

# PLACE DES SOMATOSTATINES

J-P. Sales, Service de Chirurgie Générale, CHU de Bicêtre, 78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex, France.

## INTRODUCTION

Le nombre de publications relatives à la somatostatine naturelle et à ses analogues avoisine les 15 000 et se poursuivent au rythme de 8 à 900 chaque année. Il est donc ambitieux de les résumer en une communication. L'existence de ce peptide a été suspectée dès 1968 par Krulich [1] sous la forme d'une substance présente dans une partie de l'hypothalamus de mouton inhibant la sécrétion de Growth Hormone. Brazeau et Vale [2] identifient les 14 peptides qui la compose en 1973 un peptide voisin, la somatostatine 28 (composée de 28 peptides) a été identifiée, issue du même précurseur pro-hormonal codée par un gène commun chez tous les mammifères. Ces substances ainsi que la synthèse du premier analogue dénommé SMS201 995 ou octréotide en 1982 ont permis d'explorer les sites de fixation cellulaire. La découverte de ces récepteurs sur de nombreuses populations cellulaires d'organes ou de tumeurs expliquait les multiples effets cliniques décrits ou suspectés et plus de mille applications des somatostatines ont été proposées [3]. Il n'est pas sûr qu'il faille attendre autant de bénéfices thérapeutiques car les résultats et la force de preuve des études humaines et ceux des modèles animaux servant de support aux études pharmacologiques ne sont pas toujours équivalents. Le coût souvent élevé de ces produits rend d'autant plus opportun le choix raisonné des indications et la comparaison des stratégies possibles. Nous associerons à une revue des données de la littérature les options que nous avons prises dans notre pratique quotidienne.

## 1. RECEPTEURS, PROPRIETES, EDUREE D'ACTION

Les cellules cibles de la somatostatine se retrouvent essentiellement dans le système nerveux central et la quasi-totalité du tractus digestif. Actuellement, cinq sous-types de récepteurs à la somatostatine ont été clonés (dénommés sst1 à sst5) et sont couplés aux protéines G trans-membranaires. Ces récepteurs déclenchent des signaux de transduction et des effets biologiques cellulaires variables selon le sous-type de récepteur étudié mais les connaissances sont très fragmentaires il n'est pas actuellement possible de relier un sous-type de récepteur à un organe ou à un effet bio-clinique donné. De même il n'est possible de nuancer l'action de la somatostatine naturelle et

des analogues structuraux de synthèse en fonction de ces effets bio-cliniques. En revanche, un épuisement de l'effet à moyen et long terme a été rapporté avec les analogues qui ne semblent pas exister avec le peptide naturel et serait lié à une diminution du nombre de récepteurs [4]. La somatostatine et ses analogues entraînent, au niveau hypothalamo-hypophysaire une inhibition des sécrétions de GH, de TSH et de prolactine. Au niveau du tractus digestif l'effet inhibiteur touche toutes les sécrétions endocrines pancréatiques, de l'estomac et de l'intestin ainsi que les sécrétions exocrines gastriques et pancréatiques. L'absorption des acides aminés, la motricité intestinale et la perfusion mésentérique sont également diminuées. Il existe également une action antimitogène de la somatostatine par un mécanisme d'action non identifié avec certitude. La durée de vie du peptide naturel est de quelques minutes et la recherche de molécules thérapeutiques a porté sur un allongement des délais d'action avec la mise au point d'analogues à demi-vie longue (90 min pour le SMS201-995, Sandostatine®) puis par des formes galéniques à libération prolongée.

## 2. DOMAINES D'ACTION DES SOMATOSTATINES

Les propriétés des somatostatines ou de leurs analogues ont rendu possibles des applications thérapeutiques dans quatre types de pathologies qui sont diversement retenues comme indications par les AMM actuelles (Tableau I) :

- Le traitement des manifestations des tumeurs neuro-endocrines (gastrinomes, carcinoïdes, tumeurs sécrétant des vasoactives intestinales peptides, glucagonomes),
- Le traitement de l'acromégalie et des adénomes non-somatotropes,
- Le traitement des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes,
- Les traitements préventif et curatif de certaines fistules digestives.

**Tableau I**  
Indications (AMM) des somatostatines et analogues

Produit	Tumeur neuro-endocrine	Acromégalie	Fistules digestives	Prévention des fistules pancréatiques	Hémorragies digestives par rupture VO
Sandostatine®	+	+		+	
Modustatine®			+		+
Somatostatine®			+		+
Somatuline®	+	+			
Sandostatine®	+	+			

D'autres actions sont moins étayées, telles sur les diarrhées des immunodéprimés ou sur la croissance tumorale de tumeurs malignes endocrines.

Seules les deux dernières indications intéressent le réanimateur et le chirurgien.

## 3. TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES DIGESTIVES

Le traitement des hémorragies digestives liées à l'hypertension portale fait l'objet de recommandations consensuelles [5]. Même si celles-ci sont évolutives, il est considéré actuellement que le traitement de la phase aiguë de l'hémorragie doit comporter

une part pharmacologique du fait d'une disponibilité plus précoce et plus répandue que le traitement endoscopique. Le choix entre somatostatine et terlipressine est possible car il ne semble pas y avoir de différence en terme d'efficacité mais il est possible que la somatostatine ait en plus une action sur les autres causes d'hémorragie, en particulier la gastropathie d'hypertension portale. Le coût d'un traitement de 24 heures de traitement est nettement inférieur avec l'octréotide par rapport à la terlipressine ou la somatostatine de synthèse. L'efficacité de l'octréotide à la phase aiguë est comparable au traitement endoscopique et en association, l'octréotide semble améliorer l'efficacité du traitement endoscopique. La place des somatostatines en matière de prévention secondaire n'est pas établie et doit faire l'objet d'évaluation plus poussée même si des études ont déjà suggéré un bénéfice en association avec les bêta-bloquants [6]. Il est certain que dans ce cadre l'utilisation d'analogues à durée de vie très prolongée peut avoir un intérêt.

#### **4. PREVENTION DES FISTULES PANCREATIQUES APRES CHIRURGIE D'EXERESES**

La mortalité après chirurgie pancréatique telle la duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) va de 7 à 8 % dans les études monocentriques à 30 % dans les études multicentriques [7] et la morbidité est de l'ordre de 30 à 40 % [8]. La survenue d'une fistule pancréatique est généralement associée à cette mortalité, et selon la définition que l'on retient (taux d'amylase dans un drainage, collection...) ces fistules surviennent dans 8 à 20 % des DPC. Le seul facteur favorisant la survenue de ces fistules est la nature de parenchyme pancréatique : un parenchyme sain et friable est plus exposé à cette complication qu'un pancréas fibreux notamment en cas de pancréatite chronique ce qui est fréquent en amont des tumeurs canalaïres ou d'irradiation préopératoire.

De nombreuses procédures chirurgicales ont été élaborées pour pallier ce risque (technique de suture, intubation temporaire du Wirsung, anastomose pancréatico-gastrique...) sans qu'aucune n'ait fait la preuve d'une efficacité significative. En revanche, une fois la complication avérée, la prise en charge d'une fistule sur anastomose pancréatico-gastrique peut être plus simple qu'une fistule sur anastomose pancréatico-jéjunale.

L'évaluation de l'apport d'une somatostatine a fait l'objet de 7 études contrôlées réalisées avec de l'octréotide sauf la plus récente (Tableau II). Ces études rassemblaient des gestes chirurgicaux qui n'étaient pas tous des DPC, et, sauf pour l'une d'entre elles, on ne pouvait pas analyser les résultats selon la nature du tissu pancréatique. Enfin les définitions de la fistule pancréatique et des complications n'étaient pas homogènes d'une étude à l'autre. Une différence significative en faveur du traitement par somatostatine a été mise en évidence dans quatre études sur sept s'accompagnant souvent d'une diminution du nombre de complications (en dehors des fistules) et pour l'étude où cela a été relevé d'une diminution de la durée de séjour. L'étude la plus ciblée (DPC sur pancréas sain) même si elle révèle un taux de fistule trois fois moins important dans le groupe traité que dans le groupe contrôle a l'effectif le plus faible et n'atteint pas le seuil de significativité.

Même, si les résultats sont hétérogènes, et les études de méthodologie parfois discutables, il semble que l'on puisse retenir l'hypothèse que la somatostatine ou ses analogues puissent diminuer le taux de survenue des fistules d'origine pancréatique après DPC. Compte tenu de la sévérité d'une telle complication, et de l'absence d'autre possibilité technique ou pharmacologique pour diminuer ce risque, cette prévention nous semble légitime. Il n'est pas possible de dire s'il faut la réserver au pancréas à

haut risque (parenchyme sain) car si cette sous population est à l'évidence intéressante pour la conduite d'études, il n'est pas certain que la somatostatine soit dépourvue d'avantages en cas de pancréas fibreux ou d'autre chirurgie que la DPC.

Dans notre pratique, nous avons choisi d'en limiter l'emploi à la DPC pour tumeur avec un pancréas d'amont sain, en administrant de l'octréotide à la dose de 300 µg par jour, en démarrant l'administration en peropératoire à la seringue électrique dès que la résection pancréatique est certaine puis en poursuivant par voie sous-cutanée les six jours suivants.

Nous n'avons pas l'expérience dans cette indication de l'usage des formes à libération prolongée (lanréotide) qui devrait être évaluée prochainement.

Par analogie avec la prévention de fistules après résection pancréatique, il faut évoquer la possible action bénéfique des analogues de la somatostatine dans le traitement des traumatismes pancréatiques. Deux études, qui ne sont que rétrospectives, [9, 10] portant sur 28 et 80 patients, conduisent à des résultats discordants, la première en faveur et la seconde contre la prescription de somatostatine dans ces circonstances. La complexité diagnostique des traumatismes pancréatiques, la difficulté qu'il y a à différencier rupture canalaire et pancréatite traumatique font qu'il ne nous semble pas souhaitable d'introduire «à l'aveugle» ce traitement chez ces patients.

**Tableau II**

Etudes contrôlées comparant les taux de fistules après chirurgie pancréatique avec ou sans octréotide ou somatostatine.

Auteur	Date	Effectif	Produit	Groupe traité	Groupe contrôlé	p	Commentaires
Buchler [22]	1992	139	Octréotide	23,5 %	40,8 %	< 0,001	Tous gestes confondus
Pederzoli [23]	1994	252	Octréotide	7,4 %	18,5 %	< 0,05	Tous gestes confondus
Montorsi [24]	1995	143	Octréotide	10,5 %	14,9 %	NS	DPC exclusive
Friess [25]	1995	247	Octréotide	9,8 %	22,4 %	< 0,05	Tout geste confondus, P. chronique
Fourtanier [26]	1997	76	Octréotide	11,7 %	28,5 %	NS	DPC sur pancréas sain
Lowy [27]	1997	110	Octréotide	12,5 %	5,7 %	NS	Irradiation pré-op, fistules cliniques
Guillat [28]	1998	75	Somatostatine	5 %	20 %	< 0,05	DPC exclusive, durée de séjour

## 5. TRAITEMENT DES FISTULES DIGESTIVES

Les fistules digestives surviennent généralement au décours d'une intervention abdominale et résultent soit d'une complication anastomotique soit d'une blessure d'un organe digestif. Il est évident que les possibilités sont multiples, que les contenus digestifs peuvent s'associer de diverses façons en fonction du type d'anastomose en cause, et que des phénomènes septiques sont étroitement associés à la survenue et à l'évolution de la fistule. Un terrain particulier vient fréquemment altérer cette situation

déjà complexe, qu'il s'agisse de la maladie initialement en cause (cancer, Crohn...) ou d'un état d'immuno-dépression et/ou de dénutrition entretenu ou aggravé par la fistule. Ce préambule a pour but de souligner la difficulté à disposer de séries homogènes de patients porteurs de fistules digestives d'une part et d'insister d'autre part sur le caractère multifactoriel de la survenue et de l'évolution d'une fistule digestive. La preuve rigoureuse de l'efficacité d'un traitement unique sera de fait difficile à obtenir.

Ainsi, l'étude descriptive d'une fistule doit tenir compte de cinq paramètres importants :

- 1-L'organe ou les organes d'origine et donc plus précisément la nature du chyme extériorisé par la fistule.
- 2-L'existence de phénomènes septiques locaux (abcès, péritonite localisée, cheminée de drainage simple ou complexe).
- 3-La date de survenue de la fistule ou son ancienneté.
- 4-La technique de prise en charge (modalité de drainage, de nutrition, les indications opératoires).
- 5-Le terrain du patient (diabète, immuno-dépression, radiothérapie, cancer).

Après les publications initiales de Hild et Dobroschke [11] au début des années 80, de multiples observations relatives à une efficacité supposée de la somatostatine dans les fistules digestives ont été publiées. La majorité des études dites contrôlées ont été publiées par quatre équipes en associant ou non la somatostatine à une nutrition parentérale totale. Au regard des paramètres cités plus haut, il est clair que, dans le but de produire un effectif suffisant, aucune ne possède une homogénéité telle que ses conclusions soient incontestables. Par ailleurs les critères d'inclusions sont très variés et l'appréciation du succès est en règle le tarissement de la fistule pendant 48 heures, ce qui ne tient pas compte des possibilités de reperméations itératives qui restent un événement très fréquent dans la pratique.

La première publication issue de l'équipe de Barcelone en 1987 par Nubiola [12] a intéressé l'octréotide sous forme d'un traitement séquentiel chez 14 patients porteurs de fistule du grêle avec cross-over qui a conclu à une efficacité en terme de diminution de débit, la précocité de fermeture des fistules n'était justifiée que par une comparaison historique. Cette série a été prolongée par une étude prospective [13] chez 27 patients porteurs de fistule du grêle, du duodénum ou de l'estomac qui a conclu à une efficacité sur le débit et à une comparaison historique favorable pour le taux et la précocité de fermeture. Ultérieurement, en 1995, la même équipe a produit une étude randomisée en double aveugle chez 31 patients porteurs de fistules gastriques, grêliques, ou pancréatiques traitées précocement (avant 8 jours) toujours avec de l'octréotide sans montrer de différence en terme de débit, de taux ou de délai de fermeture [14].

En 1992, l'équipe de Madrid [15], a publié une étude randomisée multicentrique de 40 patients porteurs de fistules pancréatiques, duodénales ou grêliques sous somatostatine, dont l'ancienneté n'était pas connue mais le débit à l'inclusion était compris entre 150 et 500 mL/24 h. L'effet sur le débit n'était pas évalué, le taux de fermeture n'était pas différent, le délai de fermeture était significativement plus court dans le groupe traité.

Simultanément, une équipe anglaise a publié dans un premier temps en 1990 [16], les résultats préliminaires d'une étude randomisée avec de l'octréotide sur des fistules gastrique, duodénales ou grêliques, sans s'autoriser de comparaison avec seulement 16 patients. Trois ans plus tard, la même étude ne comportant que 19 patients a été publiée [16] ne retrouvant aucune différence significative tant pour les débits, le taux de fermeture, et les délais de fermeture. À l'occasion les auteurs soulignaient la

difficulté de conduire de telles études tant pour le recrutement de patients en nombre suffisant que pour avoir des populations comparables avec rigueur. Il est révélateur que la même équipe a publié une étude ultérieure en 1997 [17] rapportant le traitement de fistules duodénales à haut débit sans utiliser de somatostatine avec des résultats très satisfaisants qui ont laissé penser que ce produit n'avait, pour ces auteurs, pas sa place dans le traitement de telles fistules.

Enfin, il faut citer les deux études publiées par Spiliotis, l'une rétrospective [18] concluant à une efficacité en terme de délai de fermeture, et l'autre prospective [19] ne permettant pas de conclure à l'utilité de la somatostatine mais mettant en évidence l'importance de certains facteurs pronostiques comme les antécédents de radiothérapie, de chimiothérapie et l'état nutritionnel.

Ainsi, la littérature n'apporte pas la preuve que la somatostatine présente un avantage dans le traitement des fistules si ce n'est d'entraîner éventuellement une diminution du débit, sans pour autant avoir un effet sur le taux ou le délai de fermeture. Cela dit, la diminution du débit quand elle existe si elle ne conduit pas obligatoirement à une guérison plus rapide permet de simplifier une réanimation toujours lourde en diminuant les pertes et quelque fois en simplifiant l'appareillage, voire en permettant d'associer une nutrition entérale continue.

Compte tenu de cette absence de preuve nous avons pour pratique de valider pour chaque patient l'opportunité du traitement en vérifiant par un court traitement d'épreuve à l'octréotide l'effet sur la diminution du débit. Cela n'est réalisé que sur une fistule parfaitement documentée, convenablement appareillée et dont les phénomènes septiques d'accompagnement sont contrôlés. En cas de succès, c'est-à-dire une diminution du débit de 30 % au minimum sur trois jours, nous administrons un analogue à longue durée d'action (lanréotide, Somatuline LP®) qui diminue le nombre d'injections et la charge en soin chez ces patients lourdement médicalisés pour un coût équivalent.

Par analogie aux fistules digestives, il faut souligner les problèmes posés par des patients porteurs de stomies à débit élevé, dont les pertes rendent nécessaire la poursuite d'une compensation et d'une nutrition par voie parentérale. Même si l'efficacité de la somatostatine et de ses analogues dans ce cadre a été diversement appréciée [20, 21], un tel traitement peut être tenté toujours avec le principe de mettre en évidence un effet patent avant de le poursuivre. Dans un contexte de réanimation, il est évident que la surinfection intraluminaire et l'ischémie digestive doivent avant tout être éliminées.

## CONCLUSION

L'apport de la somatostatine et de ses analogues dans nos spécialités reste discuté. Si elles offrent une efficacité comparable aux autres traitements dans le traitement de l'hémorragie digestive aiguë par rupture de varices, les données concernant leur place dans le traitement préventif ou curatif des fistules digestives ou pancréatiques sont parcellaires.

À la faveur de la revue de données récentes de la littérature, nous retenons les propositions suivantes qui nous semblent propres à aider chacun à faire un choix thérapeutique éclairé :

Aucun élément ne permet de supposer une différence d'activité entre somatostatine naturelle ou ses analogues de durée d'action prolongée.

Un effet protecteur des complications après chirurgie pancréatique est probable, il nous semble légitime de réserver son emploi en cas de risque élevé c'est-à-dire en

pratique, l'anastomose pancréatique quel que soit son type, après duodéno pancréatectomie céphalique.

Si ce produit a une action sur les fistules digestives constituées, il ne peut être qu'un adjuvant aux traitements classiques qui comprennent un appareillage méticuleux, une nutrition adaptée quelle qu'en soit la voie d'administration, un traitement des pathologies septiques causales ou associées.

Dans ce cadre, la somatostatine ou ses analogues peuvent concourir au traitement en réduisant dans une proportion importante le débit fistuleux chez certains patients. Au-delà d'une réanimation plus simple, cela peut toujours faire espérer une fermeture plus précoce....

Les difficultés de réanimation induites par une stomie à débit élevé peuvent faire recourir à ce traitement si un test thérapeutique fait la preuve de son efficacité.

---

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Krulich L, Dhariwal AP, McCann S. Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vivo. *Endocrinology* 1968;83:783-790
- [2] Brazeau P, Vale W. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973;179:77-79
- [3] Schulkes A. Somatostatine: physiology and clinical application. *Baillières Clin Endocrinol Metab* 1994;115:705-9
- [4] Scarpignato C, Pelosini I. Somatostatin for Upper Gastrointestinal Hemorrhage and Pancreatic Surgery. a review of its pharmacology and safety. *Digestion* 1999;60 Suppl S3:1-16
- [5] Calès P, Castaing D, Grangé J, et al. Traitement de l'hypertension portale- Recommandations. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:353-354
- [6] Hadengue A. Somatostatin or octreotide in acute variceal bleeding. *Digestion* 1999;60 Suppl 2:31-41
- [7] Sauvanet A, Belghiti J. Prevention of pancreatic fistula after cephalic duodenopancreatectomy. *Ann Chir* 1999;53(7):612-7
- [8] Berberat PO, Friess H, Uhl W, Buchler MW. The role of octreotide in the prevention of complications following pancreatic resection. *Digestion* 1999;60 Suppl 2:15-22
- [9] Amirata E, Livingston DH, Elcavage J. Octreotide acetate decreases pancreatic complications after pancreatic trauma. *Am J Surg* 1994;168(4):345-7
- [10] Nwariaku FE, Terracina A, Mileski WJ, Minei JP, Carrico CJ. Is octreotide beneficial following pancreatic injury? *Am J Surg* 1995;170(6):582-5
- [11] Hild P, Dobroschke J, Henneking K, Rieck B. Treatment of enterocutaneous fistulas with somatostatin (letter). *Lancet* 1986;2(8507):626
- [12] Nubiola-Calonge P, sancho J, Segura M, Badia JM, Gil MJ, Stiges-Serra A. Blind evaluation of the effect of octreotide (SMS 201-995), a somatostatin analogue, on small bowel fistula output. *Lancet* 1987;2(september 19):672-673
- [13] Nubiola P, Badia JM, Martinez RF, et al. Treatment of 27 postoperative enterocutaneous fistulas with the long half-life somatostatin analogue SMS 201-995 (published erratum appears in *Ann Surg* 1990 Feb;211(2):246). *Ann Surg* 1989;210(1):56-8
- [14] Sancho JJ, di CJ, Nubiola P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of early octreotide in patients with postoperative enterocutaneous fistula (see comments). *Br J Surg* 1995;82(5):638-41
- [15] Torres AJ, Landa JI, Moreno AM, et al. Somatostatin in the management of gastrointestinal fistulas. A multicenter trial (see comments). *Arch Surg* 1992;127(1):97-9; discussion 100
- [16] Scott NA, Finnegan S, Irving MH. Octreotide and postoperative enterocutaneous fistulae: a controlled prospective study. *Acta Gastroenterol Belg* 1993;56(3-4):266-70
- [17] Williams NM, Scott NA, Irving MH. Successful management of external duodenal fistula in a specialized unit. *Am J Surg* 1997;173(March):240-241

- [18] Sleth JC, Andraos Y, Borie F, Dumay R, Legroux P. (Value of octreotide in the treatment of postoperative enterocutaneous fistula). *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13(5):738-40.
- [19] Spiliotis J, Vagenas K, Panagopoulos K, Kalfarentzos F. Treatment of enterocutaneous fistulas with TPN and somatostatin, compared with patients who received TPN only. *Br J Clin Pract* 1990;44(12):616-8
- [20] Fried M. Octreotide in the treatment of refractory diarrhea. *Digestion* 1999;60 Suppl 2:42-6
- [21] Gilanders IA, Fulton JD, Save VE. Octreotide therapy for diarrhoea (letter). *Postgrad Med J* 1997;73(855):62
- [22] Buchler M, Friess H, Beger HG. Possibilities of application of octreotide in surgery. 1) Treatment of gastrointestinal fistulas; 2) Prevention of complications in pancreatic surgery. *Gastroenterol* 1990;2(41):41-4
- [23] Pederzoli P, Bassi C, Falconi M. Efficacy of octreotide in preventing complications related to elective pancreatic surgery. *Br J Surg* 1994;81(265-269)
- [24] Montorsi M, Zago M, Mosca F. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resection: a prospective controlled randomised trial. *Surgery* 1995;117:26-31
- [25] Friess H, Beger HG, Sulkowski U. Randomized controlled multicenter study, of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1995;82:1270-1273
- [26] Fourtanier G, ARC, AURC. Intérêt de l'octréotide dans la prévention des complications chirurgicales postopératoires après pancréatectomie : étude prospective randomisée multicentrique. *Gastro Enterol Clin Biol* 1997;21(2bis):A64
- [27] Lowy A, Lee J, Pisters P. Prospective randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg* 1997;226:633-641
- [28] Gouillat C, Chipponi J, Partensky C. Effets de la somatostatine sur le moignon pancréatique après duodenopancreatectomie céphalique. *Chirurgie* 1998;123:525