

Effets du tétrapeptide CCK-4 sur la sécrétion pancréatique exocrine du rat *in vitro* et *in vivo*, par D. FOURMY, L. PRADAYROL, Nicole VAYSSE, A. RIBET, INSERM U 151, CHU Rangueil, Bt L3, 31054 Toulouse Cedex, France.

Le tétrapeptide commun à la cholécystokinine et à la gastrine est connu depuis 1968 (Tracy et Gregory, 1964, Mutt et Jorpes, 1968) comme correspondant à la séquence minimale porteuse d'effet biologique. Jusqu'à ce jour, la plupart des études ont été faites sur des dérivés substitués. Récemment, ce peptide a été trouvé à l'état libre, en quantité environ 10 fois supérieure aux autres formes moléculaires de la CCK dans de nombreuses régions de l'organisme, en particulier le système nerveux et l'appareil digestif (Rehfeld *et al.*, 1980). Le rôle physiologique de ce peptide est loin d'être compris. Nous avons comparé l'activité biologique de ce peptide sur la sécrétion pancréatique exocrine du rat en injections intraveineuse, intrajéjunale et *in vitro* (acini isolés).

Les acini de rat sont préparés selon une adaptation du protocole décrit par Amsterdam et Jamieson (1978). Après incubation à 37 °C en présence de CCK-4 à diverses concentrations, l'amylase sécrétée dans le milieu d'incubation est dosée par la méthode de Bernfeld. L'animal anesthésié est placé sous perfusion de sécrétine 2,5 U/kg .h. Le tétrapeptide est injecté dans la veine jugulaire ou dans le jéjunum haut préalablement ligaturé en amont.

La vitesse de sécrétion d'amylase par les acini est constante pendant les 30 premières minutes, puis elle décroît. Après 15 min d'incubation, la proportion d'amylase sécrétée passe de $1,80 \pm 0,46$ (\pm SEM) à $8,40 \pm 0,62$ pour des concentrations en CCK-4 comprises entre 10^{-7} et 10^{-4} M, tandis qu'elle atteint $9,05 \pm 0,26$ avec la céruléine 10^{-10} M. *In vivo*, des injections intraveineuses de 100 à 800 μ g/kg de CCK-4 produisent un accroissement de la sécrétion pancréatique de protéines de 144 ± 50 à $2\,230 \pm 490$ μ g. Administré par voie intraluminale à forte dose (4 mg/kg) CCK-4 provoque une stimulation de la sécrétion protéique d'amplitude très variable. En l'absence de perfusion de sécrétine, contrairement à la céruléine, CCK-4 ne produit aucune stimulation notable de la sécrétion hydro-électrolytique. *In vitro*, la courbe dose/réponse est parallèle à celle obtenue avec la céruléine ou l'OP-CCK. Mais les concentrations de CCK-4 nécessaires à produire une sécrétion de niveau équivalent, sont au moins 10^5 fois plus élevées. Ceci suggère que CCK-4 stimule la sécrétion des acini par action hormonale directe de type « CCK-like » ; le rapport d'efficacité céruléine/CCK-4 $\neq 10^5$ traduit vraisemblablement une moindre adéquation structurale à provoquer l'effet biologique. De la même façon, *in vivo* sur l'animal anesthésié, CCK-4 apparaît 10^5 fois moins efficace que la céruléine, la concentration sanguine minimum de CCK-4 pour produire un effet étant probablement voisine de 10^6 M. L'inconstance des résultats obtenus lors des injections intraluminales incombe probablement à un trop faible passage sanguin.

En conclusion, ce travail montre que CCK-4 peut stimuler la sécrétion pancréatique exocrine du rat *in vitro* et *in vivo* sur l'animal anesthésié, à des doses très largement supérieures aux doses physiologiques. Ces résultats posent la question du mode d'action de CCK-4 sur la sécrétion pancréatique exocrine à des concentrations compatibles avec sa teneur dans l'organisme et de sa possible réabsorption au niveau intestinal.

- Amsterdam A., Jamieson J. D., 1978. Sequential dissociation of the exocrine pancreas in lobules acini and individual cells. *Meth. Cell Biol.*, **20**, 361-378.
- Mutt V., Jorpes J. E., 1968. Structure of porcine cholecystokinin-pancreozymin. Cleavage with thrombin and with trypsin. *Eur. J. Biochem.*, **6**, 156-162.
- Rehfeld J. F., Larsson L. I., Goltermann N. R., Schwartz T. W., Holst J. J., Jensen S. L., Morley J. S., 1980. Neural regulation of pancreatic hormone secretion by the C terminal tetrapeptide of CCK. *Nature*, **284**, 33-38.
- Tracy H. J., Gregory R. A., 1964. Physiological properties of a series of synthetic peptides structurally related to gastrin I. *Nature*, **204**, 935-938.