

L'octapeptide C-terminal de la cholécystokinine : étude pharmacocinétique et effets sur la sécrétion pancréatique chez le porc, par J. C. CUBER, T. CORRING, J. A. CHAY-VIALLE (*), Christine BERNARD (*), Florence LEVENEZ. *Laboratoire de Physiologie de la Nutrition, I.N.R.A., 78350 Jouy-en-Josas*, (*) *Laboratoire de Physiopathologie digestive, INSERM, Hôpital E. Herriot, 69374 Lyon Cedex 2.*

L'octapeptide C-terminal de la cholécystokinine (CCK.8), forme moléculaire circulante qui prédomine chez le Porc selon Rehfeld *et al.* (1982), semble jouer un rôle important dans la régulation de plusieurs fonctions digestives : effets inhibiteurs sur la prise alimentaire et sur l'évacuation gastrique et effets stimulants de la motricité intestinale et des contractions de la vésicule biliaire. En outre, ce peptide stimule la sécrétion des enzymes pancréatiques chez l'homme et chez le chien. La dose de CCK.8 qui stimule de manière demi-maximale (D 50) le débit des protéines pancréatiques varie de $0,2 \text{ pmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ chez l'homme à $2 \text{ pmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ chez le chien. Aucune information n'est disponible à ce jour chez le porc éveillé. Le présent travail a pour objet de déterminer la D 50 de la CCK.8 pour la sécrétion pancréatique et de rapporter les paramètres pharmacocinétiques de la CCK.8 plasmatique chez le porc éveillé.

Matériel et méthodes. — Huit porcs de race Large White, d'un poids moyen de $39,8 \pm 0,6 \text{ kg}$ ont été munis d'une fistule pancréatique permanente et d'un cathéter duodénal selon la technique de Corring *et al.* (1972). Après une période de récupération post-opératoire d'une semaine environ, l'animal à jeun reçoit une perfusion intra-veineuse de sécrétine purifiée (V. Mutt) à raison de $0,22 \text{ pmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ pendant 180 min. 40 min après le début de la perfusion de sécrétine, la CCK.8 synthétique (Squibb) dissoute dans une solution de chlorure de sodium isotonique contenant 0,5 % d'albumine porcine est perfusée à doses croissantes de 4, 12, 35, 105 et $316 \text{ pmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (pendant 30 min pour les 4 premières doses et 20 min pour la dernière dose). Des prises de sang artériel sont effectuées à intervalles de 5 min pendant les dix dernières minutes de chaque période de perfusion et de 1 min après l'arrêt de la dernière perfusion. Le volume, les bicarbonates, les protéines et les enzymes pancréatiques ont été quantifiés par fraction de 10 min, le suc pancréatique étant collecté, échantillonné et restitué à l'animal selon une technique automatique (Juste *et al.*, 1983). Les taux plasmatiques de CCK sont déterminés selon la méthode de Croze *et al.* (1984) à l'aide de l'anticorps 03.C qui reconnaît à équivalence la CCK.8 et la CCK.33 sur une base molaire et seulement 3 % de la CCK.8 non sulfatée. La CCK.10 (E. Wünsch), marquée à l'iode 125 avec le réactif de Bolton et Hunter, est utilisée comme traceur.

Résultats. — Les taux plasmatiques de CCK.8 augmentent depuis une valeur basale sous sécrétine de $12 \pm 2 \text{ pM}$ aux concentrations respectives de 29 ± 7 , 104 ± 10 , 224 ± 22 , 498 ± 15 , $1\ 855 \pm 116 \text{ pM}$ pour les 5 doses successives de CCK.8. Après l'arrêt de la perfusion de la cinquième dose de CCK.8, la CCK plasmatique chute rapidement. La clearance métabolique, le volume de distribution et la demi-vie de la CCK.8 sont respectivement de $49,5 \pm 3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $42,8 \pm 5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ et $33 \pm 2 \text{ s}$.

Le volume, les bicarbonates et les protéines du suc pancréatique augmentent proportionnellement à la dose de CCK.8 perfusée ($r = 0,99$, $P < 0,001$) depuis leurs valeurs basales respectives sous sécrétine à un maximum lors de la perfusion de la quatrième dose de CCK.8.

La D 50 de la CCK.8 pour le débit protéique peut être estimée à $40 \text{ pmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

L'activité totale des enzymes pancréatiques : chymotrypsine, trypsine, lipase et amy-lase augmente selon un profil similaire aux protéines au cours des perfusions successives de CCK.8. Cependant, l'activité spécifique (activité totale/mg de protéines) de chacune des enzymes n'est jamais significativement modifiée.

Conclusion. — Chez le porc, la CCK.8 est rapidement éliminée de la circulation et apparaît sur la base de la D 50 comme un faible stimulant de la sécrétion des protéines pancréatiques dans cette espèce comparativement à l'homme et au chien. En outre, la CCK.8 stimule de manière parallèle la sécrétion des enzymes pancréatiques.

- Corring T., Aumaitre A., Rérat A., 1972. Fistulation permanente du pancréas exocrine chez le porc. Application : réponse de la sécrétion pancréatique au repas. *Ann. Biol. anim. Bioch. Biophys.*, **12**, 109-124.
- Croze S., Godinot F., Jourdan G., Bernard C., Chayvaille J. A., 1984. Cutaneous antinociception induced by capsaïcien in frog : comparative study of spinal and brain tissu concentrations of substance P, somatostatin and cholecystokinin. *Naunyn-Sch. Arch. Pharmacol.* (soumis à publication).
- Juste C., Corring T., Le Coz Y., 1983. Bile restitution procedures for studying bile secretion in fistulated pigs. *Lab. Anim. Sci.*, **33**, 2, 199-202.
- Rehfeld J. F., Holst J. J., Jensen S. L., 1982. The molecular nature of vascularly released cholecystokinin from the isolated perfused porcine duodenum. *Regul. Pept.*, **3**, 15-28.