

La somatostatine

Cette hormone, synthétisée et sécrétée par de nombreuses cellules, exerce un contrôle inhibiteur sur la sécrétion de nombreuses autres hormones pancréatiques, intestinales et hypophysaires. Sa présence est révélée de deux façons: en histologie par l'imprégnation argentique ou l'immunohistochimie et en biochimie par dosage radio-immunologique.

STRUCTURE

Elle a été élucidée en 1972 à partir de données suggérant qu'une sécrétion interne possédait un effet inhibiteur important. Cette hormone est en fait un ensemble de peptides dérivant d'une séquence de 28 acides aminés. La somatostatine efficace est principalement constituée par un fragment de 14 acides aminés (tétradécapeptide) dérivant d'un peptide de 28 acides aminés (la somatostatine N-étendue). On parle donc de S14 ou S28 selon les cas. Elle est parfois encore appelée SRIF, GIF ou GH-IF. Sa séquence est:

NH₂-ser-ala-asn-ser-asn-pro-ala-met-ala-pro-arg-glu-arg-lys-ala-gly-cys-lys-ans-phe-phe-trp-lys-thr-phe-thr-ser-cys - COOH

La séquence 7-10 de S14, soit **phe-trp-lys-thr** joue un rôle prépondérant dans l'activité biologique de cette molécule. A l'intérieur de cette séquence, les deux résidus cystéine sont liés par un pont disulfure.

BIOSYNTHESE

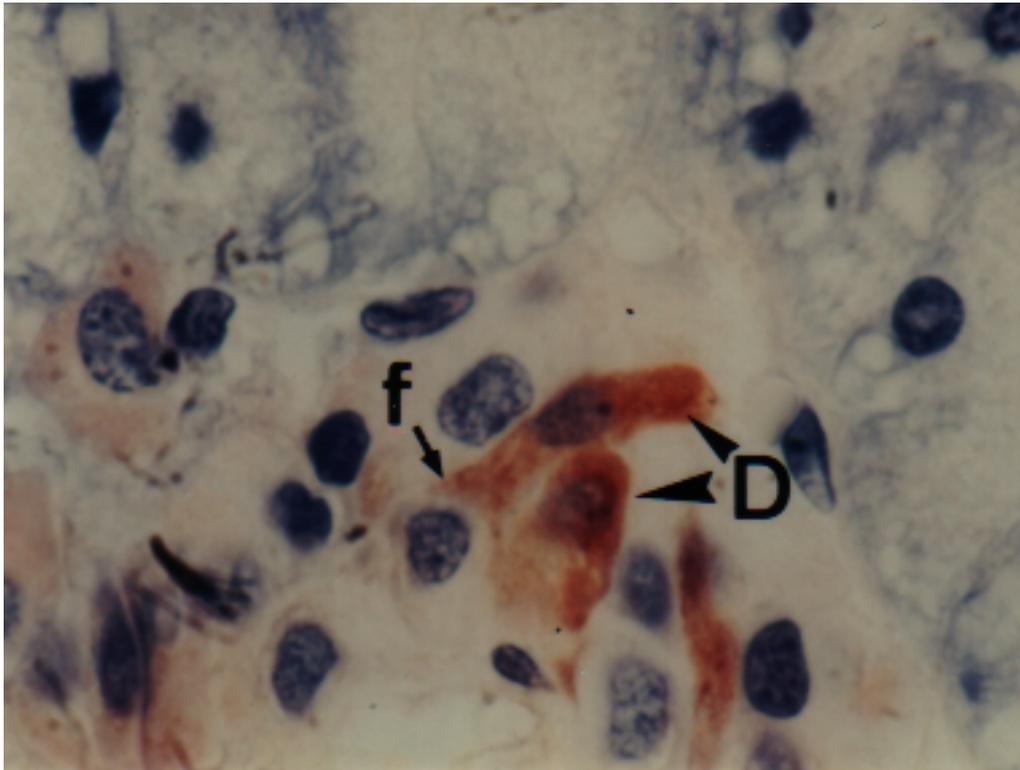
Cette hormone est sécrétée par l'hypothalamus et les cellules D pancréatiques et intestinales. Son précurseur est une pré-pro-somatostatine qui est promptement clivée pour donner une pro-somatostatine de 92 acides aminés. La pro-hormone passe dans le réticulum endoplasmique puis cette molécule est stockée dans des vésicules de sécrétion où elle subit une maturation sous forme d'un découpage par une enzyme de type trypsine: on obtient soit de la somatostatine 28, majoritaire dans le système nerveux, soit de la somatostatine 14 prédominante au niveau digestif. Ces deux formes biologiquement actives sont sécrétées par exocytose à partir de granulations composées d'un cœur dense imposant et d'un halo périphérique peu important.

LOCALISATION DES CELLULES A SOMATOSTATINE

Des cellules neuroendocrines produisent la somatostatine: ce sont les cellules D et des neurones hypothalamiques qui utilisent cette molécule comme neuromédiateur.

Au niveau gastro-intestinal, les cellules D distribuées de façon diffuse sont localisées dans l'estomac, le duodénum et bien sûr le pancréas. Leur nombre diminue tout le long du tractus digestif, et ce jusqu'au colon. Elles portent le récepteur 3 adrénergique.

Au niveau central, la somatostatine est surtout sécrétée par des neurones des noyaux arqués et paraventriculaires, dans l'hypothalamus moyen et antérieur. Elle possède également une distribution extra-hypothalamique, essentiellement dans le cortex cérébral et tous les organes sensoriels afférents. Les neurones portent alors des récepteurs spécifiques à la somatostatine.



Cellules D (D) immunoréactives pour la somatostatine dans un îlot de Langerhans. Elles présentent un marquage cytoplasmique intense en position basale et plus faible au niveau de l'extension apicale en forme de fourche (f). (x 1200).

EMBRYOGENESE DES CELLULES A SOMATOSTATINE

La molécule de somatostatine S14 présente une séquence remarquablement conservée dans le monde animal, décelable dès le niveau unicellulaire (tétrahymena). Elle existe chez tous les animaux où seules 7 variations génétiques ont été identifiées. La somatostatine contribue donc à l'évolution primaire des neuropeptides.

Toutes les cellules de l'épithélium intestinal (entérocytes, cellules endocrines, cellules en gobelet et cellules de Paneth) proviennent d'un axe de cellules souches situé dans la partie moyenne de la glande intestinale. Des expériences chez l'animal montrent que l'ensemble des cellules à somatostatine, substance P, sérotonine et GIP dériveraient d'un précurseur commun.

CARACTERISTIQUES

Cette hormone possède **une grande variété d'effets** car elle agit sur des populations de cellules cibles très diverses. Elle est impliquée dans la régulation des métabolismes au niveau pancréatique et hypothalamique. Cette dualité d'action, centrale et périphérique, se retrouve pour de nombreuses molécules que l'on avait cru de prime abord n'être que d'origine intestinale. On constate que la somatostatine présente les effets suivants, dépendant fortement des tissus considérés:

- au niveau pancréatique, un contrôle paracrine de la production d'insuline et de glucagon et une forte inhibition de la sécrétion d'insuline. C'est l'hormone de la régulation pancréatique.
- au niveau intestinal, la somatostatine d'origine endogène et/ou exogène exerce, par un

effet local paracrine principalement, une action inhibitrice sur la sécrétion des hormones peptidiques intestinales telles que le VIP, la gastrine, la cholécystokinine, le GIP et la sécrétine. Elle diminue également les sécrétions exocrines (sucs digestifs) de l'intestin et du pancréas, l'activité motrice et l'irrigation sanguine intestinale. En fait, on peut dire que **le rôle de la somatostatine est de mettre l'intestin au repos!** De plus, elle influence l'absorption des électrolytes, de l'eau et des lipides

- Au niveau hypothalamo-hypophysaire, la somatostatine régule la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) et de la TSH. Elle a un effet inhibiteur sur la synthèse de ces deux hormones.
- Dans le système nerveux central, hormis l'hypothalamus, la somatostatine est un neurotransmetteur sécrété par des neurones situés dans le système limbique, le cortex, l'hippocampe, le tronc cérébral et la moelle épinière. Les neurones sensoriels rétiniens et auditifs ainsi que le nerf vague et le système nerveux sympathique sécrètent cette molécule. Cette hormone est impliquée dans la régulation du comportement alimentaire, notamment dans la prise de nourriture.
- Au niveau rénal, la somatostatine joue un rôle dans la balance de l'eau et des électrolytes. Cette hormone inhibe également la synthèse d'aldostérone et de rénine. Elle interagit avec la vasopressine au niveau des tubules rénaux.
- une action inhibitrice de l'angiogenèse a été décrite chez l'animal, probablement liée à un effet inhibiteur sur la synthèse de l'IGF1
- La somatostatine intervient également dans certaines maladies telles que le diabète mais aussi l'ulcère peptique, le somatostatine, la dépression, la maladie d'Alzheimer, une affection neurologique et psychiatrique affectant les peptides cérébraux et la chorée de Huntington créatrice de lésions cérébrales destructrices.
- Cette hormone est également utilisée en thérapie pour soigner l'ulcère, certaines tumeurs endocrines hypophysaires, pancréatiques ou digestives (des analogues de la somatostatine telle l'octréotide ont des capacités de réduction de l'activité de certaines tumeurs endocrines). Elle est également utilisée dans le traitement du diabète carcéinoïde, de la pancréatite ou de l'hypoglycémie de l'enfant.
- Elle possède d'autres fonctions moins connues, notamment au niveau de l'agrégation plaquettaire, des lymphocytes, des mastocytes, dans la régulation de la calcitonine et la cytoprotection.

MODE D'ACTION

La sécrétion de somatostatine est:

- **activée** au niveau pancréatique par le glucagon, une déficience en insuline, la sécrétine, la gastrine, la bombésine, le VIP et la cholécystokinine. L'élévation du taux sanguin de glucose ou d'acides aminés stimule également la libération de somatostatine par les cellules D, tout comme l'activation du récepteur adrénergique, plusieurs peptides intestinaux, les α_2 agonistes et certains neurotransmetteurs. Au niveau du système nerveux central, la somatostatine est régulée par des neurotransmetteurs et des changements ioniques de la membrane cellulaire. Une dépolarisation stimule sa sécrétion par une réaction dépendante des échanges transmembranaires de sodium et de calcium.

- **inhibée** par l'acétylcholine, les endorphines, la substance P, la glutamine, le VIP, la

dopamine et la noradrénaline. Au niveau stomacal et intestinal, l'acide amino-butérique (GABA) libéré par les terminaisons nerveuses intrinsèques diminue également la synthèse de somatostatine. Au niveau hypothalamique, le neuropeptide Y (NPY) synthétisé par les interneurons des noyaux arqués, est capable de moduler la synthèse de cette hormone mais aussi du GHRH, qui est également synthétisé au niveau intestinal.

RECEPTEURS

Les effets de la somatostatine sont dus à une famille de récepteurs spécifiques dont 5 membres ont été identifiés et possèdent une homologie oscillant entre 60 et 40 %. Ils diffèrent selon les tissus considérés. Ces récepteurs, comprenant 7 domaines transmembranaires, sont exprimés non seulement par les cellules de l'encéphale, des méninges et de l'antéhypophyse mais également au niveau intestinal par les cellules du pancréas, du tube digestif et certaines cellules du système immunitaire.

Les récepteurs activés par leur ligand agissent via des protéines G régulatrices pour inhiber l'activité adénylate cyclase. En parallèle, il y a activation des canaux ioniques transmembranaires potassiques et inhibition du fonctionnement des canaux calciques. Au niveau pancréatique, on trouve les sous-types de récepteurs 1 et 3, dont les gènes se situent respectivement sur les chromosomes 14 et 22. Le récepteur 1 augmente l'activité tyrosine phosphatase, ce qui s'oppose à la croissance et à la division cellulaire.

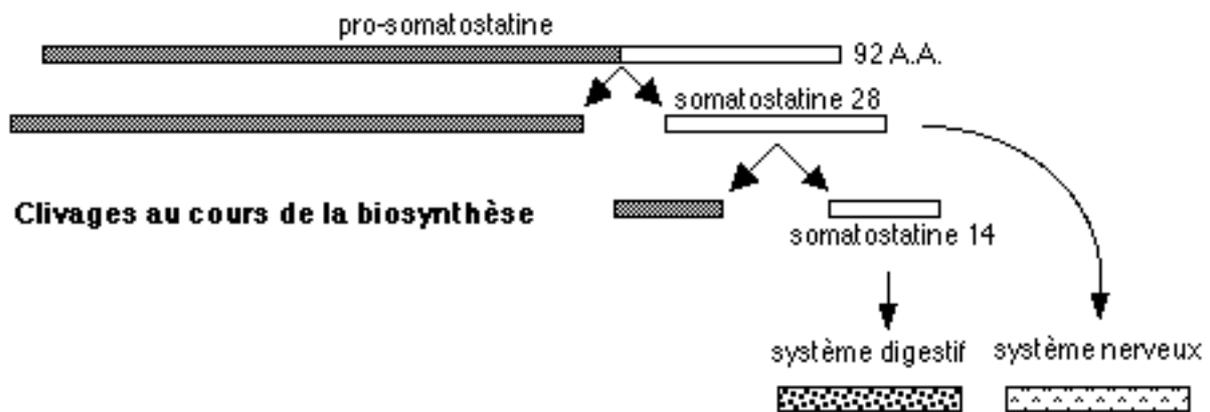
EFFETS ET EVOLUTION CHEZ LE DIABETIQUE

La présence de cellules cibles pour la somatostatine au niveau hypothalamique explique l'importance des effets de cette hormone: une bonne part du métabolisme endocrinien dépendant du bon fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire, toute perturbation de cet axe aura des répercussions sur l'ensemble du métabolisme. C'est ainsi que l'on retrouve chez le diabétique des altérations du fonctionnement des glandes endocrines telles que la thyroïde, les surrénales et les gonades. Les hormones produites par ces glandes affectent en retour la synthèse de somatostatine et de GHRH.

- La production d'hormones thyroïdiennes T3 et T4 est réduite, en liaison avec une production de TRH et TSH perturbée. La GHRH et la somatostatine sont impliquées dans ces désordres hypothalamiques.
- Au niveau reproducteur, les perturbations hypothalamiques entraînent une hyposécrétion de LHRH. Par conséquent, les fonctions reproductrices sont déprimées.
- La sécrétion de GH est fortement augmentée chez le sujet diabétique alors que cette hormone est impliquée dans l'insulinorésistance et le développement de la micro-angiopathie. Son taux sanguin augmente également en raison d'une résistance hépatique à son action ainsi qu'à une production accrue de protéine de liaison à l'IGF1 (IGFBP1), ce qui est lié à une diminution de l'IGF1 circulante et à une stimulation de la production de GH. Cette augmentation de la concentration de GH est également impliquée dans le développement des atteintes vasculaires liées au diabète NID.

On peut remarquer que la plupart des neurotransmetteurs qui contrôlent au niveau hypophysaire la sécrétion de GH sont des peptides produits également par les cellules endocrines intestinales comme le VIP, le PACAP et bien sûr la somatostatine. De par leur

large distribution, les cellules sécrétant cette hormone apparaissent comme des éléments paracrines majeurs dans la régulation glycémique. Leur importance dans le diabète NID est liée à leur influence sur le métabolisme endocrine fortement perturbé au cours de cette affection.



Organe	La somatostatine inhibe
pancréas endocrine	la sécrétion de l'insuline, du glucagon et du polypeptide pancréatique
pancréas exocrine	la sécrétion des enzymes digestifs et de bicarbonates
estomac et intestin grêle	la sécrétion des hormones et peptides gastro-intestinaux les sécrétions exocines gastriques (Hd et pepsine) ainsi que le facteur intrinsèque de la sécrétion colique et biliaire l'activité motrice gastro-intestinale l'absorption intestinale (glucose, fructose, galactose, lactose, glycérol, xylose, eau, triglycérides, acides aminés et calcium) la prolifération des cellules de la muqueuse l'irrigation sanguine mésentérique
glande surrénale	l'aldostérone et la sécrétion de catécholamines
rein	la sécrétion de rénine et la réabsorption d'eau due à l'ADH
hypophyse	la sécrétion d'hormone de croissance et de TSH
thyroïde	la libération de la calcitonine, de T3 et T4
vaisseaux sanguins	l'angiogenèse et l'IGF1

