Zeitschrift: Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles = Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg

Herausgeber: Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles

Band: 45 (1955)

Artikel: Contribution à l'étude de la théorie du diabète

Autor: Dupasquier, Emile

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-308335

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 14.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Contribution à l'étude de la théorie du diabète

Recherches sur la différence glycémique artério-veineuse (action de l'insuline) et sur la teneur en esters phosphoriques du foie et du muscle chez les rats normaux et chez les rats diabétiques

par Emile Dupasquier

TABLE DES MATIÈRES

1. Historique du diabète 9
2. Hyperproduction ou non-utilisation du sucre ? Action de l'insuline sur l'utilisation du sucre 13
3. Expériences personnelles 31
4. Processus chimiques et influences hormonales. Mode d'action de l'insuline 44
5. Conclusions générales 67
6. Résumé 68
7. Bibliographie 70

1. Historique du diabète

Il faut remonter très haut dans l'antiquité pour découvrir les premières descriptions, bien rudimentaires il est vrai, de cette maladie qui ne prit son nom définitif qu'au Ier siècle de notre ère. Aristote [1], Hippocrate [2] et Galien [3], en effet, signalent déjà une affection caractérisée par des flux surabondants d'urine, affection que l'auteur grec Arétée [4] nommera *Diabète* (du grec diabainô, passage des boissons à travers le corps sans s'arrêter), laissant bien entendre par là, du reste, la similitude existant pour lui et ses prédécesseurs entre ce qui sera plus tard le diabète sucré et le diabète insipide.

Depuis lors, la connaissance du diabète ne fait aucun progrès notable jusqu'à la fin du XVIIe siècle, où un médecin anglais, Thomas Willis [5] attire, le premier, l'attention sur la saveur mielleuse

et sucrée des urines diabétiques. De là à soupçonner la présence de sucre dans le sang, il n'y avait qu'un pas ; mais il a fallu deux siècles pour que ce pas fût accompli. La preuve scientifique de la présence de sucre dans les urines diabétiques ne fut réellement donnée qu'en 1775 par Matthew Dobson qui observa la fermentation spontanée de l'urine avec production d'un alcool que Franck de Pavie disait « être très agréable ».

A la même époque, en 1772, deux médecins s'aventurèrent à donner du diabète une classification nosologique. SAUVAGE [6] le situe dans sa neuvième classe des flux ou maladies évacuatoires, et Pinel, dans les maladies litigieuses du groupe qualifié d'*incertae sedis*.

Après ces essais de classification nosologique basée sur les symptômes les plus apparents, déjà les préoccupations de la doctrine organique s'imposaient aux médecins ; on cherchait à tout prix à déterminer quel organe intérieur de l'économie était atteint et altéré. Les sciences naturelles, d'ailleurs, avaient subi la même évolution. Toutefois, relativement au diabète, ces médecins organiciens se sont trouvés aussi embarrassés que les médecins nosologistes qui les avaient précédés. Les autopsies n'ont, en effet, donné que des résultats très contradictoires quant au siège de la maladie. On a tour à tour signalé des hypertrophies ou des altérations du foie, des reins, de l'estomac, une atrophie du pancréas, etc.

Les essais d'explication pathogénique du diabète ne furent guère plus heureux à cette époque. Pour ROLLO [7], NICOLAS et GUEUDEVILLE [8], le diabète est un « trouble de la fonction digestive consistant en une animalisation insuffisante des matériaux alimentaires qui, ne pouvant être ainsi assimilés, sont détournés vers le rein à l'état de matière sucrée ». Après avoir remis tout en question, le grand physiologiste du siècle passé, Claude Bernard, que nous nous permettons de citer longuement, imposa son génie expérimental au vaste problème du diabète. Avec une logique sans défaillance et des moyens d'analyse pourtant limités, il n'apporte aucune conclusion nouvelle sans l'avoir prouvée auparavant par de multiples expériences. Après avoir démontré que le sucre est un des éléments physiologiques et constants du sang, alors que ses prédécesseurs pensaient que la glycémie était un fait pathologique ou accidentel, il prouve que la glycosurie n'est que la conséquence de la glycémie. Tandis que les auteurs s'accordaient à attribuer au sucre du sang une origine toujours alimentaire,

il admet enfin que la glycémie est indépendante de l'alimentation, et que le sucre est une production de l'organisme animal [9].

Il s'agit alors de trouver l'organe producteur de ce sucre. Dans ce but, il fait plusieurs prises de sang dans différents vaisseaux, et en arrive à la conclusion que « le sang, relativement pauvre en sucre aux extrémités, s'enrichit à mesure qu'il approche du cœur droit, et là, il a une richesse en sucre égale et même supérieure à celle du sang artériel. Il a donc accru sa provision de sucre dans son trajet. La source de glucose est donc comprise entre la périphérie et le cœur droit... Cette source, nous le savons, c'est le *foie*... Le foie est un organe qui équilibre les proportions de sucre versées dans le sang... En résumé, le foie est un organe d'une importance capitale dans la question de la glycémie » [10, 11].

Passant alors du physiologique au pathologique, Claude Bernard s'attache à rechercher l'origine immédiate de l'*hyperglycémie* diabétique. Se basant sur ses découvertes antérieures, il émet, en 1854, il y a exactement un siècle, l'hypothèse fondamentale suivante : « La fonction glycogénique se trouvant localisée dans le foie, c'est dans cet organe, on le comprend, que nous devons chercher à placer maintenant le siège de la maladie [12]. » C'était donc dire que l'hyperglycémie est due à une exagération de la formation du sucre par le foie. Ce fut là la première théorie pathogénique du diabète, *théorie de l'hyperproduction de sucre par le foie*. Mais, d'autre part, comme le sucre trouve son emploi dans l'organisme, qu'il est consommé au niveau des capillaires, comme l'a démontré deux ans plus tard CHAUVEAU [13, 14], en 1856, une nouvelle théorie ne devait pas tarder à se faire jour, qui considérait le diabète comme dû à une insuffisance de destruction du sucre : d'où, la *théorie de la non-utilisation du sucre par la musculature* (ou du ralentissement de l'utilisation du sucre). Ces deux théories constituaient apparemment, en effet, les deux seules explications logiquement possibles d'une accumulation de sucre dans le sang telle qu'on la trouve dans le diabète.

Mais, pour progresser dans ce domaine, il fallait à tout prix pouvoir reproduire expérimentalement et à volonté, chez un animal sain, les troubles essentiels de la maladie diabétique, afin d'en rechercher ses causes. Or, c'est encore CLAUDE BERNARD [12] qui, au cours d'expériences restées célèbres, réussit pour la première fois, en 1855, à produire des diabètes artificiels par la piqûre du plancher du

quatrième ventricule ou par l'administration de curare. Il ne s'agissait malheureusement que de diabètes temporaires, dont la durée n'excéda jamais 24 heures.

L'année 1889 constitue un véritable tournant dans l'histoire de la théorie du diabète, puisque à cette date deux auteurs allemands, VON MEHRING et MINKOWSKI [15] réussissent pour la première fois à provoquer, sur des chiens, un diabète persistant par l'extirpation totale du pancréas. Ce fut ce qu'on appela, par la suite, le *diabète pancréatique*. Cette découverte permit non seulement de reproduire le plus fidèlement possible les caractéristiques essentielles du diabète, mais elle ouvrit la voie à de retentissantes découvertes en attirant l'attention de tous les savants sur un des sièges possibles de l'atteinte organique. En effet, à partir de ce moment, toutes les recherches se concentrent sur le pancréas, et trente ans plus tard, en 1922, se situe la deuxième grande date, avant tout pratique celle-là, dans l'histoire du diabète : l'extraction, par deux auteurs canadiens, BANTING et BEST [16], de l'*Insuline*, hormone pancréatique dont l'utilisation ne tarda pas à s'étendre à la clinique humaine et à faire de cette découverte l'une des plus grandes de toute l'endocrinologie. Hélas ! on ne mit pas longtemps à se rendre compte que l'insuline est impuissante à guérir tous les diabètes, et l'on en conclut que, si l'insuffisance pancréatique peut être une cause directe et immédiate du diabète, il faut souvent rechercher le *primum movens* de ce diabète dans des causes plus médiates.

Depuis près de vingt ans, il était déjà connu que l'injection d'adrénaline provoque une hyperglycémie. Aussi, divers auteurs, parmi lesquels MAYER (1906) [17], ZUELZER (1907) [18], FROUIN (1908) [19], et HÉDON et GIRAUD (1920) [20], s'intéressent-ils à la surrénale, et ces deux derniers physiologistes concluent que « l'extirpation des capsules surrénales destitue la pancréatectomie de son effet hyperglycémique habituel, et qu'il existe donc une relation fonctionnelle entre le pancréas et les glandes surrénales pour le métabolisme du sucre ». Dans des expériences importantes, STEWART et ROGOFF [21] montrent, en 1917, que l'hyperglycémie résultant de l'extirpation du pancréas et des *médullo*-surrénales disparaît après l'exérèse des *cortico*-surrénales. En 1930, remontant toujours plus haut dans l'ordre de la causalité, deux physiologistes argentins, HOUSSAY et BIASSOTTI [22], remarquent que l'hypophysectomie améliore étonnamment le diabète

grave causé par l'extirpation du pancréas. Ce phénomène observé pour la première fois a été interprété par ces auteurs comme la preuve de la sécrétion d'une *hormone diabétogène antéhypophysaire*. La contre-épreuve, imaginée par YOUNG [23], en 1937, montre que l'administration prolongée d'extraits antéhypophysaires à l'animal normal déclenche une hyperglycémie et un diabète véritable et durable. On ne tarda pas alors à entrevoir une relation étroite entre l'hypophyse et la surrénale [24].

Cette avalanche de découvertes en l'espace d'une quarantaine d'années, provoquée sans doute par la connaissance du diabète pancréatique, ne manqua pas de semer la confusion dans l'esprit des physiologistes de la première moitié de notre siècle, et engendra l'essor d'une série d'hypothèses relatives à l'étiologie du diabète. Toutefois, si l'on s'approche peu à peu de la cause première et probable de la maladie diabétique, on n'a pas encore tiré définitivement au clair sa pathogénie, c'est-à-dire le mécanisme devant expliquer le symptôme capital du diabète : l'*hyperglycémie*. C'est ce qui va nous occuper dans le deuxième chapitre.

2. Hyperproduction ou non-utilisation du sucre ? Action de l'insuline sur l'utilisation du sucre

Toute la pathogénie du diabète, on le voit, gravite autour de son symptôme fondamental : l'*hyperglycémie*. Mais, parler de l'hyperglycémie diabétique et de son mécanisme, c'est s'engager dans une des plus grandes discussions théoriques auxquelles ait pu donner lieu toute la pathologie. Ce qui contribue à rendre cette pathogénie des plus obscures, c'est l'incertitude dans laquelle nous nous trouvons plongés encore actuellement de savoir si l'hyperglycémie diabétique provient d'une exagération de la production de sucre, ou d'un abaissement de la consommation de cette substance par l'organisme.

Pour situer le problème, citons CHAUVEAU et KAUFMANN [25] qui furent les premiers, après CLAUDE BERNARD, à exposer clairement cette question : « Quelle est la cause immédiate de cette hyperglycémie ? Le sang devient-il trop riche en sucre parce que les tissus cessent d'emprunter cette substance au fluide nourricier, pour les besoins des actes nutritifs qui se passent au sein des éléments ana-

tomiques ? Ce fluide s'enrichit-il, au contraire, en matière glycosique, parce que le foie en verse davantage dans le torrent circulatoire ou, même, parce que d'autres organes deviennent alors des auxiliaires du foie dans sa fonction glycoso-formatrice ? En d'autres termes, est-ce la dépense du sucre qui s'arrête ou sa production qui s'exagère ? . . . »

Comme nous l'avons dit dans l'introduction, CLAUDE BERNARD, en 1854, expose la première théorie pathogénique du diabète : celle de la surproduction de sucre par le foie. En effet, considérant la transformation du glycogène hépatique en sucre comme un phénomène normal, il voit dans l'hyperglycémie diabétique, sans preuve expérimentale à l'appui, l'exagération d'une fonction physiologique. Il en déduit : « C'est donc le foie qui est l'organe affecté ; mais où est la lésion qui produit cette exagération de la fonction glycogénique ? Evidemment, cette cause peut siéger dans le tissu hépatique lui-même, mais elle peut également lui être extérieure [10]. » SEEGEN [26] et DICKINSON [27] arrivent aux mêmes conclusions, pensant comme CLAUDE BERNARD que la transformation exagérée du glycogène hépatique en glucose se fait sous l'influence de causes nerveuses. Mais ces essais de pathogénie n'étaient que des hypothèses, puisque aucune preuve expérimentale ne leur servait de base.

Cependant les travaux scientifiques ne devaient pas tarder à paraître. En 1897, W. KAUSCH, résumant les récentes acquisitions concernant le problème de l'utilisation du sucre chez les diabétiques, déclarait : « Nous connaissons trois méthodes valables pour mettre en évidence l'utilisation du sucre dans l'organisme : 1° la plus simple est celle qui consiste à comparer le sucre produit par l'organisme, respectivement administré *per os*, avec le sucre éliminé ; 2° la deuxième méthode est basée sur la dérivation du foie ; 3° la troisième est l'analyse comparative des sangs artériel et veineux [28]. »

Si la première méthode est, de l'avis de l'auteur allemand, la plus simple, elle est peut-être la plus logique des trois, mais certainement la plus inexacte, car, comment peut-on déterminer avec précision la quantité de sucre fabriquée par l'organisme lui-même, c'est-à-dire par le foie grâce à la glycogénolyse et à la gluconéogénèse ? Alors que KÜLZ [29], en 1876, déduisait de ses expériences que « même chez les diabétiques gravement atteints, la totalité des hydrates de carbone ingérés ne reparaît pas dans l'urine, et que, par conséquent, une partie

de ceux-ci serait brûlée », VON MEHRING et MINKOWSKI, en 1889, puis HÉDON [30], en 1891, déduisaient, du fait que « l'accroissement de la glycosurie à la suite de l'ingestion de glycose correspondait exactement à la quantité de sucre ingéré, que la consommation du sucre alimentaire était totalement entravée dans le diabète pancréatique ». Nous reviendrons plus tard sur la valeur très réduite à donner à ces conclusions (cf. p. 62).

Récemment, plusieurs auteurs [31] s'attachèrent à reprendre cette méthode, mais en administrant du glucose contenant un atome de carbone radioactif tracé (C_{14}), pensant ainsi être en mesure de pouvoir déterminer la part du glucose utilisé par l'organisme, et la part du glucose éliminé par l'urine sans être utilisé. Si, par ce procédé, les auteurs peuvent répondre avec succès à l'objection que nous venons de formuler, il n'en reste pas moins vrai que la méthode semble inadéquate, car elle ne tient pas compte d'un facteur déterminant dans l'interprétation des résultats : le seuil rénal. Ces auteurs ne trouvèrent avec le glucose tracé aucune différence dans l'utilisation du sucre chez les rats normaux et chez les rats diabétiques.

La deuxième méthode qui consiste donc à isoler le foie de l'appareil circulatoire, soit par ligatures simples de la veine cave au-dessus du diaphragme, de la veine porte et de l'aorte, soit par extirpation du foie, a donné lieu à de très nombreuses expériences dont les résultats sont en contradiction nette avec l'hypothèse du ralentissement de la consommation du sucre dans le diabète. Elle est basée sur le fait bien connu depuis BOCK et HOFFMANN, en 1874 [32], et MINKOWSKI (1886) [33], qu'à la suite de la dérivation du foie, seul organe producteur de sucre dans l'organisme, le sang s'appauvrit très rapidement en sucre, chez les animaux normaux, et n'en contient plus que quelques traces, quelques heures après l'opération. Cette baisse rapide de la glycémie ne peut être expliquée autrement que par l'utilisation progressive, par la musculature, du sucre encore présent dans le torrent circulatoire. Il s'agissait donc de voir si la baisse de la glycémie serait aussi rapide chez les diabétiques que chez les normaux. Ces expériences furent exécutées par BOCK et HOFFMANN (1874) sur des lapins rendus diabétiques par injection de curare ou par piqûre du plancher du quatrième ventricule, avec dérivation hépatique par ligature vasculaire, puis par SEEGEN (1890) [34] et SCHENCK (1894) [35] sur des chiens avec la même méthode. Tous ces auteurs trouvèrent une baisse

rapide de la glycémie. KAUFMANN (1895) [36] répétant la même expérience, mais après extirpation du pancréas, constata que la glycolyse dans le sang s'opère avec une intensité égale ou même plus grande que chez un animal normal soumis aux mêmes conditions opératoires. KAUSCH, le premier, en 1897, enleva le foie à des oies qui avaient été dépancréatées 12 h. et 48 h. auparavant. Dans les trois premières heures qui suivent l'hépatectomie, comme le montre la fig. a, il observa une diminution plus rapide de la glycémie chez les animaux dépancréatés que chez les animaux avec pancréas intact ; par la suite, la chute de la glycémie se déroule à la même vitesse dans les deux cas. Il semble donc bien que l'utilisation du sucre est proportionnelle au taux de la glycémie, aussi bien chez les diabétiques que chez les normaux. PORGES et SALOMON (1910) [37], ainsi que MACLEOD et PEARCE (1914) [38] conclurent à une utilisation égale chez les normaux et les diabétiques. Les expériences de MANN et MAGATH [39], en 1923, exécutées avec des moyens perfectionnées sur des chiens dépancréatés et hépatectomiés, devaient confirmer les résultats obtenus par KAUSCH, en montrant une fois de plus que la baisse du sucre sanguin est beaucoup plus rapide chez les diabétiques que chez les normaux, prouver par là que les tissus des animaux diabétiques sont en mesure d'utiliser le sucre aussi bien, sinon

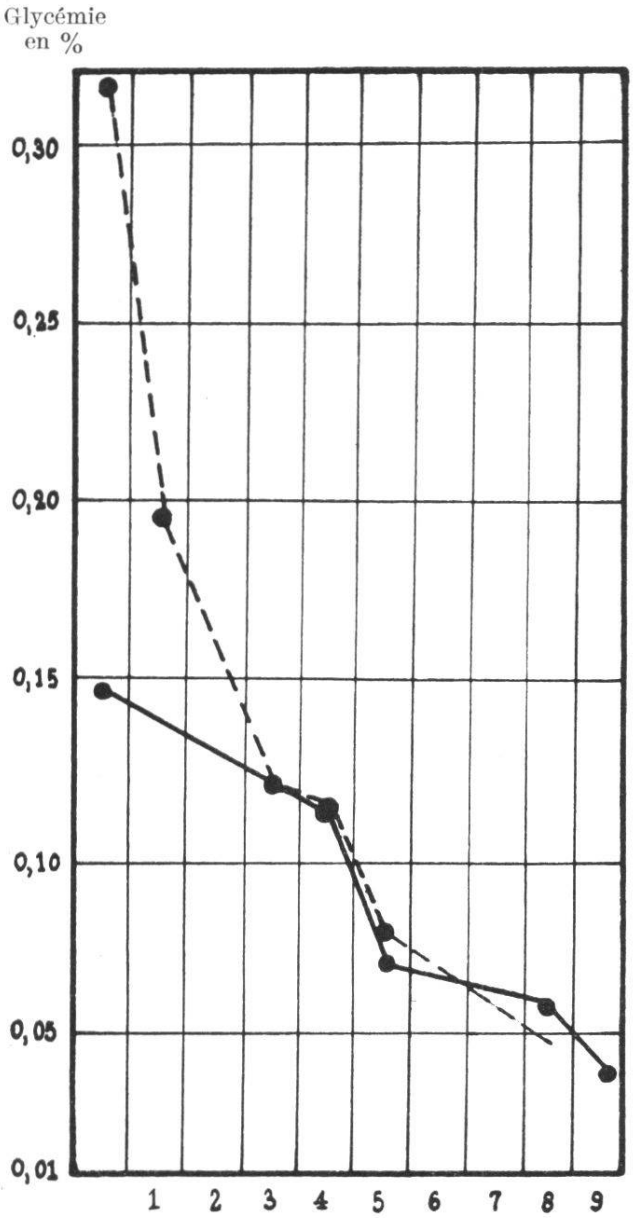


Fig. a

Ligne continue : valeur moyenne de la glycémie chez les animaux hépatectomiés.

Ligne pointillée : moyenne des valeurs des glycémies trouvées directement chez les animaux dépancréatés et hépatectomiés.

mieux, que ceux des animaux normaux, et produire ainsi un des arguments les plus lourds contre la conception de la non-utilisation du sucre chez les diabétiques, et en faveur de la théorie de la surproduction du sucre par le foie.

En présence d'une telle unanimité d'opinions, il est à peine nécessaire de mentionner les résultats contradictoires de HÉDON [40] qui, en 1892, effectua les mêmes expériences, mais pour la première fois sur des chiens dépancréatés, et qui, trouvant la même glycémie après comme avant l'isolement du foie de chiens diabétiques, conclut à une utilisation du sucre troublée chez ces derniers.

Quelques années avant ses expériences sur l'utilisation du sucre par la méthode de l'isolement du foie, expériences dont nous venons de parler, KAUFMANN, en collaboration avec CHAUVEAU (loc. cit.), devait déjà aboutir à la même conclusion en 1893, en se servant de la troisième méthode énoncée ci-dessus par KAUSCH, basée sur l'analyse comparative des sangs artériel et veineux de la circulation générale, et exposée de façon très claire par ces deux auteurs : « Trois cas pouvaient se présenter : ou bien le sang veineux serait, comme à l'état normal, moins riche en glycose que le sang artériel, et alors, l'hyperglycémie devrait être mise sur le compte, non d'un défaut de consommation de la glycose, mais sur celui d'un excès de production ; ou bien les deux sangs se montreraient à peu près également riches en sucre, ce qui impliquerait nécessairement une dépense nulle de cette substance dans les réseaux capillaires et placerait dans ce défaut de dépense la cause de l'hyperglycémie ; ou bien enfin, le sang veineux accuserait toujours plus de sucre que le sang artériel, d'où indice certain que l'hyperglycémie est due à une production de glycose sur place, dans tous les tissus de l'économie. Voilà le principe auquel nous avons demandé la solution du problème de l'hyperglycémie diabétique. »

Après avoir constaté déjà en 1856 que « le sang des veines est, en effet, toujours moins sucré que le sang des artères afférentes [41, 42] », chez le normal comme chez le diabétique, les deux auteurs français concluent : « L'hyperglycémie diabétique, qu'elle provienne de l'extirpation du pancréas ou d'une lésion de l'axe médullaire, reconnaît toujours pour cause un excès de production glycosique par le foie, et non un arrêt ou un ralentissement de la dépense du sucre dans les vaisseaux capillaires. D'un autre côté, dans les cas d'hypoglycémie déterminée par les sections médullaires, cette dépense est plutôt moins active

Tableau a

N° des expériences	Sang artériel	Sang veineux	Différence en faveur du sang artériel
Lésions déterminant l'hyperglycémie			
1	2,076	2,000	0,076
2 à 5	2,345	2,207	0,138
6	2,085	1,998	0,087
7	1,961	1,821	0,140
8	2,040	1,888	0,152
9	1,700	1,593	0,107
			Moyenne : 11,7 mg %
Lésions déterminant l'hypoglycémie			
10	0,833	0,713	0,120
11	0,689	0,666	0,023
12	0,830	0,729	0,101
13	0,784	0,728	0,056
14	0,796	0,708	0,088
15	0,850	0,822	0,028
16	0,728	0,645	0,083
			Moyenne : 7,1 mg %
Lésions n'ayant pas modifié sensiblement la glycémie normale			
17	0,980	0,927	0,053
18	1,000	0,864	0,136
19	1,500	1,500	0,000
20	1,038	1,057	—
21	1,186	0,850	0,336
22	1,275	1,186	0,089
			Moyenne : 10,2 mg %

qu'à l'état normal. D'où il résulte que toutes les déviations de la fonction glycémique, en quelque sens qu'elles se produisent, doivent être rapportées à la même cause immédiate : un changement dans l'activité de l'organe glycogène, c'est-à-dire l'exaltation ou l'amoindrissement de la production de la glycose[25]. » Telles sont les conclusions qui ressortent du tableau *a*, concernant les analyses comparatives du sang artériel et du sang veineux, et établi par CHAUVEAU et KAUFMANN.

CLAUDE BERNARD (1877), puis HENRIQUEZ et EGE (1921) [43] arrivent à la même conclusion que CHAUVEAU et KAUFMANN en 1856, à savoir que le sang artériel des animaux à jeun contient plus de sucre — en moyenne 4 mg % pour HENRIQUEZ — que le sang veineux. FOSTER [44], en 1923, puis récemment SOMOGYI [45], en 1950, constatent qu'après ingestion de glucose, la différence des glycémies artério-veineuses augmente sensiblement, autrement dit, que l'utilisation du sucre est proportionnelle au taux de la glycémie, chez les sujets normaux. Voici, du reste, les chiffres trouvés par SOMOGYI (tableau *b*) :

Tableau b

Test N°	Temps après ingestion de glucose	Glucose %		Différence artério-veineuse
		Glycémie artérielle	Glycémie veineuse	
100 g de glucose « per os » sans insuline				
	min.	mg	mg	mg %
1	0	180,6	179,5	1,1
	30	261,1	253,8	7,3
	60	350,2	336,7	13,5
	120	443,3	416,3	27,0
	180	405,5	380,2	25,3
100 g de glucose « per os » + 3 U. Insuline i. v. simultanément				
2	0	191,7	189,0	2,7
	30	199,8	133,9	65,9
	60	199,5	153,1	46,4
	120	268,4	227,6	40,8
	180	329,4	314,8	14,6

A partir des résultats rapportés dans le tableau *b*, nous pouvons tracer la courbe contenue dans la fig. *b* ci-après.

En 1892, Hédon, se basant sur des analyses comparatives de sucre dans le sang de la veine porte, des veines hépatiques et de la carotide, faites chez l'animal diabétique, et trouvant à peu près la même glycémie dans les trois échantillons, déduit que cette expérience, comme celle de l'isolement du foie effectuée à la même époque (loc. cit.), semble parler contre une production exagérée de sucre dans le foie. Cependant, empressons-nous de l'ajouter, on peut penser, à

l'instar de MINKOWSKI [46], que ces expériences n'ont pas été pratiquées dans des conditions adéquates, car il est invraisemblable que la formation de sucre dans le foie des animaux diabétiques soit inférieure

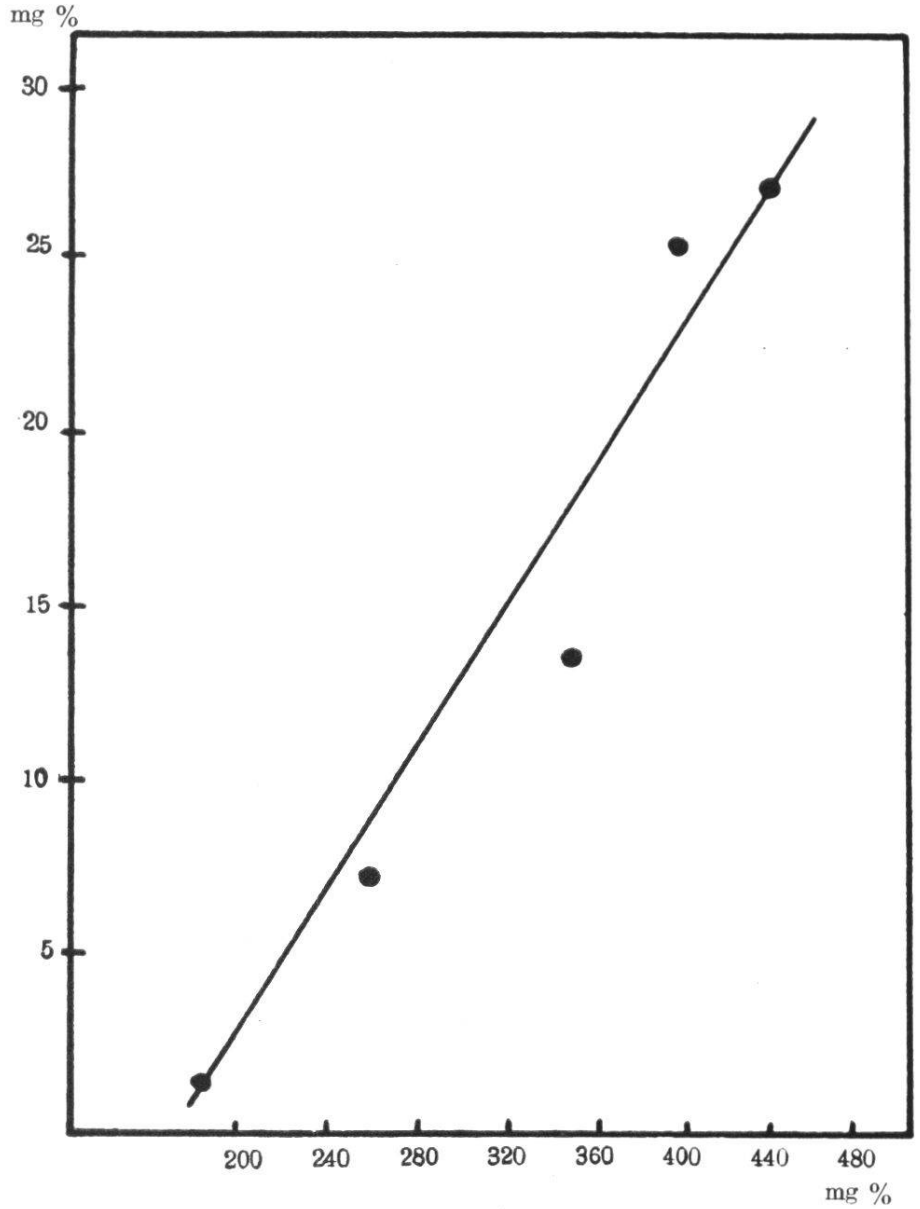


Fig. b

Diagramme montrant la relation entre l'utilisation du sucre (différence artério-veineuse) et la glycémie, chez les sujets normaux.

à ce que SOSKIN et ses collaborateurs [47] ont trouvé chez les animaux normaux par la même méthode.

WERTHEIMER [48], en 1924, reprenant la méthode de CHAUVEAU et KAUFMANN, ne trouve aucune différence dans les glycémies artério-veineuses dans un cas de diabète sévère et chez des chiens dépancréatés, tandis qu'il montre que le sang artériel contient toujours plus de sucre que le sang veineux chez l'homme normal.

En marge des trois méthodes énoncées en 1897 par KAUSCH, on trouva par la suite bien d'autres possibilités de déterminer si l'hyperglycémie diabétique doit être imputée à une exagération de la production de sucre par le foie, ou à un ralentissement de son utilisation par la musculature. C'est ainsi que plusieurs auteurs eurent l'idée de prélever chez des animaux normaux et diabétiques différents tissus ou organes, et de les plonger dans un liquide sucré dont la composition peut être modifiée à souhait, et dont l'analyse rendait compte de la disparition — donc de l'utilisation — du sucre par l'organe ou le tissu. Cette méthode se révéla des plus fécondes puisqu'elle donna lieu à un nombre considérable d'expériences, et, en outre, valable et adéquate pour qui voulait en tirer les seules conclusions qui s'imposaient.

En 1930, CRUICKSHANK et SHRIVASTAVA [49], puis WIERZUCHOWSKI (1931) [50], RUBENSTEIN (1932) [51], LOVATT-EVANS et collaborateurs (1935) [52], enfin SOSKIN et MIRSKY (1935) [53] trouvent, de cette façon, une utilisation de sucre, par les cœurs d'animaux normaux, proportionnelle au taux de la glycémie, confirmant ainsi les résultats de LESSER (1920) [54] et PARNAS (1921) [55] qui, comme BURN et DALE (1924) [56], obtinrent en outre une utilisation de sucre entièrement conservée dans les muscles d'animaux diabétiques. En 1939, LUNDSGAARD et ses collaborateurs [57] montrent aussi que l'utilisation du sucre est à peu près superposable chez les animaux

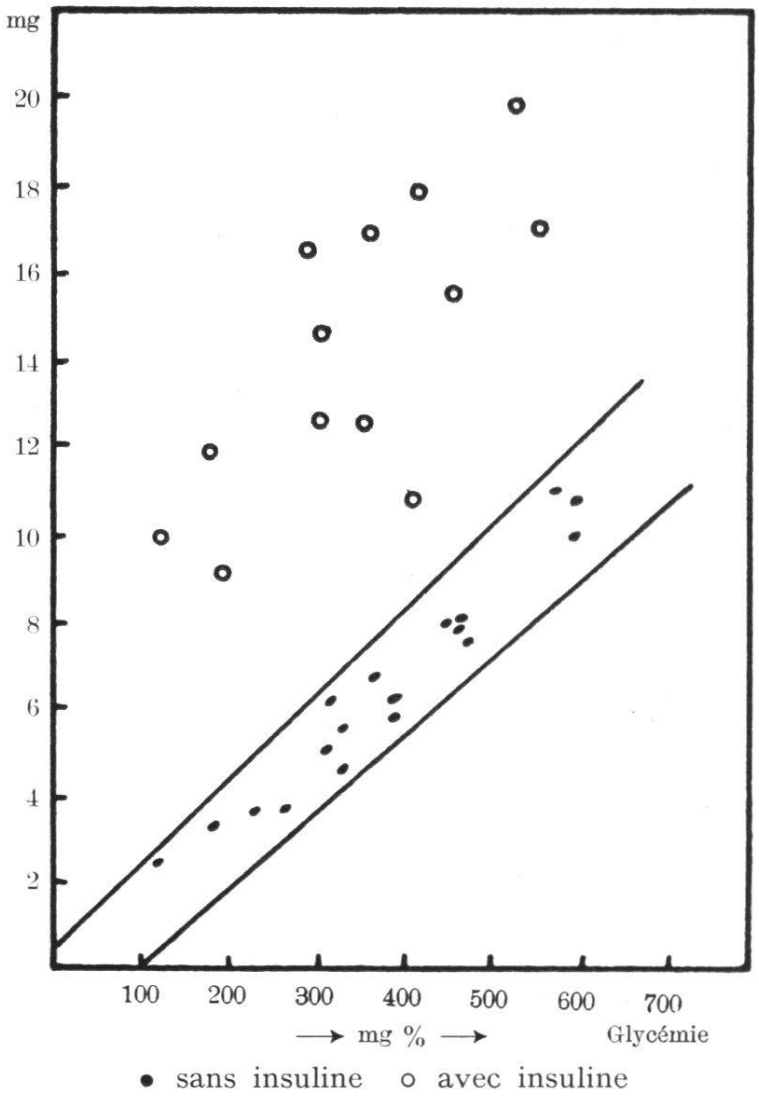


Fig. c

normaux et diabétiques, soit proportionnelle au taux de la glycémie. La seule différence réside dans l'utilisation du glucose plus faible à de hautes concentrations chez les diabétiques que chez les normaux. Chez ces derniers, une augmentation de la concentration de sucre sanguin de 200 à 550 mg % triple l'utilisation du sucre par le muscle, ainsi qu'il ressort des diagrammes montrant la relation existant entre l'utilisation du glucose en mg par min. (ordonnée) et la glycémie en mg % (abcisse) dans des préparations de membres inférieurs de chats normaux (fig. *c*) et de chats dépancréatés (fig. *d*) [57].

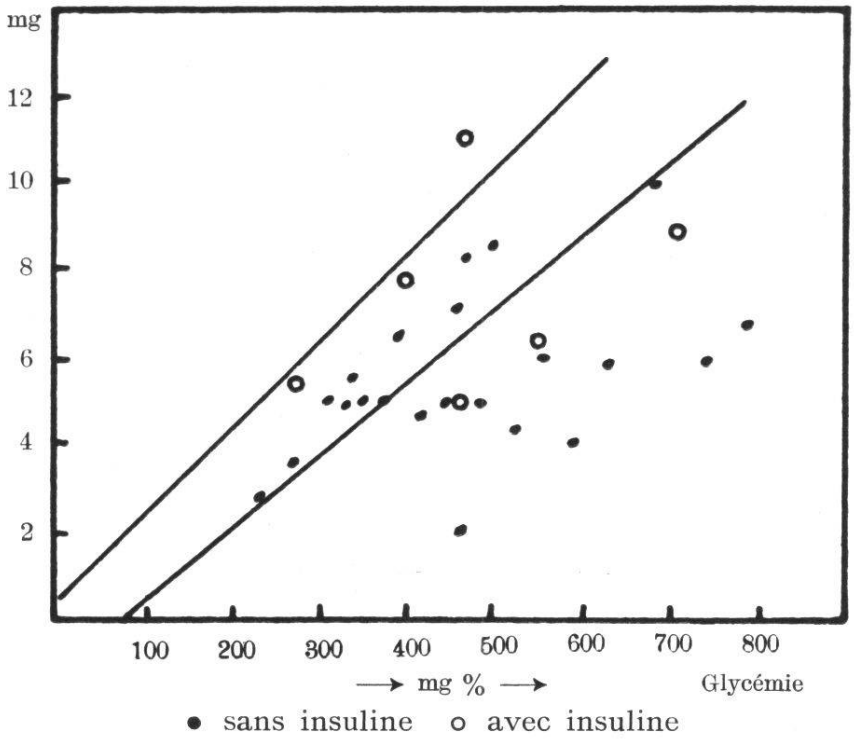


Fig. d

Comme on peut aisément s'en rendre compte, malgré la différence des méthodes, LUNDSGAARD obtient à peu près la même courbe que SOMOGYI, en ce qui concerne les sujets sains, prouvant une fois de plus que l'utilisation du sucre est proportionnelle à la concentration du sucre dans le sang.

En 1947, GEMMILL [58] met au point une méthode originale : il prélève le diaphragme de rats et le fait baigner dans un liquide d'incubation contenant du sucre. Il conclut, comme LUNDSGAARD, que l'utilisation du glucose dépend de la concentration du sucre présent dans la solution d'incubation.

En 1949, VILLEE et HASTINGS [59], opérant sur des diaphragmes de rats normaux et diabétiques, constatent que l'utilisation de glucose dans les muscles normaux et diabétiques est augmentée proportionnellement à l'augmentation de la concentration du glucose dans la solution d'incubation, comme le tableau ci-contre le montre :

Tableau c

	Rats normaux		Rats diabétiques		Rats normaux		Rats diabétiques		Rats diabétiques	
	200 mg %				300 mg %				500 mg %	
	sans insuline	avec insuline	sans insuline	avec insuline	sans insuline	avec insuline	sans insuline	avec insuline	sans insuline	avec insuline
Disparition du glucose	1,60	2,82	1,03	2,37	5,57	9,72	8,45	9,77	9,87	18,10
Glucose $\longrightarrow CO_2$	0,14	0,24	0,09	0,11	0,12	0,26	0,12	0,21	0,17	0,21

La même année, CORBOZ [60], dans des expériences faites avec LASZT, reprenant la méthode de GEMMILL, mais dans des conditions expérimentales un peu différentes, conclut, entre autres, que l'utilisation du sucre par les rats alloxane-diabétiques est beaucoup plus élevée — plus que doublée — que chez les rats normaux. Ces résultats correspondent à peu près à ceux que LASZT (1948) [61] a obtenus dans les mêmes conditions (tableau *d*) :

Tableau d

	Disparition du glucose			
	Normaux		Diabétiques	
	sans insuline	avec insuline	sans insuline	avec insuline
Corboz	2,38	3,45	6,83	—
Laszt	1,65	2,80	3,80	2,88

Dans des expériences un peu différentes, mais d'une grande précision, SOSKIN et LÉVINE [62] démontrent en 1937, sur des chiens vivants normaux et diabétiques par pancréatectomie, que l'utilisation du sucre dépend du taux de glycémie, aussi bien chez les diabétiques que chez les normaux. Ce rapport est un peu décalé chez les diabétiques, comme l'a déjà dit LUNDSGAARD. En effet, ainsi que le montrent les courbes ci-après, avec une hyperglycémie de 300 mg %, l'animal diabétique utilise autant de sucre que l'animal normal avec une glycémie normale de 100 mg %. Mais si l'on porte la glycémie à 500 mg % chez le diabétique, l'utilisation du sucre est le double

de celle de l'animal normal. Donc, à glycémies égales, l'animal diabétique utilise moins de sucre que l'animal normal, mais ces conditions ne se présentent pas dans la réalité. Par contre, à un taux

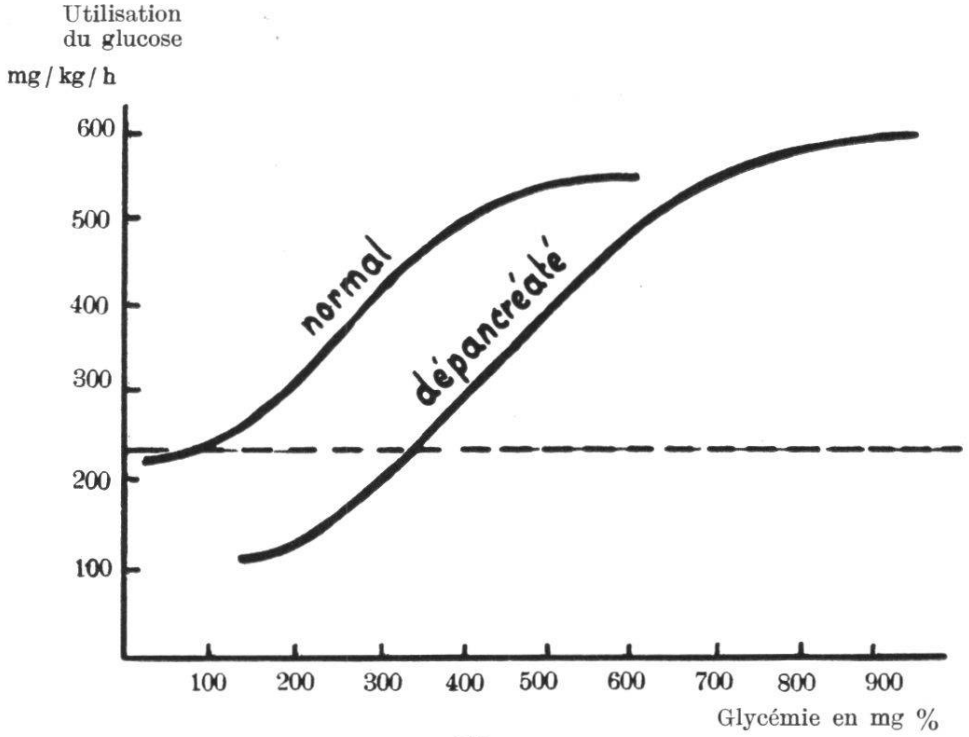


Fig. e

glycémique normal (100 mg %) pour un animal normal, et habituel pour un animal diabétique (300-500 mg %), les utilisations sont égales chez les deux sortes d'animaux. Ces résultats ont donné naissance à une théorie téléologique, intermédiaire entre les deux théories classiques, suivant laquelle l'hyperglycémie diabétique peut être considérée comme un phénomène compensatoire qui donnerait au diabétique la possibilité d'utiliser une quantité normale d'hydrates de carbone. Cette théorie émise en 1930 par STAUB [63] ne rencontra que peu de faveur.

Toutes ces expériences s'opposant à la théorie du ralentissement de l'utilisation du sucre par la musculature soulignent le rôle primordial joué par le foie dans le déclenchement de l'hyperglycémie diabétique. Du reste, en 1905 déjà, HINSELMANN [64], puis ZUELZER (1907) [65], LESSER et ZIPF (1923) [66], BALZER (1927) [67], et enfin SIEGEL (1929) [68] observaient que le foie perfusé de grenouilles dépancréatées produisait du sucre trois à six fois plus rapidement que le foie de grenouilles normales. C'était donc dire que la glycogénolyse et la glyconéogénèse sont très augmentées dans le diabète. Les courbes de tolérance au glucose obtenues par SOSKIN (1933) et ses collaborateurs [69, 70], mettaient

aussi en évidence le rôle de premier plan que tient le foie dans la régulation de la glycémie.

Enfin les expériences récentes de HOUSSAY (1945) [71], dans lesquelles l'hyperglycémie alloxanique n'apparaît pas chez les chiens hépatectomiés, parlent dans le même sens.

Nous devons à la vérité de dire que les expériences en faveur de la théorie de la non-utilisation du sucre ne furent guère moins nombreuses. SCHULTZEN (1872) [72], NAUNYN (1873) [73] et BOUCHARD (1874) [74] attribuent l'hyperglycémie à un défaut d'assimilation du sucre par les tissus. Mais, en 1844 déjà, MIALHE [75] avait émis l'hypothèse — opinion sans fondement — que le glucose n'est pas oxydé en raison d'un défaut d'alcalinité du sang chez les diabétiques. La thèse de la non-utilisation ne put trouver un premier et sérieux appui que dans les travaux de PETTENKOFER et VOIT (1865) [76] qui produisirent un des gros arguments de cette théorie : celui du trouble des échanges gazeux, notamment de l'abaissement du quotient respiratoire (QR) chez les diabétiques, prouvant par là l'absence de combustion des glucides. Le seul fait que le QR est le plus souvent très bas, aux environs de 0,7, et que l'administration de glucose ne l'augmente pas chez l'individu diabétique au même degré que chez l'individu sain, semblait parler indubitablement en faveur de cette théorie. Plus tard, HÉDON (1891) [77], HANRIOT (1892) [78], puis MINKOWSKI (1911) [79], LOVATT-EVANS (1914) [80], STARLING (1915) [81], BANTING et BEST (1922) (loc. cit.) développent le même argument. RICHARDSON [82], en 1929, mesure le QR de tissus de mammifères excisés en incubation. Il trouve que le QR moyen du tissu musculaire et rénal provenant de chiens dépancréatés oscille entre 0,7 et 0,75, et que l'addition de glucose ne réussit pas à l'augmenter. Le QR des mêmes tissus prélevés sur des chiens normaux oscille entre 0,75 et 1, et l'addition d'hydrates de carbone se manifeste par une augmentation de ce QR. Il conclut que ces expériences parlent contre la théorie de la surproduction de sucre, théorie qui postule une conservation totale, pour les tissus d'animaux diabétiques, de la possibilité d'utiliser le glucose. CORI [83], en 1931, s'exprime aussi de façon claire et nette à ce sujet : « D'abord, il est certain que le QR bas qui est habituellement trouvé dans l'organisme diabétique et l'absence d'une augmentation de ce QR après ingestion de glucose sont le résultat d'une possibilité diminuée d'oxyder les hydrates de carbone.

Ensuite, l'augmentation du QR qui est observée dans l'organisme diabétique aussi bien que dans l'organisme normal après injections d'insuline est bien faite pour indiquer une accélération de l'oxydation des hydrates de carbone. »

Mais l'argument du QR bas, et restant bas malgré l'ingestion de glucose chez les diabétiques, eut aussi et très tôt ses détracteurs. En 1911, VON NOORDEN [84], le grand diabétologue allemand, attache une grande valeur à des expériences de PORGES et SALOMON (loc. cit.) dans lesquelles ces deux auteurs isolent le foie de la circulation selon la méthode de SEEGEN (loc. cit.) chez des chiens dépancréatés, et obtiennent une élévation du QR à 1 après l'intervention. Cette expérience était, semble-t-il, des plus logiques puisqu'elle consiste à déterminer le QR après avoir supprimé tout le métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone se déroulant dans le foie, notamment la gluconéogénèse dont on sait qu'elle diminue le QR aux environs de 0,7, et qu'elle est très importante dans le diabète. Par la suite, plusieurs auteurs trouvèrent aussi tour à tour des QR relativement élevés, et des QR augmentés par l'administration de glucose : JOSLIN [85], BURN et DALE (loc. cit.), HÉDON [86], CHAIKOFF et MACLEOD [87], SOSKIN [88] et WIERZUCHOWSKI (loc. cit.). Plus récemment, BAKER et ses collaborateurs (1938) [89], puis CANZANELLI et ses collaborateurs (1946) [90], dans des expériences basées sur la consommation d'oxygène par les tissus normaux et diabétiques, arrivent à la conclusion que l'utilisation du glucose par les rats diabétiques est aussi bonne que pour les rats normaux.

Donc cet argument est bien loin d'avoir la valeur que lui attribuaient les adeptes de la théorie de la non-utilisation du sucre. Du reste, HÉDON (1926) (loc. cit.) lui-même, pourtant ardent défenseur de cette théorie, est allé jusqu'à dire : « Considérer la valeur basse du QR comme l'indice certain que le diabétique à l'état de jeûne tire toute son énergie dont il a besoin de ses protéines et de ses graisses, et pas du tout d'hydrates de carbone de réserve, serait d'ailleurs accorder au QR une signification qu'il est loin de posséder à lui seul, car il n'est que le témoin de la somme *globale* d'oxydations dont les phases intermédiaires nous échappent. »

A côté de l'argument du QR, les partisans de cette théorie pathogénique en avaient bien d'autres. Nous avons vu (p. 10) que les trois méthodes énoncées par KAUSCH, permettant de déterminer l'utili-

sation du sucre et la production de glucose par le foie, ne leur étaient guère favorables, à l'exception cependant de la première, dont nous ferons plus loin la critique.

Les expériences basées sur la perfusion de tissus ou d'organes sains et diabétiques leur furent, par contre, aussi favorables qu'à leurs adversaires. En 1925, MANSFELD et GEIGER [91], puis dix ans plus tard, EVANS et ses collaborateurs [92] constatent que l'utilisation du sucre par des cœurs diabétiques en perfusion est nulle ou très diminuée. KRAHL et CORI (1947) [93], appliquant la méthode originale de GEMMILL (loc. cit.) à des diaphragmes provenant de rats diabétiques, concluent, de même, à une diminution de l'utilisation du glucose.

Plusieurs auteurs ayant eu récemment recours au glucose constitué de carbone radioactif (C_{14}) pour leurs expériences portant soit sur des animaux intacts (STETTEN et ses collaborateurs [94, 95], 1951), soit sur des organes baignant dans une solution sucrée avec ce glucose (VILLEE et HASTINGS) (loc. cit.) (1949) (CHERNICK et CHAIKOFF [96, 97, 98, 99]), concluent, avec CHAIN (1952) [100], que la disparition du glucose de la solution et sa transformation en CO_2 sont abaissées chez les diabétiques. C'est donc dire que les rats diabétiques utilisent moins de sucre que les rats normaux. Mais VILLEE et HASTINGS montrent pourtant dans un autre tableau que, pour une glycémie de 300 mg %, la disparition du glucose, ainsi que sa transformation en CO_2, sont sensiblement plus élevées, sinon au moins égales, chez les rats diabétiques que chez les rats normaux. Aussi, n'attacherons-nous pas une valeur sans réserve à leurs conclusions précédentes. Tous les physiologistes, du reste, qui ont fait appel à cette méthode (glucose radioactif) n'ont pas été unanimes à trouver une diminution de l'utilisation du glucose [101] chez les rats diabétiques.

Action de l'insuline

Dès la découverte du diabète pancréatique en 1889 et de l'insuline en 1922, les partisans respectifs des deux théories pathogéniques se sont empressés de chercher dans l'insuffisance sécrétoire du pancréas la cause première de l'hyperglycémie diabétique. Ainsi, pour les uns, l'insuline devait agir uniquement sur le foie, pour les autres, à la périphérie au niveau de la musculature. C'est alors qu'est apparue la théorie de CHAUVEAU et KAUFMANN (loc. cit.) en 1893, selon

laquelle le produit de la sécrétion interne du pancréas est une substance qui agit sur le foie pour régler et modérer la formation du sucre, et quatre ans auparavant, la théorie opposée de LÉPINE [102], d'après laquelle le diabète est dû à la diminution dans le sang d'un ferment sécrété principalement par le pancréas, ferment glycolytique agissant sur la musculature, et dont la présence est nécessaire à la consommation du sucre dans l'organisme. Disons d'emblée que ces deux découvertes capitales ont très nettement fait pencher la balance du côté de la théorie de la non-utilisation du sucre, cela pour la raison que nous allons voir.

Toutefois, avant d'étudier l'action spécifique de l'insuline, il est indispensable de s'arrêter un instant sur un des troubles principaux du métabolisme glucidique chez le diabétique, à savoir la baisse considérable ou l'absence quasi totale de glycogène dans le foie des diabétiques. En effet, depuis très longtemps, cette baisse du glycogène avait frappé l'esprit des auteurs, puisqu'en 1866 déjà KÜHNE [103] l'avait constatée sur des cadavres de diabétiques, puis après lui, avec moins de constance, FRERICHS [104] et ABELES [105]. En 1889, VON MEHRING et MINKOWSKI (loc. cit.) la confirment, dans des cas de diabète pancréatique expérimental, de même que HÉDON (1891) (loc. cit.), BANG [106], CRUICKSHANK [107], CHAIKOFF [108] et CORI (1931) (loc. cit). La découverte du diabète alloxanique par DUNN et ses collaborateurs [109] en 1943 devait apporter une troisième et nouvelle confirmation de ce trouble métabolique qui, à la suite des expériences de LACKEY, BUNDE, GILL et HARRIS [110], et de GOMORI et GOLDNER [111], prit, si l'on peut dire, la valeur d'un dogme. Et pourtant, un an plus tard, en 1944, cette vérité devait se révéler fausse à la suite des travaux de HARD et CARR [112], puis de WEBER [113], en 1946, TUERKISCHER et WERTHEIMER [114], HOUSSAY et MAZOCCO [115], JANES, DAWSON et MYERS [116], et YOSHIKAZU MORITA et JAMES M. ORTEN [117] en 1950, qui tous trouvent que chez les animaux à jeun rendus diabétiques par l'alloxane, le foie contient plus de glycogène que chez les animaux sains. Mais comment pouvait-on tenter d'expliquer un tel renversement de l'opinion généralement admise ? Il semble bien que la dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques observée par plusieurs auteurs [118, 119, 120], aussi bien dans le diabète pancréatique que dans le diabète alloxanique, doive être rendue responsable de cette baisse considérable du contenu du foie en glycogène, puisque

l'alloxane purifiée, utilisée par WEBER dans ses expériences faites chez LASZT, n'a pas causé de dégénérescence graisseuse, et a mis en évidence une très haute teneur en glycogène du foie diabétique. Cette notion surannée, ancrée dans l'esprit des auteurs, a marqué de son empreinte l'histoire de l'insuline dans le premier quart de siècle de son existence.

En effet, cherchant à étudier de plus près l'influence de l'insuline chez les diabétiques, les premiers auteurs se sont efforcés de trouver, dans le manque d'insuline, la cause unique de la prétendue diminution de la teneur en glycogène du foie, et de l'augmentation du taux du glucose dans le sang. Ils ont alors émis l'hypothèse, formulée en 1922 par BANTING et BEST (loc. cit.), puis par RICHTER (1924) [121], EPPINGER (1925) [122] et UMBER (1926) [123], et d'ailleurs jamais prouvée, que l'hormone pancréatique favorise la synthèse du glycogène dans le foie. En 1934, LICHTWITZ [124] écrit encore que l'insuline augmente la teneur du foie en glycogène. Mais à partir de 1930, les physiologistes, notamment STAUB (loc. cit.) et TRENDELENBURG [125], pensent que le point d'impact de l'insuline est localisé au niveau de la musculature, et que l'hormone pancréatique favorise la synthèse du glycogène au niveau de la musculature et sa dégradation au niveau du foie. Telle est la conclusion formelle de BRENTANO [126] en 1939 lorsqu'il précise que l'insuline ne cause jamais, même à de très faibles doses, une augmentation, mais au contraire une diminution du dépôt de glycogène dans le foie. L'utilisation accrue de sucre par les muscles qui en résulte tend à provoquer une hypoglycémie qui, à son tour, incite le foie à livrer davantage de sucre, d'où la glycogénolyse augmentée.

Au milieu de conceptions aussi contradictoires concernant l'action de l'insuline, les partisans des deux théories pathogéniques du diabète s'affrontent avec un succès inégal, comme nous l'avons dit plus haut, tendant à assigner un rôle bien précis à l'hormone pancréatique dans le cadre de leurs propres théories. En effet, les défenseurs de la théorie de la surproduction de sucre par le foie voulaient trouver dans l'insuline une action freinatrice de la glycogénolyse augmentée. Mais, à l'exception de ISSEKUTZ (1927) [127], aucun de ces auteurs [128, 129], ne fut en mesure de mettre en évidence une action inhibitrice de l'insuline sur la glycogénolyse hépatique, dans des expériences de foie isolé en incubation.

Par contre, les partisans de la théorie de la non-utilisation du sucre par la musculature n'eurent pas de peine, semble-t-il, à observer une augmentation nette de l'utilisation et de l'oxydation du sucre à la suite de l'administration d'insuline à des diabétiques. Une telle action de l'insuline a pu être mise en évidence aussi bien *in vivo* qu'*in vitro* par des auteurs se basant soit sur le quotient respiratoire [16, 86, 82], soit sur l'analyse comparative des glycémies artério-veineuses : FABER (1923) [130], FRANCK et ses collaborateurs (1924) [131], LAWRENCE (1924) [132], RABINOWITCH (1927) [133] et récemment SOMOGYI (1950) (loc. cit.), soit sur la disparition du sucre dans la solution contenant des organes en incubation [49, 52, 91, 93, 59]. (Les résultats obtenus par SOMOGYI sont contenus dans le tableau *b*, p. 15.) Il faut ajouter que la plupart de ces auteurs, et d'autres, notamment CORI (1923) [134], NORGAARD (1929) [135], SCHMIDT (1930) [136] et plus récemment SOMOGYI (1950) ont obtenu la même action insulinique en opérant sur des animaux ou organes non-diabétiques. C'est donc dire que, pour eux, cette action de l'insuline n'est pas spécifique à l'état diabétique.

Rares sont les auteurs qui trouvèrent chez les diabétiques une utilisation de sucre égale ou même diminuée sous l'effet de l'insuline. Pour SOSKIN (1937) [62], l'insuline ne doit pas être considérée comme essentielle dans le phénomène de l'utilisation du glucose. « Elle joue probablement le rôle d'un catalyseur dans un processus qui peut se réaliser plus lentement en son absence. » Pour LUNDSGAARD (1939) [57] aussi, l'insuline ne possède pas cette influence déterminante que les défenseurs de la théorie de la non-utilisation veulent bien lui prêter. En 1948, LASZT [61], beaucoup plus catégorique, trouve une utilisation de sucre nettement diminuée chez les diabétiques à la suite de l'addition d'insuline, dans des expériences portant sur des diaphragmes en incubation (cf. tableau *d*).

En présence de résultats on ne peut plus contradictoires, il nous a semblé dès lors de toute importance de déterminer à nouveau le degré d'utilisation du sucre chez les animaux normaux et diabétiques, ainsi que l'influence de l'insuline.

3. Expériences personnelles

Nous allons successivement examiner l'utilisation du glucose chez des rats normaux et diabétiques à l'alloxane, à jeun et après administration de sucre, puis enfin l'action de l'insuline sur l'utilisation du glucose chez les rats normaux et diabétiques. Cette détermination est basée sur la méthode de l'analyse comparative des glycémies artérielle et veineuse, telle qu'elle a été décrite par CHAUVEAU et KAUFMANN [26] en 1893.

Mais comme au cours d'autres expériences ayant trait à la résorption du sucre, et sur lesquelles nous nous attarderons plus loin (cf. p. 66), nous avons régulièrement trouvé, chez des rats à jeûn depuis 24 h., avant l'administration de glucose, une glycémie encore plus faible dans la veine porte que dans la veine cave, nous allons régulièrement déterminer, en étendant la méthode de CHAUVEAU et KAUFMANN aux trois vaisseaux : aorte, veine cave, veine porte, l'utilisation du sucre par la musculature striée des extrémités inférieures et par l'intestin, et l'action de l'insuline sur cette utilisation.

Conditions expérimentales

Nous avons choisi des rats blancs de sexe mâle ou femelle dont le poids oscille entre 100 g et 200 g, à jeun depuis 24 h. Les prises de sang artériel et veineux concomitantes furent effectuées dans la veine porte, la veine cave au-dessous du diaphragme et l'aorte, après ouverture de la cavité abdominale par incision longitudinale de la paroi ventrale. A deux reprises, nous avons ponctionné du sang dans le même vaisseau, à deux minutes d'intervalle, et nous avons obtenu les mêmes résultats. Cela prouve bien que les prises de sang ne font pas varier en elles-mêmes les taux de glycémie.

Les rats ont été narcotisés auparavant au moyen de 1,2 mg par g de poids d'une solution d'uréthane à 25 % qu'on laisse agir durant une heure avant de pratiquer l'incision.

L'administration de sucre se fait par injection de 5 cc d'une solution de glucose à 10 % (500 mg) dans l'intestin, après ouverture de la cavité abdominale. On attend en général 15 min. avant de prélever le sang dans les différents vaisseaux.

Les rats diabétiques utilisés sont des animaux auxquels on avait fait, selon la méthode de LASZT [137], une injection d'alloxane 10 à 15 jours auparavant.

L'insuline a été administrée par voie sous-cutanée à des doses variables.

La détermination des différentes glycémies a été faite selon la méthode de HAGEDORN et JENSEN.

Différence artério-veineuse chez les rats normaux à jeun

Tableau 1

N°	Glycémie mg %			Différence glycémique	
	Aorte	V. Cave	V. Porte	Aorte - V. Cave (1)	Aorte - V. Porte (2)
109 a	95	91	84	4	11
109 b	83	79	71	4	12
110 a	89	85	78	4	11
111 c	141	139	131	2	10
			Moyenne :	3,5 mg % (2-4) (1) 11 mg % (10-12) (2)	

Nous n'avons pas cru devoir allonger cette série de quatre expériences, étant donné que la plupart des auteurs qui ont utilisé cette méthode ont trouvé sensiblement les mêmes résultats. HENRIQUEZ (loc. cit.), en particulier, trouva en 1921 que le sang artériel des chiens à jeun contient en moyenne 4 mg % de sucre de plus que le sang veineux de la jambe. Ce chiffre obtenu de *3,5 mg* % peut donc servir de base solide pour comparer ensuite l'utilisation du sucre chez les normaux à des taux de glycémie variables (après administration de glucose), et chez les diabétiques. Avec une régularité aussi remarquable, la différence glycémique moyenne entre l'aorte et la veine porte est de *11 mg* % (comprise entre 10 et 12 mg %). Cela indique bien que l'utilisation du sucre dans l'intestin est plus de trois fois supérieure à l'utilisation de cette substance par la musculature striée des extrémités inférieures. Cela n'avait, à notre connaissance, jamais été observé par les auteurs.

Différence artério-veineuse chez les rats normaux après administration de glucose

Tableau 2

N°	Glycémie en mg %				Différence glycémique		Temps depuis l'injection de glucose
	avant inj.	après injection de glucose					
	V. Cave	Aorte	V. Cave	V. Porte	Aorte V. Cave	V. Porte Aorte	
200	86	184	182	288	2	104	15 min.
202[1]	100	198	187	289	11	91	15
202[2]	—	219	209	297	10*	78	35
206	127	274	256	315	18	41	15
207	97	191	168	216	23	25	15
209	90	200	192	245	8	45	15
212	109	229	214	310	15	81	15
212	—	294	290	421	4*	127	30
213	89	213	197	262	16	49	15
216	88	195	191	228	4	33	15
	Moyenne : entre 180-200 mg % après 15 min.				9,6 mg %	(2-23)	
	entre 200-300 mg % après 15 min.				16,3 mg %	(15-18)	

* Les chiffres suivis d'un astérisque seront expliqués plus loin.

Il ressort du tableau 2 que la différence glycémique artério-veineuse chez les animaux normaux auxquels on a administré du glucose par voie intestinale est de *9,6 mg* % (oscillant entre 2 et 23 mg %) pour une glycémie artérielle comprise entre 180 et 200 mg %, et de *16,3 mg* % (oscillant entre 15 et 18 mg %) pour une glycémie comprise entre 200 et 300 mg %. Donc l'utilisation de sucre par les rats normaux est augmentée lorsque la glycémie est plus élevée que normalement, autrement dit, la différence artério-veineuse, c'est-à-dire, *l'utilisation du sucre chez les animaux normaux est approximativement proportionnelle au taux de la glycémie,* comme le montre le tableau 2.

En outre, ce même tableau montre que la glycémie de la veine porte est toujours beaucoup plus élevée que celle de l'aorte, ainsi qu'on pouvait, du reste, s'y attendre après administration de glucose, puisque le sucre résorbé au niveau de l'intestin se déverse massivement dans la veine porte pour se diriger vers le foie avant d'être

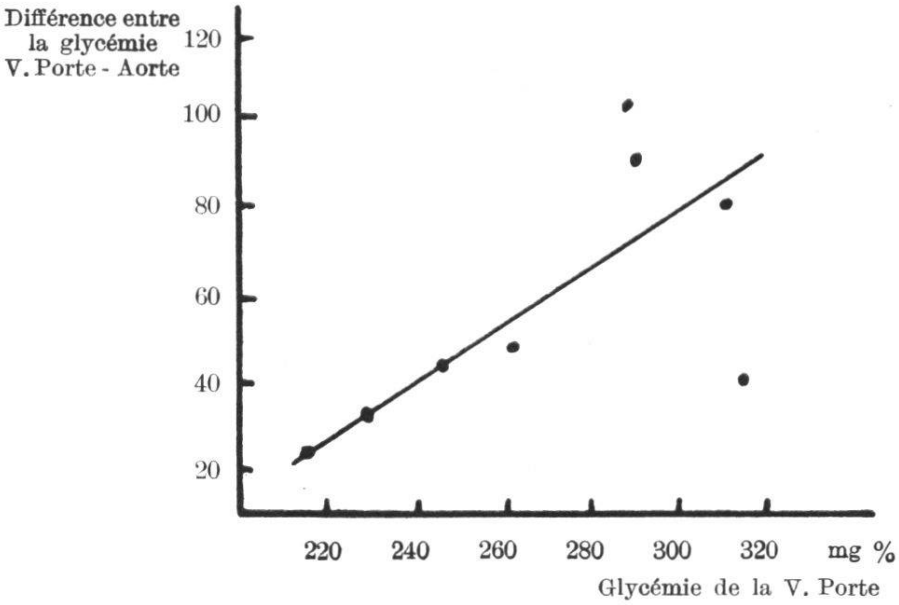


Fig. 1

relâché partiellement dans l'aorte. Cette différence glycémique représente la rétention de sucre par le foie. On peut même préciser que la rétention de sucre par le parenchyme hépatique est approximativement proportionnelle au taux de glycémie dans la veine porte, ainsi qu'il ressort du diagramme ci-dessus montrant la relation entre la glycémie de la veine porte et la rétention de sucre par le foie. Comme on le voit d'après la fig. 1, cette proportionalité se vérifie pour des glycémies oscillant entre 200 et 300 mg %.

Différence artério-veineuse chez les rats diabétiques à jeun

Tableau 3

N°	Glycémie en mg %			Différence glycémique		Glycosurie de la veille en g
	Aorte	V. Cave	V. Porte	Aorte - V. Cave	Aorte - V. Porte	
107 a	299	291	237	8	48	6
107 b	350	311	297	39	53	5,5
111 a	41	34	34	7	7	
111 b	203	199	190	4	13	
112 a	207	189	160	18	47	5,5
112 b	609	580	541	29	68	7
113 a	436	421	383	15	53	9
120 b	434	367	337	67	97	12
	Moyenne :					
	40 mg %				7 mg % (7)	
	entre 200-300 mg %		9,3 mg % (4-18)		36 mg % (13-48)	
	entre 300-600 mg %		37,5 mg % (15-67)		68 mg % (53-97)	

Il ressort de ces résultats (tableau 3) que la différence glycémique moyenne entre l'aorte et la veine cave est de *9,3 mg* % (oscillant entre 4 et 18 mg %) pour une glycémie comprise entre 200 et 300 mg %, chez les animaux diabétiques, et de *37,5 mg* % (oscillant entre 15 et 67 mg %) pour une glycémie comprise entre 300 et 600 mg %.

Différence artério-veineuse chez les rats diabétiques après administration de glucose

Tableau 4

N°	Glycémie en mg %				Différence glycémique		Temps depuis l'injection de glucose	Glycosurie de la veille en gr
	avant inj.	après injection de glucose						
	V. Cave	Aorte	V. Cave	V. Porte	Aorte V. Cave	V. Porte Aorte		
201	96	374	338	418	36	44	15 min.	4
201	—	426	404	506	22*	80	30	
204	106	380	346	430	34	50	15	8-9
204	—	276	262	—	14*	—	35	
205	288	480	460	526	20	46	15	8-9
205	—	534	524	588	10*	54	30	
208	72	190	172	244	18	54	15	7
210	258	634	520	672	114	38	15	7
211	280	498	476	532	22	34	15	8
211	—	752	736	816	16*	64	30	
214	167	425	393	460	32	35	15	6
214	—	646	616	684	30*	38	30	
217	144	320	270	366	50	46	15	8
217	—	265	258	—	7*	—	30	
	Moyenne : entre 200-300 mg % après 15 min. 18 mg % (1 exp.)							
	Moyenne : entre 300-600 mg % après 15 min. 44 mg % (20-114)							
	Moyenne générale : (Tableaux 3 et 4) entre 200-300 mg % 11 mg % (4-18)							
	Moyenne générale : (Tableaux 3 et 4) entre 300-600 mg % 41,6 mg % (15-114)							

* Les chiffres suivis d'un astérisque seront expliqués plus loin.

La différence glycémique moyenne chez les rats diabétiques à jeun entre l'aorte et la veine porte est de *7 mg* % pour une glycémie d'environ 50 mg %, de *36 mg* % (oscillant entre 13 et 48 mg %) pour une glycémie comprise entre 200 et 300 mg %, et de *67,8 mg* % (oscillant entre 53 et 97 mg %) pour une glycémie comprise entre 350 et 600 mg %.

Nous pouvons faire la même remarque que pour les rats normaux, à savoir que l'utilisation du sucre par l'intestin est deux à trois fois plus importante que l'utilisation par la musculature striée des extrémités inférieures.

Chez les rats diabétiques qui ont reçu du glucose par voie intestinale (tableau 4), la différence entre les glycémies artérielle et veineuse est en moyenne de *18 mg* % (une expérience) pour une glycémie de 190 mg %, et de *44 mg* % (oscillant entre 20 et 114 mg %) pour une glycémie comprise entre 300 et 600 mg %. Ces résultats ne reflètent que les glycémies obtenues 15 min. après l'injection de glucose. Comme pour les rats normaux, la veine porte contient toujours plus de sucre que l'aorte, mais, ainsi qu'il ressort du diagramme ci-dessous (fig. 2), chez les diabétiques la rétention de sucre au niveau du foie n'est pas proportionnelle au taux de la glycémie dans la veine porte : en effet, au-dessus de 550 mg %, la rétention (différence glycémique entre la veine porte et l'aorte) du sucre dans le foie semble plus faible.

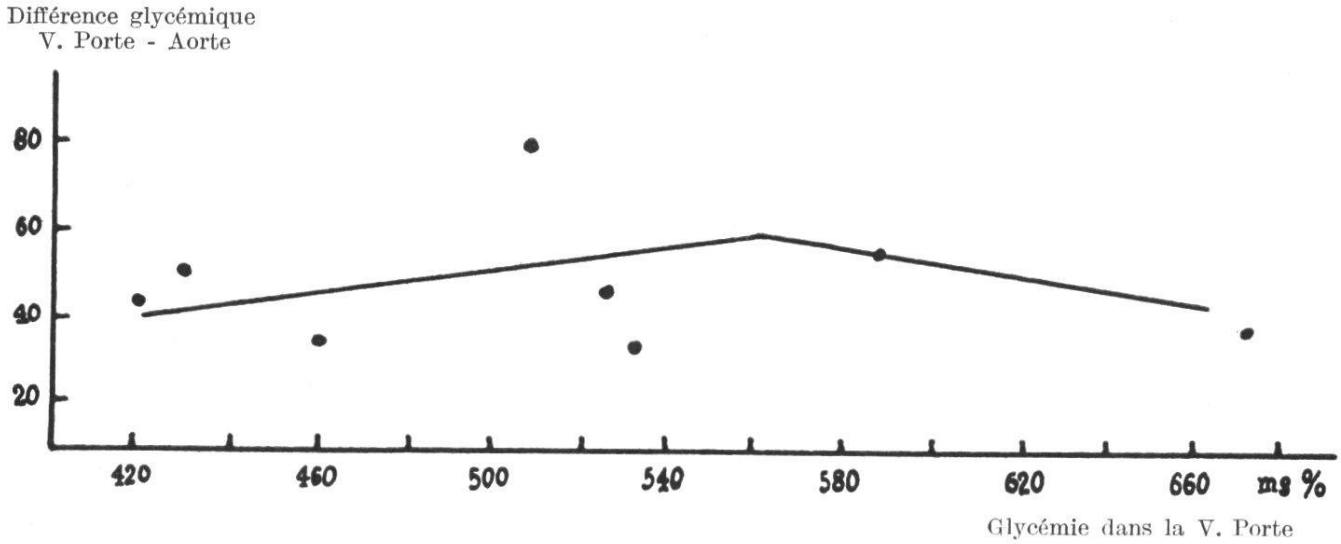


Fig. 2

Action de l'insuline sur la différence artério-veineuse chez les rats normaux

Tableau 5

N°	Glycémie en mg %				Différence glycémique		Durée d'action de l'insuline	Insuline injectée en U/kg poids
	avant inj.	après injection d'insuline						
	V. Cave	Aorte	V. Cave	V. Porte	Aorte V. Cave	Aorte V. Porte		
117 b	95	25	25	23	0	2	50 min.	0,2 U
119 b	128	48	50	—	– 2	—	40	0,2 U
121 b	101	50	48	45	2	5	50	0,1 U
	Moyenne : 1 mg % (0-2)					3,5 mg % (2-5)		

Le tableau 5 révèle que, 50 min. après l'injection de 0,2 unités à 0,1 unité d'insuline, la différence glycémique moyenne entre l'aorte et la veine cave est de *1 mg* % (oscillant entre 0 et 2 mg %) pour une glycémie abaissée au taux de 25 à 50 mg %. L'utilisation du sucre chez les rats normaux après injection d'insuline est donc quasi nulle, soit inférieure à l'utilisation obtenue sans insuline. Les deux résultats peuvent paraître insuffisants pour tirer une telle conclusion ; mais

Action de l'insuline sur la différence artério-veineuse chez les rats diabétiques

Tableau 6

N°	Glycémie en mg %				Différence glycémique		Durée d'action de l'insuline en min.	Insuline injectée en U/kg poids	Glycosurie de la veille en g
	avant inj.	après injection d'insuline							
	V. Cave	Aorte	V. Cave	V. Porte	Aorte V. Cave	Aorte V. Porte			
114 a	113	33	33	33	0	0	60′	4	7
116 b	219	90	90	84	0	6	30′	4	9
119 a	57	25	23	23	2	2	45′	1	9
122 a	155	43	45	42	(– 2)	1	90′	4	8,5
122 c	232	44	41	41	3	3	100′	4	8,5
123	—	65	63	60	2	5	120′	1	7
		Moyenne : 1,4 mg % (0-3)				2,8 mg % (0-6)			

si l'on tient compte du fait que la différence glycémique entre l'aorte et la veine porte est de *3,5 mg* % (oscillant entre 2 et 5 mg %) pour une glycémie semblablement abaissée, au lieu de 11 mg % sans insuline, on est bien en droit de conclure à une *diminution de l'utilisation du sucre sous l'effet de l'insuline chez les rats normaux.*

Chez les rats diabétiques ayant reçu de l'insuline 30 à 120 min. auparavant (tableau 6), la différence glycémique moyenne entre l'aorte et la veine cave est de *1,4 mg* % (oscillant entre 0 et 4 mg %). On peut donc dire que la différence artério-veineuse, c'est-à-dire *l'utilisation du sucre par les diabétiques traités à l'insuline est considérablement diminuée, quasi nulle.* Comme dans la série précédente, nous ne tenons pas compte du résultat négatif de — 2 mg, chiffre compris dans la marge d'erreur de la méthode. Dans ces conditions, la conclusion ne laisse planer aucun doute, tant la différence est grande entre les rats diabétiques traités et ceux qui n'ont pas été traités à l'insuline, compte tenu de la baisse de la glycémie absolue.

La différence glycémique moyenne entre l'aorte et la veine porte de *2,8 mg* % (oscillant entre 0 et 6 mg %) confirme amplement ces conclusions.

DISCUSSION

Le tableau 7 contient en récapitulation les différences (en mg %) entre les glycémies de l'aorte et de la veine cave, d'une part — reflet de la rétention du sucre par la musculature striée des extrémités inférieures —, de l'aorte et de la veine porte, d'autre part — reflet de la rétention du sucre par l'intestin —, dans les différentes conditions expérimentales énumérées plus haut.

Il ressort de ce tableau et de la fig. 3 ci-après que l'utilisation du sucre par les rats normaux est un peu plus élevée que l'utilisation du sucre par les rats diabétiques pour un taux de glycémie compris entre 200 et 300 mg %. Mais à un taux supérieur de glycémie compris entre 300 et 600 mg % (taux habituel pour les diabétiques), les rats diabétiques utilisent beaucoup plus de sucre que les rats normaux à un taux de glycémie normal. Donc l'utilisation du sucre par les diabétiques, loin d'être nulle ou diminuée comme le prétendent la plupart des auteurs, est conservée et même très augmentée à des taux hyperglycémiques tels qu'on les rencontre chez les diabétiques.

Tableau 7

Séries	Aorte - Veine Cave		Aorte - Veine Porte		Taux de glycémie
	Différence glycémique	Nombre d'expériences	Différence glycémique	Nombre d'expériences	
1. Rats normaux. .	3,5 (2-4)	4	11 (10-12)	4	100
2. Rats normaux + glucose. . . .	9,6 (2-23)	5	—	—	180-200
	16,3 (15-18)	3	—	—	200-300
3. Rats diabétiques .	—	—	7	1	40
	9,3 (4-18)	4	36 (13-48)	4	200-300
	37,5 (15-67)	4	67,8 (53-97)	4	300-600
4. Rats diabétiques + glucose. . . .	[18]	1	—	—	200-300
	44 (20-114)	7	—	—	300-600
5. Rats normaux + insuline . . .	1 (0-2)	2	3,5 (2-5)	2	100
6. Rats diabétiques + insuline . . .	1,4 (0-3)	5	2,8 (0-6)	6	50-200

Nous arrivons ainsi aux mêmes conclusions que KAUSCH [28] en 1897, CHAUVEAU et KAUFMANN [26] en 1893, SOSKIN [62] en 1937, et LASZT et CORBOZ [60, 61], en 1948, utilisant respectivement les méthodes basées sur la dérivation du foie, l'analyse comparative des glycémies artérielle et veineuse, et l'incubation d'organes. Nous pouvons ajouter que l'étude de l'utilisation du sucre par l'intestin conduit aux mêmes conclusions, en insistant sur le fait méconnu jusqu'ici que le tractus digestif utilise proportionnellement deux à trois fois plus de sucre que la musculature striée, respectivement pour les mêmes taux de glycémie, comme le montrent, du reste, les courbes b et c de la fig. 3.

Ces expériences semblent donc nous autoriser à rejeter la théorie de la non-utilisation ou du ralentissement de l'utilisation du sucre produit en quantité normale par le foie dans le diabète, et du même coup, l'idée que LÉPINE [138] avait formulée en 1891, et qu'il avait fait ressortir dans une image saisissante, en comparant ce qui se passe dans l'organisme diabétique à l'action d'un « homme inintelligent qui, voyant qu'un poêle ne tire pas, continuerait à le bourrer de charbon ».

Avant d'aller plus avant dans la discussion, il nous paraît indispensable de préciser qu'en rejetant, comme nous le faisons, la théorie

de la non-utilisation, nous voulons signifier que les tissus devenus diabétiques n'ont pas perdu *ipso facto* leur pouvoir d'utiliser le sucre ; au contraire, ils sont capables d'utiliser, comme nous l'avons vu, plus de sucre que les tissus d'animaux normaux. Le sucre que nous trouvons dans l'urine des diabétiques n'implique pas que l'organisme diabétique est incapable de le retenir *sensu stricto ;* mais cela indique seulement que le sucre ne peut plus être retenu et réabsorbé au niveau des tubes contournés du rein, par suite de la phosphorylation constamment accélérée, élevant de ce fait le seuil rénal, et supprimant ainsi la marge existant normalement (entre 100 mg et 180 mg %).

Comme la plupart des auteurs l'ont reconnu très tôt, l'utilisation du sucre par les normaux est proportionnelle au taux de la glycémie, comme le montre la fig. 3 ci-après. En effet, lorsque la glycémie

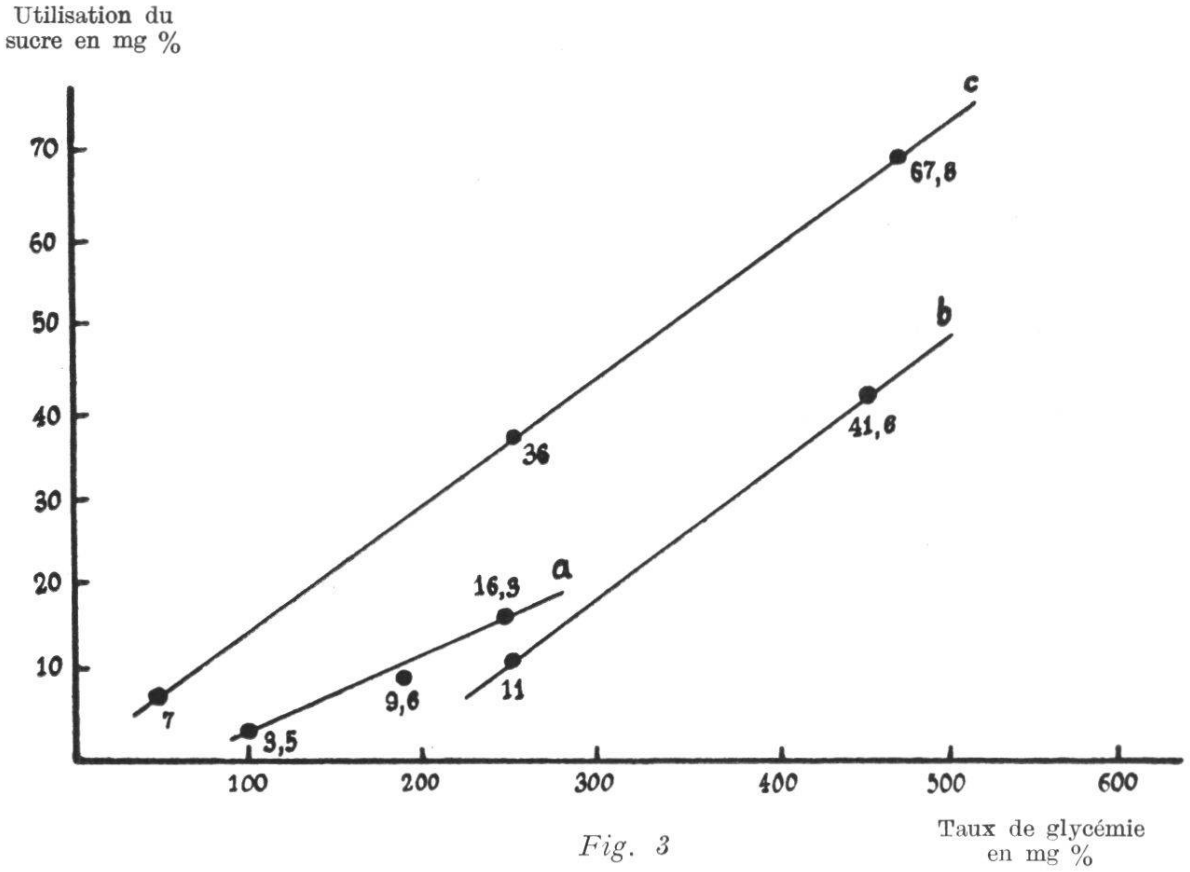


Fig. 3

Courbes d'utilisation du sucre en fonction de la glycémie :

a) par la musculature striée des rats normaux
b) par la musculature striée des rats diabétiques
c) par l'intestin des rats diabétiques.

passe de 100 à 200 et à 300 mg %, la différence glycémique moyenne entre l'aorte et la veine cave passe respectivement de 3,5 à 9,6 et à 16,3 mg %.

En ce qui concerne l'utilisation du sucre par le tractus digestif, nous pouvons relever que chez les diabétiques, comme nous l'avons vu chez les normaux, l'intestin utilise deux à trois fois plus de sucre que la musculature striée, fait méconnu jusqu'ici. En outre, on retrouve de façon très nette ce même caractère de proportionalité entre le taux de glycémie et le degré d'utilisation du sucre par l'intestin ; et de plus, les courbes d'utilisation pour la musculature striée et l'intestin sont parallèles, ce qui indique bien que, si le rapport de proportionalité (taux de glycémie / degré d'utilisation) est différent, il reste constant chez les rats diabétiques.

La rétention de sucre par le foie est proportionnelle au taux de glycémie de la veine porte, chez les rats normaux ; chez les rats diabétiques, par contre, dans certaines limites la rétention s'accroît proportionnellement à l'augmentation de la glycémie de la veine porte ; mais pour des glycémies très élevées la rétention de sucre par le foie ne semble plus être proportionnelle à la glycémie.

Il pouvait paraître intéressant de connaître l'utilisation du sucre dans les cas d'hypoglycémie, et de voir si cette utilisation serait encore plus faible. Ces expériences ont été effectuées par ZENKLUSEN [139] qui, opérant sur des rats surrénalectomiés, a trouvé une diminution nette de l'utilisation du sucre après surrénalectomie. Ces résultats sont un argument de plus contre la théorie de la non-utilisation du sucre dans le diabète, car, si l'on appliquait cette théorie, on devrait arriver à la conclusion que cette hypoglycémie est due à une « surutilisation » du sucre ; or, les expériences prouvent le contraire, à savoir que dans l'hypoglycémie l'utilisation est encore plus faible que chez les normaux.

On peut donc conclure que, de façon tout à fait générale, l'utilisation du sucre est proportionnelle au taux de la glycémie, comme l'affirmaient du reste déjà CHAUVEAU et KAUFMANN [26] en 1893, en faisant allusion à toutes les déviations glycémiques.

Comme il ressort des tableaux 5 et 7, l'utilisation du sucre est notablement diminuée sous l'effet de l'insuline chez les rats normaux. Si cela n'est pas très net en ce qui concerne l'utilisation par la musculature striée (elle passe de 3,5 mg % à 1 mg % sous l'effet de l'insuline), cela devient incontestable en ce qui concerne l'utilisation par l'intestin (elle passe de 11 mg % à 3,5 mg %).

Chez les diabétiques, l'insuline diminue dans des proportions con-

sidérables l'utilisation du sucre, la rendant quasi nulle, puisque cette utilisation, ou plus exactement la différence artério-veineuse, n'est plus que de 1,4 mg % et 2,8 mg % respectivement pour la musculature striée et l'intestin, alors qu'elle était respectivement de 9,3 mg % et 36 mg % sans insuline. Cette diminution de l'utilisation du sucre sous l'effet de l'insuline n'avait jamais été constatée chez les normaux, puisque soit CORBOZ [60], soit LASZT [61] avaient obtenu une légère augmentation de l'utilisation ; mais pour les diabétiques, nous rejoignons les conclusions de LASZT dans ses expériences sur des diaphragmes de rats en incubation. On peut donc affirmer que l'insuline diminue l'utilisation du sucre par la musculature et que, sous l'effet de l'insuline aussi, l'intestin utilise plus de sucre que la musculature striée.

Il reste encore à expliquer les chiffres suivis d'un astérisque dans les tableaux 2 et 4. Au premier abord, il peut paraître étonnant, après ce que nous venons de dire sur la proportionalité entre le taux de glycémie et le degré d'utilisation du sucre, que cette utilisation, 30 min. après l'administration de glucose, soit en diminution par rapport à ce qu'elle était après 15 min., alors que le taux de glycémie est en augmentation par rapport à ce qu'il était après 15 min. (à l'exception des expériences 204 et 217 où la glycémie est en baisse). Cette diminution de l'utilisation est très probablement due à une sécrétion accrue d'insuline, par voie réflexe, à la suite de l'augmentation brusque de la glycémie. Cette explication est corroborée par le fait que la glycémie artérielle n'augmente que de très peu dans le deuxième quart d'heure qui suit l'injection de glucose, et est même en diminution nette dans les expériences (204 et 217), où l'utilisation du sucre a le plus fortement diminué durant ce laps de temps. Cette explication est du reste en accord parfait avec ce que nous venons de dire au sujet de l'influence inhibitrice de l'insuline sur l'utilisation du sucre chez les normaux comme chez les diabétiques. Cette explication de la sécrétion réflexe d'insuline peut sembler insuffisante en ce qui concerne les rats diabétiques, puisque les cellules béta des îlots pancréatiques sont détruites par l'alloxane. Toutefois, on peut bien imaginer que quelques cellules restent intactes, et qu'elles sont capables d'entrer en action dans les cas d'hyperglycémie très forte, et après un certain laps de temps (une demi-heure dans nos expériences).

On pourrait apporter une deuxième explication à cette particularité :

durant le deuxième quart d'heure, l'accumulation de glucose-6-phosphore dans la musculature, par phosphorylation du glucose, peut inhiber l'activité de l'hexokinase, et diminuer ainsi l'utilisation du sucre au niveau de la musculature (cf. p. 60). Par contre, au niveau de la muqueuse intestinale, la présence de la phosphatase inexistante au niveau de la musculature peut transformer au fur et à mesure de sa formation le glucose-6-phosphore en glucose, ce qui écarte toute inhibition de l'activité de l'hexokinase, et un ralentissement de la résorption intestinale ; cela cadre bien avec l'augmentation de la glycémie dans la veine porte durant le deuxième quart d'heure.

CONCLUSION

L'hyperglycémie diabétique n'étant donc pas due à la non-utilisation du sucre, elle ne peut être imputée qu'à une hyperproduction de sucre par le foie, puisque tous les auteurs s'accordent à reconnaître qu'il ne peut y avoir que ces deux causes à l'hyperglycémie. La seconde étant éliminée, il ne reste plus que la première. HÉDON [140] fait une objection de principe à ce raisonnement : il dit que « cette théorie (de l'hyperproduction) résulte par conséquent de l'exclusion de la précédente, mais qu'elle ne s'appuie pas sur des preuves directes », et prétend que, « se basant sur les résultats négatifs de ces expériences basées sur l'analyse comparative des glycémies et sur l'isolement du foie, les partisans de l'hyperproduction du sucre dans le diabète ont conclu à une exaltation de l'activité du foie (étant donné d'ailleurs qu'il n'y a aucune raison de penser que la formation du sucre ait lieu dans d'autres parties de l'organisme) ». Si cette objection est valable *sensu stricto* pour la méthode basée sur l'analyse comparative des glycémies artérielle et veineuse, elle perd toute valeur en présence notamment des expériences portant sur l'isolement du foie dans lesquelles l'élimination d'un organe — en l'occurrence le foie — supprime, par le fait même, l'hyperglycémie diabétique, expériences montrant bien que non seulement l'utilisation du sucre est conservée entièrement dans le diabète, mais encore que le foie est réellement l'organe hyperglycémiant, la seule source de l'hyperglycémie par sa production exagérée de sucre.

Il reste donc à essayer de comprendre le mécanisme de cette hyperproduction de sucre par le foie, origine de l'hyperglycémie

diabétique, et le phénomène chimique responsable de l'action hypoglycémiante de l'insuline. C'est ce que nous allons examiner dans le chapitre suivant.

4. Processus chimiques et influences hormonales. Mode d'action de l'insuline

Avant d'entreprendre l'étude du mécanisme de l'hyperproduction de sucre par le foie, il est indispensable de s'arrêter un instant sur une réaction biochimique — la phosphorylation —, dont le retentissement dépasse d'ailleurs le cadre de la glycogénolyse hépatique, puisqu'elle joue un rôle primordial dans tout le métabolisme des hydrates de carbone et même des graisses, au niveau de la muqueuse intestinale, du parenchyme hépatique, des *tubuli* rénaux et de la musculature, assurant ainsi la constance de la glycémie.

En 1931, VERZAR [141] suppose que la résorption sélective des sucres — résorption paradoxalement plus rapide des hexoses que des pentoses —, constatée déjà en 1889 par HÖBER [142], puis confirmée par plusieurs auteurs [143, 144], notamment par CORI [145] en 1925, est due à une transformation des sucres dans la muqueuse intestinale. La même année, MAGEE [146] trouve que les phosphates accélèrent la résorption des hexoses à l'exclusion des pentoses. En 1932, WILBRANDT et LASZT [147, 148], émettent alors l'hypothèse fondamentale suivante expliquant l'absorption sélective des glucides : les hexoses seraient phosphorylés (formation d'esters phosphoriques) lors de leur passage à travers les cellules épithéliales de l'intestin : le gradient de diffusion augmenterait donc et accélérerait l'absorption. Cette hypothèse dont l'importance s'avéra considérable fut confirmée dans des expériences diverses [149, 150, 151], basées sur l'emploi de substances inhibant [152] la réaction de phosphorylation, soit directement, soit indirectement, telles que l'acide mono-iodo-acétique [147, 148, 153], la phlorrhizine [154], le cérium [156], l'atébrine [155] et le sélénite [157]. La preuve absolue de la formation d'esters mono-hexose-phosphoriques en position 1 ou 6 a pu être donnée par l'utilisation du méthyl-1-glucose ou du méthyl-6-glucose. Ces deux esters glucosés sont résorbés beaucoup moins rapidement que le méthyl-3-glucose, ester qui peut être facilement phosphorylé (en position 1 ou 6) [158].

On se rendit bien vite compte que ce processus de phosphorylation joue un rôle semblable dans le parenchyme rénal : en effet, le glucose présent dans le filtrat glomérulaire ne peut être réabsorbé au niveau des tubes contournés qu'après avoir été estérifié par l'acide phosphorique. Dans les conditions physiologiques habituelles, la réabsorption du sucre est complète. Cette réaction biochimique est étroitement liée au maintien du seuil rénal. Elle éclaire enfin de façon satisfaisante le diabète phlorrhizinique expliqué par LUNDSGAARD en 1933 [159], puis par KALCKAR [160] et BECK [161]. A la même époque, on trouva que la synthèse et la dégradation du glycogène hépatique et musculaire n'ont lieu qu'à la suite de phosphorylation [162, 163], et que ces estérifications phosphoriques peuvent être inhibées par la phlorrhizine [164, 165].

Mais ce processus de phosphorylation, réglant aussi bien la synthèse que la dégradation des hydrates de carbone, ne peut se dérouler que grâce à l'intervention d'un ferment, l'hexokinase, découvert en 1927 par MEYERHOF [166]. Ainsi, cette réaction de phosphorylation peut se formuler de la façon suivante [167, 168, 169] :

$$\text{Hexose} + \text{ATP} \underset{}{\overset{\text{hexokinase}}{\rightleftarrows}} \text{Hexose-6-phosphore} + \text{ADP}$$

Toutefois, si la plupart des auteurs se sont mis d'accord sur l'existence de ces réactions enzymatiques, l'unanimité des opinions ne s'est pas réalisée en ce qui concerne cette activité enzymatique comparativement chez les animaux diabétiques et chez les animaux normaux. En effet, au sortir de la dernière guerre, CORI et ses collaborateurs [170, 171], puis CHERNICK et CHAIKOFF [172] aboutissaient à la conclusion que dans le diabète l'activité hexokinasique est inhibée et qu'elle est rétablie à sa valeur normale par l'insuline [173, 174]. CHAIN [175] alla jusqu'à donner du diabète la définition suivante en 1952 : « Etant donnée la facile utilisation du glucose lorsque celui-ci est phosphorylé en position 1, nous avons été conduits à considérer le diabète comme un état dans lequel la phosphorylation primaire du glucose, nécessaire pour toute réaction métabolique ultérieure, était empêchée. » Pour ces auteurs, l'hyperglycémie diabétique est donc due à une non-utilisation du sucre par la musculature, non-utilisation imputable à une inhibition de l'activité hexokinasique phosphorylante transformant le glucose en glucose-6-phosphore. Cette inhibition serait d'origine surrénalienne [173] ou hypophysaire [170, 176], et pourrait être

supprimée soit par hypophysectomie [177] ou surrénalectomie [177], soit par administration d'insuline [173, 174].

Tel ne fut pas l'avis notamment de LASZT (1947) [155], BROHN-KAHN et MIRSKY (1947) [178], STADIE et HAUGAARD (1949) [179], SMITH (1949) [180], CHRISTENSEN, PLIMPTON et BALL (1949) [181] et BISSEGER (1951) [182] et LASZT (1951) [157] qui, rejetant l'hypothèse de CORI, constatent que l'action enzymatique phosphorylante est conservée et même nettement accélérée dans le diabète, et qu'elle est inhibée soit par surrénalectomie [183, 184, 185], soit par administration d'insuline. VERZAR et MONTIGEL [184] ont même montré que l'administration de desoxycorticostérone était en mesure de supprimer la diminution de phosphorylation due à la surrénalectomie [184], et d'activer cette phosphorylation [186, 187]. En effet, la plupart de ces auteurs trouvèrent une diminution des esters hexose-phosphoriques soit après surrénalectomie [188, 184, 185], soit après addition d'insuline [182], et une augmentation après addition d'hormone surrénalienne [184, 186, 187]. Quelques auteurs constataient enfin que le degré de phosphorylation était semblable chez les normaux et chez les diabétiques, mais jamais diminué chez ces derniers [178, 179]. WEBER [189], en 1951, montra que chez les diabétiques le contenu du foie en phosphates organiques est plus élevé que chez les normaux ; que la teneur en esters hexose-phosphoriques après administration de glucose augmente beaucoup plus rapidement chez les diabétiques que chez les normaux, autrement dit, que les processus de phosphorylation sont très accélérés chez les diabétiques ; que chez les rats alloxane-diabétiques surrénalectomiés, le contenu en phosphates organiques est plus faible que chez les rats normaux.

Sur la base de nombreuses expériences effectuées au cours de ces vingt dernières années, et dont les premières étaient à même de confirmer son hypothèse sur la phosphorylation des sucres en voie de résorption au niveau de la muqueuse intestinale (1932) [147, 148], LASZT émit en 1947 l'hypothèse suivante [190, 155] : « *Le trouble métabolique de la maladie diabétique réside dans une accélération des processus de phosphorylation. L'hyperglycémie est la conséquence, d'une part, d'une résorption accélérée au niveau de l'intestin, d'autre part, d'un apport élevé en glucose par hyperproduction de sucre par le foie, et enfin d'une réabsorption accélérée et élevée dans le parenchyme rénal.* » Il s'agit donc de voir si les expériences sont en mesure de confirmer les différents points de cette hypothèse.

En 1934 déjà, LASZT [191] arrive à la conclusion que la résorption du glucose est fortement accélérée au niveau de l'intestin de chiens dépancréatés. Reprenant les mêmes expériences avec des rats alloxane-diabétiques, LASZT et ses collaborateurs [192, 193] (1946) ont pu mettre de nouveau en évidence une accélération de la résorption du glucose chez les animaux diabétiques, et une inhibition de cette accélération chez ces mêmes animaux traités à l'insuline, alors que CORI [194] en 1928 déclarait que l'insuline, même à de grosses doses, n'avait qu'une action négligeable ou même favorisante sur l'absorption du sucre. Quant à l'activité des ferments contenus dans la muqueuse intestinale, directement responsable de la vitesse de résorption, elle a été trouvée accélérée dans le diabète, notamment par SOULAIRAC en ce qui concerne la phosphatase (1950) [195]. Cet auteur français basa ses recherches originales sur des examens histochimiques de la muqueuse intestinale. Parallèlement à l'activité inhibitrice de l'insuline sur la vitesse de résorption, BISSEGER [182] a pu montrer que l'hormone pancréatique diminue aussi nettement l'activité enzymatique de l'hexokinase dans la muqueuse intestinale. Cependant, il serait un peu simpliste de penser que la vitesse de résorption des hydrates de carbone — comme celle des graisses — dépend uniquement de l'activité enzymatique de la muqueuse intestinale. D'après nos expériences, nous verrons aussi que la résorption n'est pas un processus purement physique, mais qu'elle repose sur une réaction essentiellement biochimique, réaction qui se trouve accélérée chez les diabétiques.

Expériences personnelles

Nous allons examiner, chez des rats normaux et chez des rats diabétiques, en modifiant certains facteurs — concentration de la solution en glucose, durée de la résorption —, les modalités de la résorption du sucre au niveau de la muqueuse intestinale. Les conditions expérimentales sont celles qui ont été appliquées dans les expériences effectuées par LASZT (loc. cit.).

Tableau 8

N°	Avant		15 min. après		Diff. V. Porte avant - après	Diff. V. Cave avant - après	Glucose administré
	V. Porte	V. Cave	V. Porte	V. Cave			
202	—	100	289	187	—	87	5 cc à
206	—	127	315	256	—	129	10 %
207	—	97	216	168	—	71	= 500 mg
209	—	90	245	192	—	102	
212	—	109	310	214	—	105	
213	—	89	262	197	—	108	
216	—	88	228	191	—	103	
Moyennes	—	100	266	201	Moyenne : 101 mg %		

Il ressort du tableau 8 que 15 min. après administration de 5 cc d'une solution de glucose à 10 % (500 mg), la glycémie de la veine cave augmente de 101 mg % chez les rats normaux, passant de 100 à 201 mg %, alors que la glycémie de la veine porte passe à une valeur moyenne de 266 mg % (partant d'un taux certainement inférieur à 100 mg %). Cela indique bien, comme on pouvait s'y attendre, que l'augmentation dans la veine porte est plus forte que dans la veine cave, et donc que le foie stocke une partie du sucre résorbé de l'intestin.

Mais dans le cas suivant (tableau 9), où la durée de la résorption intestinale est de 25 min. au lieu de 15 min., avec même concentration (10 %) pour une quantité un peu plus élevée de glucose (600 mg),

Tableau 9

N°	Avant		25 min. après		Différence V. Porte avant après	Différence V. Cave avant après	Résorption intestinale mg	Glucose administré
	V. Porte	V. Cave	V. Porte	V. Cave				
91[1]	105	107	343	197	238	90	290	6 cc à
92[1]	85	113	453	233	368	120	313	10 %
93[1]	118	142	397	276	279	134	243	= 600 mg
94[1]	82	104	373	197	291	93	278	
95[1]	81	114	310	199	229	85	—	
Moyennes	94	116	375	220	281	*104*	281	

l'augmentation de la glycémie dans la veine cave est de 104 mg % au lieu de 101 mg % comme dans le tableau 8. L'augmentation de la glycémie de la veine porte est de 281 mg % au lieu d'environ 180 mg %.

Tableau 10

N°	Avant		15 min. après		Diff. V. Porte avant - après	Diff. V. Cave avant - après	Glucose administré
	V. Porte	V. Cave	V. Porte	V. Cave			
103	94	103	357	234	263	131	6 cc à
104	89	105	273	223	184	118	5,4 %
105	83	99	331	231	248	132	= 324 mg
106	94	112	360	296	266	184	
108	72	98	289	211	217	113	
Moyennes	86	103	322	239	*236*	136	

Si l'on donne une quantité de glucose nettement plus faible, mais à une concentration isotonique (5,4 %) et non plus hypertonique (10 %), et que la résorption se poursuit durant 15 min., comme dans le tableau 8, on voit que l'augmentation de la glycémie dans la veine cave est de 136 mg %, et dans la veine porte 236 mg %, au lieu de respectivement 101 mg % et environ 180 mg %, ce qui montre l'intervention déterminante du processus biochimique, car s'il s'agissait d'un processus purement physique, l'augmentation de la glycémie devrait être inférieure à ce qu'elle était dans le tableau 9.

Si nous passons maintenant à la résorption du sucre chez les rats diabétiques, nous constatons de façon très nette que la vitesse de résorption du glucose au niveau de l'intestin est très accélérée. En effet, en reprenant les mêmes conditions expérimentales que dans le tableau 8, nous obtenons avec des rats diabétiques les résultats suivants :

Tableau 11

N°	Avant		15 min. après		Différence V. Porte avant après	Différence V. Cave avant après	Glucose administré	Glycosurie g / 24 h.
	V. Porte	V. Cave	V. Porte	V. Cave				
201	—	96	418	338	—	242	5 cc à	4
204	—	106	430	346	—	240	10 %	8-9
205	—	288	526	460	—	172	= 500 mg	8-9
210	—	258	672	520	—	262		7
211	—	280	532	476	—	194		8
214	—	167	460	393	—	226		6
217	—	144	366	270	—	126		8
					Moyenne : 209 mg %			

La glycémie de la veine cave, comme il ressort du tableau 11, subit donc une augmentation de 209 mg %, soit plus du double de celle des rats normaux (101 mg %).

Nous avons aussi modifié la concentration du glucose, utilisant cette fois, comme pour le tableau 10, une solution à 5,4 %. Voici les résultats pour les rats diabétiques :

Tableau 12

N°	Avant		15 min. après		Diff. V. Porte avant - après	Diff. V. Cave avant - après	Glucose administré
	V. Porte	V. Cave	V. Porte	V. Cave			
103²	240	256	578	527	338	271	6 cc à
104²	128	140	348	270	220	130	5,4 %
105²	346	384	712	668	366	284	= 324 mg
106²	259	297	651	596	392	299	
108²	341	370	800	726	459	356	
				Moyennes :	355 mg %	268 mg %	

Il ressort du tableau 12 qu'en utilisant une quantité nettement plus faible de glucose, mais du glucose isotonique, la résorption est bien plus rapide, puisque la différence des glycémies de la veine cave est de 268 mg % au lieu de 209 mg %. Ces résultats montrent aussi que l'augmentation de la glycémie chez les rats diabétiques est de

355 mg % dans la veine porte et 268 mg % dans la veine cave, au lieu de respectivement 236 mg % et 136 mg % chez les rats normaux. La résorption du glucose par l'intestin des rats diabétiques est donc beaucoup plus rapide que chez les rats normaux.

Mais comme la résorption du glucose par l'intestin est directement proportionnelle, comme on l'a vu, à l'activité enzymatique de la muqueuse intestinale, on peut conclure que cette activité est bien accélérée chez les diabétiques, et confirmer ainsi la première partie de l'hypothèse de LASZT énoncée plus haut (cf. p. 46).

Il s'avérait beaucoup plus difficile d'apporter des preuves expérimentales à la deuxième partie de cette hypothèse. Aussi, rares sont les auteurs qui furent en mesure de préciser les modalités du métabolisme des hydrates de carbone dans le foie, et plus particulièrement le degré de la phosphorylation au niveau du parenchyme hépatique, chez les animaux normaux et diabétiques.

Ce n'est qu'en 1945 que KAPLAN et ses collaborateurs [196] examinent la relation entre le phosphate inorganique plasmatique et les phosphates acido-solubles présents dans le foie de rats en coma diabétique. Ils trouvent une diminution des phosphates organiques dans le foie, diminution plus que compensée par une augmentation de presque 50 % de la concentration en phosphates inorganiques dans le foie. En 1946, LASZT et VOGEL [193] trouvent que la vitesse de la dégradation du glycogène dans le foie par phosphorolyse est augmentée de 20 à 200 % chez les animaux diabétiques, et qu'après administration d'insuline *in vitro* le degré de phosphorylation du glycogène est diminué. Ils constatent aussi une augmentation des phosphates organiques et inorganiques dans le sang, ainsi que de la phosphatase. Ajoutons que la phosphatase est diminuée chez les animaux surrénalectomiés. STAEHELIN et VOEGTLI (1947) [197], essayant de reproduire les expériences de LASZT et VOGEL, parviennent à des résultats semblables, autant en ce qui concerne le degré de phosphorolyse du glycogène dans le foie des animaux alloxane-diabétiques qu'en ce qui concerne l'action de l'insuline, mais ils interprètent leurs résultats de façon différente. En 1951, WEBER (loc. cit.) travaillant sur des rats normaux, diabétisés à l'alloxane, diabétiques-surrénalectomiés, et surrénalectomiés, trouve dans le foie des diabétiques une augmentation du glycogène, du glucose et des phosphates organiques ; ces valeurs sont au-dessous de la normale chez les rats diabétiques-surrénalectomiés, et encore

plus faibles dans le foie des rats simplement surrénalectomiés. Récemment (1953), SACKS [198] utilisant du phosphore radioactif aboutit aux mêmes conclusions que KAPLAN et ses collaborateurs, et pense que « l'impossibilité de maintenir à des taux normaux la concentration des composés de phosphates organiques dans le foie est due à l'état diabétique », et devant la diminution de concentration de l'ATP, ADP, glucose-1-phosphore et glucose-6-phosphore dans le foie des animaux diabétiques, concluent que l'état diabétique est caractérisé par un ralentissement du cycle de phosphorylation intra-hépatique des esters glucosés. Le même auteur [199] ainsi que GORANSON et ses collaborateurs [200] avaient trouvé des résultats diamétralement opposés chez des animaux normaux auxquels ils avaient administré de l'insuline. Cependant SACKS ajoute avec beaucoup d'objectivité que les faibles modifications quantitatives observées concernant le cycle de phosphorylation ne semblent pas être en mesure d'expliquer les profondes altérations du métabolisme des hydrates de carbone dans le diabète.

Devant une telle diversité d'opinions, nous nous sommes proposé de déterminer la concentration des différents esters phosphoriques des hexoses au niveau du parenchyme hépatique et de la musculature de rats normaux et diabétiques. Nous avons effectué ces expériences afin, d'une part, de voir si les processus de phosphorylation sont accélérés au niveau du parenchyme hépatique comme au niveau de la muqueuse intestinale, et si, d'autre part, à la lumière des résultats obtenus par CONWAY et HINGERTY (loc. cit.) travaillant sur des rats normaux et surrénalectomiés, nous pourrions prouver une fois de plus que les troubles du métabolisme des hydrates de carbone dans le diabète sont exactement l'inverse de ceux que l'on trouve dans les cas de surrénalectomie.

Conditions expérimentales

En guise de comparaison, nous avons utilisé la même méthode que ces deux auteurs, soit des rats normaux dont le poids oscillait entre 100 et 200 g, pris après un jeûne de 24 h., et 1 h. après administration d'un g de glucose *per os* (5 cc d'une solution à 20 %), et des rats diabétiques dans les mêmes conditions. Ajoutons que les rats diabétiques étaient utilisés 2 à 3 semaines après injection d'alloxane. Une heure

avant le début des expériences, les rats étaient narcotisés avec 1,2 mg d'uréthane par g de poids de l'animal.

Les esters de la fraction 1 et 2 ont été déterminés par les mêmes méthodes que celles qui furent utilisées par CONWAY et HINGERTY, à l'exception près que le pouvoir réducteur a aussi été déterminé régulièrement selon la méthode de NELSON.

Dans chaque cas, nous avons calculé la concentration des esters suivants, en millimol (mmol) par kg de foie ou de muscle : glucose-1-phosphore, par la méthode de réduction (G-1-P réd.), et par la teneur en acide phosphorique (G-1-P P.), le fructose-6-phosphore (F-6-P), le glucose-6-phosphore, par la méthode de réduction (G-6-P réd.), et par la teneur en acide phosphorique (G-6-P P.), les mono-hexoses totaux (MHT), le fructose-1-6-phosphore (F-1-6-P), et l'acide adénosine-tri-phosphorique (ATP).

Esters phosphoriques des hexoses dans le foie de rats normaux à jeun

Tableau 13

N° Exp.	G-1-P(réd.)	G-1-P (P)	F-6-P	G-6-P(réd.)	G-6-P (P)	MHT	F-1-6-P	ATP
III	—	1,68	0,43	—	5,97	8,08	—	—
IV	—	1,97	0,54	—	3,74	9,48	—	—
VII	2,79	2,64	0,52	8,19	8,33	11,49	—	—
IX	3,56	—	0,44	—	—	—	0,47	—
XI	3,67	2,29	0,60	6,20	7,58	10,47	—	1,67
Moyennes	3,34	2,15	0,51	7,20	6,40	9,88	0,47	1,67

On voit d'après ce tableau (tableau 13) que la concentration du G-1-P déterminé par la méthode de NELSON (réduction) est toujours légèrement plus élevée que celle du G-1-P déterminé par la méthode habituelle basée sur la teneur de cet ester en phosphore. On constate, en outre, que les MHT sont constitués pour les deux-tiers environ par le G-6-P, et pour un tiers par le G-1-P.

Esters phosphoriques des hexoses dans le foie de rats normaux à jeun ayant reçu du glucose per os

Tableau 14

N° Exp.	G-1-P(réd.)	G-1-P (P)	F-6-P	G-6-P(réd.)	G-6-P (P)	MHT	F-1-6-P	ATP
XIII	2,93	2,43	0,68	7,95	8,45	11,55	0,55	1,27
XV	3,60	2,45	0,68	8,95	10,09	13,22	0,24	1,27
XVII	2,73	2,23	1,98	6,43	6,92	11,13	0,13	0,82
XIX	1,29	2,01	1,04	5,69	4,97	(8,02)	0,28	1,11
Moyennes	3,08	2,28	1,09	7,23	7,61	11,97	0,30	1,12

Il ressort des deux premiers tableaux (13 et 14) qu'à la suite de l'administration du sucre, le foie des rats normaux contient davantage de MHT, G-6-P, G-1-P et F-6-P, et moins de F-1-6-P et ATP. Ce qui frappe le plus, c'est l'augmentation du G-6-P et du F-6-P et la diminution de l'ATP.

Esters phosphoriques des hexoses dans le foie de rats diabétiques à jeun

Tableau 15

N° Exp.	G-1-P(réd.)	G-1-P (P)	F-6-P	G-6-P(réd.)	G-6-P (P)	MHT	F-1-6-P	ATP
V	—	3,28	1,00	—	8,42	12,70	—	—
VI	16,96	2,78	—	—	—	12,31	—	—
VIII	27,65	3,52	1,26	—	9,81	14,59	—	—
X	20,43	3,01	1,17	—	8,96	13,14	0,20	1,25
XII	—	2,20	0,53	—	8,64	11,36	0,42	1,22
Moyennes	21,70	2,96	1,00	—	8,96	12,82	0,31	1,24

Si l'on compare ce tableau aux deux précédents, on conclut que dans le diabète le foie subit une très forte augmentation de sa teneur en MHT (passant de 9,88 à 12,82 mmol) due surtout à l'augmentation nette du G-6-P (passant de 6,4 à 8,96 mmol) et du F-6-P (passant de 0,51 à 1,0 mmol), et une diminution de sa teneur en ATP (passant de 1,67 à 1,24 mmol). La concentration du foie en G-1-P subit une faible augmentation (passant de 2,15 à 2,96 mmol). Le foie des rats diabé-

tiques à jeun contient plus de G-6-P que le foie des rats normaux venant de recevoir une quantité appréciable de sucre. Si l'on détermine le G-1-P par la méthode de réduction, on obtient une valeur environ sept fois plus élevée que si l'on calcule cette valeur par la méthode habituelle basée sur la teneur de cet ester en phosphore. C'est dire qu'après une hydrolyse de 7 min., on réussit à libérer une substance réductrice de haute concentration que l'on aurait tort d'assimiler entièrement au G-1-P. Il s'agit très probablement d'un polysaccharide facilement hydrolysable. Cette substance ne se retrouve pas chez les rats normaux, même si on leur administre du sucre.

Esters phosphoriques des hexoses dans le foie de rats diabétiques à jeun ayant reçu du glucose per os

Tableau 16

N° Exp.	G-1-P(réd.)	G-1-P (P)	F-6-P	G-6-P(réd.)	G-6-P (P)	MHT	F-1-6-P	ATP
XIV	57,69	3,90	2,04	—	11,24	17,18	0,47	1,45
XVI	67,77	3,05	4,39	—	6,77	14,21	0,12	0,72
XVIII	(11,48)	(1,50)	3,47	—	(4,46)	(9,40)	0,31	(1,62)
XX	32,24	2,61	1,79	—	7,38	11,79	0,43	0,95
Moyennes	52,57	3,20	2,92	—	8,46	14,40	0,33	1,04

Lorsqu'on donne du sucre à des rats diabétiques à jeun, il s'ensuit une augmentation encore plus forte de la concentration du foie en MHT due à l'augmentation du F-6-P (passant de 1,0 à 2,92 mmol) et du G-1-P (passant de 2,96 à 3,2 mmol), et une diminution très nette de l'ATP (passant de 1,24 à 1,04 mmol). On trouve, en outre, une différence encore beaucoup plus marquée entre le G-1-P calculé selon la méthode habituelle ou selon la méthode de réduction (17 fois plus élevé). Cela dénote une accumulation extrêmement forte dans le foie des diabétiques d'un hexose facilement hydrolysable, distinct du G-1-P.

Si nous faisons les mêmes déterminations dans le muscle de rats normaux et diabétiques, à jeun et après administration de 1 g de sucre, nous obtenons les résultats suivants :

Esters phosphoriques des hexoses dans le muscle de rats normaux à jeun

Tableau 17

N° Exp.	G-1-P(réd.)	G-1-P (P)	F-6-P	G-6-P(réd.)	G-6-P (P)	MHT	F-1-6-P	ATP
III	—	3,03	1,03	—	3,51	7,57	—	—
IV	—	2,89	1,15	—	5,31	9,36	—	—
VII	2,33	2,76	1,05	3,44	3,01	6,82	—	—
IX	2,24	—	1,34	—	—	—	—	4,91
XI	3,05	4,04	1,03	3,67	2,68	7,75	0,45	5,01
XI a	2,75	2,95	1,28	4,10	4,00	8,23	—	5,55
Moyennes	2,59	3,13	1,15	3,74	3,70	7,95	0,45	5,16

Il ressort du tableau 17 que les MHT sont constitués, dans le muscle comme dans le foie, de G-6-P et G-1-P notamment environ dans les mêmes proportions (deux tiers et un tiers). Dans le muscle, le G-1-P déterminé par la méthode de NELSON est généralement de concentration plus faible que lorsqu'il est déterminé par la méthode habituelle. On note, en outre, une teneur en ATP beaucoup plus élevée que dans le foie (5,16 et 1,67 mmol).

Esters phosphoriques des hexoses dans le muscle de rats normaux à jeun ayant reçu du glucose per os

Si l'on donne du sucre à des rats normaux, on constate dans le muscle une augmentation des MHT (passant de 7,95 à 10,13 mmol) due surtout à l'augmentation du G-6-P (passant de 3,7 à 5,65 mmol). La teneur en G-1-P reste stationnaire ; par contre, la concentration

Tableau 18

N° Exp.	G-1-P(réd.)	G-1-P (P)	F-6-P	G-6-P(réd.)	G-6-P (P)	MHT	F-1-6-P	ATP
XIII	1,51	2,96	0,88	5,43	—	7,81	0,17	2,95
XV	3,31	2,81	0,82	8,19	—	12,32	0,17	4,57
XVII	0,89	2,38	(4,08)	7,72	—	12,69	0,57	3,83
XIX	2,36	2,73	1,19	4,99	—	8,54	0,53	4,61
XIX a	2,30	2,25	1,40	5,80	5,65	9,30	0,45	4,80
Moyennes	2,07	2,63	1,07	6,43	5,65	10,13	0,38	4,15

en ATP diminue nettement (passant de 5,16 à 4,15 mmol). Nous avions trouvé les mêmes modifications dans le foie.

Esters phosphoriques des hexoses dans le muscle de rats diabétiques à jeun

Tableau 19

N° Exp.	G-1-P(réd.)	G-1-P (P)	F-6-P	G-6-P(réd.)	G-6-P (P)	MHT	F-1-6-P	ATP
V	—	3,17	1,05	—	(2,89)	(7,11)	—	—
VI	—	3,06	—	—	—	7,84	—	—
VIII	—	3,11	1,05	—	5,28	9,44	—	—
X	2,16	3,47	1,27	7,96	6,65	11,38	0,63	4,33
XII	3,10	2,87	1,52	7,75	—	12,34	0,68	5,13
XII a	2,70	2,60	1,40	6,35	6,00	10,00	0,52	5,55
Moyennes	2,65	3,04	1,26	7,35	5,98	10,20	0,61	5,00

Dans le muscle de rats diabétiques, on observe une augmentation importante des MHT (passant de 7,95 à 10,20 mmol) imputable avant tout à l'augmentation du G-6-P (passant de 3,7 à 5,98 mmol) par rapport à ce qu'il était chez le rat normal. Il y a une concentration plus faible en G-1-P (passant de 3,13 à 3,04 mmol) et en ATP (passant de 5,16 à 5,0 mmol). Si l'on compare les résultats obtenus chez les rats normaux et chez les rats diabétiques, on peut constater que les différences sont, à peu de chose près, le contraire de celles que l'on trouve dans le muscle de rats surrénalectomiés, ainsi qu'il ressort des résultats de CONWAY et HINGERTY (cf. p. 59).

Esters phosphoriques des hexoses dans le muscle de rats diabétiques à jeun ayant reçu du glucose per os

Tableau 20

N° Exp.	G-1-P(réd.)	G-1-P (P)	F-6-P	G-6-P(réd.)	G-6-P (P)	MHT	F-1-6-P	ATP
XIV	1,42	2,97	0,94	5,53	—	7,89	0,79	4,22
XVI	1,59	3,64	1,64	4,65	—	7,86	0,72	4,41
XVIII	2,01	2,98	1,81	3,67	—	7,48	0,90	4,00
XX	0,82	1,43	1,62	4,84	—	7,20	0,93	3,73
XX a	1,95	2,40	1,70	5,10	4,85	8,95	0,87	3,75
Moyennes	1,56	2,68	1,54	4,76	4,85	7,88	0,84	4,02

Quand on administre du sucre à des rats diabétiques, on constate, en comparant les tableaux 18 et 20, une diminution de la teneur du muscle en MHT (passant de 10,13 à 7,88 mmol), due à la diminution du G-6-P (passant de 5,65 à 4,85), de l'ATP (passant de 4,15 à 4,02), et une augmentation du F-6-P (passant de 1,07 à 1,54 mmol) et du F-1-6-P (passant de 0,38 à 0,84 mmol). La teneur en G-1-P reste stationnaire (2,63 et 2,68 mmol). C'est le cas où l'on trouve la concentration la plus basse en MHT. Il est à noter que dans aucun cas nous n'avons trouvé dans le muscle de rats diabétiques une concentration en G-1-P beaucoup plus élevée par la méthode de réduction que par la méthode habituelle.

Afin de faciliter la discussion de tous les résultats ci-dessus, nous rassemblerons les valeurs moyennes obtenues dans un tableau récapitulatif (tableau 21) que nous reproduisons ci-après :

DISCUSSION

Tableau 21

	G-1-P(réd.)	G-1-P (P)	F-6-P	G-6-P(réd.)	G-6-P (P)	MHT	F-1-6-P	ATP
FN	3,34	2,15	0,51	7,20	6,40	9,88	0,47	1,67
FNS	3,08	2,28	1,09	7,23	7,61	11,97	0,30	1,12
FD	21,70	2,96	1,00	—	8,96	12,82	0,31	1,24
FDS	52,57	3,20	2,92	—	8,46	14,40	0,33	1,04
MN	2,59	3,13	1,15	3,74	3,70	7,95	0,45	5,16
MNS	2,07	2,63	1,07	6,43	5,65	10,13	0,38	4,15
MD	2,65	3,04	1,26	7,35	5,98	10,20	0,61	5,00
MDS	1,56	2,68	1,54	4,76	4,85	7,88	0,84	4,02

N. B. : les abréviations utilisées sont les suivantes :

FN : foie d'un rat normal
FNS : foie d'un rat normal ayant reçu du sucre
FD : foie d'un rat diabétique
FDS : foie d'un rat diabétique ayant reçu du sucre
MN : muscle d'un rat normal
MNS : muscle d'un rat normal ayant reçu du sucre
MD : muscle d'un rat diabétique
MDS : muscle d'un rat diabétique ayant reçu du sucre.

N. B. : tous les résultats sont exprimés en millimols par kilogramme de foie ou de muscle.

Il nous semble opportun, à titre de comparaison, de rapporter à la suite du tableau 21 les résultats obtenus par CONWAY et HINGERTY pour le muscle (loc. cit.) (tableau *e*) :

Tableau e

	Muscle normal	Muscle après surrénalectomie
ATP	19,5	19,9
MHT	10,04	5,67
G-6-P	6,42	2,06
G-1-P	2,74	3,68
F-6-P	0,94	0,34
F-1-6-P	0,46	0,35

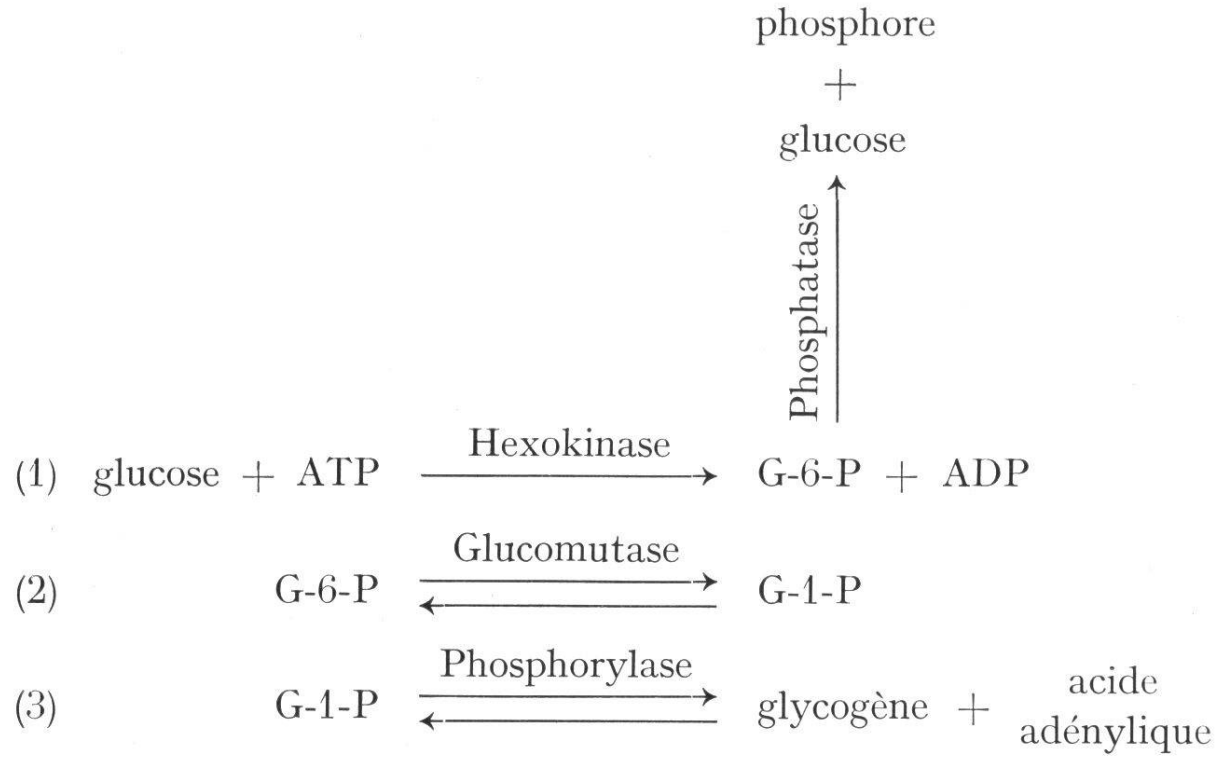
Nous ne saurions discuter tous les résultats contenus dans le tableau récapitulatif (tableau 21), car, d'une part le nombre restreint des expériences pour chaque série nous force à la prudence, et d'autre part l'interprétation de ces chiffres nous semble parfois très délicate et souvent incertaine, sinon impossible. Il est, toutefois, quelques résultats assez éloquents pour que nous puissions en tirer des conclusions aussi nettes que dignes d'intérêt.

Si l'on compare la teneur en mono-hexoses totaux du muscle et du foie chez les animaux normaux et chez les animaux alloxane-diabétiques, nous constatons chez ces derniers une concentration beaucoup plus élevée (resp. 10,20 et 12,82 mmol) que chez les animaux normaux (resp. 7,95 et 9,88 mmol). Cette différence est due essentiellement à une augmentation de la teneur en glucose-6-phosphore chez les diabétiques (resp. 5,98 et 8,96 mmol), au lieu de resp. 3,70 et 6,40 mmol chez les normaux. Nous trouvons, en outre, dans le muscle et le foie des animaux devenus diabétiques une plus faible teneur en acide adénosine-tri-phosphorique (resp. 5,0 et 1,24 mmol) que chez les animaux normaux (resp. 5,16 et 1,67 mmol). Ces seuls résultats ci-dessus nous semblent suffisants pour nous autoriser à conclure à une accélération des processus de phosphorylation chez les diabétiques, entre autres au niveau du foie et du muscle, à apporter une nouvelle preuve déterminante à la deuxième partie de l'hypothèse de LASZT, et enfin à douter sérieusement de la justesse de l'hypothèse de CORI et ses collaborateurs suivant laquelle la principale altération de la maladie

diabétique réside dans une inhibition de l'activité de l'hexokinase devant transformer le glucose en glucose-6-phosphore.

En outre, le fait que le foie et le muscle de l'animal diabétique alimenté dans certaines conditions contiennent autant (même davantage, dans le foie) de glycogène que le foie et le muscle de l'animal normal (cf. p. 28), donnait déjà à penser que l'altération de la maladie diabétique ne réside pas dans l'inhibition de la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphore, car, si tel était le cas, on devrait aussi trouver logiquement une diminution du glycogène dans le foie et dans le muscle, ainsi qu'il ressort du schéma classique ci-dessous :

Schéma classique



Dans le muscle, ce schéma est aussi valable, à une exception près, à savoir que la réaction (1) activée par la phosphatase ne peut pas se dérouler, à cause de l'absence de ce ferment. Cette petite différence comporte une conséquence importante. En effet, l'année dernière, deux auteurs américains, CRANE et SOLS [201], après WEIL-MALHERBE et BONE [202], trouvaient que l'accumulation de G-6-P a une action inhibitrice sur l'activité de l'hexokinase, et diminue l'utilisation du glucose. Or, cela est vrai pour la musculature, mais non pour la muqueuse intestinale ou le foie, où la phosphatase transforme immédiatement le G-6-P en glucose : ainsi il n'y a pas d'accumulation de

G-6-P. C'est, du reste, de cette façon que ces auteurs expliquent la diminution de l'utilisation périphérique du glucose après administration d'adrénaline ; car l'adrénaline cause une accélération de l'activité de l'hexokinase et une accumulation de G-6-P.

Remarquons, en passant, que le foie comme le muscle de l'animal diabétique contient moins d'ATP que le foie et le muscle de l'animal normal. Cela se conçoit aisément en regardant le schéma ci-devant, car la transformation du glucose en G-6-P utilise de l'ATP. Du reste, il est aussi bien compréhensible que l'administration de sucre à l'animal normal comme à l'animal diabétique diminue la teneur du foie et du muscle en ATP, comme l'avait déjà remarqué SACKS [203], en 1944, en travaillant sur des muscles d'animaux normaux avec du P^{32} radioactif. Mais SACKS n'a pas trouvé une augmentation du G-6-P après administration de sucre.

Si l'on compare les résultats que nous avons obtenus avec ceux de CONWAY et HINGERTY (tableau e), il ressort que l'exérèse de la surrénale chez des rats normaux donne des résultats diamétralement opposés à ceux que l'on obtient lorsqu'on traite à l'alloxane des rats normaux devenant ainsi diabétiques. En effet, là où CONWAY et HINGERTY obtiennent une forte diminution des mono-hexoses totaux, due surtout à la diminution du G-6-P, une diminution du F-6-P et du F-1-6-P, et une augmentation légère du G-1-P et de l'ATP, nous trouvons chez des animaux devenus diabétiques une forte augmentation des mono-hexoses totaux, due surtout à l'augmentation du G-6-P, une augmentation du F-6-P et du F-1-6-P, et une diminution légère du G-1-P et de l'ATP, soit donc des résultats diamétralement opposés.

Nous pouvons donc conclure de cette comparaison que la maladie diabétique est bien le contraire d'une diminution de l'activité cortico-surrénalienne. C'est donc dire que le diabète peut être expliqué par une augmentation de l'activité cortico-surrénalienne, et donc par un déséquilibre entre l'activité cortico-surrénalienne et l'activité pancréatique, déséquilibre dans lequel l'influence de la surrénale est devenue prédominante.

Citons, à ce sujet, une application clinique rare qui vient d'être publiée par un journal danois [204]. Il s'agit d'un cas de maladie d'Addison survenue chez un jeune homme de 29 ans souffrant de diabète suivi depuis 8 ans. L'insuffisance surrénalienne entraîne une réduction des doses d'insuline avec coma hypoglycémique. Ce cas a

presque la valeur d'une expérience de laboratoire et confirme les conclusions que nous venons de formuler.

Il est encore un résultat important que nous ne pouvons passer sous silence. Si l'on se rapporte au tableau récapitulatif, on peut constater que, lors de la détermination du G-1-P par la méthode de réduction (Nelson), nous trouvons dans le foie des valeurs légèrement supérieures à celles que l'on trouve par la méthode habituelle basée sur le dosage du phosphore, cela à deux exceptions près : en effet, le foie d'animaux diabétiques, à jeun ou ayant reçu du sucre 1 heure auparavant, contient en très grande quantité un polysaccharide réducteur après une hydrolyse de 7 min., qui n'est certainement pas du G-1-P, car la valeur obtenue par la méthode de réduction est 7 à 17 fois plus élevée (resp. sans et après administration de glucose) que celle que l'on trouve en déterminant le G-1-P par dosage du phosphore. Cette substance ne se retrouve ni dans le foie d'animaux normaux, ni dans le muscle d'animaux normaux ou diabétiques, même lorsque le foie et le muscle d'animaux normaux contiennent certainement du glycogène (après administration de glucose). Il semble donc qu'il s'agit d'un polysaccharide facilement hydrolysable, peut-être spécifique de l'état diabétique. Serait-ce une sorte de glycogène instable, encore inconnu, qui se dégrade très facilement et rapidement, et qui serait en mesure d'expliquer l'hyperglycémie diabétique ? C'est une hypothèse que nous nous permettons de formuler. Les propriétés de ce polysaccharide que nous avons découvert en 1953 ont été quelque peu précisées depuis lors par LASZT (1954) [205] et tout récemment par CHAIKOFF et ses collaborateurs (1955) [206].

Nous ne nous attarderons pas sur la troisième partie de l'hypothèse de LASZT, car nous ne nous sommes pas occupés du métabolisme des sucres au niveau des reins. Nous voulons cependant exposer brièvement cette question pour mieux répondre à une des principales objections formulées par les défenseurs de la théorie de non-utilisation du sucre chez les diabétiques (cf. p. 15).

En 1933 déjà, LUNDSGAARD [207] insistait sur le fait que la phosphorylation du glucose joue un rôle non seulement dans l'absorption au niveau de l'intestin, mais aussi dans la réabsorption au niveau des tubes contournés du rein. Il explique le *diabète rénal,* c'est-à-dire le diabète dû à la phlorrhizine, sans hyperglycémie, par une inhibition de la phosphorylation au niveau de ces tubes contournés. En 1947,

LASZT [190] montrait que la glycosurie diabétique est sensiblement proportionnelle à l'augmentation de la glycémie due à l'administration de sucre *per os*, et que plus cette augmentation est rapide, plus la glycosurie est importante. En effet, en administrant à des rats diabétiques du glucose dissous dans du chlorure de cérium — inhibiteur de la phosphorylation au niveau de l'intestin — au lieu de glucose dissous dans l'eau, la vitesse de résorption intestinale est ralentie, la glycémie augmente moins brusquement et l'excrétion de glucose dans l'urine est nettement diminuée. D'où l'hypothèse que dans le diabète la réabsorption tubulaire du glucose est accélérée, comme tous les processus basés sur un phénomène de phosphorylation, et pour ainsi dire constamment à son maximum. On peut alors comprendre la raison pour laquelle le glucose administré à des diabétiques est immédiatement éliminé en sa quasi-totalité. En effet, chez les animaux normaux, il existe une marge assez étendue entre le taux de glycémie habituel (100 mg %) et le seuil rénal, c'est-à-dire le taux de glycémie (environ 180 mg %) auquel le rein n'arrive plus à réabsorber tout le sucre passant dans son système glomérulo-tubulaire. Ainsi, lorsqu'on administre du glucose aux animaux normaux, la glycémie augmente relativement lentement, et l'accélération encore possible des processus de phosphorylation réglant la réabsorption tubulaire empêche presque tout passage de sucre dans l'urine. Chez les diabétiques, par contre, cette marge entre le taux de glycémie à jeun et le seuil rénal est réduite presque à zéro, non à cause de la diminution de la réabsorption tubulaire, mais à cause de l'hyperglycémie constante. Bien au contraire, la réabsorption tubulaire est très accélérée, ce qui donne un seuil rénal élevé. Dès lors, il devient compréhensible que le glucose présent subitement en grande quantité dans le torrent sanguin par une résorption intestinale très accélérée ne puisse être réabsorbé au niveau des tubes rénaux par une réabsorption accélérée, et passe de ce fait en grande quantité dans l'urine. Cette excrétion de sucre ne peut donc constituer une preuve de non-utilisation du glucose chez les diabétiques. Ainsi, l'objection formulée par les défenseurs de la théorie de la non-utilisation du sucre par les diabétiques semble perdre toute valeur, comme LASZT l'a exposé en 1948 [155], car, si le sucre n'est pas utilisé, ce n'est pas parce qu'il ne peut l'être dans les organes, mais bien parce que la résorption intestinale est trop élevée et la marge du seuil rénal presque réduite à néant.

Ainsi donc, après avoir montré que l'hyperglycémie diabétique est due non pas à une non-utilisation du sucre par la musculature, mais à une surproduction de glucose par le foie, conditionnée par une accélération des processus de phosphorylation, il reste à analyser succinctement la cause et le mécanisme de cette accélération, ainsi que le mode d'action d'insuline.

Alors que les savants de la fin du XIXe siècle pensaient que le diabète est dû à une seule insuffisance pancréatique, on se rendit bien vite compte que le problème du diabète est beaucoup plus complexe, et que plusieurs glandes endocrines peuvent intervenir dans la régulation de la glycémie. Comme nous l'avons brièvement exposé plus haut (cf. p. 12), différents auteurs étudient de plus près les surrénales au cours des premières années de notre siècle, et, en 1920, HÉDON et GIRAUD (loc. cit.) concluent que « l'extirpation des capsules surrénales destitue la pancréatectomie de son effet hyperglycémique habituel, et qu'il existe donc une relation fonctionnelle entre le pancréas et les glandes surrénales pour le métabolisme du sucre ». Trois ans plus tôt, STEWART et ROGOFF (loc. cit.) montrent déjà que l'hyperglycémie résultant de l'extirpation du pancréas et des *médullo*-surrénales disparaît après l'exérèse des *cortico*-surrénales. En 1930, HOUSSAY et BIASSOTTI (loc. cit.) remarquent que l'hypophysectomie améliore étonnamment le diabète grave causé par l'extirpation du pancréas, d'où l'hypothèse de la sécrétion d'une hormone diabétogène antéhypophysaire. On ne tarde pas alors à entrevoir une relation étroite entre l'hypophyse et la surrénale. Au milieu de cette avalanche de découvertes, ce n'est pas le moindre mérite de LASZT d'avoir énoncé en 1947 [155, 190], l'hypothèse de travail d'après laquelle « *la cause du diabète réside dans un déséquilibre entre la fonction pancréatique insulaire et la fonction surrénalienne, déséquilibre dans lequel la fonction surrénalienne est prédominante. Ce déséquilibre peut être conditionné:*

soit par production insuffisante d'insuline (diabète pancréatique),
soit par hyperfonction de l'hypophyse antérieure (diabète hypophysaire),
soit par hyperfonction de la cortico-surrénale (diabète surrénalien), sans diminution de la production d'insuline ».

Il restait à découvrir le mode d'action de ces glandes endocrines dans la régulation de la glycémie, et plus particulièrement dans les

processus de phosphorylation. Nous savons que l'activité des différents ferments intervenant dans le processus de phosphorylation dépend de leur groupe *thiol* [208, 209, 210, 211, 212]. Or, comme nous l'avons vu plus haut, l'activité de ces ferments, tels que l'hexokinase intestinale, la phosphatase, la glycogène-phosphorylase, et d'autres (phosphoglucomutase, créatine-phosphokinase, phosphopyruvate-phosphokinase), qui ont quelque chose de commun entre eux en ce sens qu'ils contiennent tous un groupe thiol, est accélérée dans le diabète. Nous savons, en outre, que tous les corps chimiques qui oxydent ou bloquent le groupe thiol sont capables de diminuer l'hyperglycémie et la glycosurie. Nous pouvons donc conclure de là que le diabète consiste dans une activation du groupe thiol contenu dans ces ferments, activation accélérant tous les processus de phosphorylation. Tel fut le raisonnement de LASZT lorsqu'il énonça récemment l'hypothèse fondamentale suivante [213], se basant sur la formule chimique des hormones stéroïdes cortico-surrénaliennes : « *L'hormone cortico-surrénalienne, par son pouvoir réducteur spécifique, règle l'activité des ferments thioliques, tandis que l'insuline, par son radical « disulfide »* (*S - S*), *a un pouvoir oxydant et inhibiteur sur ces ferments. Normalement, il existe un équilibre entre la cortico-surrénale et la production d'insuline. Dans le diabète, cet équilibre serait rompu en faveur d'une prédominance de l'axe hypophyso-surrénalien, et il en résulte une accélération des processus enzymatiques.* » Cet équilibre peut être formulé ainsi :

$$\text{Ferment - SH} \underset{\text{Hormone cortico-surrénalienne}}{\overset{\text{Insuline}}{\rightleftharpoons}} \text{Ferment} \begin{matrix} \diagup \text{S} \\ \| \\ \diagdown \text{S} \end{matrix}$$

Ajoutons que cette hypothèse va directement à l'encontre des idées généralement acceptées de nos jours, et en particulier des conclusions de CORI et ses collaborateurs [170, 171, 173], disant que :

1. L'activité hexokinasique dans la musculature et le foie des rats alloxane-diabétiques est diminuée, et rétablie à la valeur normale par addition d'insuline.

2. Une inhibition de l'activité hexokinasique par injection d'hormone antehypophysaire est réversible par addition d'insuline.

3. Un extrait de cortico-surrénale inhibe l'activité hexokinasique dans l'extrait de muscle de rats alloxane-diabétiques. L'insuline active

non pas l'activité hexokinasique, mais supprime l'action inhibitrice des hormones cortico-surrénaliennes.

Disons pour terminer que les résultats que nous avons obtenus concernant le contenu du foie et des muscles en esters phosphoriques, comparés à ceux que CONWAY et HINGERTY (loc. cit.) ont récemment obtenus chez des animaux normaux et surrénalectomiés, sont une preuve de plus en faveur de l'hypothèse de LASZT (cf. p. 65).

ANNEXE

Alors que nous examinions différents facteurs pouvant influencer la résorption intestinale du sucre, nous avons comparé la résorption du glucose dissous dans l'eau distillée avec celle du glucose dissous dans une eau minérale, l'eau de Tarasp caractérisée par sa très forte teneur en sels minéraux, particulièrement en soufre. Ces expériences revêtaient pour nous une importance particulière, car non seulement elles montrent le rôle joué par certains facteurs chimiques dans la résorption des hydrates de carbone, mais encore elles semblent apporter une confirmation à cette hypothèse de LASZT.

Expériences personnelles

Les conditions expérimentales sont semblables à celles qui ont été appliquées dans les expériences de la p. 47 et suiv. auxquelles on voudra bien se reporter.

Dans le tableau 9 (p. 48), nous avons vu que la résorption d'une solution de glucose à 10 % par l'intestin entier durant 25 min. était

Tableau 22

N°	Glucose administré	Durée de résorption	Résorption intestinale	Surface de résorption
91^2	6 cc à 10 % = 600 mg	25 min.	290	Tout l'intestin
92^2			255	
93^2			243	
94^2			243	
95			179	
		Moyenne : 241 mg		

de 281 mg, soit le 47 % du glucose administré. En adoptant les mêmes conditions expérimentales, mais en utilisant du glucose dissous non plus dans l'eau distillée, mais dans l'eau minérale de Tarasp, on constate, comme le montre le tableau 22, que la résorption intestinale est plus faible : elle n'est que de 241 mg, soit le 40 % du glucose administré.

Nous avons établi la même comparaison, mais en utilisant une solution de glucose à 5,4 %, et surtout en réduisant la longueur de l'intestin résorbant à 30 cm (au lieu de prendre tout l'intestin). Nous obtenons ainsi, comme l'atteste le tableau 23, des valeurs plus constantes et aussi plus démonstratives :

Tableau 23

N°	Glucose administré	Durée de résorption	Surface de résorption	Résorption intestinale	Solution utilisée
97^1	3 cc à 5,4 %	30 min.	30 cm	151	H_2O distillée
97^2	= 162 mg		d'intestin	126	H_2O distillée
97^3				55	H_2O minérale
97^4				66	H_2O minérale

Lorsque le glucose est dissous dans l'eau distillée, la résorption durant 30 min. par 30 cm d'intestin est de 85 %, tandis que lorsque le glucose est dissous dans l'eau minérale, sa résorption n'est que de 37 %. Cela prouve bien l'importance de certains facteurs chimiques probablement en relation avec le groupe SH sur la résorption des hydrates de carbone au niveau de l'intestin, et l'effet vraisemblablement salutaire dans le diabète des eaux minérales contenant du soufre en haute concentration.

5. Conclusions générales

On peut donc penser que la maladie diabétique est la conséquence d'un déséquilibre entre l'axe hypophyso-surrénalien et l'axe pancréatico-insulinique, déséquilibre dans lequel la prédominance hypophyso-surrénalienne, par voie de réduction spécifique, accélère les processus enzymatiques de phosphorylation, et par là même, augmente la vitesse de résorption du sucre au niveau de l'intestin, la réabsorption

du glucose au niveau des tubuli rénaux et enfin la production de sucre et la néoglucogénèse au niveau du parenchyme hépatique, tous trois processus responsables de l'hyperglycémie diabétique. Cette accélération des processus biochimiques de phosphorylation intervient par une activation (réduction) des groupes thioliques contenus dans ces ferments. Provoque-t-elle la formation d'un polysaccharide inconnu, sorte de glycogène facilement hydrolysable et devenant ainsi réducteur, présent dans le foie diabétique et capable d'expliquer l'hyperglycémie diabétique ? C'est une hypothèse qu'à la suite de nos expériences nous nous sommes permis de formuler.

Ainsi donc, le diabète n'est pas dû à l'altération d'un organe, comme on a trop longtemps voulu le croire, mais à un déséquilibre entre plusieurs influences. En ce sens, nous ne pouvons que répéter la définition qu'en donnait récemment MOHNIKE [214] quand il parle du diabète sucré comme du « prototype d'une maladie de régulation ». DEIMEL [215] ajoutait très justement : « Le syndrôme diabétique représente seulement une parmi les différentes réponses à la régulation endocrinienne déficiente. » Mais quel est le *primum movens* dans l'influence hypophyso-surrénalienne ? Faut-il, avec CLAUDE BERNARD, trouver la cause première dans le méso-diencéphale ? Nous nous contentons de poser la question.

6. Résumé

1. Pour un taux de glycémie bas, l'utilisation du sucre chez les rats normaux est un peu plus élevée que l'utilisation chez les rats diabétiques (jusqu'à 200 mg %).
2. A un taux de glycémie plus élevé (à partir de 200 mg %), les rats diabétiques utilisent beaucoup plus de sucre que les rats normaux à un taux de glycémie normal.
3. Le degré d'utilisation du sucre est proportionnel au taux de la glycémie, chez les rats normaux et diabétiques, mais avec un certain décalage.
4. Le tractus digestif utilise 2 à 3 fois plus de sucre que la musculature striée des extrémités.
5. L'insuline diminue nettement l'utilisation du sucre chez les rats normaux comme chez les rats diabétiques, qu'il s'agisse de l'uti-

lisation par la musculature striée, ou de l'utilisation par le tractus digestif.

6. L'hyperglycémie diabétique n'est donc pas due à une non-utilisation du sucre, mais à une hyperproduction du sucre par le foie.
7. La rétention de sucre par le foie est proportionnelle au taux de la glycémie dans la veine porte chez les rats normaux. Chez les rats diabétiques, elle s'accroît proportionnellement à l'augmentation de la glycémie dans la veine porte ; mais pour des taux de glycémie très élevés, la rétention du sucre par le foie ne semble plus être proportionnelle à ce taux de glycémie.
8. Le foie et le muscle des animaux diabétiques contiennent plus de mono-hexoses totaux (augmentation du glucose-6-phosphore, surtout) et moins d'ATP que le foie et le muscle des rats normaux, ce qui implique une accélération des processus de phosphorylation au niveau du foie et du muscle.
9. L'administration de sucre à des animaux normaux et diabétiques diminue la teneur du foie et du muscle en ATP, et augmente la teneur en mono-hexoses totaux.
10. L'exérèse de la surrénale chez des rats normaux donne des résultats diamétralement opposés à ceux que l'on obtient lorsqu'on traite à l'alloxane des rats normaux devenant ainsi diabétiques, à savoir dans le premier cas une diminution des mono-hexoses totaux due surtout à la diminution du G-6-P, une diminution du F-6-P et du F-1-6-P, et une augmentation légère du G-1-P et de l'ATP, dans le deuxième cas une forte augmentation des mono-hexoses totaux due surtout à l'augmentation du G-6-P, une augmentation du F-6-P et du F-1-6-P, et une diminution légère du G-1-P et de l'ATP.
11. Le foie d'animaux diabétiques à jeun ou alimentés avec du sucre contient en forte concentration un polysaccharide inconnu, semble-t-il, sorte de glycogène facilement hydrolysable et devenant ainsi réducteur, susceptible d'expliquer peut-être l'hyperglycémie diabétique.
12. La maladie diabétique est la conséquence d'un déséquilibre entre l'axe hypophyso-surrénalien et l'axe pancréatico-insulinique, déséquilibre dans lequel la prédominance hypophyso-surrénalienne accélère les processus biochimiques de phosphorylation.
13. Cette accélération des processus de phosphorylation intervient

par une activation des groupes thioliques contenus dans les ferments réglant ces processus. Cette activation consiste en une réduction spécifique des groupes thioliques par les hormones stéroïdes cortico-surrénaliennes. Ces groupes thioliques peuvent être bloqués par oxydation.

14. L'insuline agit en bloquant les groupes thioliques des ferments par son groupe « disulfide ».

7. Bibliographie

1. Aristote : lib. III, De part. animi.
2. Hippocrate : lib. II, Aph. 14.
3. Galien : lib. XXVI, De locis mal. affectis, cap. III.
4. Arétée : De signis et causis morborum diut., lib. II, cap. II.
5. Willis, Th. : Pharmaceutice rationalis, sive Diatriba de medicamentorum operationibus in hum. corpore. Oxford 1674.
6. Sauvage : Nosologie méthodique et distribution des maladies en classes, en genres et en espèces, suivant la méthode des botanistes, Lyon 1772.
7. Rollo, J. : Traité du diabète, des affections gastriques et des maladies qui en dépendent, 1797.
8. Nicolas et Gueudeville : Recherches et expériences médicales et chimiques sur le diabète sucré de la phtisurie sucrée, Paris 1803.
9. Bernard, Cl. : Archives générales de médecine, 1849.
10. — — Cours du semestre d'hiver 1854-1855, I, Paris 1855.
11. — — Leçons sur le diabète, Paris 1877.
12. — — Physiologie expérimentale, I, 1855, 342.
13. Chauveau, A. : C. R. Acad. Sciences, 17, 1856.
14. — — Moniteur des Hôpitaux, 1856.
15. Mehring, v. et Minkowski, O. : Z. klin. Med., 1889, 10, 393.
16. Banting, F. G. et Best, C. H. : Trans. roy. Soc. Canada, Sect. V, 16, 1922, 39.
17. Mayer, A. : C. R. Soc. Biol., 1906, 1123 ; 1908, 219.
18. Zuelzer, G. : Berl. klin. Wschr., 1907, 475.
19. Frouin, A. : C. R. Soc. Biol., 1908, 216.
20. Hédon, E. et Giraud, G. : C. R. Soc. Biol., 83, 1920, 1310.
21. Stewart, G. M. et Rogoff, J. M. : Amer. J. Physiol., 44, 1917, 543.
22. Houssay, B. A. et Biassotti, A. : C. R. Soc. Biol., 104, 1930, 407.
23. Young, F. G. : Biochem. J., 32, 1937, 513, 524.
24. La Barre, J. : Diabète et insulinémie, Paris 1933.
25. Chauveau, A. et Kaufmann, M. : Pathogénie du diabète, C. R. Soc Biol., 1893, 5.

26. SEEGEN : Der Diabetes mellitus auf Grundlage zahlreicher Beobachtungen, Berlin 1876.
27. DICKINSON, F. : Diseases of the kidney, 1, 55.
28. KAUSCH, W. : Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 39, 1897, 219.
29. KÜLZ, E. : Deutsche Arch. f. praktische Medizin, 23, 1876.
30. HÉDON, E. : Arch. int. méd. exper., 3, 1891, 44.
31. ZILVERSMIT, D. B., CHAIKOFF, J. L., FELLER, D. D. et MASORO, E. J. : J. of Biol. Chem. : 176, 1948, 389.
32. BOCK et HOFFMANN : Experim. Studien über Diabetes, Berlin 1874.
33. MINKOWSKI, O. : Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 21, 1886, 41.
34. SEEGEN, J. : Die Zuckerbildung im Tierkörper, Berlin 1890, 184.
35. SCHENCK, F. : Arch. f. d. ges. Physiol., 57, 1894, 553.
36. KAUFMANN, M. : Arch. internat. Physiol., 28, 1896, 151.
37. PORGES, O. et SALOMON, H. : Biochem. Z., 27, 1910, 143.
38. MACLEOD, J. J. R. et PEARCE, R. G. : Am. J. Physiol., 33, 1914, 378.
39. MANN, F. C. et MAGATH, TH. B. : Arch. int. Med., 30, 1922, 73, 171 ; 31, 1923, 797.
40. HÉDON, E. : Arch. de Physiol., avril 1892.
41. CHAUVEAU, A. : C. R. Acad. Sciences, 42, 1856.
42. — — Moniteur des Hôpitaux, 1856.
43. HENRIQUEZ, V. et EGE, R. : Biochem. Z., 119, 1921, 121.
44. FOSTER, G. L. : J. Biol. Chem., 55, 1923, 291.
45. SOMOGYI, M. : J. Biol. Chem., 193, 1950, 859.
46. MINKOWSKI, O. : Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 31, 1893, 85.
47. SOSKIN, S., ESSEX, H. E. et MANN, F. C. : Amer. J. Physiol., 124, 1938, 558.
48. WERTHEIMER, A. : Med. Klin., 20, 1924, 632.
49. CRUICKSHANCK, E. W. H. et SHRIVASTAVA, D. L. : Amer. J. Physiol., 92, 1930, 144.
50. WIERZUCHOWSKI, M. : Biochem. Z., 230, 1931, 187.
51. RUBENSTEIN, B. B. : J. Cell. and Comp. Physiol., 2, 1932, 27.
52. EVANS, C. LOVATT, GRANDE, F. et HSU, F. Y. : Quart. J. exper. Physiol., 24, 1935, 347.
53. SOSKIN, S. et MIRSKY, I. A. : Amer. J. Physiol., 114, 1935, 106.
54. LESSER, E. J. : Biochem. Z., 103, 1920, 1.
55. PARNAS, J. K. : Biochem. Z., 116, 1921, 71, 89.
56. BURN, J. H. et DALE, H. H. : J. Physiol., 59, 1924, 164.
57. LUNDSGAARD, E., NIELSEN, N. A. et ORSKOV, S. L. : Scand. Arch. Physiol., 81, 1939, 20.
58. GEMMILL, G. S. : Bull. J. Hopkins Hosp., 68, 1941, 329.
59. VILLEE, CL. A. et HASTINGS, A. B. : J. Biol. Chem., 179, 1949, 673.
60. CORBOZ, J. R. : Helv. Physiol. Acta, 7, 1949, 75.
61. LASZT, L. : Arztl. Monatshefte, 4, 1948, 661.
62. SOSKIN, S. et LEVINE, R. : Amer. J. Physiol., 120, 1937, 761.
63. STAUB, H. : Hdb. d. norm. u. path. Physiol., 6, 1930, 657.
64. INSELMANN, H. : Z. physiol. Chem., 61, 1905, 265.
65. ZUELZER, G. : Berl. klin. Wschr., 1907, 474.

66. Lesser, E. J. et Zipf, K. : Biochem. Z., 140, 1923, 435.
67. Balzer, A., Grafe, E. et Partsch, F. : Arch. exp. Path. Pharm., 120, 1927, 359.
68. Siegel, R. : Klin. Wschr., 1929, 1069, 1655.
69. Soskin, S. et Allweiss, D. : Amer. J. Physiol., 1933, 105, 89 ; 1934, 109, 101.
70. Soskin, S., Allweiss, D., et Cohn D. J. : Amer. J. Physiol., 109, 1934, 155.
71. Houssay, B. A., Orias, O. et Sara, I. : Science, 102, 1945, 197.
72. Schultzen : Berl. klin. Wschr., 35, 1872.
73. Naunyn : Arch. exper. Path. Pharm., 39, 1897, 219.
74. Bouchard, Ch. : Maladie par ralentissement de la nutrition, 1885.
75. Mialhe : C. R., 1844-45.
76. Pettenkofer et Voit : Z. B., 3, 1867, 400.
77. Hédon, E. : Arch. int. Méd. exper., 3, 1891, 44.
78. Hanriot : C. R., 1892.
79. Minkowski, O. : Med. Klinik., 1911.
80. Lovatt-Evans, C. : J. Physiol., 47, 1913, 407.
81. Starling, E. H. et Lovatt-Evans, C. : J. Physiol., 49, 1915, 67.
82. Richardson, H. B. : Physiol. Rev., 9, 1929, 61 ; J. Biol. Chem., 86, 1930, 551.
83. Cori, C. F. : Physiol. Rev., 11, 1931, 143.
84. Noorden, v. C. : Med. Klinik, 1, 1911.
85. Joslin, E. P. : Carnegie Inst. Washington, 1923, Publ. 323.
86. Hédon, L. : Arch. intern. Physiol., 27, 1926, 254.
87. Chaikoff, I. L. et Macleod, J. J. R. : Quart. J. exp. Physiol., 19, 1929, 291.
88. Soskin, S. : J. Nutr., 3, 1930, 99.
89. Baker, Fazekas et Himvich : J. Biol. Chem., 125, 1938, 545.
90. Canzanelli, A., Guild, R. et Rapport, D. : Endocrinology, 38, 1946, 245.
91. Mansfeld, G. et Geiger, E. : Arch. exp. Path. Pharmakol., 106, 1925, 275.
92. Evans, C. L., Grande, F., Hsu, F. Y., Lee, D. H. K. et Mulder, A. G. : Quart. J. exper. Physiol., 24, 1935, 365.
93. Krahl, M. E. et Cori, C. F. : J. Biol. Chem., 170, 1947, 607.
94. Stetten, W., Welt, J. I. D., Ingle, D. J. et Morley, E. H. : J. Biol. Chem., 192, 1951, 817.
95. Wick, A. N., Drury, D. R., Bancroft, R. W. et MacKay, E. M. : J. Biol. Chem., 188, 1951, 241.
96. Chernick, S. S., Masoro, E. J. et Chaikoff, I. L. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 73, 1950, 348.
97. Masoro, E. J., Chaikoff, I. L., Masoro, E. J. et Isaeff, E. : J. Biol. Chem., 185, 1950, 845.
98. Chernick, S. S., Chaikoff, I. L., Masoro, E. J. et Isaeff, E. : J. Biol. Chem., 186, 1950, 527.
99. Chernick, S. S. et Chaikoff, I. L. : J. Biol. Chem., 186, 1950, 535.
100. Chain, E. B. : Exposés annuels de Biochimie médicale, 14, 1952, 1.

101. Feller, D. D., Strisower, E. H. et Chaikoff, I. L. : J. Biol. Chem., 187, 1950, 571.
102. Lépine, R. : Lyon médical, 1889, 619 ; C. R., 1890.
103. Kühne, W. : Arch. angew. Path., 1866, 536.
104. Frerichs : Charité Ann., 2, 1877, 151.
105. Abeles, M. : Med. Zentralbl., 1885, 449.
106. Bang, J. : Beiträge chem. Physiol. Path., 10, 1889, 393.
107. Cruickshanck, E. W. H. : J. Physiol. ,45, 1913.
108. Chaikoff, I. L. : J. Biol. Chem., 74, 1927, 203.
109. Dunn, J. S., Duffy, E., Gilmour, M., Kirkpatrik, J. et Mc. Letchie, N. G. B. : Proc. Path. Soc., 1943, juillet.
110. Lackey, R. W., Bunde, C. A., Gill, A. J. et Harris, L. C. : Proc. Soc. exper. Biol. Med., 57, 1944, 191.
111. Gomori, G. et Goldner, M. G. : Proc. Soc. exp. Biol. Med., 54, 1943, 287.
112. Hard, W. L. et Carr, C. J. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 55, 1944, 214.
113. Weber, H. : Nature, 158, 1946, 627.
114. Tuerkischer, E. et Wertheimer, E. : Nature, 158, 1946, 201.
115. Houssay, B. A. et Mazocco, P. : Rev. Soc. argent. Biol., 22, 1946, 367.
116. Janes, R. G., Dawson, H. et Myers, L. : Amer. J. Physiol., 145, 1946, 538.
117. Yoshikazu Morita et Orten, James M. : Amer. J. Physiol., 161, 1950, 545.
118. Minkowski, O. : Arch. exp. Path. Pharm., 31, 1893, 85.
119. Rosenfeld, G. : Arch. exp. Path. Pharm., 55, 1906, 179.
120. Dragstedt, L. R., Prohaska, v. J. et Harmes, H. P. : Amer. J. Physiol., 117, 1936, 175.
121. Richter, P. F. : Med. Klinik, 20, 1924, 1381.
122. Eppinger : Verh. Dtsch. Ges. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankheiten, Wien 1936, 175.
123. Umber : Hdb. d. inn. Med., Berlin 1926, 90.
124. Lichtwitz : Lehrb. d. inn. Med., Berlin, 1934, 111.
125. Trendelenburg, P. : Die Hormone, Berlin, 2, 1934.
126. Brentano, C. : Klin. Wschr., 1939, 42.
127. Issekutz, v. B. : Biochem. Z., 147, 1927, 264.
128. Noble, E. C. et Macleod, J. J. R. : J. Physiol., 58, 1923, 33.
129. Bissinger, E., Lesser, E. J. et Zipf, K. : Klin. Wschr., 2, 1923, 2233.
130. Faber, K. : Ergebn. Physiol., 23, 1924-25, 73.
131. Franck, E., Nothmann, M. et Wagner, A. : Klin. Wschr., 3, 1924, 581 ; Arch. exp. Path. Pharm., 105, 1925, 225.
132. Lawrence, R. D. : Brit. Med. J., 1, 1924, 516.
133. Rabinowitch, I. M. et Bazin, E. V. : Brit. J. exp. Path., 8, 1927, 302.
134. Cori, C. F., Cori, G. T. et Goltz, H. L. : Journ. Pharm. exp. Therap., 22, 1923, 355.
135. Norgaard, A. et Tayson, T. E. H. : Hosp. tid., 2, 1929, 881.
136. Schmidt, A. A. : Arch. exp. Path. Pharm., 153, 1930, 79.
137. Laszt, L. : Exper., 1, 1945, 234.

138. Lépine, R. : Le ferment glycolytique et la pathogénie du diabète, 1891, 21.
139. Zenklusen, O. : Thèse à paraître.
140. Hédon, E. : Dictionnaire de physiologie, IV, 1900.
141. Verzar, F. : Ergebn. der Physiol., 32, 1931, 391.
142. Höber, R. : Pflügers Arch., 47, 1889, 246.
143. Hédon, E. : C. R. Soc. Biol., 52, 1900, 41, 87.
144. Nagano, J. : Pflügers Arch., 90, 1902, 389.
145. Cori, C. F. : J. Biol. Chem., 66, 1925, 691 ; Proc. Roy. Soc., Londres, 22, 1925, 497.
146. Magee, H. E. et Reid, E. : J. Physiol., 73, 1931, 181.
147. Wilbrandt, W. et Laszt, L. : Schw. Med. Wschr., 45, 1932, 1045.
148. Wilbrandt, W. et Laszt, L. : Biochem. Z., 259, 1933, 398.
149. Verzar, F. et McDougall, E. J. : Absorption from the Intestine, Longmans, Green and Co, London 1936.
150. Lundsgaard, E. : Z. physiol. chem., 261, 1939, 193.
151. Beck, L. V. : J. Biol. Chem., 143, 1942, 403.
152. Yamasaki : Biochem. Z., 228, 1930, 123.
153. Laszt, L. : Biochem. Z., 276, 1935, 44.
154. Lundsgaard, E. : Biochem. Z., 264, 1933, 221.
155. Laszt, L. : Aerztl. Monatshefte, 8, 1948, 661.
156. — — Schw. Med. Wschr., 72, 1942, 193.
157. — — Schw. Med. Wschr., 81, 1951, 107.
158. Csaky, T. : Z. physiol. Chem., 277, 1942, 47.
159. Lundsgaard, E. : Biochem. Z., 264, 1933, 209.
160. Kalckar, H. : Nature, 138, 1936, 289.
161. Beck, L. V. : Proc. Soc. exp. Biol. Med., 49, 1942, 435.
162. Parnas, J. K. et Baranowski, T. : C. R. Soc. Biol., 121, 1936, 282.
163. Parnas, J. K. : Ergebn. d. Enzymforsch., 6, 1937, 57.
164. Cori, G. T., Colowick, S. P. et Cori, C. F. : J. Biol. Chem., 127, 1939, 771.
165. Cori, G. T. et Cori, C. F. : J. Biol. Chem., 135, 1940, 733.
166. Meyerhof, O. : Biochem. Z., 183, 1927, 176.
167. Euler, v. et Adler : Z. physiol. Chem., 235, 1935, 122.
168. Meyerhof, O. : Naturwissenschaften, 23, 1935, 850.
169. Colowick, S. P. et Sutherland, E. W. : J. Biol. Chem., 144, 1942, 423.
170. Price, W. H., Cori, C. F. et Colowick, S. P. : J. Biol. Chem., 160, 1945, 633.
171. Price, W. H., Slein, M. W., Colowick, S. P. et Cori, G. T. : Fed. Proc., 5, 1946, 150.
172. Chernick, S. S. et Chaikoff, I. L. : J. Biol. Chem., 188, 1951, 389.
173. Colowick, S. P., Cori, G. T. et Slein, M. W. : J. Biol. Chem., 168, 1947, 583.
174. Villee, Cl. A. et Hastings, A. B. : J. Biol. Chem., 179, 1949, 673.
175. Chain, E. B. : Exposés annuels de biochimie médicale, 14, 1952, 1.
176. Reid, E., Smith, R.H. et Young, F.G. : Biochem. J., 42, 1948, Proc. XIX.
177. Reiss, M. et Rees, D. S. : Endocrinology, 41, 1947, 437.

178. Broh-Kahn, R. et Mirsky, I. A. : Science, 106, 1947, 148.
179. Stadie, W. C. et Haugaard, N. J. : J. Biol. Chem., 177, 1949, 311.
180. Smith, R. H. : Biochem., J., 44, 1949, 42.
181. Christensen, W. R., Plimpton, C. H. et Ball, E. G. : J. Biol. Chem., 180, 1949, 791.
182. Bissegger, A. : Bull. Soc. frib. Sc. nat., 41, 1951, 120 (Thèse).
183. Schumann, H. : Klin. Wschr., 16, 1940, 364.
184. Verzar, F. et Montigel, C. : Nature, 149, 1942, I, 49.
185. Conway, E. J. et Hingerty, D. : Biochem. J., 40, 1946, 561.
186. Silvette, H. : Amer. J. Physiol., 101, 1932, 94.
187. Konomi, T. : J. Biol. Chem., 22, 1935, 149.
188. Schumann, H. : Pflügers Arch., 243, 1940, 695.
189. Weber, H. : Untersuchungen über den Kohlehydratstoffwechsel bei ... Ratten, Bull. Soc. frib. Sc. nat., 40, 1951, 141.
190. Laszt, L. : Aerztl. Monatshefte, 3, 1947, 373.
191. Laszt, L. et Tihany : 1934, non publié.
192. Laszt, L. et Vogel, H. : Nature, 157, 1946, I, 551.
193. — — Nature, 158, 1946, 588.
194. Cori, C. F. et Cori, G. T. : J. Biol. Chem., 76, 1928, 755.
195. Soulairac, A. et Desclaux, P. : XVIIIe Congrès intern. Physiol., Copenhague 1950.
196. Kaplan, O., Franks, M. et Friedgood, Ch. : Science, 102, 1945, 447.
197. Staehelin, D. et Voegtli, W. : Nature, 160, 1947, 363.
198. Sacks, J. : Amer. J. Physiol., 172, 1953, 93.
199. — — Amer. J. Physiol., 143, 1945, 157.
200. Goranson, E. S., Hamilton, J. E., Haist, R. E. : J. Biol. Chem., 174, 1948, 1.
201. Crane, R. K. et Sols, A. : J. Biol. Chem., 203, 1953, 273.
202. Weil-Malherbe, H. et Bone, A. D. : Biochem., J. 49, 1951, 339.
203. Sacks, J. : Amer. J. Physiol., 142, 1944, 621.
204. Kjems, E. : Ugeskrift for Laeger, 114, 1952, 924.
205. Laszt, L. : Experientia, 7, 1954, 302.
206. Chapman, D. D., Felts, J. M. et Chaikoff, I. L. : Experientia, 7, 1955, 283.
207. Lundsgaard, E. : Biochem. Z., 246, 1933, 221.
208. Bacq, C. M. : Enzymologia, 10, 1941, 48.
209. Cori, G. T. et Cori, C. F. : J. Biol. Chem., 135, 1940, 733.
210. Rapkine, L. : Biochem. J., 32, 1938, 1729.
211. Barron, S. G. et Singer, T. P. : J. Biol. Chem., 157, 1945, 221.
212. Gill, D. M. et Lehemann, H. : Biochem. J., 33, 1939, 1155, 1241.
213. Laszt, L. : Physiologie des ACTH und der Nebennierensteroide, Springer, Berlin 1952.
214. Mohnike, G. : Dtsche med. Wschr., 1952, 1199.
215. Deimel, B. : Dtsche med. Wschr., 47, 1953, 1627.