue depuis fort longtemps. Le premier cas remarqué présentait une hémorragie digestive chez un patient souffrant de brûlures étendues. Ce type d'ulcère est surtout déclenché après traumatismes de toutes sortes, opérations prolongées (des heures), après des grands chocs émotifs, chez les insuffisants respiratoires et les malades nécessitant une réanimation (Conte, 1980).

L'ulcère de stress, dans sa définition la plus large, est définie par la présence d'un gastrocult ou d'un hémocult positif, ou bien la mise en évidence d'anomalies endoscopiques gastriques. Ainsi il peut être défini par l'existence d'une hémorragie extériorisée ou bien d'une diminution de taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl, hémorragie nécessitant une transfusion ou accompagnée d'une hypotension (Chamberlain, 1993).

La relation entre le stress et l'ulcère s'établit par voie neuro-hormonale, et passe vraisemblablement par des changements de la vascularisation. Ces modifications conduisent à une hypersécrétion chlorhydropeptique qui provoque un détournement de la circulation par des shunts artério-veineux d'où des zones ischémiques apparaissant, de sécrétion et de la motricité de l'estomac (Bonfils et *al.*, 1982).

#### **2.3.2.6- L'alcool**

Plusieurs études ont démontré que l'éthanol est capable d'induire des lésions hémorragiques et des érosions au niveau de la muqueuse gastrique. La genèse de ces lésions est attribuée à une diminution de taux des mucines et une réduction de la circulation sanguine locale. Comme conséquence une augmentation de la perméabilité vasculaire prend place pour provoquer des foyers hyperémiques et des hémorragies digestives (Lacy et Ito, 1982).

En contre partie l'administration de la pirenzépine réduit significativement et d'une façon dose dépendante des lésions induites par l'éthanol (Kojima et *al.*, 1992).

L'administration des antagonistes du canal du calcium incluant vérapamil, nifédipine, diltiazem et nitrendipine protège contre les diverses formes d'ulcère de stress, mais ils aggravent le dommage induit par l'éthanol, par la réduction de la circulation sanguine gastrique (Koo et *al.*, 1986).

En outre, le vin et la bière constituent les meilleurs stimulants de la sécrétion acide en réponse à une hypergastrinémie (Pospai et *al.*, 1997).

## **2.4- Anatomie pathologique et répartition topographique des ulcères gastriques**

### **2. 4.1- L'anatomie pathologique**

En fonction de la profondeur de l'atteinte de la paroi gastrique, l'ulcère vrai doit être distingué des abrasions, des érosions, et des ulcérations. L'abrasion est une destruction de l'épithélium et de la partie superficielle des cryptes, lorsque la brèche est plus superficielle, et ne concerne que les assises cellulaires (destruction des cryptes est d'une hauteur variable des glandes) de l'épithélium et le fond de la muqueuse n'est pas touché il s'agit d'une érosion. Lorsque la brèche est plus profonde, il s'agit d'un ulcère. Celui-ci peut être superficiel s'il ne dépasse pas la sous muqueuse ou profond s'il sectionne la tunique musculaire (Fig.5) (Lambert et Partensky, 1980 ; Pospai et *al.*, 2000).

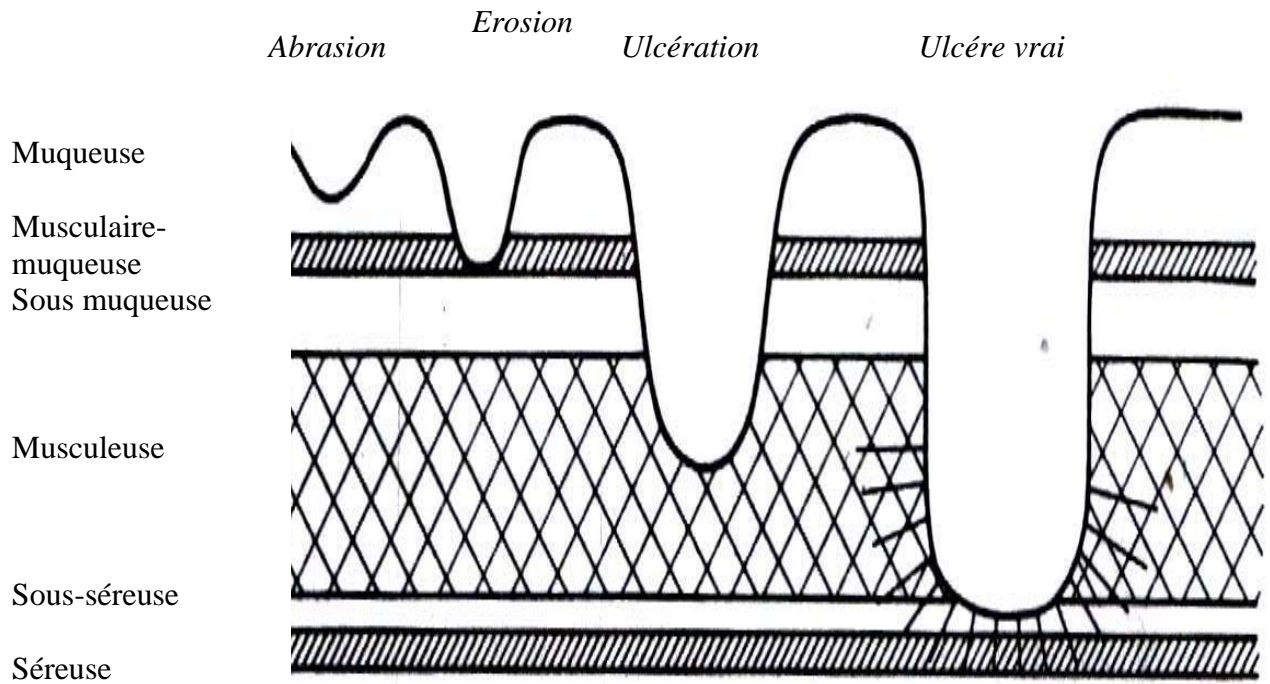
Sur le plan microscopique, l'ulcère se réalise par une perte de substance amputant totalement la musculature. Celle-ci est remplacée par un bloc de sclérose venant au contact de la séreuse (Debonne et Bernard, 1998).

Il apparaît sous forme d'une petite tache arrondie, rouge aux limites nettes, aux bords taillés en gradins, dans lesquels les différentes couches de la paroi, peuvent être creusées en un petit entonnoir. La taille moyenne de l'ulcère est comprise entre 15 et 25mm pouvant dépasser 40mm (Conte, 1980).

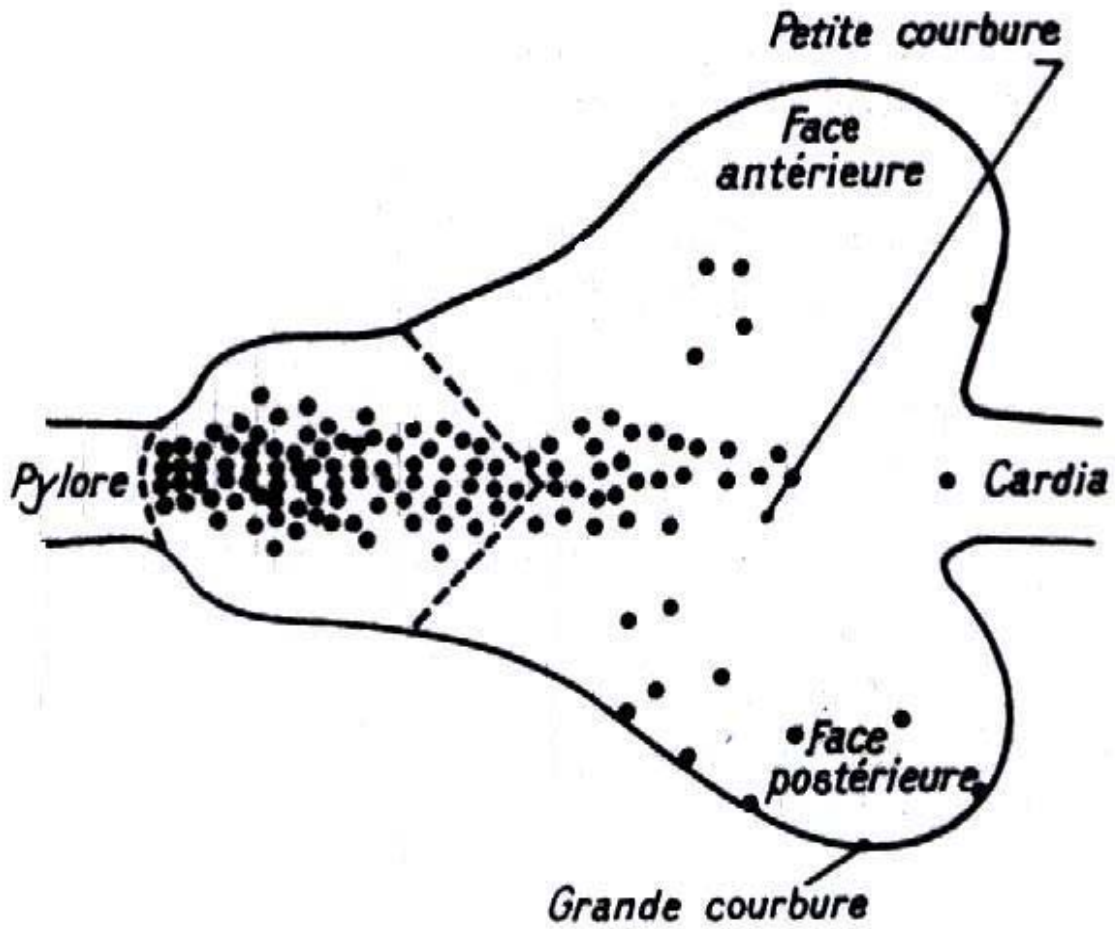
Histologiquement, au contact immédiat de l'ulcère, le chorion est infiltré par quelques leucocytes. Le fond de l'ulcération est fait d'une couche fibrinoleucocytaire, puis d'une zone de nécrose avec amas fibrinoïdes. Enfin un tissu de granulation se transforme en profondeur en un tissu scléreux (Wormsley, 1978).

### **2.4.2-La répartition topographique des ulcères gastriques**

L'ulcère siège dans 80% des cas à la jonction des muqueuses antrale et fundique, située entre 2 à 6cm du pylore. Dans 90% des cas, l'ulcère siège sur la petite courbure de part et d'autre de l'épiploon (Fig.6) (Debonne et Guisset, 1998).



**Figure 5.**Aspects histo-pathologiques des pertes gastriques (Liguory, 1980).



**Figure 6.** Fréquence relative des différentes localisations des ulcères (Conte, 1980).

## 2.5- Le traitement

Le traitement préconisé dans le cas d'ulcère gastrique est basé sur la lutte contre les facteurs étiologiques. Ses objectifs consistent à calmer la douleur, à favoriser la guérison et à prévenir la récurrence. En cas d'inefficacité ou de rechute de ce traitement une chirurgie prend place.

### 2.5.1- Le traitement médicamenteux

Deux classes de médicaments sont le plus souvent prescrites pour le traitement de la maladie ulcéreuse. Il s'agit notamment des antisécrétoires qui inhibent l'effet agresseur chlorhydropeptique et les protecteurs de la muqueuse qui ont pour rôle d'augmenter sa résistance.

#### 2.5.1.1- Les antisécrétoires (anti-acides)

Il est à distinguer différents types d'antisécrétoires à savoir :

##### a- Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine

Ces antagonistes inhibent la sécrétion acide en bloquant de façon sélective les récepteurs H<sub>2</sub> des cellules pariétales de la muqueuse gastrique (Lotfi, 2000). Leur administration entraîne une augmentation du pH gastrique de manière dose-dépendante et limite au dessus d'un pH à 4 la rétrodiffusion des ions H<sup>+</sup>. Ils sont aussi capables de diminuer la sécrétion et l'activité de la pepsine. La cimétidine (Tagamet), la ranitidine (Azantac-Raniplex) et la famotidine (Pepdine) constituent les principaux médicaments de cette classe (Karlstadt et al., 1989).

##### b- Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les IPPs sont des antisécrétoires gastriques très puissants qui agissent en inhibant l'activité enzymatique de l'ATPase H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> au niveau de la cellule pariétale gastrique (Lindberg et al., 1990).

Les principales molécules de cette classe sont l'oméprazole (Mopral et Zoltum) et le lansoprazole (Ogast et Lanzor). A l'heure actuelle, ils sont les seules molécules susceptibles d'inhiber totalement la sécrétion acide. Leur inhibition s'exerce aussi bien sur l'inhibition de la sécrétion acide d'origine vagale et histaminique en comparaison aux anti-H<sub>2</sub>. Cependant, chez les patients de réanimation, même de fortes doses d'oméprazole (supérieures à 240 mg par jour) administrées par voie veineuse sont incapables de faire passer le pH gastrique au dessus de 4 (Baak et al., 1990).

##### c- Les anticholinergiques

Ces agents pharmacologiques agissent principalement sur les récepteurs M<sub>1</sub> de l'estomac et inhibent la sécrétion acide, essentiellement en diminuant le volume sécrété sans pour autant modifier la concentration en ions H<sup>+</sup>. Ils ne possèdent pas d'effets significatifs sur le pH gastrique. Leur efficacité sur la sécrétion acide est comparable aux effets des anti-H<sub>2</sub> (Breucha et al., 1980).

D'autant plus, ils exercent un effet cytoprotecteur par la stimulation de la synthèse locale de  $PG_s$  (Kobayashi et al., 1985). Comme conséquence, la capacité tampon du mucus gastrique est augmentée via une augmentation de la sécrétion de mucus et de bicarbonates (Safsten et Flemstrom, 1986). Les anticholinergiques peuvent aussi améliorer le débit sanguin muqueux, indépendamment de leurs effets sur la sécrétion des PGs. La tropine et la pirenzopine sont des puissants anticholinergiques (Wakanabe et al., 1985).

### **2.5.1.2 - protecteurs de la muqueuse**

#### **a- Le Sucralfate**

Le sucralfate (Ulcars-Keal) a pour rôle de constituer une barrière s'oppose à la diffusion des ions  $H^+$ , de la pepsine et des sels biliars. Ce sulfate basique d'aluminium forme sous l'effet de l'acidité gastrique une substance visqueuse. Celle-ci s'adhère par une liaison électrostatique stable aux protéines du cratère ulcéreux et au reste de la muqueuse de telle manière pour constituer une barrière protectrice (Carthy, 1991).

#### **b- Les analogues des prostaglandines**

L'administration de PG chez l'animal protège la muqueuse gastrique de différentes agressions ulcérogènes. Des analogues des PGs, lentement métabolisés, ont été mis au point et testés chez l'homme. Ces PGs synthétiques induisent la cicatrisation de l'ulcère peptique, mais avec une efficacité moins élevée que le laissait prédire leurs action antisécrétoire (Soll, 1993).

Des études cliniques montrent que le misoprostol (Cytotec), 15-désoxy-16-hydroxy-16-méthyl- $PGE_1$ , est modérément efficace dans le traitement des ulcères gastriques (200g 4 fois par jour), il inhibe la sécrétion acide et est plus importante que celle nécessaire aux effets cytoprotecteurs (liés à l'augmentation de la sécrétion des ions  $HCO_3^-$  et du mucus). Bien que les analogues des PGs restent un traitement de seconde intention de la maladie ulcéreuse, ils sont particulièrement utiles comme médicaments cytoprotecteurs chez les patients traités par les AINSs. Le misoprostol est couramment utilisé dans la prévention des ulcères gastriques induits par les AINSs, chez les patients devant prendre de l'aspirine au long cours et qui sont à haut risque de maladie ulcéreuse compliquée (Atkinson et Craig, 1990). Cependant, le misoprostol a des effets indésirables car il peut provoquer une diarrhée chez 30% des patients, il est aussi indiqué chez la femme enceinte (Lotfi, 2000).

### **2.5.1.3 - Traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*(H.pylori)**

Dans de tel cas d'ulcération une endoscopie permet de réaliser des biopsies antrale et fundique pour rechercher l'existence d'une infection par H.pylori. En cas, de présence de germe, le traitement comporte une phase d'éradication et une phase de la finalisation de la cicatrisation de l'ulcère (Raymond et al., 2001).

Le traitement d'éradication d'*H.pylori* repose sur une stratégie dite la trithérapie. Cette trithérapie incluse : un antisécrétoire associé à deux antibiotiques pendant 7 jours, un inhibiteur de la pompe à protons à double dose en deux prises (l'oméprazole, la lanzoprazole et la pantoprazole) et deux antibiotiques les plus prescrits sont les: amoxicilline, clarithromycine et métronidazole ou tinidazole (Labenz et Borsch , 1995).

L'absence de cicatrisation après un traitement de 3 à 4 mois doit faire discuter l'indication chirurgicale en raison du risque de se développer d'un cancer gastrique méconnu (Jean , 1995).

### **2.5.2- L'intervention chirurgicale**

Dans l'ulcère gastrique, la chirurgie repose sur la gastrectomie ou la vagotomie. Les objectifs de la chirurgie consistent d'enlever l'ulcère et de supprimer la cause de l'apparition de la maladie.

#### **2.5.2.1- La gastrectomie**

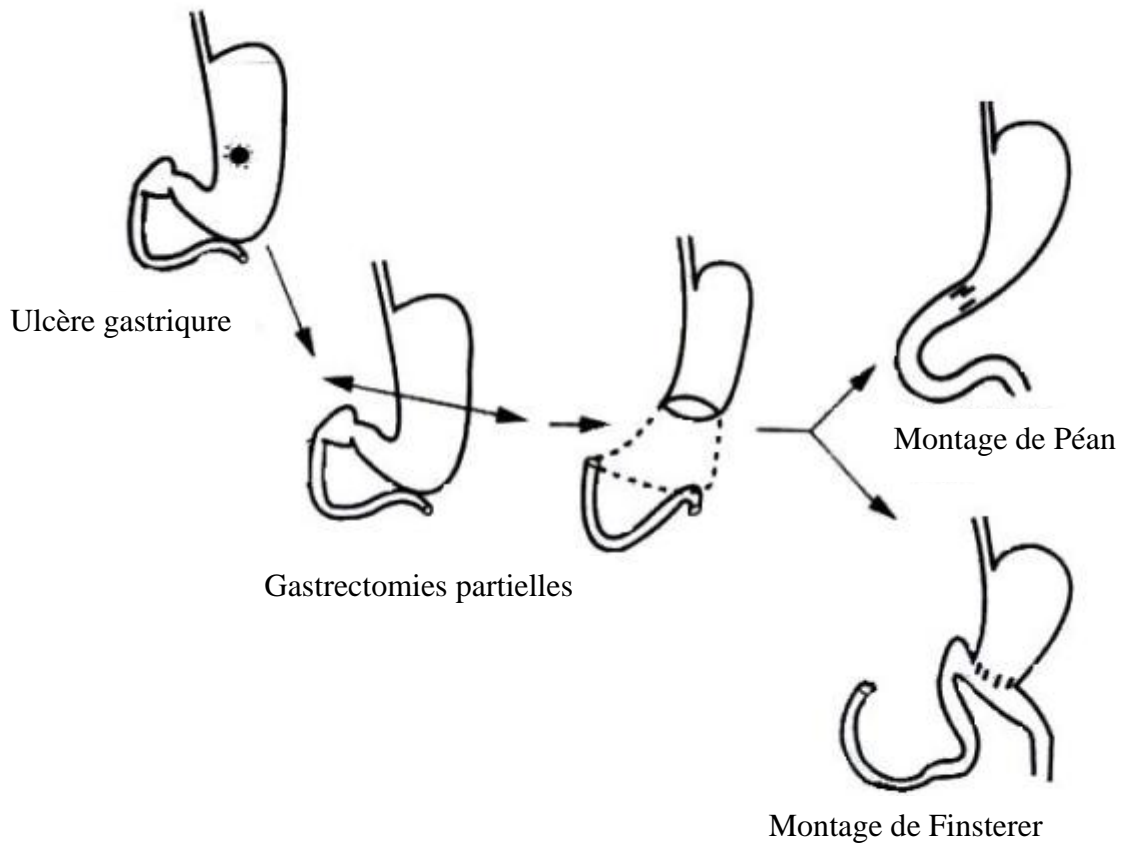
La gastrectomie subtotale enlève les deux tiers de l'estomac (pylore, antre et la plus grande partie de la petite courbure). Le moignon gastrique est anastomosé au jéjunum sur toute la hauteur de la tranche gastrique ou sur la moitié inférieure seulement. Dans d'autre cas, l'estomac et le duodénum sont suturés bout à bout par la partie inférieure de la tranche gastrique (Fig 7a). La mortalité de la gastrectomie ne dépasse pas maintenant 2 à 3 p.cent ; les cas mortels sont presque toujours des ulcères compliqués, en particulier perforés dans le pancréas ( Conte et *al.*, 1976).

#### **2.5.2.2- La vagotomie**

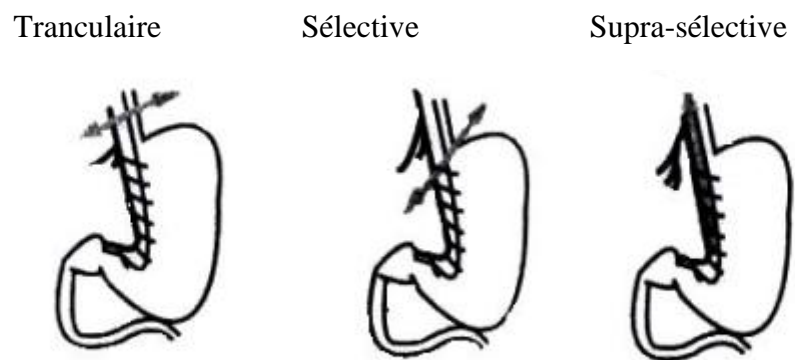
La vagotomie a pour but d'interrompre la commande nerveuse. Elle se diffère suivant la section pratiquée et sa localisation.

On distingue trois types de vagotomie: la vagotomie tronculaire qui sectionne les pneumogastriques à leur entrée dans l'abdomen ; la vagotomie sélective qui ne sectionne que les branches gastrique du vague ; et la vagotomie supra sélective qui sectionne les rameaux des vagues à destination fundique (Fig 7b) (Edelman, 1974).

(a)



(b)



**Figure 7.** les différentes interventions chirurgicales pour ulcère (Quinton, 1994).

(a) Gastrectomies.

(b) Vagotomies.

## **Conclusion**

Les divers points mentionnés dans cette étude ont conduit à la compréhension des implications fonctionnelles de certaines molécules (EGF, CGRP, VIP) et ouvre de nouvelles perspectives pour la pathophysiologie de la gastroprotection et pour le développement de nouvelles thérapies.

De ce fait, l'ulcère gastrique, a devenu un moyen d'élaboration des expériences pour développer de nouvelles médiations à un moindre effet indésirable.

## Résumé

Cette étude a révélé que l'ulcère gastrique est consécutif à une rédiffusion des ions  $H^+$  dans la paroi gastrique et ne peut survenir qu'en présence d'acide chlorhydrique et de pepsine.

Il faut en outre que les moyens de protection et de réparation normalement mis en œuvre par la muqueuse soient rendus inopérants. A cet égard, l'infection à *H.pylori* constitue un facteur majeur dans le développement de cette affection gastrique ; il apparaît qu'elle favorise la faiblesse de la résistance de la muqueuse gastrique à l'agression.

Cependant les AINS perturbent les mécanismes de défense et provoquent la toxicité gastrique et même peuvent induire une hémorragie ou perforation au niveau de la paroi gastrique.

Le tabac, les troubles de la motricité, le reflux biliaire et le stress intervenant de façon alternative ou à titre d'adjuvants.

**Mots clefs :** AINS, barrière de défense, *H. pylori*, rétrodiffusion des ions  $H^+$ , ulcère gastrique.