

## LES DIABÈTES EXPÉRIMENTAUX \*

PAR

**Bernardo A. HOUSSAY**

*(Institut de Biologie et Médecine Expérimentale, Costa Rica 4185 —  
Buenos-Aires)*

---

Nous devons à la médecine expérimentale la connaissance du rôle endocrine du pancréas et la découverte de l'insuline. — Nous avons encore droit à espérer beaucoup d'elle dans ce même domaine, par exemple la prévention ou la guérison du diabète.

Dans ce résumé nous ne considérerons pas les hyperglycémies transitoires, par exemple celles qui se produisent après l'injection d'adrénaline ou d'autres hormones ou drogues ou à la suite de la piqure bulbaire. Il existe un diabète vrai quand l'hyperglycémie est permanente, ou dure plusieurs jours, et qu'elle est accompagnée par des modifications métaboliques profondes : hyperglycémie et glycosurie à jeun, courbe de tolérance au glucose haute et allongée, quotient respiratoire bas s'élevant peu ou ne s'élevant pas après l'administration de glucose, hypercétonémie et hypercétonurie, perte de poids, etc...

### LES DIVERS DIABÈTES EXPÉRIMENTAUX

#### DIABÈTE PANCRÉATIQUE ET INSULINE.

Le diabète expérimental fut obtenu pour la première fois par VON MERING et MINKOWSKI, en 1889, par extirpation totale du pancréas chez le Chien. Cette expérience démontra que le diabète est dû à une insuffisance pancréatique, puis on put démontrer qu'il est provoqué par la suppression de la sécrétion interne du pancréas, car on constata :

a) que la greffe du pancréas (ou du duodéno-pancréas) empêche l'augmentation de la glycémie si on la pratique aussitôt après l'extirpation du pancréas ; elle corrige l'hyperglycémie en trois à cinq heures si l'animal était déjà diabétique ;

b) le sang veineux du pancréas abaisse la glycémie du Chien dépancréaté diabétique ;

\* Conférence faite le 18 décembre 1947 à la Faculté de Médecine de Paris.

c) l'insuline, hormone obtenue du pancréas, prévient l'apparition du diabète, ou le corrige s'il existe, et permet de maintenir vivant pendant plusieurs années un chien dépancréaté, convenablement nourri (HÉDON, FISHER, CHAIKOFF, etc...).

Les études mémorables de BANTING et BEST (1922), il y a 25 ans, ont abouti à la découverte de l'insuline ; cette découverte a fait avancer considérablement nos connaissances sur le métabolisme des hydrates de carbone et sur le diabète, et elle a fourni les données qui permettent de traiter le diabète par le régime alimentaire et l'insuline.

L'insuline est sécrétée par les cellules B des îlots de Langerhans du pancréas, comme le démontrent les faits suivants :

1° L'atrophie des acini glandulaires exocrines, produite par la ligature des canaux pancréatiques, n'est pas suivie de diabète tant que les îlots se conservent en bon état (SZOBOLEV).

2° Les lésions graves des cellules B des îlots de Langerhans sont toujours accompagnées de diabète, alors même que les cellules acineuses se conservent en bon état ; cette suppression élective des cellules B des îlots de Langerhans s'obtient par l'injection de diverses substances : alloxane, extrait antéhypophysaire et, dans certaines conditions, thyroïde ou glucose. Au contraire, l'hyperplasie bénigne ou maligne des cellules des îlots de Langerhans provoque une sécrétion exagérée d'insuline et produit les symptômes de l'hyperinsulinisme : crises hypoglycémiques qui surviennent à jeun et cèdent à l'alimentation. Dans nombre de cas, des résections d'adénomes circonscrits ou des résections amples du pancréas ont guéri la maladie. Dans certains cas les métastases hépatiques de ces tumeurs contenaient de fortes quantités d'insuline.

Normalement, la sécrétion d'insuline est réglée par le niveau de la glycémie. L'hyperglycémie stimule la sécrétion d'insuline et l'hypoglycémie la modère. Mais dans le diabète et l'hyperinsulinisme ce mécanisme régulateur fonctionne mal ou d'une façon imparfaite.

Le foie est l'organe qui produit le glucose et maintient la glycémie à son niveau normal (fonction homéostatique). Son ablation produit rapidement une hypoglycémie mortelle en quelques heures. Le foie est indispensable pour l'établissement des diabètes ou des hyperglycémies. Les diabètes ne se produisent pas si l'on extirpe le pancréas après hépatectomie. L'hyperglycémie diabétique diminue aussitôt après hépatectomie et la glycémie peut alors descendre à des valeurs très basses. Les manifestations cliniques de l'hypoglycémie apparaissent alors et elles peuvent être améliorées par l'injection de glucose.

Entre 1922 et 1930 on pensait que le pancréas était le seul organe important dans la production du diabète. Depuis 1930, on a démontré qu'un équilibre endocrine complexe règle le métabolisme des hydrates de carbone.

#### DIABÈTE HYPOPHYSAIRE ET MÉTAHYPOPHYSAIRE.

Le diabète est très fréquent dans l'acromégalie. ATKINSON (1938) trouve mentionnée la glycosurie ou le diabète dans 32,8 p. 100 des 817 cas d'acromégalie avec examen des urines publiés jusqu'à 1938.

Le rôle diabétogène du lobe antérieur de l'hypophyse fut démontré dans notre laboratoire. L'hypophysectomie augmente la sensibilité à l'insuline (HOUSSAY et MAGENTA, 1925, 1927, 1929). Cette hypersensibilité résulte de la suppression du lobe antérieur (*pars distalis*) ; et elle est corrigée par l'injection de lobe antérieur (HOUSSAY et POTICK, 1929).

Plus tard, en 1930, HOUSSAY et BIASOTTI ont démontré que l'extirpation du lobe antérieur atténue le diabète pancréatique du Crapaud ou du Chien et le diabète produit par le phlorizoside chez le Chien. Chez le Crapaud, l'implantation de *pars distalis* est suivie d'une aggravation des symptômes diabétiques qui atteignent ou dépassent ceux qui existaient avant l'hypophysectomie. Ainsi l'action diabétogène de l'hypophyse était complètement démontrée en 1930.

L'action diabétogène des extraits du lobe antérieur de l'hypophyse chez les Mammifères fut démontrée en 1932 dans trois laboratoires (1). Elle a été étudiée depuis lors jusqu'à 1943 dans notre laboratoire.

On doit distinguer : le *diabète hypophysaire* et le *diabète métahypophysaire*. Le *diabète hypophysaire* est produit après deux à quatre jours, chez le Chien, par injections quotidiennes d'extrait de lobe antérieur ; il disparaît rapidement, en un à quatre jours, quand on supprime les injections. La glycémie monte avant qu'il y ait des lésions des îlots de Langerhans et une diminution de la sécrétion d'insuline. Mais après deux à trois jours les cellules B sont lésées et la sécrétion d'insuline diminue, puis disparaît (HOUSSAY, FOGLIA, SMYTH, RIETTI, HOUSSAY, 1941). Les lésions observées dans les cellules B sont : dégranulation, vacuolisation ou dégénérescence hydro-pyrique, pycnose ; enfin les cellules disparaissent graduellement. Si l'on interrompt précocement les injections, les cellules B redeviennent normales en 5 à 20 jours, et la sécrétion d'insuline se rétablit plus rapidement encore.

Mais si le traitement par l'extrait antéhypophysaire est plus long, les lésions des cellules B deviennent irréversibles ; ces cellules disparaissent progressivement et les îlots finissent par n'avoir presque plus que des cellules A bien conservées. Quand on suspend les injections, les animaux restent en état diabétique permanent et définitif, car leurs cellules B sont définitivement lésées. Nous l'appelons *diabète métahypophysaire* car c'est un diabète pancréatique, par suppression des cellules B des îlots de Langerhans. Il a été provoqué, mais n'est pas maintenu, par l'extrait antéhypophysaire. Ce diabète métahypophysaire permanent a été mis en évidence d'abord chez des chiens qui avaient subi une pancréatectomie partielle très ample (HOUSSAY, BIASOTTI et RIETTI, 1934), et plus tard chez des chiens dont le pancréas était intact (YOUNG, 1937). Les travaux de YOUNG sur cette forme de diabète sont particulièrement importants et pour cette raison nous l'avons appelé « diabète de YOUNG ».

Dans le diabète hypophysaire la sensibilité à l'insuline est très diminuée, tandis qu'elle est normale ou presque normale dans le diabète métahypophysaire. Ceci paraît expliquer les cas de diabète, associés à l'acromégalie, qui résistent à l'insuline : il s'agit probablement de diabète hypophysaire

(1) Par EVANS, MEYER, SIMPSON et REICHERT, en Californie ; par BAUMAN et MARINE à New-York ; par HOUSSAY, BIASOTTI, DI BENEDETTO et RIETTI, à Buenos-Aires.

avec excès de sécrétion antéhypophysaire, tandis que les cas à sensibilité normale seraient des diabètes métahypophysaires.

L'effet diabétogène s'obtient avec des doses chaque fois plus faibles d'extrait antéhypophysaire à mesure que l'on extirpe une plus grande fraction de pancréas (HOUSSAY, BIASOTTI et RIETTI, 1932-1933). Il est plus facile de l'obtenir par une seconde ou troisième série d'injections à peu de jours d'intervalle. La résistance du pancréas est donc moindre si le nombre des flots est réduit chirurgicalement ou si les cellules B ne sont pas encore revenues à leur état normal.

Deux facteurs provoquent le diabète hypophysaire : l'hyperglycémie et une action sur les flots de Langerhans. Le rôle de l'hyperglycémie découle de nombreux faits. Le diabète ne se produit pas chez l'animal à jeun, il s'obtient avec des régimes carnés ; difficilement avec des régimes riches en graisse, très facilement si le régime est riche en hydrates de carbone ou si on lui ajoute du sucre. L'état diabétique commence par une hyperglycémie extrapancréatique, car pendant un ou deux jours il n'y a pas de lésions des cellules B et le pancréas sécrète de l'insuline, comme on le démontre en greffant le duodéno-pancréas au cou de chiens diabétiques. Puis, après deux ou trois jours d'hyperglycémie les cellules B s'altèrent et la sécrétion d'insuline diminue, puis cesse (HOUSSAY, FOGLIA, SMYTH, RIETTI et HOUSSAY, 1941). Cette forme de diabète peut être prévenue ou même guérie, dans les toutes premières semaines, si l'on injecte des agents hypoglycémisants : insuline ou phlorizoside (LUKENS et DOHAN, 1942).

L'hyperglycémie, à elle seule, ne produit pas ces lésions. Des chiens ont regu par voie endoveineuse du glucose, goutte à goutte. Bien que la glycémie ait été maintenue pendant 4 jours entre 1,5 p. 1000 et 2,5 p. 1000, les cellules B étaient normales et les pancréas de ces animaux sécrétaient normalement de l'insuline. Mais si, en outre, l'animal reçoit des injections d'extrait antéhypophysaire, les cellules B sont lésées et la sécrétion d'insuline diminue ou disparaît (HOUSSAY, FOGLIA, SMYTH, RIETTI et HOUSSAY, 1941).

L'hyperglycémie du diabète hypophysaire est due à une production de sucre non compensée par son utilisation et par le rôle homéostatique du foie. La courbe de tolérance au glucose est du type diabétique et le quotient respiratoire ne monte pas. Le catabolisme des graisses est augmenté comme le démontrent la cétonémie et la cétonurie. Un caractère typique du diabète hypophysaire est la résistance très grande à l'insuline.

Le diabète métahypophysaire est un diabète pancréatique avec destruction progressive des cellules B. Il ressemble donc au diabète de SANDMEYER.

Tout récemment, PRICE, CORI et COLOWICK (1945) ont démontré que l'antéhypophyse inhibe l'action de l'hexokinase et que l'insuline supprime cette inhibition. C'est le premier cas bien démontré de l'action d'une ou plutôt de deux hormones sur un enzyme très important dans le métabolisme des hydrates de carbone.

#### ACTION DIABÉTOGÈNE DU GLUCOSE.

L'administration prolongée de fortes doses de glucose par voie orale n'a pas produit le diabète chez les chiens et les rats que nous avons traités

(HOUSSAY, 1915). L'injection endoveineuse de glucose qui maintient la glycémie entre 2 et 3 grammes par litre tue les chiens en 5 à 7 jours.

Cependant, DOHAN et LUKENS (1917), au moyen d'injections de glucose répétées plusieurs fois par jour, chez le Chat, ont observé qu'après quelques semaines les cellules B des îlots de Langerhans subissent une dégénérescence hydropique. Un chat est resté en état diabétique permanent. WOERNER (1938) avait observé une action des injections prolongées continues de glucose sur les cellules B des îlots de Langerhans du pancréas des cobayes, mais n'avait pas étudié leur glycémie.

ALLEN (1913-1922) avait déjà signalé l'action diabétogène du sucre chez les chiens à pancréas réduit. Ce fait a été confirmé par nous et par d'autres, mais on n'avait pas pu l'obtenir chez des animaux à pancréas intact.

Au contraire, chez le Rat blanc, l'administration de fortes doses de glucose retarde l'apparition du diabète des animaux qui ont subi l'ablation de 95 p. 100 de leur pancréas. Le glucose a aussi une action curatrice quand le diabète s'est installé et n'est pas encore intense. Ces recherches faites avec MARTINEZ sont encore inédites.

#### ACTION DIABÉTOGÈNE DES GLANDES SURRÉNALES.

Les faits suivants paraissent montrer que les hormones cortico-surrénales exercent une action diabétogène :

a) L'ablation des surrénales atténue l'intensité du diabète pancréatique des chats, rats et chiens (LONG et LUKENS) et des crapauds (HOUSSAY, LEMOIR, BIASOTTI, FOGLIA et RIETTI) ;

b) Le diabète s'observe dans un certain nombre de cas d'hypercorticosurrénalisme ou de maladie de CUSHING ou dans le syndrome d'ACHARD-THIERS (diabète des femmes à barbe). Sur 55 cas de tumeur ou hyperplasie corticosurrénale LUKENS et ses collaborateurs trouvent 19 cas avec glycosurie, 8 avec courbe anormale de tolérance au glucose et 28 sans altérations du métabolisme des hydrates de carbone.

Les extraits de la corticosurrénale ou certaines de ses hormones aggravent le diabète pancréatique, alors que la surrénalectomie ou l'hypophysectomie l'atténuent (LONG et coll., GAUNT et coll.). Ces substances augmentent aussi la glycosurie des rats qui reçoivent à jeun du phlorizoside (KENDALL et col.).

INGLE (1941) a observé des hyperglycémies et des glycosuries très intenses chez des rats normaux soumis à un régime riche en hydrates de carbone, quand ils reçurent en injection de fortes doses de déhydro-11 hydroxy-17 corticostérone pendant plusieurs jours. Jusqu'à présent on n'a pas pu obtenir par ce moyen un diabète permanent, peut-être parce que le traitement n'a pas été prolongé suffisamment et aussi parce que le Rat n'est pas l'animal de choix pour ces recherches. Des injections répétées de diéthylstilbœstrol produisent aussi des glycosuries même en l'absence de l'hypophyse et des surrénales (INGLE, 1944). Les études récentes sur cette question ont été résumées par LONG (1942) et HOUSSAY et DEULOFEU (1943).

## DIABÈTES THYROÏDIEN ET MÉTATHYROÏDIEN.

L'administration prolongée de thyroïde ne produit pas le diabète chez les animaux normaux (Chien, Rat) dont le pancréas est intact et en bon état (HOUSSAY, 1945). Souvent le Chien présente des hyperglycémies transitoires (la plus forte ayant été de 1,49 p. 1000) suivies de glycémie basse ou normale. Les îlots de Langerhans s'hyperplasient par ce traitement chez le Cobaye et le Rat, mais peu ou pas chez le Chien.

Cependant on obtient le diabète en peu de semaines par le traitement thyroïdien chez le Chien dont on a réduit la masse pancréatique à  $1/7$  ou à  $1/8$  par une opération préalable (DE FINIS et HOUSSAY, 1943 ; HOUSSAY, 1945). On l'obtient également si, peu de jours avant, on a provoqué un diabète transitoire par l'extrait antéhypophysaire (HOUSSAY) ou par l'alloxane (CARRASCO FORMIGUERA). Tous ces faits démontrent que la thyroïde produit le diabète seulement s'il y a réduction de la masse insulaire ou lésion récente des îlots de Langerhans.

Par ce traitement la glycémie monte, on observe de la glycosurie, de la cétonurie et tous les symptômes diabétiques. Les cellules B des îlots s'altèrent progressivement, les grains de sécrétion diminuent ou disparaissent, ensuite l'on constate la dégénérescence hydropique, la pycnose, puis la disparition progressive des cellules B.

Si l'on interrompt le traitement pendant les premiers temps du diabète, la glycémie revient au taux normal, les symptômes diabétiques disparaissent et, un peu plus lentement, les cellules B redeviennent normales. Si le traitement thyroïdien est prolongé, les lésions des cellules B deviennent irréversibles, le diabète persiste et reste permanent quand on met fin au traitement thyroïdien.

Le diabète, qui s'observe pendant le traitement thyroïdien et qui disparaît quand on interrompt ce traitement, doit être appelé *diabète thyroïdien*, car il est produit et maintenu par la thyroïde ; on observe de la polyurie, un métabolisme élevé, une cétonurie intense et une forte perte de poids. Le mécanisme de ce diabète n'est pas bien connu ; deux facteurs s'associent probablement pour léser les îlots : l'hyperglycémie et l'action toxique de la thyroïde. L'hyperglycémie commence probablement par action extrapancréatique, puis elle force les îlots à une hypersécrétion, qui épuise et lèse les cellules B. Dès ce moment, l'insuffisance endocrine pancréatique est constituée. Parmi les premiers symptômes on trouve une diminution des réserves glycogéniques du foie, plus tard leur formation est restreinte. L'ingestion de sucre favorise et l'injection d'insuline entrave l'apparition du diabète thyroïdien. L'action toxique de la thyroïde s'exerce probablement sur les îlots, comme sur le foie, le cœur et d'autres organes.

Le diabète qui persiste quand on suspend le traitement thyroïdien est le *diabète métathyroïdien*. C'est un état diabétique par insuffisance des îlots de Langerhans, provoqué mais non maintenu par le traitement thyroïdien. Nous l'avons obtenu chez 19 chiens avec pancréatectomie très étendue (ablation des  $6/7$  ou des  $7/8$  de la masse pancréatique). On ne l'observe pas chez les témoins qui, au lieu de thyroïde, reçoivent du foie, du muscle ou du rein desséchés. L'action diabétogène de la thyroïde s'observe encore

après l'extirpation des glandes sexuelles, de la glande thyroïde ou de la glande médullo-surrénale.

Les effets diabétogènes de la thyroïde et de l'antéhypophyse se renforcent, mais l'association est très toxique. Avec ce traitement nous avons obtenu un diabète permanent chez trois chiens à pancréas entier. Les pancréas de ces animaux n'ont pas sécrété d'insuline quand ils furent greffés par anastomose vasculaire au cou de chiens diabétiques.

L'action diabétogène de la glande thyroïde s'observe seulement quand la résistance du pancréas est affaiblie, soit qu'une ablation partielle ait réduit la masse insulaire, soit que les îlots aient subi récemment une atteinte passagère (antéhypophyse, alloxane). Mais la thyroïde est incapable de produire le diabète chez les chiens ou rats à pancréas intact.

Le traitement thyroïdien aggrave le diabète humain et les diabètes expérimentaux du Chien. Chez le Rat il produit une aggravation initiale des diabètes provoqués par l'alloxane ou par la pancréatectomie subtotala, et, au bout de 20 jours, une diminution de résistance à l'alloxane. Mais si l'on continue le traitement thyroïdien (60 jours) on observe plus tard une résistance accrue à l'alloxane. Le traitement thyroïdien prolongé prévient l'apparition du diabète consécutif à l'ablation de 95 p. 100 du pancréas, chez le Rat, ou bien le guérit dans la plupart des cas s'il s'était déjà développé (HOUSSAY, FOGLIA et MARTINEZ, 1946).

L'ablation totale de la glande thyroïde ne modifie pas l'évolution des divers diabètes expérimentaux permanents, chez le Chien (diabète par pancréatectomie, diabète métahypophysaire, diabète métathyroïdien ou diabète méta-alloxanique). Chez l'Homme on a observé une diminution de la glycosurie et de la dose nécessaire d'insuline; cependant, ce n'est pas une méthode recommandable de traitement du diabète, car on produit une maladie sérieuse (le myxœdème) pour obtenir des résultats qu'on peut avoir simplement avec le régime alimentaire et l'insuline.

Chez le Rat blanc, la thyroïdectomie préalable ou le traitement avec le thiouracile préviennent l'apparition du diabète pendant un an d'observation chez la plupart des rats avec ablation de 95 p. 100 du pancréas. Les cellules B se maintiennent normales (voir HOUSSAY, 1945; HOUSSAY, FOGLIA et MARTINEZ, 1946).

#### DIABÈTE PAR ALLOXANE.

SHAW-DUNN et ses collaborateurs ont découvert en 1943 que l'injection endoveineuse d'alloxane produit la nécrose des cellules B du pancréas, avec pycnose et disparition de ces éléments cellulaires. L'animal devient diabétique par disparition de la plupart des cellules B et les rares qui restent sont lésées, tandis que les cellules A persistent, puis augmentent par néoformation aux dépens des cellules centro-acineuses et interstitielles. Le pancréas exocrine est normal chez la plupart des animaux, quoique 22 p. 100 des chiens présentent des foyers de pancréatite et de stéatonécrose (CARDEZA et DI PIETRO, 1946).

L'action se développe en trois phases : 1° hyperglycémie ; 2° hypoglycémie ; 3° hyperglycémie diabétique par lésion des cellules B des îlots de Lan-

gerhans. Ce diabète a été obtenu chez le Lapin, le Rat, le Chien, le Singe, le Cobaye, le Mouton, etc. Chez l'Homme on a employé l'alloxane pour traiter l'hyperinsulinisme, avec quelques succès, mais il ne faut pas oublier que cette substance peut produire des symptômes toxiques. A haute dose, des symptômes nerveux apparaissent (Crapaud, Rat) ; si la dose est un peu moins forte, on observe de la nécrose hépatique avec ictère et mort, ou bien, un diabète urémique mortel ; l'injection jugulaire rapide peut produire un œdème pulmonaire aigu. Les doses diabétogènes lésent le pancréas et un peu le foie et le rein. La première lésion est, en général, irréversible et progressive, tandis que les autres lésions disparaissent généralement en peu de jours.

Nous ne nous attarderons pas à décrire l'action de l'alloxane à laquelle nombre de travaux ont été consacrés dans le monde entier et plusieurs dans notre laboratoire.

Ce diabète fournit une preuve éclatante du rôle endocrine des cellules B, dont la destruction élective produit le diabète. Les pancréas des chiens avec diabète méta-alloxanique ne sécrètent pas d'insuline, comme on peut le vérifier quand on les greffe, par anastomose vasculaire, au cou de chiens rendus diabétiques par ablation du pancréas un ou deux jours auparavant.

Ce diabète est dû à une action toxique directe de l'alloxane sur les cellules B. Il est indépendant de la glycémie et on l'obtient aussi bien quand elle est normale que lorsqu'elle est diminuée par injection d'insuline ou augmentée par injection de glucose.

Il est facile d'obtenir ce diabète dans nombre d'espèces animales.

#### DIABÈTE PAR PANCRÉATECTOMIE SUBTOTALE.

L'ablation de 6/7 à 7/8 du pancréas ne produit généralement pas le diabète la première semaine, chez le Chien, si on lui donne de l'insuline et si l'asepsie est rigoureuse. La glycémie des animaux est encore normale après deux ans et demi, comme nous l'avons vérifié. S'il reste moins de pancréas, il est fréquent de voir s'installer un diabète léger (diabète de SANDMEYER ou THIROLOIX-SANDMEYER). Quelquefois, la glycémie redevient normale, la glycosurie cesse et les îlots de Langerhans conservent leur aspect normal ou s'hyperplasient. Dans d'autres cas le diabète progresse plus ou moins vite, il finit par avoir l'intensité du diabète par pancréatectomie totale et l'animal meurt si on ne le traite pas par l'insuline et un régime approprié.

Les diabètes métahypophysaire et métathyroïdien ressemblent au diabète de SANDMEYER. Nous avons signalé que ces formes de diabète s'aggravent par un régime riche en hydrates de carbone. Un traitement très précoce par l'insuline ou le phlorizoside peut guérir le diabète métahypophysaire (LUKENS) ou métathyroïdien (HOUSSAY), mais rarement un diabète méta-alloxanique.

Le Rat auquel on extirpe 95 p. 100 du pancréas présente un diabète expérimental dont l'évolution très intéressante a été bien étudiée par FOGLIA (1944-1946). On observe trois étapes : prédiabète, diabète incipient, diabète confirmé. Dans le prédiabète (1 à 3 mois), la glycémie est normale et il n'y a pas de glycosurie, la glycémie postprandiale est plus élevée que



chez les rats normaux. Dans la période de diabète incipient (1 à 2 mois), la glycémie peut être haute (moins de 1,5 p. 1000) après 7 heures de jeûne et est basse après 24 heures, la glycémie postprandiale est haute et prolongée et il y a un peu de glycosurie, le poids cesse d'augmenter ou commence à diminuer. Dans le diabète confirmé la glycémie dépasse 1,5 p. 1000 après 7 heures de jeûne, souvent elle atteint entre 2 et 4 p. 1000 ; il y a de la glycosurie, de la cétonurie, avec perte de poids, et la mort survient par cachexie.

Le diabète apparaît beaucoup plus vite chez le Rat blanc si le régime alimentaire est riche en graisse de Porc ou de Vache ; cette action défavorable est corrigée par l'addition de thiouracile ou de méthionine (MARTINEZ).

Le diabète survient plus vite si l'on provoque une ingestion exagérée d'aliments ; au contraire, son apparition est très retardée par la sous-alimentation. Avec la même quantité d'aliment par jour on observe que l'apparition du diabète est plus lente et en moindre proportion si l'on divise les aliments en plusieurs petits repas que si on les donne en une seule fois. Il paraît que la pléthore postabsorptive intense favorise la lésion des îlots du pancréas.

#### DIABÈTE PAR INJECTION DE PHLORIZOSIDE.

L'injection de phlorizoside produit la glycosurie parce que le glucose du plasma, ultra-filtré au niveau des glomérules, n'est plus réabsorbé par les tubes contournés du rein. Dans le diabète par injection de phlorizoside il n'y a pas d'hyperglycémie, le taux glycémique est normal ou, le plus souvent, abaissé. La glycosurie est forte et, si l'on continue à administrer du phlorizoside, la perte continuelle de sucre produit des troubles métaboliques qui ressemblent à ceux du diabète. Il y a de l'insuline, mais sa sécrétion est parfois diminuée (HOUSSAY et FOGLIA, 1936). En plus de la forte glycosurie on observe de la cétonurie ; le quotient respiratoire est bas ; l'injection de glucose produit une courbe de tolérance qui souvent est allongée et un dépôt de glycogène musculaire moindre que chez le Chien normal. Cependant, une partie du sucre administrée est utilisée, le quotient respiratoire augmente et la formation de glycogène est plus forte que chez le Chien dépancréaté.

### DISCUSSION GÉNÉRALE

#### *La sécrétion d'insuline et les cellules B.*

Les diabètes métahypophysaire, métathyroïdien et méta-alloxanique démontrent que la fonction endocrine du pancréas, la sécrétion d'insuline, est accomplie par les cellules B des îlots de LANGERHANS. On observe le diabète quand ces cellules sont très lésées ou qu'elles disparaissent en grande partie, malgré la conservation des cellules A des îlots et l'intégrité du tissu acineux exocrine du pancréas.

On peut diminuer la résistance des cellules B des îlots de LANGERHANS soit par réduction de la masse insulaire par pancréatectomie large ou bien après un diabète transitoire récent provoqué à l'aide de l'hormone antéhypophysaire ou de l'alloxane. Dans ces conditions chez le Chien on obtient

facilement le diabète avec des doses faibles d'antéhypophyse ; on peut également obtenir le diabète par injections d'extraits thyroïdiens ou par action de fortes doses répétées de glucose ; toutes ces substances doivent être administrées plusieurs jours et leur effet est cumulatif. Au contraire, la dose d'alloxane est la même chez le Chien à pancréas entier ou réduit chirurgicalement au 1/7 de sa masse ; ceci s'explique car l'alloxane agit en une à trois minutes, brusquement, par sa concentration dans le sang.

Cependant chez le Rat à pancréas réduit chirurgicalement à 5 p. 100 de sa masse (ORIAS, 1944), ou chez le Lapin à canaux pancréatiques liés, la résistance à l'alloxane est augmentée. Dans ces cas il est probable que les cellules des îlots sont modifiées et sont devenues plus résistantes.

Il y a une profonde différence entre le pancréas du Rat et celui du Chien. Chez le Rat il y a hyperplasie facile des cellules B des îlots de LANGERHANS par action de l'antéhypophyse, de la thyroïde ou du glucose. Ceci explique que ces substances, ne produisant pas le diabète chez le Rat à pancréas entier, peuvent avoir une action préventive ou curatrice sur le diabète qui fait suite à l'ablation de 95 p. 100 du pancréas. L'antéhypophyse, à dose forte, peut produire ou aggraver le diabète des rats qui ont subi l'ablation de 95 p. 100 du pancréas.

#### *Action de l'hyperglycémie sur les cellules B.*

L'hyperglycémie très fréquente ou persistante est un facteur important pour produire la lésion des îlots. On observe ce fait quand on administre pendant longtemps du glucose, de l'antéhypophyse ou de la thyroïde. Dans ces cas, l'hyperglycémie est due, au début, à des facteurs extrapancréatiques, mais plus tard l'hyperglycémie lèse les cellules B des îlots. Comme l'hyperglycémie excite initialement la sécrétion d'insuline, il est possible qu'il y ait à l'origine une hypersécrétion suivie d'un épuisement, et plus tard, une lésion.

#### *Les deux facteurs du diabète hypophysaire.*

Dans le diabète hypophysaire il paraît y avoir action de deux facteurs pour léser les cellules B : ce sont l'hyperglycémie et une action toxique. L'hyperglycémie est nécessaire puisqu'on peut prévenir l'apparition du diabète et la lésion des îlots en maintenant l'animal à jeun ou en injectant de l'insuline ou du phlorizoside ; au contraire, un régime riche en hydrates de carbone favorise l'apparition de ce diabète. Même le diabète métahypophysaire peut être guéri, pendant les premières semaines de son installation, chez le Chat, tant que les cellules B sont seulement endommagées et que leur lésion n'est pas trop avancée (LUKENS et DOHAN). On peut obtenir ce résultat au moyen de traitements qui empêchent l'hyperglycémie (insuline ou phlorizoside) ou par la surrenalectomie (LUKENS et DOHAN). Ces traitements sont inefficaces si les cellules B sont en grande partie détruites et si les îlots sont atrophies irréversiblement.

L'action toxique de l'extrait hypophysaire s'ajoute à l'effet de l'hyperglycémie. L'extrait produit la dégénérescence grasse du foie, des petits canaux et des cellules acineuses du pancréas, des cellules de nombre d'or-

ganes, etc..., et la mort survient si la dose est forte et répétée tous les jours. Après quatre jours on trouve des lésions des cellules B et la sécrétion d'insuline est faible ou nulle, comme on le vérifie en greffant ces pancréas au cou de chiens diabétiques. D'autre part, si l'on maintient quatre jours une hyperglycémie de la même intensité, au moyen d'une injection endoveineuse continue de glucose, au bout de ce temps les cellules B des îlots sont normales et ces pancréas sécrètent normalement de l'insuline, comme on le constate en les greffant au cou de chiens diabétiques (HOUSSAY, FOLLIA, SMYTH, RIETTI et HOUSSAY, 1941). Deux facteurs sont donc nécessaires : l'hyperglycémie et une action propre de l'extrait.

#### *Les deux facteurs du diabète thyroïdien.*

L'action diabétogène de la thyroïde paraît due aussi à deux facteurs : hyperglycémie et action toxique de la thyroïde. Les faits qui le démontrent sont semblables à ceux que nous avons énumérés pour le cas de l'hypophyse. L'expression « toxique » est provisoire et recevra probablement une explication biochimique plus correcte quand nos connaissances le permettront.

#### *Le mécanisme du diabète alloxanique.*

Le diabète alloxanique (ou plutôt méta-alloxanique) est le prototype d'un état physiopathologique produit par une action toxique qui détruit ou lèse électivement et rapidement les cellules B des îlots de LANGERHANS. L'action est brusque, sitôt que la concentration d'alloxane atteint un niveau suffisant. La substance disparaît du sang en une à trois minutes, et cependant l'atteinte des cellules, invisible au commencement, est profonde et évolue en quelques heures ou jours. Quand le diabète méta-alloxanique évolue on trouve une lésion, puis une destruction progressive des cellules B, tandis que les cellules A persistent et augmentent souvent. Dans la plupart des cas les cellules acineuses du pancréas sont intactes, sauf quelquefois chez le Chien.

#### *Le caractère primaire ou secondaire de la lésion insulaire.*

La lésion insulaire peut être primitive ou secondaire. L'alloxane a une action primaire très élective et directe sur les îlots. L'antéhypophyse et la thyroïde ont surtout une action indirecte ou secondaire qui commence par des perturbations extrapancréatiques. Le pancréas est affecté seulement plus tard. La diabète méta-alloxanique est un diabète pancréatique d'emblée, tandis que les diabètes hypophysaire ou thyroïdien commencent par être extrapancréatiques et deviennent seulement plus tard pancréatiques.

Une lésion insulaire peut donc être primaire ou secondaire. Dans le premier cas, l'agent vulnérant agit directement et initialement sur les cellules B. Dans le second cas, un agent hormonal (hyperpituitarisme ou hyperthyroïdisme) produit l'hyperglycémie et les lésions des îlots. Lorsqu'on suspend le traitement après un certain temps, les deux types de diabètes sont identiques, ils sont dus à l'insuffisance fonctionnelle des cellules B des îlots de

LANGERHANS. C'est seulement si l'on connaît l'histoire de l'animal que l'on peut dire que ces diabètes doivent être appelés métahypophysaire, méta-alloxanique ou métathyroïdien.

*La notion d'état prédiabétique.*

Un type très intéressant de diabète est celui qu'on observe chez le Rat après l'ablation de 95 p. 100 de son pancréas. Le diabète n'apparaît qu'après un à trois mois et pendant ce temps l'animal a une glycémie normale. Ce temps est équivalent à plusieurs années de la vie humaine. Cependant, l'animal est voué à un diabète. Il est possible que chez l'Homme le diabète soit précédé par un état prédiabétique sans symptômes. Il serait avantageux de pouvoir diagnostiquer cette condition et de prévenir son progrès en maintenant ou améliorant la capacité fonctionnelle du pancréas. Des études dans cette direction pourraient être extraordinairement importantes pour prévenir le diabète.

*Caractères généraux des diabètes expérimentaux et des agents diabétoènes.*

Jusqu'à présent il n'a pas été possible de provoquer un diabète expérimental qui reste fixé à un degré donné d'insuffisance. Ou bien les diabètes expérimentaux évoluent vers la guérison, ou bien, plus souvent, ils augmentent peu à peu d'intensité. Cependant, dans certains cas, l'évolution est lente et les animaux survivent assez longtemps.

Un même agent (antéhypophyse, thyroïde ou sucre) produit soit l'hyperplasie, soit des lésions dégénératives des cellules insulaires, selon l'espèce animale employée, la dose, la quantité de pancréas présent et son état anatomique et fonctionnel.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN, F. M. (1922). *J. metab. Res.*, 1, 5, 53, 57, 89.  
 ATKINSON, R. B. (1938). *Endokrinologie*, 20, 345.  
 BANTING, F. G. et BEST, C. H. (1922). *J. Lab. clin. Med.*, 7, 464.  
 CARDEZA, A. F. et DI PIETRO, A. (1946). *Rec. Soc. argent. Biol.*, 22, 288.  
 DE FINIS, L. M. et HOUSSAY, B. A. (1943). *Rev. Soc. argent. Biol.*, 19, 94.  
 DOHAN, F. C. et LUKENS, F. D. W. (1947). *Amer. J. med. Sci.*, 213, 122.  
 FOGLIA, V. G. (1944). *Rev. Soc. argent. Biol.*, 20, 21.  
 HEDON, E. (1927). *J. Physiol. Path. gén.*, 25, 1.  
 HEDON, E. (1929). *C. R. Soc. Biol., Paris*, 100, 698.  
 HOUSSAY, B. A. (1945). *Acción de la Tiroides sobre el metabolismo de los hidratos de Carbono y en la Diabetes*, Buenos-Aires, El Ateneo.  
 HOUSSAY, B. A. et BIASOTTI, A. (1930). *C. R. Soc. Biol. Paris*, 104, 407 ; 105, 121 et 126.  
 HOUSSAY, B. A., BIASOTTI, A., DI BENEDETTO, E. et RIETTI, C. T. (1932). *C. R. Soc. Biol. Paris*, 111, 479.  
 HOUSSAY, B. A., BIASOTTI, A., DI BENEDETTO, E. et RIETTI, C. T. (1933). *C. R. Soc. Biol. Paris*, 112, 494.  
 HOUSSAY, B. A., BIASOTTI, A., RIETTI C. T. (1932). *C. R. Soc. Biol. Paris*, 111, 479.  
 HOUSSAY, B. A., BIASOTTI, A. et RIETTI, C. T. (1934). *C. R. Soc. Biol. Paris*, 115, 323.  
 HOUSSAY, B. A. et DEULOFEU, N. (1943). *Ann. Rev. Physiol.*, 5, 373.  
 HOUSSAY, B. A. et FOGLIA, V. G. (1936). *C. R. Soc. Biol. Paris*, 123, 824.  
 HOUSSAY, B. A., FOGLIA, V. G. et MARTINEZ, C. (1946). *Endocrinology*, 39, 361.  
 HOUSSAY, B. A., FOGLIA, V. G., SMYTH, F. S., RIETTI C. T. et HOUSSAY, A. B. (1941). *Rev. Soc. argent. Biol.*, 17, 301.

- HOUSSAY, B. A., FOGLIA, V. G., SMYTH, F. S., RIETTI, C. T. et HOUSSAY A. B. (1942). *J. exp. Med.*, **75**, 547.
- HOUSSAY, B. A. et MAGENTA, A. (1925). *C. R. Soc. Biol. Paris*, **92**, 822.
- HOUSSAY, B. A. et MAGENTA, A. (1927). *C. R. Soc. Biol. Paris*, **97**, 596.
- HOUSSAY, B. A. et MAGENTA, A. (1929). *C. R. Soc. Biol. Paris*, **102**, 429.
- HOUSSAY, B. A. et POTICK, D. (1929). *C. R. Soc. Biol. Paris*, **101**, 940.
- INGLE, D. J. (1941). *Endocrinology*, **29**, 649 et 838.
- INGLE, D. J. (1944). *Endocrinology*, **34**, 361.
- LONG, C. N. H. (1942). *Ann. Rev. Physiol.*, **4**, 465.
- LUKENS, F. D. W. et DOHAN, F. C. (1941). *J. clin. Invest.*, **20**, 444.
- LUKENS, F. D. W. et DOHAN, F. C. (1942). *Endocrinology*, **80**, 175.
- LUKENS, F. D. W. et DOHAN, F. C. (1943). *Endocrinology*, **82**, 475.
- LUKENS, F. D. W., FLIPPIN, H. F. et THIGPEN, F. M. (1937). *Amer. J. med. Sci.*, **193**, 812.
- PRICE, W. H., CORI, C. F. et COLOWICK, S. P. (1945). *J. biol. Chem.*, **160**, 633.
- VON MERING, J. et MINKOWSKI, O. (1889). *Arch. exp. Path. Pharmac.*, **28**, 271.
- WOERNER, C. A. (1938). *Anal. Rec.*, **71**, 33.
- YOUNG, F. G. (1937). *Lancet*, 372.
-