

Reçu le 29 novembre 1983.

## Rôle de la sécrétine dans le contrôle de la sécrétion et de la vidange gastrique chez le chien

PAR

M. LAFONTAINE, G. B. CADIÈRE, M. C. WOUSSEN-COLLE et J. DE GRAEF

(Laboratoire de Chirurgie Expérimentale L. Deloyers, Hôpital Saint-Pierre,  
Rue Haute 322, B-1000 Bruxelles)

(1 figure)

It is well established that duodenal acidification strongly inhibits gastric acid secretion, gastric emptying rate and gastrin release. These effects are at least partly mediated *via* hormonal pathways, but it is not known whether they are mediated by the release of one peptide named in the past enterogastrone, or by several peptides acting together. The effects of duodenal acidification on gastric acid secretion and gastrin release can be reproduced by infusion of small doses of secretin and plasma secretin levels increase during duodenal acidification or after a meal. This peptide is thus the most probable candidate as an enterogastrone. It has however never been clearly shown that administration of low doses of secretin do decrease gastric emptying rate as well as acid secretion.

Experiments were performed on four dogs with gastric fistulas. A peptone solution was infused into the stomach. The experiments were repeated during infusion of synthetic secretin.

Our results indicate that infusion of low doses of secretin reproduce all the effects of duodenal acidification: a significant inhibition of gastric acid secretion, gastrin release and gastric emptying rate.

### Introduction

Depuis les expériences de Sokolov, il est reconnu que l'acidification duodénale inhibe puissamment la sécrétion acide et la vidange gastrique (COOKE, 1974; WARD & BLOOM, 1974; RHODES *et al.*, 1976). L'abaissement du pH duodénal produit également une inhibition de la libération de gastrine (THOMPSON *et al.*, 1972).

Ces inhibitions sont au moins partiellement d'origine humorale et le terme d'entérogastrone a été proposé pour définir la ou les hormones inhibitrices. La sécrétine est actuellement considérée comme l'une des entérogastrones. En effet, d'une part l'administration de petites doses de sécrétine exogène inhibe la sécrétion acide gastrique et la libération de gastrine (JORDAN & PETERSON, 1962; WORMSLEY & GROSSMAN, 1964) et d'autre part le taux de sécrétine circulante s'accroît lorsque l'on acidifie le duodénum, ou durant la période post-prandiale. Il n'a toutefois jamais été démontré que de petites doses de sécrétine inhibaient également la vidange gastrique chez le chien. Le but de notre travail a été de procéder à cette vérification.

Ce travail a été subventionné par le *Gouvernement Belge* (A.R.C. n° 80/85/16).

## Matériel et Méthodes

L'expérience est réalisée chez quatre chiens munis de fistules gastriques depuis plus de deux mois. Aucun chien n'est utilisé plus de deux fois par semaine.

Après une période de jeûne de 18 h, les animaux sont placés sur une table de Pavlov. La canule gastrique est ouverte et le liquide gastrique recueilli pendant 30 min, afin d'évaluer la sécrétion basale. En cas de présence d'aliments ou d'une sécrétion basale dépassant 1 mEq/h, l'expérience est différée. Un adaptateur est alors connecté à la canule afin de permettre l'introduction du repas et les prélèvements du contenu gastrique. Une solution de NaCl 9 ‰ contenant de la sécrétine à la dose de 0.125  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  ainsi que 2 ‰ de Dextran (afin d'empêcher l'adhésivité de la sécrétine aux lignes de perfusion) est perfusée durant toute l'expérience dans une veine périphérique à l'aide d'une pompe péristaltique débitant 45 ml/h. Lors des expériences témoins, une solution de NaCl 9 ‰ contenant 2 ‰ de Dextran est perfusée. Une solution saline contenant 2 500 U. USP d'héparine/litre est perfusée par une deuxième veine périphérique afin de permettre des prélèvements de sang pour détermination de la gastrinémie. Le repas utilisé, d'un volume de 295 ml, est une solution peptidique à 15 ‰ (Bactopeptone, *Difco*, Detroit, Michigan) qui, comme nous l'avons montré précédemment, est un bon stimulant de la sécrétion acide gastrique (DRUART *et al.*, 1981). La solution de bactopeptone est amenée à pH 7.4 à l'aide de NaOH 0.1 M. Du rouge phénol est ajouté à cette solution à la dose de 0.5 mg/ml. Du polyvinylpyrrolidone marqué à l'I<sup>125</sup> (I-125 PVP, *Radiochemical Center*, Amersham, England) et du PVP non marqué sont additionnés jusqu'à ce que des concentrations finales respectives de + 5 000 cpm/ml et de 1 mg/ml soient atteintes. La solution est introduite dans l'estomac par la fistule en 90 s à l'aide d'une pompe à débit constant, 45 min après le début de la perfusion de sécrétine.

Le volume intra-gastrique, la vidange gastrique et la sécrétion acide gastrique sont déterminés à intervalles réguliers de 10 min par une technique dérivée de celle de DUBOIS *et al.* (1977) précédemment décrite en détail (DRUART *et al.*, 1981) et validée. En bref, toutes les 10 min, le contenu gastrique est mélangé pendant 30 s à l'aide d'une seringue de 60 ml, puis un échantillon de 5 ml est prélevé. Dix ml d'une solution ajustée à pH 7.4 contenant du I-125 PVP (+ 125 000 cpm/ml) et 1 mg/ml de PVP non marqué sont alors introduits dans l'estomac et mélangés au contenu gastrique en 30 s. Un second échantillon de 5 ml est prélevé. L'expérience est interrompue lorsque le volume intra-gastrique devient inférieur à 20 ml. Le pH et l'acidité du repas et de chaque prélèvement sont déterminés par titration d'un échantillon de 1 ml, jusqu'à pH 7.4, par une solution de NaCl 0.1 M au moyen d'un titrimètre (*Radiometer*, Copenhague, Danemark). La concentration du traceur radiomarqué dans tous les prélèvements est mesurée au moyen d'un compteur gamma (Minigamma, *LKB*, Suède). Les concentrations en rouge phénol sont mesurées à l'aide d'un spectrophotomètre après alcalinisation. Les calculs sont réalisés suivant les équations décrites par DUBOIS *et al.* (1977).

La vidange gastrique du repas de bactopeptone a été étudiée selon deux paramètres : le coefficient de vidange fractionnelle et le pourcentage de rouge phénol résiduel par période (DUBOIS *et al.*, 1977).

Les échantillons de sang sont centrifugés après coagulation et le sérum congelé à -40 °C jusqu'à la réalisation des dosages de gastrine. La gastrinémie sérique est déterminée par une méthode radioimmunologique précédemment décrite (WOUSSEN-COLLE *et al.*, 1977) et exprimée en pg/ml. Les débits intégrés de gastrine sont calculés par la méthode de WALSH *et al.* (1972).

TABLEAU I. Débit acide, vidange gastrique et gastrinémies post-prandiales en réponse à un repas de bactopeptone à 15 % (a : sous perfusion de NaCl 9 %, b : sous perfusion de sécrétine).

	Témoin (a)	Sécrétine (b) (0.125 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ )
Débit acide total (mEq/120').....	28.98 $\pm$ 2.64	17.87 $\pm$ 1.71 <i>P</i> < 0.01
Vidange gastrique fractionnelle (% min)	16.60 $\pm$ 1.5	11.17 $\pm$ 1.1 <i>P</i> < 0.05
% du repas non évacué à la 60 <sup>e</sup> min .....	45.1 $\pm$ 3.2	51.0 $\pm$ 2.1 <i>P</i> < 0.05
Débit intégré de gastrine pendant 120 min (ng/ml)	4.96 $\pm$ 1.10	2.84 $\pm$ 0.97 <i>P</i> < 0.01

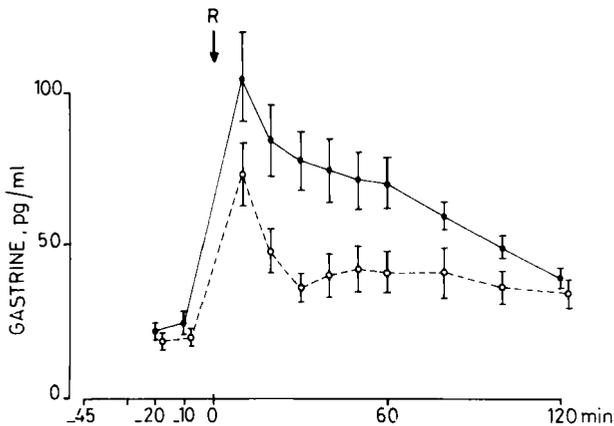


FIG. 1. Gastrinémie sérique (pg/ml) en réponse à un repas de bactopeptone à 15 % :

- Témoins.
- Sous perfusion de sécrétine à la dose de 0.125  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ .

La sécrétine utilisée est une sécrétine porcine synthétique (*Fluka*, Switzerland) dont 1 mg équivaut à 3 350 unités cliniques.

L'analyse statistique des résultats a été réalisée par décomposition de la variance (LISON, 1968), chaque expérience ayant été réalisée quatre fois chez chacun des quatre chiens.

### Résultats

Sous perfusion de sécrétine, à la dose de 0.125  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ , la sécrétion acide gastrique stimulée par le repas de peptone a été diminuée de 35 % (*P* < 0.01 - tableau I); par ailleurs la vidange gastrique fractionnelle est ralentie de 33 % (*P* < 0.05) et la fraction du repas non évacué à la 60<sup>e</sup> min est augmentée de 12 % (*P* < 0.05) (tableau I). Dans les mêmes conditions, le pic de gastrine post-prandiale et le débit intégré de gastrine ont été diminués respectivement de 28 % (NS) et de 43 % (*P* < 0.01) (tableau I, figure 1).

## Discussion

CHEY *et al.* (1970 & 1981) ont, au cours de ces dernières années, réalisé une série d'expériences montrant que la sécrétine pouvait être considérée comme une entéro-gastrone. Ils ont observé que le taux périphérique de sécrétine augmentait lors de l'acidification du duodénum ou au cours de la période post-prandiale et que l'administration de sécrétine exogène à des doses provoquant une augmentation de la sécrétinémie analogue à celle observée durant la période post-prandiale inhibait la sécrétion acide gastrique. Bien plus, l'administration, à des chiens, de sérum anti-sécrétine de lapin augmenta la sécrétion acide post-prandiale. Au cours des mêmes expériences, la libération post-prandiale de gastrine était diminuée. Il semble donc bien que la libération post-prandiale de sécrétine puisse être tenue pour responsable, au moins partiellement, d'une inhibition de la sécrétion acide et de la libération de gastrine. Nos expériences ont été réalisées dans des conditions différentes de celles de CHEY *et al.* (1981). En effet, la méthode de DUBOIS *et al.* (1977) permet d'éviter la construction de poches gastriques, dénervées ou innervées.

Dans nos conditions expérimentales, chez des chiens munis uniquement de fistules gastriques, nous avons observé également que de petites doses de sécrétine inhibaient la sécrétion acide et la libération post-prandiale de gastrine.

Outre les effets sur la sécrétion acide et la gastrine, l'acidification du duodénum ralentit la vidange gastrique (COOKE, 1974). Le médiateur de cet effet est mal connu. Il a été précédemment rapporté que la sécrétine ralentissait la vidange gastrique, mais uniquement au cours d'expériences réalisées chez le chien où des doses nettement supra-physiologiques ont été utilisées (CHVASTA & COOKE, 1973). Nos expériences montrent que de petites doses de sécrétine inhibent la vidange gastrique. Nous n'avons pas dosé la sécrétinémie au cours de nos expériences. Toutefois, en comparant nos expériences à celles de CHEY *et al.* (1981), il apparaît que l'inhibition de la sécrétion acide de 35 % que nous avons observée est similaire à l'accroissement de la sécrétion acide rapportée par ces auteurs, après injection de sérum anti-sécrétine. Les doses de sécrétine que nous avons utilisées sont donc probablement proches des doses physiologiques.

Le ralentissement de la vidange gastrique que nous avons observé après perfusion de sécrétine est quantitativement peu important comparé aux effets de cette perfusion sur la sécrétion acide et la libération de gastrine. Après administration d'un repas liquide contenant des protéines ou des graisses, un ralentissement beaucoup plus important de la vidange gastrique a été observé. Ce ralentissement est très probablement dû à la libération d'autres peptides, telles la CCK ou la neurotensine, dont l'action inhibitrice sur la vidange gastrique est bien démontrée. Après administration d'un repas complexe contenant des hydrates de carbone, des protéines et des graisses, la sécrétine joue donc un rôle, mais mineur, dans le contrôle de la vidange gastrique.

## Résumé

Quatre chiens ont été munis de fistules gastriques. La sécrétion acide gastrique a été stimulée par un repas de bactopeptone à 15 %. Sous perfusion de sécrétine, à la dose de  $0.125 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ , nous avons observé une inhibition de la réponse acide, de la vidange gastrique et du taux sérique de gastrine.

Ces résultats montrent que de petites doses de sécrétine reproduisent l'ensemble des effets observés par l'acidification du duodénum.

**Bibliographie**

- CHEY, W. Y., HITANANT, S., HENDRICKX, J. & LORBER, S. H. (1970) *Gastroenterology* **58**, 820-827.
- CHEY, W. Y., KIM, M. S., LEE, K. Y. & CHANG, T. M. (1981) *Amer. J. Physiol.* **240**, G239-G244.
- CHVASTA, T. E. & COOKE, A. R. (1973) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **142**, 137-142.
- COOKE, A. R. (1974) *Gastroenterology* **67**, 85-92.
- DRUART, M. L., HESTERMANS, Y., WOUSSEN-COLLE, M. C. & DE GRAEF, J. (1981) *Gastroen. Clin. Biol.* **5**, 719-727.
- DUBOIS, A., NATELSON, B. H., VAN EERDEWEGH, P. & GARDNER, J. D. (1977) *Amer. J. Physiol.* **232**, E186-E192.
- JORDAN, P. H. & PETERSON, N. D. (1962) *Ann. Surg.* **156**, 914-923.
- LISON, L. (1968) *Statistiques appliquées à la Biologie expérimentale*. Gauthier-Villars, Paris.
- RHODES, R. A., HSIN-HIUNG TAI & CHEY, W. Y. (1976) *Dig. Dis.* **21**, 873-879.
- THOMPSON, J. C., REEDER, D. D., BUNCHMAN, H. H., BECKER, H. D. & BRAND, E. N. (1972) *Ann. Surg.* **176**, 384-392.
- WALSH, J. H., CSENDES, A. & GROSSMAN, M. I. (1972) *Gastroenterology* **63**, 593-600.
- WARD, A. S. & BLOOM, S. R. (1974) *Gut* **15**, 889-897.
- WORMSLEY, K. G. & GROSSMAN, M. I. (1964) *Gastroenterology* **47**, 72-81.
- WOUSSEN-COLLE, M. C., WILLEMS, G. & DE GRAEF, J. (1977) *Digestion* **15**, 322-328.

M. LAFONTAINE  
Service de Chirurgie, Hôpital St-Pierre  
Rue Haute 322, B-1000 Bruxelles.