

Evaluation de l'utilisation du pepsinogène sanguin comme biomarqueur de l'intégrité de la muqueuse gastrique chez le porc.

1. Historique, physiopathologie de la muqueuse gastrique et différentes formes de pepsinogènes

BANGA-MBOKO H.^{1,3}, GODEAU J.M.², DRION P.V.¹,

EL AMIRI B.¹, DRION V.⁴, PERENYI Z.¹, SOUSA N.M.¹, BECKERS J.F.¹

1 Service de Physiologie de la Reproduction, bât. B41, Université de Liège, Faculté de Médecine Vétérinaire, 20 Bd de Colonster n°20, 4000 Sart-Tilman, Belgique ;

2 Laboratoire de Biochimie, bât. B42, Université de Liège, Faculté de Médecine Vétérinaire, 20, Bd de Colonster n°20, 4000 Sart-Tilman, Belgique ;

3 Université Marien NGOUABI, B.P. 69, Brazzaville, Congo Brazzaville ;

4 Centre Hospitalier Pelzer-La Tourelle, Service de Gastro-Entérologie, Rue du Parc, 4800 Verviers, Belgique.

Correspondance : Professeur Jean-François Beckers tél. : 00.32.(0)4.366.41.61

fax : 00.32.(0)4.366.41.65 ; e-mail : jfbeckers@ulg.be

RESUME : L'histoire étant définie comme le récit des événements passés, ce manuscrit met en exergue les acquis de la recherche sur les pepsinogènes du porc depuis leur découverte par Theodor Schwann jusqu'à nos jours. Des progrès ont été réalisés, notamment sur la localisation au sein de la muqueuse gastrique des cellules spécialisées dans la sécrétion des différentes formes de pepsinogènes. Des progrès importants ont été également notés dans l'identification, l'isolement, la purification et la classification des zymogènes.

INTRODUCTION

Les pepsinogènes sont des proenzymes inactives (zymogènes) des pepsines. Ces molécules, synthétisées essentiellement au niveau de la muqueuse gastrique, appartiennent à la classe des protéases aspartiques d'origine gastrique ; leur masse moléculaire est de 42.000 et 35.000 daltons, respectivement pour les pepsinogènes et les pepsines. On dénombre plusieurs formes de pepsinogènes différenciables biochimiquement (Ryle, 1965 ; Ryle et Hamilton, 1966 ; Samloff et Liebman, 1972 ; Foltmann *et al.*, 1992). Toutes ces formes sont synthétisées et sécrétées par les cellules principales de la muqueuse gastrique. Après leur sécrétion, elles sont converties en pepsine correspondante par l'acide chlorhydrique sécrété par les cellules bordantes ou pariétales de la muqueuse gastrique. Les pepsines sont les seules formes enzymatiques participant à la digestion des pro-

téines alimentaires au niveau de l'estomac. De façon surprenante, il a été démontré dès 1967 qu'il existait une faible excrétion du pepsinogène vers la circulation sanguine (Hirsch-Marie et Conte, 1967). La fonction de celle-ci reste encore inconnue (Biemond *et al.*, 1989).

Dans des conditions normales, la surface de l'estomac est protégée de l'acide chlorhydrique par le mucus qui forme un film continu à la surface de l'épithélium. Il s'établit alors un équilibre entre l'érosion de la paroi et son renouvellement. Une hypersécrétion gastrique d'acide chlorhydrique peut compromettre cet équilibre. La muqueuse gastrique s'érode alors rapidement, favorisant ainsi la formation de l'ulcère. Si ce dernier n'est pas diagnostiqué puis traité, il peut aller jusqu'à perforer la paroi de l'estomac et favoriser ainsi le passage du contenu gastrique dans la cavité abdominale, causant ainsi une péritonite (Martineau, 1997 ; Doster, 2000).

Par ailleurs, plusieurs parasites d'importance vétérinaire, connus pour leurs actions spoliatrices, détruisent la muqueuse gastrique dont les cellules pariétales. Par conséquent, le pepsinogène sécrété en amont ne pouvant être activé par l'acide chlorhydrique, s'accumule et traverse les cellules lésées pour gagner le courant sanguin (Enight *et al.*, 1972 ; Ford, 1976 ; Jorgensen, 1976).

Depuis les découvertes portant sur l'implication du pepsinogène dans l'ulcérogénèse et dans certaines pathologies parasitaires, le dosage du pepsinogène sanguin est utilisé comme marqueur biologique de l'intégrité de la muqueuse gastrique, tant chez l'homme que chez les animaux domestiques. Des concentrations élevées de pepsinogène plasmatique peuvent être révélatrices d'ulcères gastriques, du syndrome de Zollinger-Ellison (Samloff et Liebman, 1974 ; Samloff *et al.*, 1975 ; Samloff *et al.*, 1976 ; Ichinose *et al.*,

1982 ; Biemond *et al.*, 1989 ; Biemond *et al.*, 1993) et de parasitoses (Ford, 1976 ; Jorgensen *et al.*, 1976 ; Kerboeuf *et al.*, 1982 ; Hilderson *et al.*, 1989 ; Vercruyssen et Hilderson, 1993 ; Eysker et Ploeger, 2000 ; Gritti *et al.*, 2000). En revanche, de faibles concentrations sont indicatrices de cancer de l'estomac, de l'anémie pernicieuse, d'une gastrectomie ou d'une sévère atrophie gastrique (Samloff et Liebmann, 1974 ; Samloff *et al.*, 1975 ; Samloff *et al.*, 1976 ; Ichinose *et al.*, 1982 ; Biemond *et al.*, 1989 ; Biemond *et al.*, 1993).

Le dosage radioimmunologique du pepsinogène sanguin chez le porc montre que sa concentration augmente de façon continue de la vie fœtale jusqu'à l'âge adulte. Cette augmentation est spectaculaire entre la vie fœtale et l'âge de 21 jours (10 ng/ml/jour) et assez lente (0,4 ng/ml/jour) de 21 à 213 jours (Bang-Mboko *et al.*, 2003). A partir des concentrations basales connues, des variations anormales du pepsinogène sanguin peuvent donner une indication sur l'état de la muqueuse gastrique (Jennings *et al.*, 1966 ; Kerboeuf, 1979 ; Ichinose *et al.*, 1982 ; Biemond *et al.*, 1989).

Dans l'espèce porcine, des recherches en vue de corréliser les concentrations du pepsinogène avec les ulcères de la *pars œsophagea* ou avec les infestations parasitaires à *Hyostrongylus rubidus* ont été menées et ont fait l'objet de plusieurs publications (Enight *et al.*, 1972 ; Titchener *et al.*, 1974 ; Zamora *et al.*, 1975 ; Bunn *et al.*, 1981 ; Stewart *et al.*, 1985 ; Nappert *et al.*, 1990 ; Dangolla *et al.*, 1994).

Cet article, après un bref historique, développera les données pathologiques de la muqueuse gastrique et les différentes formes de pepsinogènes identifiées jusqu'à ce jour.

Un second article fera le point sur les méthodes de dosages du pepsinogène sanguin et le diagnostic des ulcères et de verminoses gastriques par dosage du pepsinogène sanguin chez le porc. Les valeurs sériques ou plasmatiques du pepsinogène en relation avec les ulcères ou une infection à *H. rubidus* y seront également discutées.

Etant donné les nombreuses similitudes de la fonction digestive humaine et porcine, les particularités propres à chacune de ces deux espèces seront dégagées dans les deux études.

HISTORIQUE

Preuves d'existence des protéases gastriques aspartiques

D'après Hammarsten (1872), les protéases aspartiques gastriques étaient déjà connues dans l'antiquité pour leurs actions protéolytiques. Ainsi, la chymosine était utilisée depuis des millénaires dans la fabrication des fromages à partir du lait : des restes de fromage ont été découverts dans des caves au Sahara libyen 5500 à 2000 ans avant J.C., de même qu'en Egypte dans la tombe de Horus-Aha, le deuxième roi de la première dynastie, 3000-2800 ans avant Jésus Christ. La production de fromage a été également rapportée dans les hiéroglyphes. En Chine, des protéases aspartiques d'origine microbienne étaient utilisées dans la fabrication de mets sous la dynastie de Zhou (1028-220 ans avant J.C.).

Avec le développement de la biologie et de la biochimie moderne, beaucoup de connaissances ont été acquises sur les protéases gastriques aspartiques : Spallanzani Lazzaro (1729-1797), physiologiste italien et l'un des fondateurs de la biologie expérimentale, mena des expériences sur les sucs digestifs et conclut que ces derniers étaient spécialisés dans la digestion des aliments. Theodor Schwann* (1810-1882), biologiste allemand, attribua le nom de « pepsine » au ferment responsable de l'activité protéolytique du suc gastrique (Schwann, 1836). Ce ferment se distingue des autres enzymes du tractus digestif par son pouvoir de digestion des protéines en milieu acide ; Heidenheim en 1870, attribua pour la première fois la sécrétion du pepsinogène aux cellules principales de la muqueuse gastrique ; Hammarsten (1872) démontra que la chymosine est synthétisée et stockée sous une forme inactive et est activée par l'acidité stomacale ; Langley (1882) fit la même observation sur la pepsine porcine.

Cependant, il était connu depuis les travaux de Ryle et Porter (1959) chez le porc et Richmond et collaborateurs (1958) chez l'homme, qu'à l'exception de la chymosine chez les ruminants, les mammifères n'avaient qu'une seule protéase aspartique dans le suc gastrique, la pepsine. Vingt ans plus tard, la chymosine que l'on croyait spécifique aux ruminants était localisée dans l'estomac du porc (Foltmann *et al.*, 1978) puis récemment caractérisée (Houen *et al.*, 1996). Ainsi par convention, les protéases acides isolées dans l'estomac à pH faible sont appelées pepsines tandis que celles localisées dans d'autres tissus à pH plus élevé sont appelées cathepsines.

Identification des zymogènes

L'amélioration des techniques de purification a permis de mettre en évidence au moins deux groupes de protéases aspartiques d'origine gastrique : le groupe majeur est appelé pepsinogène et le groupe mineur gastricsine. Les pepsinogènes et les gastricsines diffèrent par leurs caractéristiques enzymatiques et physico-chimiques. Ils sont élués différemment en chromatographie et ont une mobilité électrophorétique différente. De même, ils se distinguent par leur masse moléculaire, leur composition en acides aminés et leur pH optimum d'activité protéolytique.

En 1929, Northrop John Howard (1891-1987), biochimiste américain et prix Nobel de chimie en 1930, parvint à obtenir la pepsine sous forme cristallisée à partir d'extraits de muqueuse gastrique bovine (Northrop, 1929, 1930a, 1930b). Quelques années plus tard, Herriot entreprit la même démarche sur la pepsine porcine (Herriot, 1938, 1941a, 1941b). Ses efforts furent couronnés de succès en 1948 et la pepsine porcine devenait la deuxième enzyme gastrique à être obtenue sous forme cristallisée et la quatrième purifiée après l'uréase, la pepsine et la trypsine bovines.

* Theodor Schwann était professeur d'Anatomie à l'Université de Louvain (1838-1848) et à l'Université de Liège (Belgique), où il enseigna également l'Anatomie de 1848 à 1858, puis la Physiologie, jusqu'à sa mort.

Distribution des pepsinogènes dans l'organisme

Très vite la présence d'enzymes protéolytiques extra-gastriques fut soupçonnée car la pepsine ne reproduisait pas exactement l'action du suc gastrique ou celle d'extraits de la muqueuse gastrique du porc et de l'homme. Leur distribution est résumée dans le tableau I. Selon les données disponibles, les pepsinogènes porcins ont été identifiés dans la muqueuse gastrique et dans le sang. Chez l'homme, la présence de ces enzymes protéolytiques a été rapportée également dans la muqueuse duodénale (Hirsch-Marie, 1968), la muqueuse oesophagienne (Hirsch-Marie, 1968), la muqueuse intestinale (Taylor, 1961), le sang, l'urine, la sueur, les liquides séminal, cérébro-spinal et pleural (Hirschowitz, 1957; Hirsch-Marie, 1967).

Classification des pepsinogènes

Les progrès réalisés dans les méthodes d'isolement des protéines ont permis de confirmer la diversité des protéases. De cette diversité est apparue la nécessité de les classer. La pepsine a été d'abord classée parmi les protéases, puis parmi les endopeptidases (Bergmann, 1942). Hartley (1960) a proposé de la faire figurer dans la classe des protéases acides à cause de son pH optimum d'activité. Depuis 1961 les enzymes sont classées en plusieurs catégories dépendant du type de réactions qu'elles contrôlent. Ainsi les hydrolases, dont fait partie la pepsine, font intervenir des molécules d'eau au cours de leur catalyse qui a pour effet de décomposer une substance en molécules plus simples. Par convention, le nom des enzymes est obtenu en ajoutant le suffixe «ase» au nom du substrat avec

lequel elles réagissent. Ainsi, l'enzyme qui contrôle la dégradation de l'urée est l'uréase, celles qui accélèrent l'hydrolyse des protéines sont des protéases. Mais certaines enzymes comme le pepsinogène, la trypsine et la papaine ont cependant conservé le nom qui leur avait été donné avant la mise au point de cette nomenclature.

Par la suite, la pepsine a été classée selon l'importance de l'activité protéolytique de ses produits activés par des lettres de l'alphabet. Les pepsines A ont une grande activité protéolytique tandis que les pepsines B et C sont moins actives. La classification la plus récente est celle proposée par l'*International Union of Biochemistry* (1965) qui regroupe l'ensemble des enzymes à l'aide d'un système de numérotation *Enzyme Commission* dans lequel EC 3.4.23 est le suffixe commun suivi du chiffre 1 pour le pepsinogène A (EC 3.4.23.1), 2 pour le pepsinogène B (EC 3.4.23.2) et 3 pour le pepsinogène C (EC 3.4.23.3).

Tableau I. Distribution comparée des pepsinogènes A et C dans l'organisme humain et porc.

Source	Pepsinogène A		Pepsinogène C	
	Porc	Homme	Porc	Homme
Muqueuse gastrique	+	+	+	+
Antrum	*	+	*	+
Corpus	*	-	*	+
Duodénum proximal	*	-	*	+
Prostate	*	-	*	+
Sang	+	+	+	+
Urine	*	+	*	-
Liquides physiologiques (1)	*	-	*	+

(1) : Liquides séminal, cérébro-spinal, et pleural.

+ : présence

- : absence

* : aucune donnée n'est disponible dans la littérature

Tableau II. Les différentes formes de pepsinogènes porcins

Zymogènes (pro enzymes)	Enzymes	Nomenclature	Références
Pepsinogène A	Pepsin A	EC 3 .4 .23 .1	Ichihara <i>et al.</i> , 1985; Foltmann <i>et al.</i> , 1992
Pepsinogène B	Pepsin B	EC 3 .4 .23.2	Ryle et Porter, 1959 Ryle, 1970 Nielsen et Foltmann, 1995
Progastricsin	Gastricsin ou Pepsine C	EC 3 .4 .23.3	Ryle et Porter, 1959; Ryle et Hamilton, 1966
Pepsinogène D	Pepsine D	-	Ryle, 1960 ; Lee et Ryle, 1967

LA MUQUEUSE GASTRIQUE

Généralités sur les muqueuses

Les muqueuses sont des membranes qui recouvrent la face interne des organes qui s'ouvrent vers l'extérieur et secrètent du mucus. Les muqueuses sont présentes dans les systèmes reproducteur, respiratoire, digestif et urinaire. Elles sont généralement constituées de deux couches distinctes : un tissu conjonctif (tissu de soutien) et un tissu de revêtement (tissu épithélial). Certaines muqueuses possèdent des glandes chargées de produire des sécrétions spécifiques: c'est le cas de la muqueuse gastrique.

La muqueuse gastrique du porc

Structure macroscopique

A l'opposé des ruminants, l'estomac du porc (figure 1) possède une seule poche qui peut délimiter en moyenne un volume de quatre litres avec des extrêmes allant de 1 à 8 litres. Vidé, il pèse environ 600 à 850 g chez l'adulte. Il est très incurvé sur lui-même avec une incisure angulaire nette. A l'ouverture, on observe une muqueuse plissée qui comprend quatre zones macroscopiquement distinctes : la *pars œsophagea*, la région

cardiale, la région fundique et la région pylorique (figure 1).

Structure histologique

La paroi de l'estomac comprend quatre couches concentriques. De la lumière vers l'ouverture, on observe : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse (figure 2). Dans cet article, seule sera développée la muqueuse gastrique car des quatre couches qui composent la paroi stomacale, elle est celle qui

varie le plus. Aux variations macroscopiques de la muqueuse gastrique, correspondent des variations de la structure histologique de la *pars oesophagea*, du cardia, du fundus et du pylore (Banks, 1993).

La muqueuse de la *pars oesophagea*

La *pars oesophagea* est une zone blanche, lisse et brillante, semblable à la muqueuse oesophagienne. La *pars oesophagea* entoure le cardia. Elle s'étend à 3-4 cm à droite de l'orifice

du cardia, sur la petite courbure, et à 7-8 cm à gauche, où elle atteint le diverticule gastrique. La *pars oesophagea* est une zone non glandulaire. L'épithélium de revêtement est épais, squameux, pluristratifié, de type malpighien et n'est pas kératinisé. C'est le lieu de formation d'ulcères chez le porc. Chez l'homme par contre, les ulcères sont gastriques ou duodénaux. Bien que les ulcères aient une pathogénie complexe et multifactorielle chez le porc, le rôle de l'aliment semble prépondérant. En effet, au cours de la digestion les sécrétions cardiales et la salive maintiennent cette zone (*pars oesophagea*) à un pH de 5, permettant ainsi l'activité de l'alpha amylase salivaire et la fermentation bactérienne des glucides (Liebler *et al.*, 1992). Les cellules épithéliales sont protégées de l'hyperacidité par le mucus, les bicarbonates et le glycocalyx qui, ensemble, forment une «barrière» contre les agressions. L'ensemble de l'épithélium est renouvelé constamment ce qui suppose une bonne vascularisation.

En cas de stress, on peut observer une hypersécrétion d'ACTH hypophysaire et de corticoïdes surrénaliens qui favorisent la sécrétion d'histamine et une accumulation de mastocytes menant à une hypersécrétion de protons H⁺. Parallèlement, les corticoïdes inactivent la formation des prostaglandines, diminuant ainsi les capacités de protection de la muqueuse. Ces phénomènes aboutissent à la destruction des cellules épithéliales et à la formation de l'ulcère.

Le cardia et la muqueuse cardiale

Le cardia est de couleur gris-rosé, et la muqueuse tapisse un tiers de l'organe. A ce niveau, la paroi de l'estomac est relativement mince. L'épithélium est de type glandulaire simple et forme une seule rangée de cellules. Il est constitué d'un seul type de cellules : les cellules à mucus. Quelques rares cellules principales peuvent être retrouvées à cet endroit.

Le fundus et la muqueuse fundique

La région fundique est de couleur brun-rougeâtre et très plissée. Elle tapisse la grande courbure et le corps de l'estomac. Histologiquement, la muqueuse fundique est constituée de l'épithélium de revêtement, du chorion et de la musculaire muqueuse (figure 3).

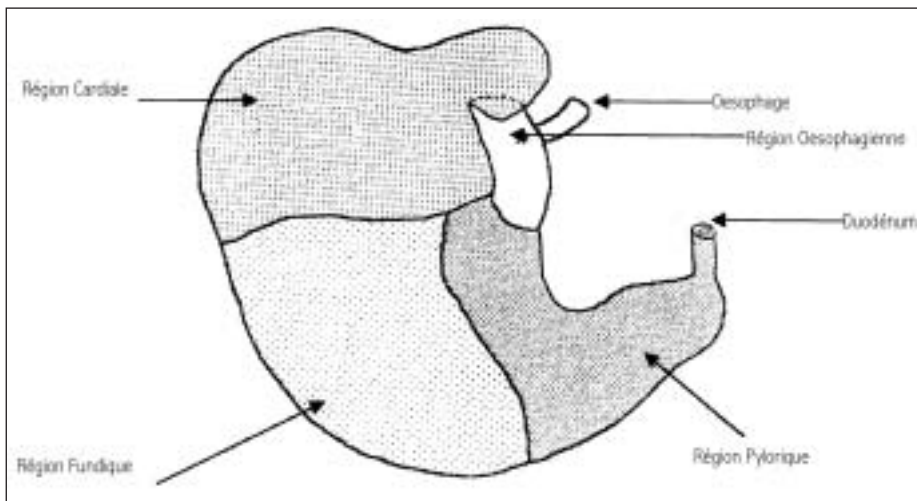


Figure 1. Différentes régions de la muqueuse de l'estomac du porc (d'après Yent, 2001).

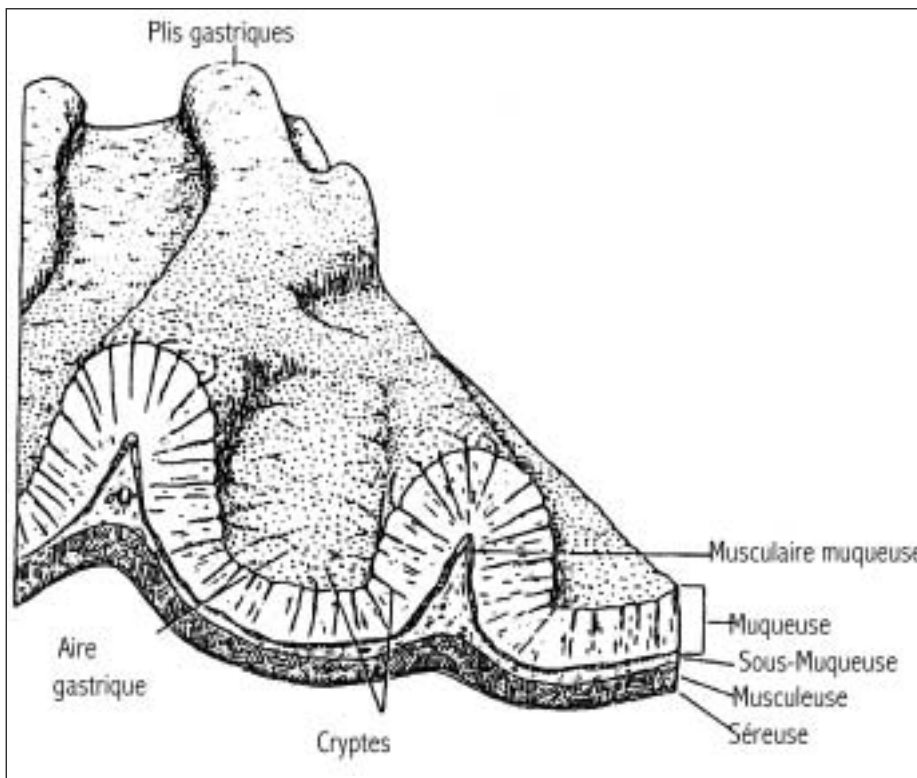


Figure 2. Structure de la paroi de l'estomac du porc (d'après Barone, 1976).

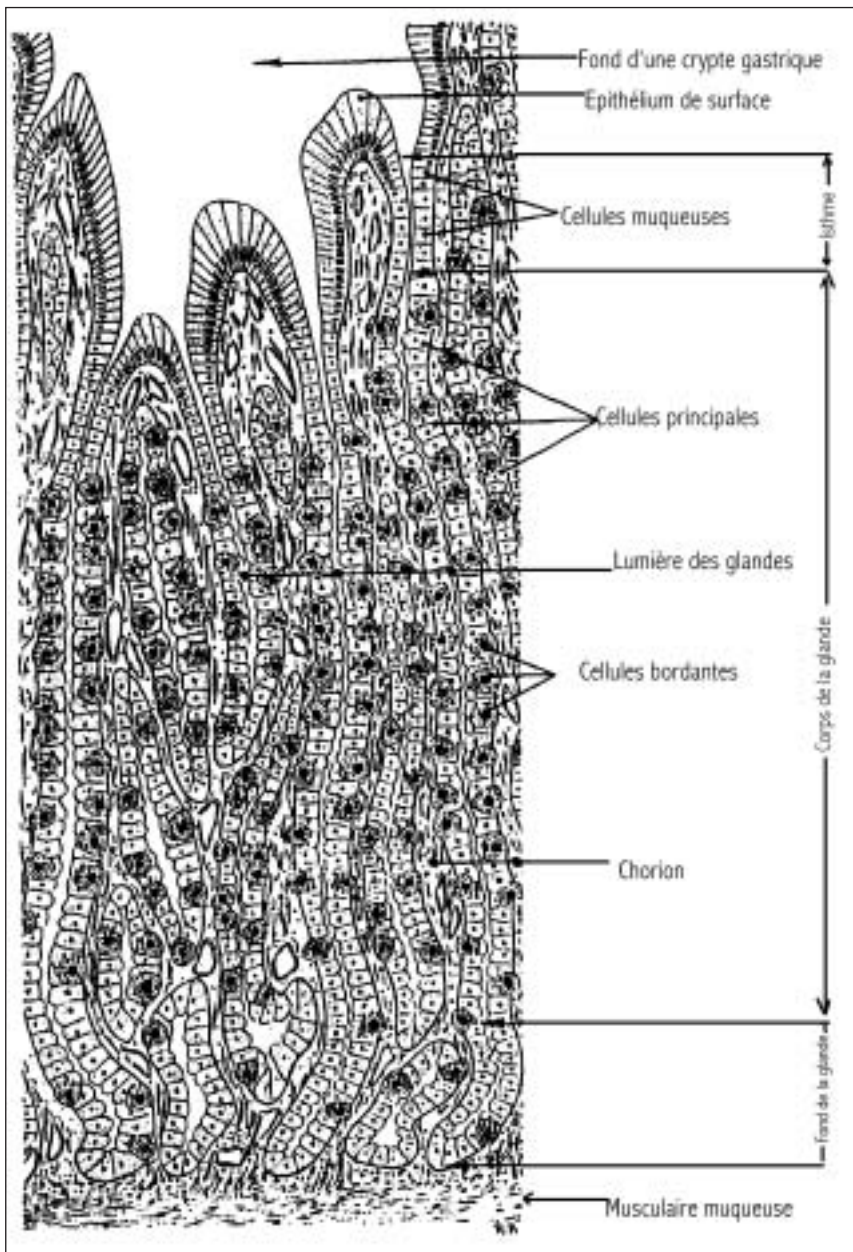


Figure 3. Structure histologique de la muqueuse fundique du porc (d'après Barone, 1976).

L'épithélium de surface et les muqueuses glandulaire, cardiale, fundique et pylorique s'invaginent par endroit pour former les cryptes gastriques ou *foveolae gastricae*. Au fond de ces cryptes débouchent les glandes gastriques qui s'enfoncent dans le chorion. Dans la région glandulaire, l'épithélium de surface est identique en surface et dans les cryptes. Il s'agit d'un épithélium simple, prismatique, constitué de cellules à mucus. L'épithélium des glandes varie, lui, en fonction de la zone considérée, cardia, fundus ou pylore.

Le chorion est un tissu conjonctif

lâche, composé de cellules de soutien (fibroblastes, mastocytes et adipocytes) et de leurs produits (collagène, élastine, protéoglycanes, glycoprotéines de structure). A l'intérieur, on trouve des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des fibres nerveuses. Le chorion repose sur la musculature muqueuse.

La muqueuse fundique est de type glandulaire unistratifiée. Elle est constituée de quatre types de cellules : les cellules du collet (non représentées sur la figure 3), les cellules principales, les cellules bordantes et les cellules argentaffines (figure 3). Les cellules du collet sont

responsables du renouvellement des cellules épithéliales les plus superficielles. Les cellules principales sont responsables de la sécrétion du pepsinogène et les cellules bordantes ou pariétales de la sécrétion de l'acide chlorhydrique. Le rôle des cellules argentaffines est mal connu. Il pourrait être de nature endocrine.

Le pylore et la muqueuse pylorique

Le pylore est moins plissé, de couleur jaune rosé. C'est au niveau du pylore que la paroi de l'estomac est la plus épaisse. La structure histologique de la muqueuse pylorique est assez caractéristique. L'épithélium glandulaire, unistratifié, comprend deux types de cellules : les cellules à mucus et les cellules argentaffines. Les cellules à mucus sont majoritaires: elles sécrètent le mucus qui constitue un film continu à la surface de l'épithélium le protégeant ainsi de l'attaque chlorhydrique. Les cellules argentaffines, en nombre limité, sécrètent la gastrine, hormone qui intervient dans la régulation de la sécrétion du pepsinogène et de l'acide chlorhydrique.

La sécrétion du mucus au cours de la gestation

Si le rôle des cellules à mucus est de produire du mucus afin de protéger l'estomac contre ses propres sécrétions, son rôle au cours de certains états physiologiques comme la gestation est encore plus renforcé contre les ulcères. En effet, chez les humains, la fréquence des ulcères est équitablement répartie entre les hommes et les femmes avant la puberté. Cette fréquence diminue chez la femme entre la puberté et la ménopause (après laquelle elle augmente). Chez elle toujours, certains auteurs ont noté une diminution, voire une rémission, de la symptomatologie gastrique due aux ulcères au cours de la grossesse (Singer *et al.*, 1991). Plusieurs investigations ont été menées en vue de tenter d'expliquer la rémission des ulcères cours de l'état gestatif. Chez la femme, la concentration du pepsinogène restant inchangée au cours de la grossesse (Waldum *et al.*, 1980), la progestérone pourrait jouer un rôle prépondérant dans l'induction de la sécrétion du mucus afin de préserver l'estomac des ulcères. Des expériences effectuées chez le rat ont montré que des femelles traitées en début de gestation avec de la progestérone avaient des

niveaux élevés en mucus (Montoneri et Drago, 1997).

Chez le porc, les premières études ont cependant montré une diminution du pepsinogène sanguin au cours de la gestation et une augmentation au cours de la lactation (Banga Mboko *et al.*, 2002). Cette diminution serait liée à une diminution de l'ingéré alimentaire observée chez cette espèce pendant l'état gravidique. Cette baisse de l'ingéré alimentaire suppose une faible sécrétion de la gastrine avec, en corollaire, un niveau bas des sécrétions gastriques tels que le pepsinogène et l'acide chlorhydrique. La diminution de la sécrétion de HCl préserverait donc la truie gestante des risques d'ulcères pendant la gestation.

LES DIFFERENTES FORMES DE PEPSINOGENES DU PORC

On dénombre actuellement quatre formes de pepsinogènes appelées pepsinogènes A, B, C et D

Le pepsinogène A (EC 3.4.23.1)

C'est le plus important zymogène chez les vertébrés. Il a été identifié par Schwann avant même que le terme de pepsine lui ait été donné par ce dernier. Il a été utilisé comme modèle dans toutes les investigations portant sur le sujet. Purifié par Foltman et collaborateurs (1992), les préparations commerciales en contiennent deux isoformes. Il est activé à un pH 2 et reste stable à pH 8,5. Les détails sur les mécanismes de l'activation et certaines propriétés du pepsinogène A sont disponibles dans la littérature (Foltmann *et al.*, 1992, 1995).

Le pepsinogène B (EC 3.4.23.2)

Il a été isolé comme un contaminant des préparations commerciales par Ryle et Porter (1959). Contrairement à la pepsine A, la pepsine B est caractérisée par une faible activité protéolytique en présence de l'hémoglobine. Par la suite, le pepsinogène B a été isolé de la muqueuse gastrique par Ryle (1965, 1966, 1970). Ses travaux ont été affinés par Nielsen et Foltmann (1995). Malgré plusieurs tentatives, le pepsinogène B n'a jamais été purifié jusqu'à l'homogénéité. Après la dernière chromatographie, le produit final montrait tou-

jours la présence de deux bandes correspondant à la pepsine B et au pepsinogène B. Le pepsinogène B est activé à pH=2. Toutefois, une activation rapide a été obtenue en ajoutant du pepsinogène A au mélange. Le pepsinogène B a une homologie en acides aminés de 40% avec le pepsinogène A et 51% avec la chymosine. Bien que le rôle biologique du pepsinogène B ne soit pas encore établi, on sait néanmoins que sa concentration dans le suc gastrique atteint son maximum vers l'âge de quatre semaines chez le porc (Nielsen et Foltmann, 1995).

Le pepsinogène C (EC 3.4.23.3)

Appelé autrefois progastricsine ou parapepsinogène, il a été étudié par Ryle (1960). Isolé puis purifié par Ryle et Hamilton (1966) dans l'estomac du porc, sa présence a également été démontrée dans la prostate et le liquide séminal chez l'homme (Chiang *et al.*, 1981) et récemment dans les ovaires de certains poissons (Bobe et Goetz, 2001). Sa distribution élargie aux cavités extra-gastriques (tableau I) explique qu'on lui attribue fréquemment un rôle prépondérant dans l'infertilité des mâles (Chiang *et al.*, 1981).

Le pepsinogène D

Il a été isolé et purifié par Lee et Ryle (1967) à partir des préparations commerciales de la pepsine. Il a une masse moléculaire de 35.000 daltons et diffère des autres par l'absence d'un résidu phosphate. Très peu d'informations sont disponibles à son sujet.

CONCLUSION

Au terme de cette étude, il apparaît que la muqueuse gastrique de l'estomac du porc sécrète quatre proenzymes de la pepsine. La capacité des pepsines à digérer des protéines contenues dans le suc gastrique est connue depuis plus de 200 ans. Schwann fut le premier à démontrer que cette digestion nécessite un acide et une pro-enzyme que sont respectivement le pepsinogène et l'acide chlorhydrique. Ces deux composantes sont sécrétées dans les cellules principales et les cellules bordantes de l'estomac respectivement pour le pepsinogène et l'acide chlorhydrique. Si le rôle classique des pepsines dans la première étape de la digestion des protéines alimentaires est connu, par contre très peu d'informations sur leur rôle physiologique hors de la muqueuse gastrique sont disponibles. Leur passage dans le courant sanguin devrait faire l'objet de plusieurs investigations notamment leur dosage en relation avec certaines maladies gastriques.

REMERCIEMENTS

Le premier auteur remercie Philippe Muller, Raja Noucaïri, Bernard Lelou, Issaka Youssao, Sandrine Vandemput et les deux lecteurs anonymes pour leurs critiques et suggestions.

The use of blood pepsinogen as a biomarker of the integrity of the porcine gastric mucosa : a review

Part I: History, physiopathology of gastric mucosa and different forms of pepsinogens

SUMMARY

Because the history is defined as the account of the passed events, this manuscript is an update research on swine pepsinogens since their discovery by Theodor Schwann. Progress was particularly made in the localization within the gastric mucosa membrane of the specialized cells involved in the secretion of pepsinogens. These progresses also included identification, isolation purification and the classification of the zymogens.

BIBLIOGRAPHIE

- BANGA-MBOKO H., SULON J., CLOSSET J., REMY B., YOUSAO I., MELO DE SOUSA N.M., EL AMIRI B., SANGILD P.T., MAES D., BECKERS J.F. An improved radioimmunoassay for measurement of pepsinogen in porcine blood samples. *Vet. J.*, 2003 (in press).
- BANGA-MBOKO H., THILMAN P., DESBULEUX H., AOUMEUR N., YOUSAO I., PERENYI Z., DE SOUSA N.M., EL AMIRI B., BECKERS J.F. Pepsinogen and progesterone concentration during pregnancy in sows. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.*, 2002, **6**, 12-13.
- BANKS W.J. Applied veterinary histology. Third ed. Mosby Year Book: St Louis, 1993, 527 p.
- BARONE R. Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 3 (1) : splanchnologie (appareil digestif et respiratoire). Vigot: Paris, 1976, 853 p.
- BERGMANN M. A classification of proteolytic enzymes. *Adv. Enzymol.*, 1942, **2**, 49-68.
- BIEMOND I., JANSSEN J.B., CROBACH L.F., KREUNING J., LAMERS C.B. Radioimmunoassay of human pepsinogen A and pepsinogen C. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1989, **27** 19-26.
- BIEMOND I., KREUNING J., JANSSEN J.B.M., LAMERS C. B. Diagnostic value of serum pepsinogen C in patients with raised serum concentrations of pepsinogen A. *Gut*, 1993, **34**, 1315-1318.
- BOBE J., GOETZ F.W. An ovarian progastricsin is present in the trout coelomic fluid after ovulation. *Biol. Reprod.*, 2001, **64**, 1048-1055.
- BUNN C.M., HANSKY J., KELLY A., TITCHEN D.A. Observations on plasma gastrin and plasma pepsinogen in relation to weaning and gastric (*pars oesophagea*) ulcerations in pigs. *Res. Vet. Sci.*, 1981, **30**, 376-378.
- CHIANG LCONTRERAS L., CHIANG J., WARD P.H. Human prostatic gastricsinogen. The precursor of seminal fluid acid protease. *Arch. Biochem Biophys*, 1981, **210**, 14-20.
- COMMISSION OF EDITORS OF BIOCHEMICAL JOURNALS. Enzyme nomenclature. Report on the recommendations (1964) of the International Union of Biochemistry on nomenclature and classification of enzymes. *Science*, 1965, 150, 719-721.
- DANGOLLA A., BJØRN H., NANSEN P. A study on the transmission of *Oesophagostomum dentatum* and *Hyostrogylus rubidus* among outdoor reared pigs in Denmark. *Acta Vet. Scand.*, 1994, **35**, 409-416.
- DOSTER A.R. Porcine gastric ulcer. *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract.*, 2000, **16**, 163-174.
- ENIGHT K., DEY-HAZRA A., FEDER H. Influence of *Hyostrogylus* infection on plasma pepsinogen content and electrolyte concentration of gastric juice in the pig. *Zentralb. Vet.*, 1972, **19**, 416-25.
- EYSKER M., PLOEGER H.W. Value of present diagnostic for gastrointestinal nematodes infections in ruminants. *Parasitology*, 2000, **120**, 109-119.
- FOLTMANN B, LØMBLAD P., AXELSEN N.H. Demonstration of chymosin (EC 3.4.23.4) in the stomach of newborn pig. *Biochem. J.*, 1978, **169**, 425-427.
- FOLTMANN B., DROHSE HB., NIELSEN P.K., JAMES MN. Separation of porcine pepsinogen A and progastricsin. Sequencing of the first 73 amino acid residues in progastricsin. *Biochim. Biophys. Acta*, 1992, **112**, 75-82.
- FOLTMANN B., HARLOW K., HOUEN G., NIELSEN P.K., SANGILD P. Comparative investigations on pigs gastric proteases and their zymogens. *Adv. Exp. Med.Biol.*, 1995, **362**, 41-51.
- FORD G.E. Blood pepsinogen estimations and production responses in trichostrongylid parasitism of ruminants. In: Soulbey E.J.L. (Ed), Pathophysiology of parasitic infections. Academic Press : New York, 1976, 83-97.
- GRITTI I., BANFI G., ROI G.S. Pepsinogens : physiology, pharmacology pathology and exercise. *Pharmacol. Res.*, 2000, **41**, 265-281.
- HAMMARSTEN O. Om mjölk-ysstningen och de dervid verksamma fermentyerna I magslemhinnan. *Upsala Läkare-förenings förhandlingar*, 1872, **8**: 63-86.
- HARTLEY B.S. Proteolytic enzymes. *Ann. Rev. Biochem.*, 1960, **29**, 45-72.
- HERRIOT R.M. Isolation, crystallization and properties of swine pepsinogen. *J.Gen. Physiol.*, 1938, **21**, 501-540
- HERRIOT R.M. Isolation, crystallization and properties of pepsin inhibitor. *J. Gen. Physiol.*, 1941a, **24**, 325-338.
- HERRIOT R.M. Inactivation of pepsin of pepsin by iodine. II : Isolation crystalline 1- mono-iodotyroxine from partially iodinated pepsin. *J. Gen. Physiol.*, 1941b, **25**, 185-210.
- HILDERSON H., BERGHEN P., VERCRUYSSSE J., DORNY P., BRAEM L. The diagnostic value of pepsinogen for clinical diagnosis. *Vet. Rec.*, 1989, **125**, 376-377.
- HIRSCH-MARIE H., CONTE M. Etude de la protéases acide du liquide séminal humain. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1967, **49**, 174-155.
- HIRSCH-MARIE M.H. Mise en évidence et séparation de pepsinogènes et hydrolases acides extragastriques. *Biol. Gastroenterol.*, 1968, **2**, 109-122.
- HIRSCHOWITZ B.I. Pepsinogens : its origins, secretions, and excretion. *Physiol. Rev.*, 1957, **37**, 475-511.
- HOUEN G, MADSEN M.T., HARLOW K.W., LØMBLAD P, FOLTMANN B. The primary structure and enzymic properties of porcine prochymosin and chymosin. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 1996, **28**, 667-675.
- ICHIHARA Y., SOGAWA K., TAKAHASSHI K. Isolation of human, swine, and rat prepepsinogens and calf prechymosin, and determination of the primary structures of their NH terminal signal sequences. *J. Biochem.*, 1985, **98**, 483-492.
- ICHINOSE M., MIKI K., FURIHATA C., KAGEYAMA THAYASHI R., NIWA H., OKA H., MASUSHIMA T.,

- TAKAHASHI K. Radioimmunoassay of serum group I and group II pepsinogens in normal controls and patients with disorders. *Clin. Chem. Acta*, 1982, **126**, 183-191.
- JENNINGS F.W., ARMOUR J., LANSSON D.D., ROBERTS R. Experimental Ostertagia ostertagia infections in calves : studies with abomasal cannulas. *Am. J. Vet. Res.*, 1966, **27**, 1249-1257.
- JORGENSEN R.J., HENRIKSEN S.A., SEJRSEN K., NANSEN P. Serum pepsinogen analysis and its relation to bovine ostertagiasis. *Nord. Vet. Med.*, 1976, **28**, 210-216.
- KERBOEUF D. Le dosage du pepsinogène sanguin, élément de diagnostic dans les strongyloses gastriques des ruminants. *Rev. Med. Vet.*, 1979, **130**, 1359-1370.
- KERBOEUF D., MAGE C., GARFF L.E. Dosage du pepsinogène et prévision du nombre de vers dans la caillette. *Bull. Group. Tech. Vet.*, 1982, **233**, 13-21.
- LANGLEY J.N. On the histology of mammalian gastric glands and the relation of pepsine to the granules of the chief- cells. *J. Physiol.*, 1882, **3**, 267-291.
- LEE D., RYLE A.P. Pepsin D : A minor component of commercial pepsin preparations. *Biochem. J.*, 1967, **104**, 742-748.
- LIEBLER E.M., POHLENZ J.F., WHIPP S.C. Digestive system. In : Leman A.D, Straw B.E., Mengeling W.L., D'Allaire S., Taylor D.J (Eds), Diseases of Swine. Iowa State Press: Ames IA 50014-8300, 1992, 12-15.
- MARTINEAU G.P. Les maladies d'élevage des porcs. France Agricole : Paris, 1997, 480 p.
- MONTONERI C., DRAGO F. Effect of pregnancy in rats on cysteamine-induced peptic ulcers. Role of progesterone. *Digest. Dis. Sci.*, 1997, **42**, 2572-2575.
- NAPPERT G., VRINS A., BEAUREGARD M., VERMETTE L., LARIVIERE N. Radioimmunoassay of serum pepsinogen in relation to gastric (pars oesophagea) ulceration in swine herds. *Can. J. Vet. Res.*, 1990, **54**, 390-393.
- NIELSEN P.K., FOLTMANN B. Purification and characterization of porcine pepsinogen B and pepsin B. *Archiv. Biochem. Biophys.*, 1995, **322**, 417-422.
- NORTHROP J.H. Crystalline pepsin. *Science*, 1929, **69**, 580.
- NORTHROP J.H. Crystalline pepsin. I. Isolation and test of purity. *J. General. Physiol.*, 1930a, **13**, 739-766.
- NORTHROP J.H. Crystalline pepsin. II. General properties and experimental methods. *J. General Physiol.*, 1930b, **13**, 767-780.
- RICHMOND V., TANG J., WOLF S., TRUCCO R.E., CAPUTTO R. Chromatographic isolation of gastricsin, the proteolytic enzyme from gastric juice with pH optimum at 3.2. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1958, **29**, 453.
- RYLE A.P., PORTER R.R. Parapepsins : two proteolytic enzymes associated with porcine pepsin. *Biochem. J.*, 1959, **73**, 75-86.
- RYLE A.P. Parapepsinogen II : the zymogen of parapepsin II. *Biochem. J.*, 1960, **75**, 145-150.
- RYLE A.P. Pepsinogens B : the zymogen of pepsin B. *Biochem. J.*, 1965, **96**, 6-16.
- RYLE A.P. Minor proteases in the stomach of the pig. *Biochem. J.*, 1966, **98**, 485-487.
- RYLE A.P., HAMILTON P. Pepsinogen C and pepsin C : Further purification and amino acid composition. *Biochem. J.*, 1966, **101**, 176-183.
- RYLE A.P. The porcine pepsins and pepsinogens. *Methods Enzymol.*, 1970, **19**, 316-336.
- SAMLOFF I.M., LIEBMAN W.M. Immunochemical heterogeneity of commercial hog pepsinogen. *Immunochemistry*, 1972, **9**, 663-667.
- SAMLOFF I.M., LIEBMAN W.M. Radioimmunoassays of group I pepsinogens in serum. *Gastroenterology*, 1974, **66**, 494-502.
- SAMLOFF I.M., LIEBMAN W.M., PANTCH N.M. Serums group I pepsinogens by Radioimmunoassay in control subjects and patients with peptic ulcer. *Gastroenterology*, 1975, **69**, 83-90.
- SAMLOFF I.M., SECRIST D., PASSARO E.J.R. Serum group I pepsinogen levels and their relation to gastric and acid secretion in patients with and without recurrent ulcer. *Gastroenterology*, 1976, **70**, 309-313.
- SCHWANN T. Ueber das wesen des verdauungsprocesses. *Mullers Archiv. Anat. Physiol.*, 1836, 90-138.
- SINGER A.J., BRANDT L.J. Pathophysiology of the gastrointestinal tract during pregnancy. *Am. J. Gastroenterol.*, 1991, **12**, 1695-1712.
- STEWART T.B., HALE O.M., MARTI O.G. Experimental infections with *Hyostrongylus rubidus* and the effects on performance of growing pigs. *Vet. Parasitol.*, 1985, **17**, 219-27.
- SZECSI P.B. The aspartic proteases. *Scand. J. Lab. Invest.*, 1992, **52** : suppl. 210, 5-22.
- TAYLOR W.H. Gastric proteinases in health and disease. *Gastroenterology*, 1961, **40**, 823-826.
- TITCHENER R.N., HERBERT I.V., PROBERT A.J. Plasma protein loss in growing pigs during the prepatent and early patent periods of infection with high doses of *Hyostrongylus rubidus* larvae. *J. Comp. Path.*, 1974, **84**, 399-407.
- VERCRUYSSSE J., HILDERSON H. The serological diagnosis of gastrointestinal nematode infection in cattle. *Verh. Kon. Acad. Geneesk. van België.*, 1993, **55**, 173-196.
- WALDUM H.L., STRAUME B.K., LUNDGREN R. Serum group I pepsinogens during pregnancy. *Scand. J. Gastroent.*, 1980, **15**, 61-63.
- YENT J.T. Digestive system. In : Wilson G., Mersmann P., Mersmann H.J. (Eds.), Biology of the domestic pig. Cornell University Press : London, 2001, 390-453.
- ZAMORA C.S., KOWALCZYK T., HOEKSTRA W.G., GRUMMER R.H., WILL J.A. Plasma concentration of pepsinogen and corticosteroid in relation to gastric lesions in swine. *Am. J. Vet. Res.*, 1975, **36**, 1327-1329.