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

Kapitel: 2: Hyperproduction ou non-utilisation du sucre? : action de l'insuline sur l'utilisation du sucre

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: 02.07.2025

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

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

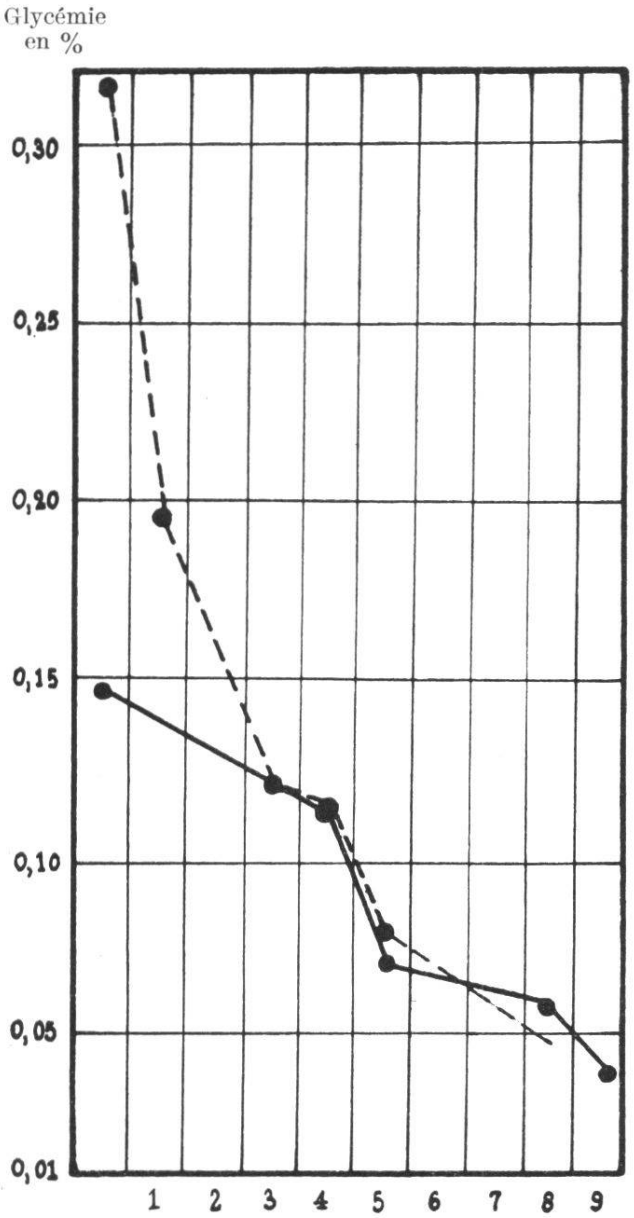

Fig. a

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

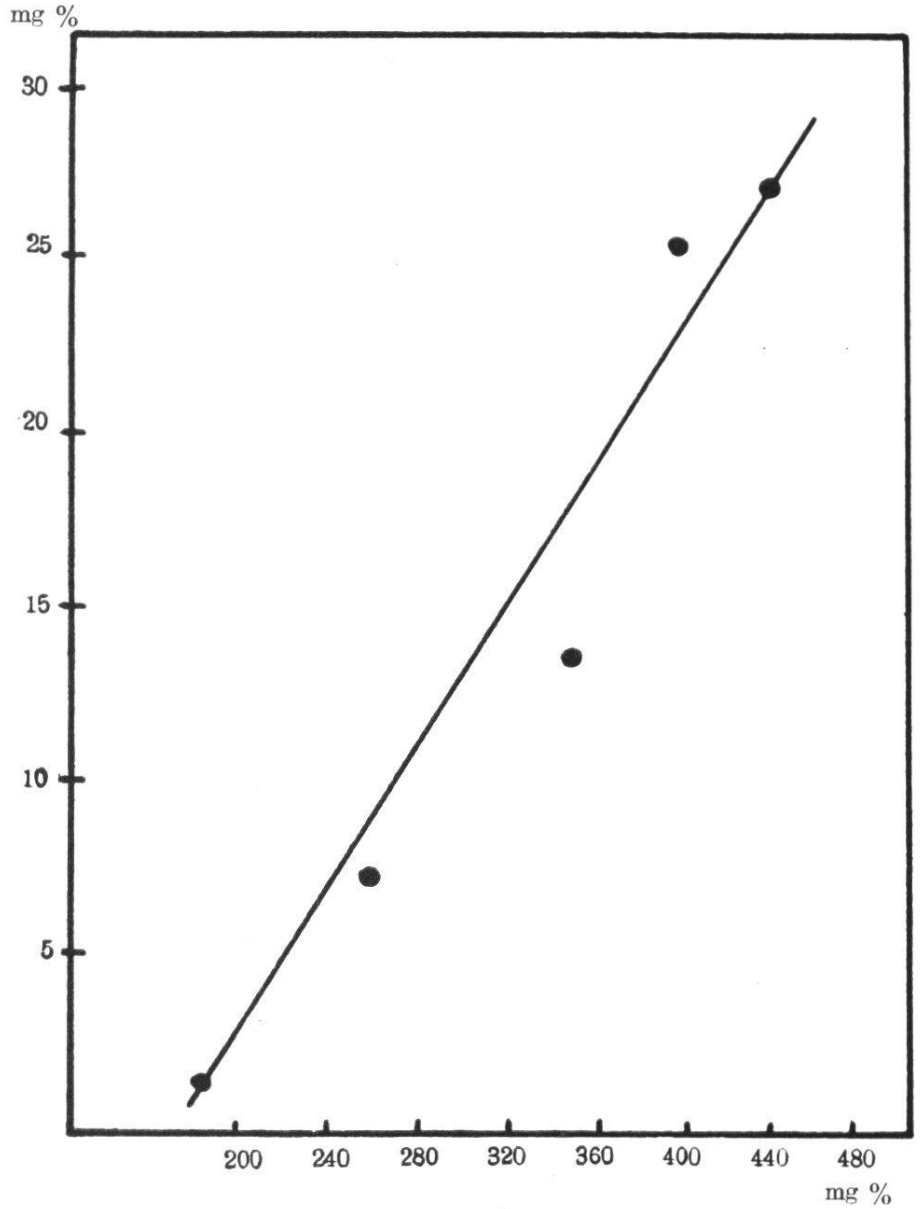

Fig. b

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

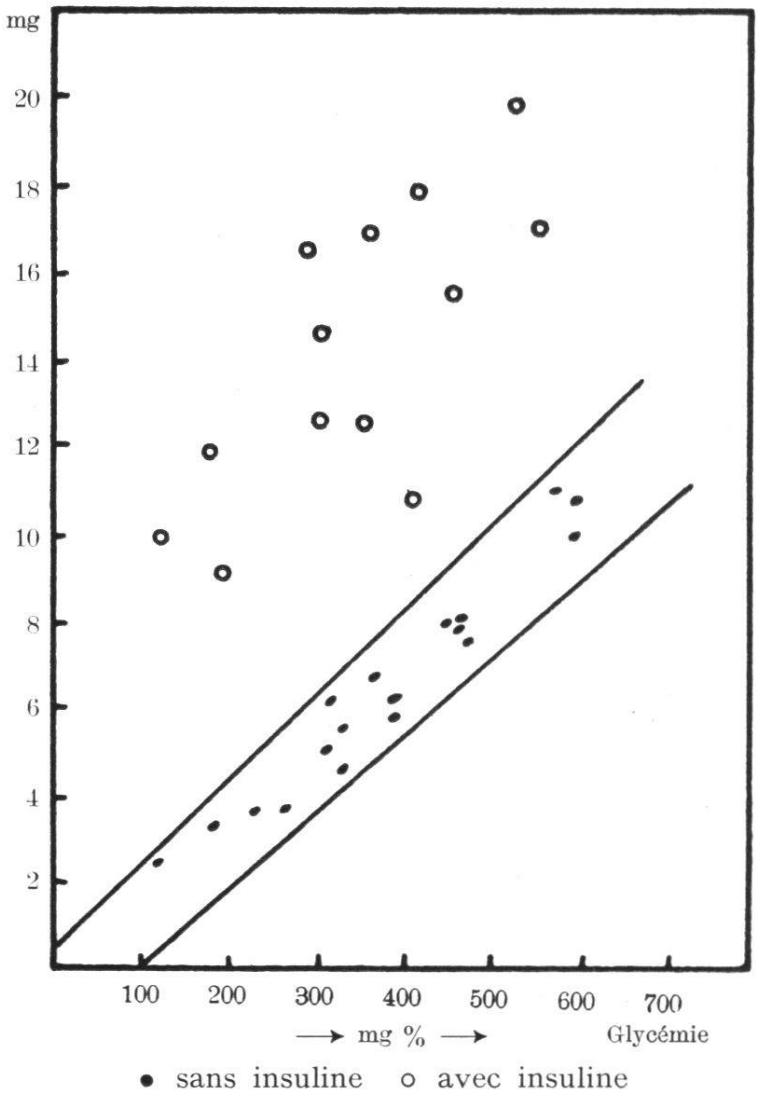

Fig. c

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].

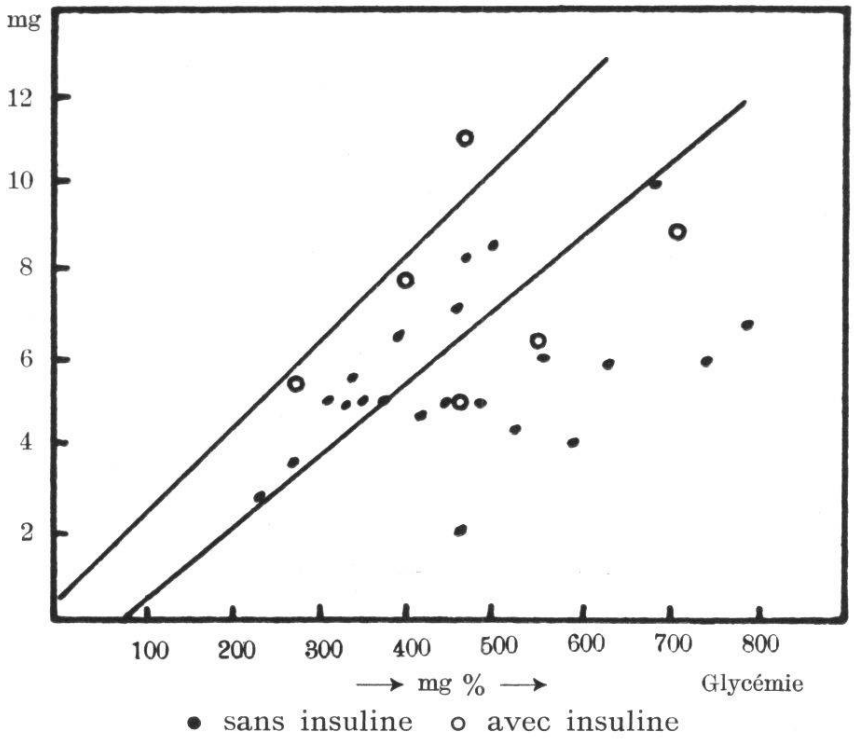

Fig. d

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

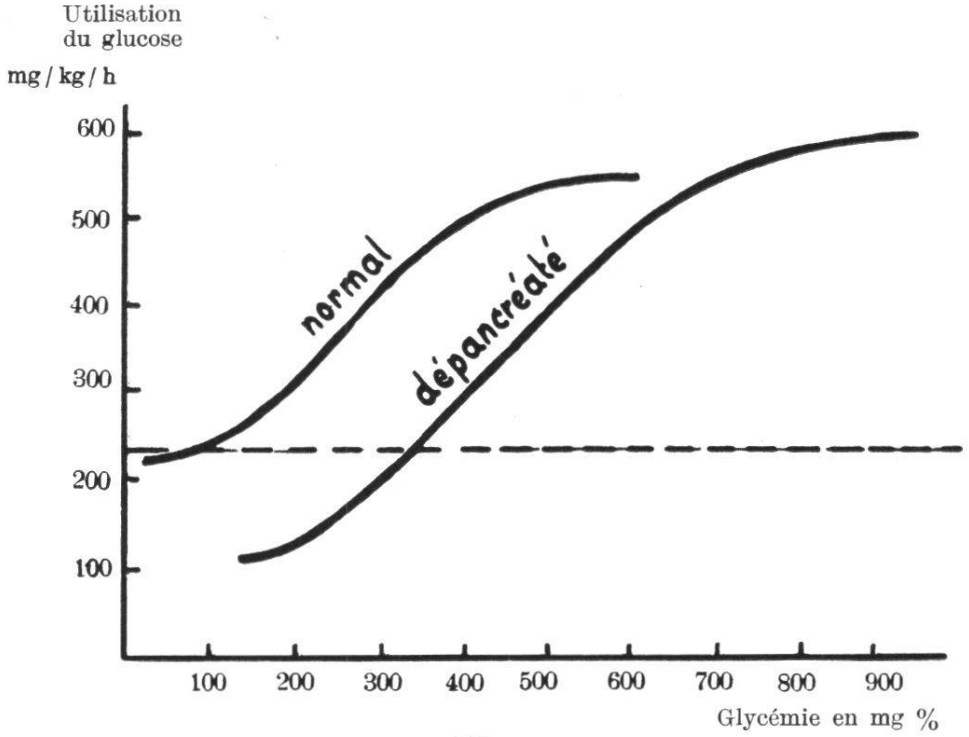

Fig. e

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.