**Zeitschrift:** Archives des sciences [1948-1980]

**Herausgeber:** Société de Physique et d'Histoire Naturelle de Genève

**Band:** 11 (1958)

Heft: 1

**Artikel:** Contribution à l'étude physiopathologique du diabète expérimental

Autor: Fleury, Clément-François

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-738798

#### 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:** 30.10.2025

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

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE DU DIABÈTE EXPÉRIMENTAL

PAR

#### Clément-François FLEURY

#### INTRODUCTION

La recherche d'un médicament du diabète a représenté, dans l'histoire de la thérapeutique, une longue suite de tentatives expérimentales aux succès éphémères, où l'insuline conserve seule encore son rôle jusqu'ici irremplaçable.

Que dire de la thérapeutique orale qui a cherché à se substituer à la parentérale! Parmi les essais infructueux, il y a lieu de réserver une place à part à la synthaline. Proposée à grand fracas pour le traitement per os des diabétiques, elle se révéla en peu de temps assez toxique pour être retirée de l'arsenal thérapeutique où elle s'était prématurément aventurée. Depuis lors, la chimiothérapie du diabète appelle, avec raison, la méfiance du clinicien.

Cependant, les sulfamides antidiabétiques ont conquis le corps médical et c'est l'insuline elle-même qui voit son emploi relégué au second plan, nous prouvant que la chimiothérapie n'a pas dit son dernier mot.

D'autre part, dans un domaine qui peut paraître différent au premier abord, se développa la notion de substance « antihormonale ». Astwood, il y a déjà une quinzaine d'années, observa que des animaux nourris principalement de choux ou autres crucifères devenaient goîtreux. Il eut alors l'idée d'administrer à l'animal divers produits issus de ces végétaux et découvrit en particulier que la thiourée bloquait la sécrétion de thyroxine qui joue un certain rôle dans le métabolisme des

glucides. A la même époque, Dunn, Bailey, Goldner et Gomori obtenaient au moyen de l'alloxane la destruction des îlots de Langerhans, aboutissant à un diabète insulinoprive. Plus récemment on a pu freiner l'activité hypophysaire par la para-oxypropiophénone, et un insecticide (le DDD) détruit électivement la corticosurrénale du chien.

La similitude d'effets de ces substances chimiques résulte d'une action analogue: diminution ou tarissement d'une sécrétion hormonale, tel que l'expérimentation l'obtient par thyroïdectomie, pancréatectomie, hypophysectomie ou surrénalectomie, mais cette stérilisation hormonale est obtenue ici par un produit chimique.

L'importance scientifique de tels problèmes se double d'un grand intérêt pratique car le clinicien cherche avant tout une thérapeutique orale et ce désir est partagé par le malade.

Ce sont ces raisons qui nous ont fait choisir la physiopathologie du diabète expérimental, considérée comme base de la recherche d'une thérapeutique.

Nous avons groupé ici les données se rapportant aux hyperglycémies, soit fugaces, temporaires, soit permanentes.

L'exposé des différents diabètes expérimentaux, chirurgicaux, chimiques, hormonaux ou nerveux a permis la confrontation des données du laboratoire avec celles de la clinique par les équivalents humains, rares il est vrai, de ces formes expérimentales.

Nous avons ajouté aux remarques personnelles nos observations faites chez le lapin soumis à l'action diabétogène de l'alloxane.

#### GÉNÉRALITÉS

Chez l'homme, le diabète est un syndrome clinique consistant essentiellement en polyurie, polydipsie et polyphagie, auquel s'ajoutent les données du laboratoire: glycosurie, hyperglycémie. Il s'agit d'un trouble de régulation du métabolisme des hydrates de carbone.

L'attention des expérimentateurs se porte tout naturellement sur les données du laboratoire, les symptômes cliniques étant, chez l'animal, sinon discrets, du moins plus difficiles à déceler. Les anciens auteurs ont surtout recherché la glycosurie, tandis qu'actuellement la glycémie est au premier plan.

## 1. Glycémie et sa régulation physiologique.

On appelle glycémie la concentration de glucose dans le sang exprimée en gramme/litre ou en milligramme pourcent. On mesure le « glucose apparent » en dosant le pouvoir réducteur du plasma ou du sang total, mais 20 à 27% des substances que l'on dose ainsi sous le nom de glucose sont formées par la créatinine, la méthionine, la glutathion, etc. [210]. Les méthodes les plus actuelles de dosage sont celles de Hagedorn-Jensen [175, 176], de Somogyi [394, 395] et de Nelson [331]. Nous avons choisi la première méthode pour nos expériences.

La glycémie capillaire de l'homme dosée à jeun (glycémie de base) [279] varie selon les auteurs, mais on peut admettre comme valeurs normales 70 à 120 mg%. Chez le lapin on [252] admet des valeurs moyennes de 132 mg% (maximum de 156 et minimum de 112). Nous avons trouvé, pour le sang veineux de l'oreille chez cet animal des valeurs de 115,7 mg% (moyenne de 141 lapins à jeun depuis la veille au soir). On peut admettre qu'un lapin est diabétique lorsque sa glycémie atteint ou dépasse 200 mg%.

La régulation de la glycémie s'effectue par équilibration entre l'entrée et la sortie du glucose du sang. Le glucose qui y pénètre provient:

- de l'absorption digestive ou parentérale (injection i. v.);
- du liquide interstitiel;
- du foie qui le forme à partir du glycogène stocké (glycogénolyse);

des protéines (néoglucogénèse).

La sortie est due:

- à la diffusion dans le liquide interstitiel;
- au dépôt sous forme de glycogène dans le foie et les muscles;
- à la combustion dans les organes (cellules) avec libération d'énergie, jusqu'à formation de CO<sub>2</sub> et d'O<sub>2</sub>;
- à la transformation en graisses (lipogénèse) (peu importante dans l'expérimentation de courte durée);
- à la glycosurie.

Le niveau normal de la glycémie doit se maintenir pour assurer la vie saine de l'organisme (« constance du milieu intérieur » de Claude Bernard ou « homéostase » de Cannon).

Ce maintien est assuré par différents mécanismes régulateurs auxquels participent diverses glandes endocrines, ainsi que le système neuro-végétatif et nerveux central.

Mécanismes régulateurs [276]	Type de diabète correspondant
Régulation brute:  foie et muscle (lieu de production et de consommation du glucose), concentration du glucose dans le sang (autorégulation pour la vitesse de production et de consommation).	Diabète métaglucidique
Régulation d'urgence:  médullo-surrénale (adrénaline), système nerveux central et péri- phérique (glycogénolyse hépa- tique).	Diabète nerveux

Mécanismes régulateurs [276]	Type de diabète correspondant
Régulation fine (endocrine):	
Spécifique	
Facteurs d'hyperglycémie	'
Hypophyse:	
« facteur diabétogène « (inhibe	Diabète idiohypophysaire
l'utilisation périphérique du	et
glucose),	Diabète métahypophysaire
ACTH (stimule la cortico-sur-	050 980 - 850 - 850
rénale).	
Cortico-surrénale :	
11-oxystéroïdes (augmentation	Diabète surrénalien
de la néoglucogénèse).	
Pancréas:	·
glucagon (facteur de glycogé-	
nolyse).	
Facteur hypoglycémiant	District California I
Pancréas:	Diabète Schirurgical
insuline (diminue la glycogé- nolyse et la néoglucogénèse)	pancréatique \(\) chimique
Non spécifique (?)	-
thyroïde-thyroxine (augmenta-	
tion du métabolisme et de la	Diabète métathyroïdien (?)
vitesse d'absorption intesti-	Diabete inetatilyrolateir (:)
nale du glucose).	
g,.	

## 2. Variations glycémiques expérimentales.

Les auteurs intéressés à ce problème l'ont souvent abordé dans des intentions différentes, utilisant des critères variables. Par exemple, le « diabète » a été diagnostiqué sur l'apparition de la glycosurie, seule ou associée à l'hyperglycémie dont la limite inférieure n'a pas toujours été indiquée; soit encore sur l'hyperglycémie laissant la glycosurie plus ou moins dans l'ombre. Notons que la plupart des travaux anciens se basent uniquement sur la glycosurie (piqûre « diabétique » de Claude Bernard). En ces cas, le terme de diabète est pris dans son sens étymologique grec (diabaïno = je passe à travers (le rein)).

Notre travail est spécialement centré sur la glycémie, celle-ci étant plus importante que la glycosurie pour la validité d'un examen de l'organisme diabétique. Cette glycémie d'ailleurs fait partie des examens « de routine » des laboratoires d'analyses médicales et s'effectue par des méthodes microanalytiques épargnant généralement au patient les inconvénients des prises de sang intraveineuses.

Concernant l'effet sur cette glycémie, le point d'impact des produits examinés peut être multiple; aussi n'est-il pas surprenant de constater que bon nombre d'entre eux sont tantôt hyperglycémiants, tantôt hypoglycémiants, non seulement selon la dose employée (conformément à la loi d'Arndt-Schulze), mais aussi selon les conditions expérimentales ou des circonstances encore indéterminées. La multiplicité des points d'impact possibles, jointe à la présence éventuelle d'effets agonistes et antagonistes, peut, en une certaine mesure, expliquer les résultats contradictoires observés dans la littérature.

Pour simplifier, nous distinguerons, parmi les hyperglycémies, les variations glycémiques de courte durée (quelques heures) résultant d'une régulation d'urgence, de celles, plus durables et survenant en général après un certain temps de latence et progressivement, que nous pourrons qualifier d'état diabétique vrai ou diabète expérimental.

#### 3. Hyperglycémies « aiguës ».

Les substances hyperglycémiantes sont très nombreuses et Bertram [44], qui en a fait une étude assez complète, mentionne que leur effet dépend de nombreux facteurs, dont l'âge, l'état du système nerveux, l'état de nutrition, la saison, etc.

En général, il s'agit, à côté d'effet parfois spécifique, de « stress » mobilisateur d'hormone surrénale ou d'une stimulation neuro-hormonale du type régulation d'urgence.

On connaît à ce jour un grand nombre de produits ou de médicaments susceptibles d'augmenter passagèrement la glycémie, révélant parfois un diabète latent ou aggravant un diabète établi. Une grande prudence thérapeutique s'impose donc chez le diabétique où des médicaments inoffensifs en général peuvent devenir dangereux.

Le nombre de ces substances est fort élevé. Nous en avons retenu les plus courantes et les avons groupées en quelques paragraphes:

## a) Sympathicomimétiques ou analogues, divers.

L'adrénaline [45, 311] en est le type, sur laquelle on a basé un test d'hyperglycémie provoquée. On y trouve aussi des analeptiques dont la caféine [311], la strychnine [311]. La nicotine [44], en particulier le fait de fumer une cigarette [304], produit une hyperglycémie. Il en est de même pour le vagolytique type qu'est l'atropine [311].

La picrotoxine [311], le curare [40, 404] ontle même effet.

## b) Vagomimétiques ou analogues.

L'acétylcholine, la choline sont hyperglycémiantes mais à fortes doses [44]. Cet effet sur la glycémie se retrouve pour le manganochlorure d'acétylcholine [11]. La pilocarpine ne fait pas exception [54] non plus.

## c) Antithermiques, analgésiques et narcotiques.

La morphine [209, 311], la cocaïne [336], l'éther et le chloroforme [44] sont hyperglycémiants, de même que la quinine à forte dose [44].

## d) Thiourée et similaires.

Nous trouvons dans cette catégorie la thiourée, la phénylthiourée, l'allylthiourée [118]; ainsi que l'ANTU (α-naphtylthiourée) [118, 119, 120]. Il est remarquable que les rats dont le pancréas est très pauvre en zinc sont particulièrement sensibles à ces produits dont la plupart sont capables de complexer ce métal.

Un corps analogue: l'antabuse (disulfure de tétraéthylthiurame) peut provoquer des comas chez les diabétiques où il est contre-indiqué [149].

On trouve encore le dithocarbamate d'ammonium, le diéthyldithiocarbamate de sodium [240], le diphénylthiocarbazide [239], etc...

## e) Divers.

Nombre d'acides aminés complexés au zinc, dont l'insuline, sont capables d'augmenter la glycémie [420].

L'héparine [51] et le glycocolle seul [189] ont la même propriété. Enfin, on [151] a signalé trois cas de « diabète » chez l'homme au cours du traitement par la diamidine (pentamidine).

A plusieurs reprises il a été remarqué que certains produits, normalement sans action sur la glycémie ou même hypoglycémiants, peuvent créer une hyperglycémie si on les administre à forte dose: le phosphate [44], la quinine [44], l'urée [152, 153]; en réalité il s'agit plutôt d'une réaction d'alarme que d'une action spécifique.

Il est enfin d'autres substances, issues de plantes ou de l'organisme animal, dont la composition est encore mal définie, qui augmentent le taux glycémique:

extraits végétaux: Paeonia obovata, etc... [406]; gousses de Sophora japonica [247]; et d'autres encore.

extraits animaux: pancréas riche en zinc [420], muqueuse gastrique riche en zinc [420], surrénale [61], thyroïde [61] ou thyroxine [189]; la pituitrine [189], la « glycaemine » [174], la trypsine [44], etc... Enfin, le glucagon qui mérite une place à part.

## f) Glucagon [128, 129].

Découverte par Murlin et coll. [327], isolée et nommée glucagon [246], cette substance se trouve dans le pancréas de diverses espèces animales [409] où elle serait produite par les cellules α [181].

Son rôle hyperglycémiant apparut lorsque Bürger et Kramer [68] constatèrent que l'insuline administrée au lapin produisait une hyperglycémie précédant l'hypoglycémie insulinienne classique, ce qui s'expliqua par la présence du glucagon dans l'insuline cristallisée du commerce (0,3 à 0,5%) [403]. Bürger [67] admet que le glucagon est une substance physiologique; une vraie hormone.

Ainsi semble s'expliquer l'effet paradoxal en apparence de l'amélioration du diabète expérimental par une pancréatectomie subséquente [413].

L'augmentation de la glycémie n'est due qu'à la seule glycogénolyse hépatique, ce qui différencie le processus de celui de l'adrénaline où la glycogénolyse est à la fois hépatique et musculaire. Les auteurs anglo-saxons l'appellent «HG Factor» ou facteur hyperglycémiant-glycogénolysant.

Malgré les opinions divergentes de différents auteurs qui lui attribuent [80, 348, 376, etc.] ou lui dénient [368, 148] un rôle diabétogène, nous pensons qu'il ne peut être question d'un effet diabétogène direct pour une hormone dont le rôle serait d'agir de pair avec l'insuline pour la régulation brute de la glycémie, leur action se contrebalançant mutuellement.

#### LES « DIABÈTES » EXPÉRIMENTAUX

Nous avons décrit jusqu'ici les facteurs hyperglycémiants non diabétogènes, c'est-à-dire ne produisant pas de diabète permanent après la cessation du « traitement ».

Abordons maintenant les facteurs susceptibles d'induire un état diabétique durable.

La limite entre ces deux effets n'est pas aussi tranchée qu'il semble. Certains facteurs ont un effet diabétogène controversé comme le glucagon, d'autres ont un effet variable selon la durée du traitement (extraits hypophysaires, glucose), ou la dose (alloxane), ou la catégorie animale (l'alloxane ou la pancréatectomie sont plus actives chez les carnivores que les herbivores), etc...

Il est difficile de présenter dans un ordre pathogénique les différents types de diabètes expérimentaux. L'essai de classification pathogénique, proposé par Hoet et de Moor [187], ne manque certes pas d'intérêt, mais nous paraît trop centré sur le pancréas (il ne parle pas des diabètes nerveux, par exemple), et il n'est pas tenu suffisamment compte des diabètes produits par les nombreuses substances chimiques dont les points d'impact ne sont pas encore tous déterminés.

Nous proposerons donc plus simplement une classification étiologique des diabètes expérimentaux. Il suffit d'ailleurs de se reporter aux tableaux de la page 8 et 9 pour les mécanismes régulateurs de la glycémie et leur perturbation.

```
Diabète chirurgical (par pancréatectomie)
total (D. de Mering et Minkowski)
partiel (D. de Thiroloix-Sandmeyer).
Diabète chimique
métaglucidique (D. de Dohan et Lukens)
métalloxanique (D. de Dunn)
méta... (divers produits).
Diabète hormonal
hypophysaire
métahypophysaire de Houssay (D. de Young)
```

idiohypophysaire (D. de Houssay)

métathyroïdien (?) corticosurrénalien (?). Diabète nerveux.

#### A. DIABÈTE CHIRURGICAL.

#### 1. Pancréatectomie totale.

Ce diabète fut décrit pour la première fois par von Mering et Minkowski en 1889 [322] puis par Hédon [182, 183], ce dernier se contentant de détruire la glande par injection d'huile *in situ*.

L'opération détermine, notamment chez le chien qui paraît être l'animal le plus sensible, un diabète consomptif grave avec amaigrissement considérable, dénutrition azotée, acido-cétose accentuée et mort rapide dans la cachexie. L'insuline à dose moyenne corrige immédiatement ces troubles. C'est un diabète insulinoprive.

Les sensibilités varient largement selon l'âge et l'espèce animale. Langfeldt [263] a trouvé qu'une pancréatectomie, effective chez l'animal adulte, peut ne pas affecter sensiblement l'animal jeune de la même espèce. Young [439] remarque que les symptômes sont plus accusés chez les carnivores que chez les herbivores, y compris les oiseaux où la même distinction est valable.

Concernant le lapin, herbivore, la pancréatectomie a relativement peu d'effet [166], de même que la destruction lente du pancréas [183].

## 2. Pancréatectomie partielle [263].

Allen a particulièrement étudié ce type de diabète chez le chien. Si on [6] enlève les neuf dixièmes du pancréas, on obtient un diabète sévère; celui-ci est léger s'il manque sept huitièmes; pour une ablation de cinq sixièmes ou moins, le diabète obtenu dépend surtout du régime. Pour moins de cinq sixièmes on n'aboutit qu'à une éventuelle intolérance pour le glucose [7].

Il existe donc une relation assez étroite entre la proportion de pancréas enlevé et l'intensité du diabète expérimental. Mais une nouvelle notion se fit jour lorsque Sandmeyer [377] et Thiroloix et Jacob [411, 412] remarquèrent que des chiens partiellement dépancréatés pouvaient devenir tardivement diabétiques (après plusieurs mois quelquefois), surtout s'ils avaient reçu un régime riche en hydrate de carbone.

Plus tard, on remarqua un phénomène analogue chez le rat dépancréaté partiellement (95%). Le diabète évolue en trois phases [283]:

prédiabète: pas de glycosurie, ni d'hyperglycémie pendant un à deux mois;

diabète incipient ou transitoire: la glycosurie, et la glycémie deviennent instables mais ne s'éloignent guère de la normale. Il y a déjà quelques modifications des courbes de tolérance pour le glucose, ceci pendant un à deux mois également;

diabète manifeste: trois à six mois après l'opération, où l'on retrouve les troubles classiques du diabète insulinoprive.

#### 3. Chez l'homme.

Au cours de certains néoplasmes il est parfois nécessaire d'effectuer une large ablation des organes abdominaux (Brunschwig), y compris le pancréas, ou encore l'ablation du pancréas seul. Si nous n'avons pas trouvé décrits des cas de diabète analogue à celui de Thiroloix-Sandmeyer, nous avons rencontré de nombreux cas de pancréatectomie totale [365, 308, 354, entre autres].

La gravité du diabète produit semble intermédiaire entre celle du diabète des carnivores et des herbivores (l'homme étant omnivore). Comme le cas du chien dépancréaté par rapport au chien alloxanisé, l'homme dépancréaté a besoin de moins d'insuline que dans maints diabètes d'autre origine ou d'origine indéterminée. Pour Ricketts et coll. [361], il faut 30 à 50 U d'insuline par jour, 20 à 60 pour Fallis et coll. [133], au maximum 80 U [319]; 27 U dans le cas de Rockey [365]; 30 U pour celui de Priestley et coll. [354].

Mais il s'agit là de diabètes d'exception.

#### B. Diabète Chimique.

Depuis la découverte de l'effet diabétogène de l'alloxane, de nombreux produits ont été essayés et la liste déjà longue n'est pas proche de se clore.

Nous relèverons principalement le glucose qui représente un élément important dans la pathogénie du diabète; l'alloxane ensuite, dont l'étude a été poussée depuis la découverte de son effet diabétogène; pour terminer enfin par diverses substances dont quelques-unes seulement ont un certain intérêt.

#### 1. Diabète métaglucidique.

Par analogie avec le diabète *méta*hypophysaire (diabète durable après injections répétées d'extraits hypophysaires) nous appelons diabète *méta*glucidique le résultat d'une surcharge chronique en glucide de l'organisme.

La persistance d'un état hyperglycémique peut épuiser les îlots de Langerhans (cellules β productrices d'insuline) et aboutir au diabète. On sait en effet que l'hyperglycémie stimule la sécrétion d'insuline [10] par les îlots qui, épuisés, disparaîtraient par nécrose finale. Pour d'autres, cette hyperglycémie stimule la formation endogène d'alloxane [383, 297, 299, 147] et les cellules β seraient détruites par la production d'alloxane.

La preuve inverse est apportée par le fait que le maintien d'une glycémie normale au cours de l'administration d'extraits hypophysaires hyperglycémiants, soit par le régime ou l'insuline [302], soit par la phlorizine [303], empêche l'apparition du diabète métahypophysaire.

L'injection intra-péritonéale massive de glucose à des chats dont le pancréas est intact (diabète de Dohan et Lukens [113, 114, 115]) produit un état dont le décours est semblable à celui du diabète hypophysaire, y compris la modification histologique des îlots [114]. Modification déjà observée par Kolossow en 1927 [253] chez le triton recevant des injections sous-cutanées de glucose.

L'injection intra-veineuse continue de glucose à des chiens produit un diabète avec lésion des îlots et les auteurs concluent au rôle aggravant possible de l'hyperglycémie non traitée dans le diabète humain [33].

Or, le rôle du régime hyperglucidique est bien connu dans la genèse du diabète humain; pour Fleisch [139], c'est une maladie du « bien-être ». Chez les gros mangeurs, souvent obèses, il se constitue une sorte de cercle vicieux entre l'hyperglycémie diabétique et la polyphagie diabétique hyperglycémiante. D'ailleurs, Handelsman [177] et bien d'autres ont remarqué que les diabétiques obèses d'âge moyen peuvent guérir par le régime.

## 2. Diabète métalloxanique \* [123, 301].

L'action diabétogène de l'alloxane fut découverte sur la base d'une fausse hypothèse: Dunn et coll. cherchant à obtenir les lésions rénales du « crush syndrome » par des dérivés de l'acide urique [125, 127] obtinrent un diabète durable.

Cet effet fut découvert presque simultanément à Glasgow par Dunn et coll., à Boston par Bailey et coll. et à Chicago par Goldner et coll. en 1943.

Loubatières [294] l'appelle diabète de Dunn.

Cette méthode expérimentale est très précieuse car elle a permis et permet d'aborder un nombre de questions [375] dont nous n'envisagerons que quelques-unes.

Un très grand nombre d'espèces étant alloxanosensibles, il semble que nous ayons affaire à un phénomène assez général. Par analogie avec le diabète pancréatoprive on trouve que la sensibilité des espèces carnivores est plus grande que celle des herbivores.

## a) Le lapin

fut le plus étudié ainsi que le rat. C'est sur le lapin qu'ont été faites les premières observations de Jacobs [228] en 1937 d'une hypoglycémie due à l'alloxane et celle d'Ecker [130] en 1939 qui constata de l'hyperglycémie sans en déduire les conséquences qui font la matière de notre thèse, faute d'un contrôle histolo-

\* Par raison d'euphonie (et non métaalloxanique).

gique du pancréas. La première toxicologie de l'alloxane fut aussi établie sur cet animal [305] dès 1895.

Puis ce furent les premières observations sur le lapin en particulier [125, 127, 24, 63, 178, 217, 25, 245, 96, etc.] suivies de celle de Duffy [124] qui établit l'existence de lésions des cellules β par l'alloxane; Ruben et coll. [372] réussissent même à produire le diabète par l'administration rectale, alors que la plupart des travaux chez le lapin ont été effectués par voie intra-veineuse (ou intra-musculaire) [20].

A Genève, Berthoud, élève du professeur Rutishauser, y consacre sa thèse [43].

De notre côté, nous avons alloxanisé 85 lapins communs adultes, pesant de 2,5 à 4 kg, soumis au préalable à un régime standard, mais non à jeun. Nous avons donné la préférence au lapin pour la facilité des prises de sang répétées (veine de l'oreille), car cet animal est plus docile que le rat. Nous n'avons pas considéré le cobaye qui est réfractaire à l'alloxane. D'autre part, l'administration per os de produits antidiabétiques ne présente pas de difficulté chez le lapin par le sondage. Enfin, les lapins sont relativement peu affectés par leur diabète et vivent longtemps sans avoir besoin d'insuline. Une faible partie guérit spontanément [41, 42, 43], quelques autres, rarement, maigrissent. La majorité ne réclame pas de soin particulier, si ce n'est la précaution de mettre à disposition assez d'eau pour étancher la soif, ce que l'on ne fait pas d'ordinaire pour des lapins sains.

Au vu de la littérature (voir p. 29 sous administration de l'alloxane) et d'après nos observations, il convient en pratique de tenir compte de plusieurs facteurs, les uns essentiels, d'autres secondaires (voir détails plus loin):

## 1º L'alloxane et sa solution [264].

Nous avons toujours employé de l'alloxane puriss. livrée par la firme Fluka (de Buchs).

La solution est préparée extemporanément et toute solution rose est à rejeter.

Cette solution est faite dans de l'eau distillée et le pH ajusté à 4,5.

La concentration est fixée par Pincus [347] à 5% pour le lapin.

## 2º Vitesse d'injection [164].

La vitesse d'injection joue un rôle notable. Comme Pincus, nous injectons lentement, en 10 minutes, la solution dans la veine marginale de l'oreille.

#### 3º Dose.

Fixée par le même auteur à 150 mg/kg, après différentes expériences faites et en confirmation de nombreux chercheurs.

## 4º Soins ultérieurs [347].

Après 3 à 4 heures on fournit au lapin de la nourriture et de de l'eau. On injecte, à deux heures d'intervalle et pendant environ 12 heures, du glucose sous-cutané en solution à 10 ou 20% (10 cm³).

Les contrôles de glycémie sont faits 24 et 48 heures après et sont comparés aux valeurs antérieures à l'injection.

## 5º Autres facteurs dont il convient de tenir compte:

L'âge du lapin. On sait que les jeunes animaux sont en général réfractaires [145, 391]. Shultz et Duke [391] ont trouvé que 300 mg, qui donnent régulièrement un diabète chez l'adulte, n'ont pas d'effet si on injecte cette dose avant le 9e jour de vie, mais chez ces mêmes lapins parvenus à l'âge de 1 à 6 mois et demi, 200 mg/kg seulement suffisent pour produire le diabète. Ce phénomène serait en rapport avec la teneur en zinc des îlots, qui augmente avec l'âge [339]. Il convient donc de choisir des animaux adultes.

Jeûne préalable. Pincus [347] n'en admet pas la nécessité; Meyer [323] aboutit à la même conclusion, mais remarque que la teneur en glycogène du foie conditionne l'évolution du diabète chez le lapin, et il préconise l'injection de glucose pendant la première période du diabète expérimental. Le rôle de l'alimentation a été particulièrement étudié chez le rat. Kass et Waisbren [243] obtiennent 90 à 95% de diabètes chez les rats affamés, contre 25% chez les témoins; Manhoff et

DeLoach [312'] observent également un effet accru de l'alloxane chez le chien en sous-nutrition. Selon Houssay et Martinez [212], un régime riche en lipides augmente la sensibilité à l'alloxane tandis qu'un régime riche en albumine diminue cette sensibilité. L'huile d'olive elle-même augmente la sensibilité à l'alloxane [12]. L'effet dépendrait dans une certaine mesure du degré de saturation des acides gras [366].

C'est pourquoi, sans mettre strictement à jeûn nos lapins, nous les avons soumis en général à un régime standard sans betteraves.

Le sexe, enfin, semble devoir jouer un grand rôle chez le rat, ainsi que les hormones sexuelles. Chez des rats partiellement dépancréatés (95%) afin d'obtenir un diabète progressif, Lewis et coll. [283] ont observé que les œstrogènes protègent les femelles castrées; Foglia et coll. [142] obtiennent chez les femelles un pourcentage de 28% de diabétiques, contre 92% chez les mâles. La greffe d'ovaire à des rates castrées diminue la fréquence du diabète [141], tandis que la castration atténue cette différence sexuelle [142]. D'ailleurs Houssay [189] avait déjà observé le rôle freinateur de la folliculine sur le développement du diabète pancréatique du chien, de la souris, etc. Cet effet s'expliquerait par le fait que les œstrogènes produisent une hyperplasie des îlots de Langerhans [77, 78].

Nos observations concernant le sexe sont réduites à celles de 4 lapins suivis pendant plus de 5 mois: deux mâles et deux femelles.

Pour les mâles, la glycémie moyenne au départ était de 338 mg%, celle à l'arrivée de 359 mg%; la moyenne générale de 22 glycémies effectuées sur ce lot étant de 338 mg%.

Pour les femelles, la moyenne au départ était de 313 mg%, après les 5 mois: 324 mg% avec une moyenne générale, pour les 21 glycémies effectuées sur ce lot, de 305 mg%.

Il n'y a donc pas de différence sensible dans l'évolution du diabète chez ces quatre animaux, tout au plus noterait-on une légère tendance à l'aggravation dans les deux lots.

Pour procéder à nos essais, nous avons alloxanisé 85 lapins adultes selon les conditions décrites plus haut. Il y eut 27 morts (31%) dans les 24 à 48 heures et 50 animaux, soit 59% (89% des

survivants) devinrent diabétiques pour une durée supérieure à deux semaines et survécurent sans insuline, certains près d'une année, après laquelle ils furent sacrifiés. Huit lapins (environ 9%) furent réfractaires à l'alloxane et ne devinrent pas diabétiques. Ces résultats concordent entièrement avec ceux de Creutzfeldt et Böttcher [99], qui utilisèrent également la technique de Pincus avec 150 mg/kg d'alloxane. Sur 11 lapins, quatre sont morts, six devinrent diabétiques et un fut réfractaire. Cantor et coll. [76] injectant 160 mg/kg à des rats obtiennent 20% de morts, 74% de diabètes et 6% de réfractaires.

Nous avons pu rendre diabétiques quelques-uns des lapins réfractaires et n'avons pas observé de phénomène évident de résistance à une deuxième injection, bien étudié par Grande Covian, Oya, etc. [164, 341] et nommé «toxialepsie» par Zubiri [341]. Il est vrai que la série fut petite (6 lapins réfractaires réinjectés) et le phénomène ne fut pas recherché systématiquement.

Nous avons poursuivi l'étude de la symptomatologie et confirmé ce qui a été décrit [43, 323].

Aussitôt après l'injection intra-veineuse se manifeste chez le lapin une hyperglycémie pouvant atteindre 400 mg% et persistant quelques heures. Si l'animal est sacrifié à ce moment, on peut constater, déjà 5 minutes après l'injection, une dégénérescence ou une nécrose des cellules insulaires.

Après une heure environ, le taux du sucre sanguin s'abaisse sensiblement et tombe bientôt au-dessous de la normale; il peut descendre jusqu'à 30 mg%. Des convulsions apparaissent alors, puis le coma, et la mort survient si une administration de glucose n'est pas pratiquée. Cette phase d'hypoglycémie semble provenir de la mobilisation de l'insuline normalement contenue dans les îlots, qui est libérée et brusquement déversée dans le courant sanguin par leur destruction. On note en même temps de l'hypothermie [294], des troubles respiratoires et quelquefois une paralysie du train postérieur [294]. La durée de cette période hypoglycémique n'excède pas 24 heures (jusqu'à 36 heures pour Loubatières [294]).

La courbe de glycémie remonte ensuite au-dessus de la normale; la glycosurie apparaît, liée au régime (disparaît après un jeûne de 24 à 48 heures) [307], accompagnée de polydipsie, de polyurie et parfois de cétonurie. Le lapin ainsi diabétique n'a pas un besoin impérieux d'insuline [294, 307]. En moins d'un mois on peut constater des pertes de poids de 40% malgré la polyphagie, rarement à notre avis. On note en outre une certaine résistance à l'insuline (il en faut davantage que pour le diabète par pancréatectomie pour normaliser la glycémie).

- « Cliniquement », on constate trois périodes [295, 323] dans l'évolution de ce diabète expérimental:
- 1º intoxication (dure de 24 à 36 heures);
- 2º transition (dure jusqu'au 5º jour). Il peut y avoir évolution vers la guérison, ou vers le stade suivant;
- 3º diabète permanent ou période de décompensation [323].

Loubatières [295] note que la survie sans insuline peut être de trois mois; nous avons constaté qu'elle était bien plus élevée et pouvait dépasser un an.

Duffy [124] admet qu'après quelques semaines le diabète pouvait régresser spontanément. Cela est exact, mais est loin d'être la règle comme le montrent par exemple nos quatre lapins, suivis pendant cinq mois sans changement de la glycémie, sinon une légère tendance à l'aggravation.

Enfin, en analogie avec le diabète humain, les lapins en particulier (les rats aussi) ont une tendance précoce à la cataracte [25', 124, 284, 21, 328 par ex.].

Du point de vue de la glycémie, la courbe prend une allure triphasique correspondant aux deux premières phases « cliniques »:

- a) hyperglycémie brève et précoce,
- b) hypoglycémie temporaire,
- c) hyperglycémie durable.

Cette allure triphasique a été observée ou étudiée par de nombreux chercheurs [24, 63, 127, 121, etc.] et se rencontre aussi pour d'autres produits diabétogènes tels que l'acide déhydroascorbique par exemple [342] ou la dithizone [70].

Le substratum anatomo-pathologique de ce diabète alloxanique consiste essentiellement en lésions des cellules \( \beta \) des îlots de Langerhans [125, 126, 127], pour ne citer que les observations faites sur le lapin. Avec de nombreuses confirmations par la suite, dont celle de Berthoud [43].

Au cours des guérisons spontanées du lapin on [178, 43] a observé une régénération histologique des cellules β.

Le résultat de la lésion est de diminuer ou tarir la sécrétion d'insuline des îlots dont les cellules  $\beta$  productrices sont détruites.

Il en est de même pour la plupart des mammifères, mais à des degrés différents.

## b) Chez divers animaux.

Rat: Le rat est considéré comme sensible [125, 126, 127, 158]. Mais l'on remarqua bientôt qu'il est difficile de le garder en état diabétique pendant longtemps, grâce à sa tendance à la guérison spontanée [22, 43]. Pour obtenir un diabète permanent, il faut soit répéter les doses [390], soit alloxaniser un rat partiellement dépancréaté.

Chien: Le chien est trois fois plus sensible que le lapin. Il fut beaucoup étudié [63, 156].

Cobaye: Le cobaye est peu sensible [83] et Johnson [237] note un retour à la normale de la glycémie après 4 à 5 jours déjà. Quant à West et Highet [423] ils le considèrent comme résistant. Pourtant, Saviano et de Franciscis [381] observent des lésions des cellules β. Les échecs s'expliqueraient par une régénération rapide des îlots [237, 238].

Pigeon: Le pigeon ne devient pas réellement diabétique, bien que l'on puisse trouver de l'hyperglycémie à l'examen des protocoles de Goldner et Gomori [157]. Par contre, l'alloxane produit une accumulation remarquable d'urates dans les séreuses [157, 382], conjointe à une hyperuricémie [382]. Il s'agirait en somme d'une véritable goutte [379]. Cette observation semble donner une base solide à celle des vieux cliniciens (Bouchardat et Roch en particulier [375]) d'une étroite parenté entre le diabète et la goutte [164, 319]. On pense d'ailleurs que les purines joueraient un certain rôle dans la genèse du diabète [170].

### c) Chez l'homme.

Dans l'échelle de la sensibilité spécifique à l'alloxane, l'homme occupe une place à part. Tout d'abord à cause de la difficulté bien compréhensible d'expérimentation, mais aussi par sa résistance particulière apparente.

Pour Fisher et coll. [137] l'alloxane n'aurait pas d'effet. Brunschwig et coll. [64] remarquent chez le sujet non diabétique une augmentation légère et transitoire de la glycémie, mais pas de lésion des cellules des îlots malins; ils admettent [62] que l'homme est plus résistant que le lapin, toutefois l'observation de leurs protocoles nous montre que les doses employées sont aussi plus faibles.

Partant de l'observation expérimentale que l'alloxane détruit les cellules du pancréas endocrine, on a tenté de l'utiliser pour le traitement des hypoglycémies paroxystiques ou permanentes [103], des insulomes en particulier. Quelques guérisons ont été signalées [64, 410, 167], mais divers auteurs [27, 93, 92] objectent que l'alloxane peut détruire les îlots normaux, non les îlots adénomateux.

On l'a utilisé également en cas de maladie de Simmonds avec hypoglycémie [81].

Notons la proposition de Berthoud [42, 43] de stimuler par de petites doses d'alloxane la régénération des îlots par une sorte de thérapeutique « homéopathique » du diabète, activation physiologique de production d'insuline, confirmée par Gaarenstroom [147].

Pour de piètres résultats vaut-il la peine de faire courir de tels risques au patient? La plupart des cas « traités » sont suivis d'autopsie! Certains auteurs [27, 154], mentionnant divers effets nocifs, mettent en garde contre son usage sans discrimination. Il ne faut donc pas l'employer en cas d'hypoglycémie paroxystique où le néoplasme malin n'est pas certain.

Pourtant, en cas de tumeur maligne, il semblerait que l'alloxane puisse exercer un certain effet favorable en entravant la prolifération cellulaire [30, 160, 161, 171].

En bref, une très grande circonspection s'impose dans son usage clinique!

Certaines analogies entre le diabète humain vrai et le diabète alloxanique furent relevées par divers auteurs [42, 27, 439 entre autres], ces derniers [439] poussant l'analogie jusqu'à celle des complications (cataracte); ainsi que des modifications sériques [284] et de la biochimie du coma diabétique du rat alloxanisé [241].

Des différences sont cependant relevées par Berthoud [41, 42, 43]: chez le lapin, pas de dénutrition azotée notable, forte hyperglycémie jusqu'à 400 mg% et glycosurie à 10-50 g/l, mais peu de cétonurie, et il conclut en disant que chez l'homme diabétique le trouble des glucides ne représente qu'un élément du tableau.

Une théorie pathogénique du diabète humain fait intervenir l'alloxane [296]. Le diabète résulterait d'une intoxication endogène due à une désintégration des nucléoprotéides amenant une élaboration anormale d'alloxane aux dépens de l'acide urique [43]. La formule de l'alloxane est proche de celle de nombreux corps de grande importance biologique et serait un produit du métabolisme intermédiaire, comme le pensaient déjà Wiener [425] et récemment encore Gaarenstroom [147]. La parenté est évidente entre l'alloxazine qui forme la lactoflavine, l'urée, l'alloxantine, l'acide urique, l'uracile, la xanthine, l'allantoïne, etc...

Nous avons déjà vu la relation possible entre le diabète et la goutte, étayée encore par l'existence d'un ferment capable de transformer l'acide urique en acide dialurique [18]. Mais il est prématuré d'en conclure que le diabète de l'homme est dû à un trouble du métabolisme de l'acide urique [375].

Un des arguments majeurs du rôle de l'alloxane dans le diabète humain est le fait que l'on a trouvé ce produit dans l'organisme normal. Le mucus digestif en contient [287], l'urine [261] ainsi que le foie normal [371] et certains tissus [414]; également le sang de lapin normal [383, 297, 299].

L'alloxanémie augmente sous l'influence du glucose [383, 147, 297, 299] et chez les diabétiques [298, 300]; diminue en cas de guérison; il en est de même dans les diabètes expérimentaux.

Cet alloxane proviendrait soit de source endogène, en particulier par viciation du métabolisme des purines, soit de source exogène par l'alimentation. Par exemple, le jus de betterave contient des corps xanthiques, allantoïne, etc. [288]; et la convicine extraite des haricots renferme de l'alloxantine [363, 364, 138] qui est diabétogène pour le lapin [254]. L'alloxane, d'autre part, est diabétogène per os chez le chat [373].

Lazarow [271] remarque avec raison que l'on ne naît pas diabétique. Il est donc fort probable que des facteurs toxiques interviennent au cours de la vie (la fréquence du diabète augmente d'ailleurs avec l'âge).

A ces arguments il est possible d'opposer des faits qui ne manquent pas de poids.

Tout d'abord la molécule d'alloxane est instable et il en faudrait des quantités relativement grandes pour produire un diabète [164]. Mais l'objection majeure est d'ordre histologique. On sait que le diabète alloxanique est un diabète principalement insulinoprive par lésion des cellules \( \beta \) des îlots de Langerhans. Or il est bien certain que chez les diabétiques on ne rencontre pas de destruction langerhansienne totale et le nombre des diabétiques présentant des lésions dans les îlots est assez restreint (30% pour certains auteurs américains). Houssay et coll. [210] trouvent bien des lésions dans 80% des cas, mais aussi chez 12% de non diabétiques, et Allen [8] 48% d'anomalies chez 549 sujets non diabétiques. Ainsi le critère sur lequel on s'est basé pour apprécier l'existence d'une lésion n'est pas assez rigoureux chez ces deux derniers auteurs qui ont dû retenir des altérations plus fonctionnelles que pathologiques.

Le nombre de sujets présentant des lésions est peu élevé si l'on emploie un critère rigoureux. Jimenez Diaz et coll. [234] citent même un cas de diabète où le pancréas était absolument normal.

Donc dans le diabète humain il y a peu d'altération des cellules β contrairement au diabète alloxanique [134]; ce qui paraît rendre douteuse l'intervention de l'alloxane dans sa genèse chez l'hoome.

## d) Autres effets de l'alloxane.

Hormis son action diabétogène, l'alloxane exerce nombre d'effets toxiques secondaires, en particulier sur les reins [63, 125,

126, 62, 121], hémoglobinurie [245] chez le lapin; le foie [156, 62, 121]; les hématies [245, 173, 369, 320] qui sont hémolysées ou qui subissent d'autres modifications visibles aux infra-rouges [153]. Ni le système nerveux [396], ni l'hypophyse [385], les gonades ou les fonctions sexuelles [102, 324, 397] ne sont épargnées.

L'alloxane inhibe en outre de nombreux ferments tels que les phosphatases alcaline [66] et acide [350]; l'adénosine triphosphatase du cerveau [162]; la triosephosphatedeshydrase [358], la glucose-6-phosphatase [37], la glyoxalase des érythrocytes [88], la succinodeshydrase [188], l'hexokinase du muscle [169, 170], la formation d'ester de Robison et de Cori [278], la glycolyse musculaire [150]. D'une façon générale, on rencontre dans ces conditions les ferments du métabolisme des hydrates de carbone inhibés par les réactifs du groupe — SH, tels que puryvic-oxydase, carboxylase, ATPase, etc. [32]. Sans omettre que l'alloxane constitue un système redox avec l'acide dialurique [359]. En outre de ces effets directs constatés in vitro, il se produit in vivo de nombreuses modifications enzymatiques, par exemple augmentation de la phosphatase alcaline sérique chez le rat alloxanodiabétique [76] ou sa diminution dans le rein du rat après injection d'alloxane [321], qu'il convient d'attribuer plutôt au diabète lui-même qu'à l'effet direct de l'alloxane.

Mais les effets de l'alloxane dépassent encore ce cadre. Hoet et DeMoor [104, 187] insistent à juste titre sur le syndrome d'adaptation mis en branle par l'alloxane: intervention du système neuro-végétatif et de l'axe hypophyso-surrénalien, avec crise caryoclasique, et leur cortège de modifications classiques, en particulier du tissu lymphoïde [16, 17, 320] et de la corticosurrénale [312, 97, etc.].

Enfin, divers effets, dont la signification n'est pas encore entièrement élucidée mais qui peuvent entrer dans le cadre de l'affection diabétique, complètent l'image succincte que nous avons donnée de l'action de l'alloxane.

En tout cas il est possible de conclure en disant que ce produit est un poison cellulaire universel [320] et une substance toxique à action multiple [192]. e) Pathogénie du diabète alloxanique [164, 106].

La foule de travaux consacrés à cette question permet de croire qu'il n'y a pas unanimité sur ce point et les nombreuses théories émises ne représentent qu'une part de la vérité. Parmi cette pléiade d'opinions, souvent contradictoires, nous garderons comme fil conducteur l'alloxanisation du lapin, objet de notre expérimentation.

Nous croyons préférable pour la clarté de l'exposé de considérer les différentes étapes rencontrées dans la pratique expérimentale, que parcourt l'alloxane depuis son administration (intra-veineuse) jusqu'à son élimination de l'organisme par l'urine (en majeure partie), relevant en chemin quelques facteurs essentiels d'interférence aux stades envisagés. Nous laisserons de côté la majorité des agents ou procédés susceptibles d'accroître l'action diabétogène, pour ne retenir que les effets protecteurs principaux.

I. Administration de l'alloxane [347]:

voie d'administration [164, 373, 20, 341], vitesse d'injection [264, 164, 347]

origine du produit, conservation, concentration [48, 347], dose [156, 192]

solvant, pH [250, 347] (pH alcalin, 7,4 par exemple, inactive [2]; pas de modification à pH 4 mais destruction rapide à pH 7 [393]).

- II. Transport de l'alloxane injecté par voie intraveineuse. La plus grande part de l'alloxane injecté disparaît du sang en 10 à 15 minutes [106]. C'est ce qu'ont en effet trouvé Leech et Bailey [277] et Karrer et coll. [242], selon lesquels l'alloxane disparaît rapidement du plasma en donnant de l'acide alloxanique [387, 388] inactif [59].
  - a) Facteurs physico-chimiques du sérum susceptibles de détruire l'alloxane:

réserve alcaline [388]

potentiel redox, il existe un équilibre redox entre l'alloxane et l'acide dialurique [359], produit encore actif [380] teneur en groupes sulfhydryles (glutathionémie, par exemple). On sait que l'alloxane diminue la glutathionémie chez le lapin [277], qu'il se combine avec le glutathion réduit avec disparition des deux produits [277] (voir plus loin, p. 31)

présence de substances exogènes réagissant directement avec l'alloxane. Par exemple chez le lapin, on [419] a trouvé l'effet du bisulfite de sodium, du 3-4-diaminotoluène et de l'ortho-phénylène-diamine. L'acide borique exerce un effet analogue [256]. Le 1,2-diméthyl-4-amino-5 (δ-1'-ribitylamino)-benzène réagit aussi avec l'alloxane pour donner de la lactoflavine [29, 38]. Enfin, Nath et coll. [330, 329] décrivent d'autres inactivateurs réaction éventuelle avec le zinc des hématies qui en sont relativement riches, avec production d'hémolyse

réaction avec les albumines (voir plus loin) réaction avec les groupes — SH (voir plus loin).

b) Facteur hémodynamique d'irrigation du pancréas (en particulier):

rapport débit cardiaque/volume sanguin [106]

l'exclusion circulatoire du pancréas [26] (artères cœliaque et mésentérique supérieure) ou d'une partie [159] du pancréas avant l'injection d'alloxane protège respectivement la totalité ou la partie isolée de la glande

vaso-constriction réflexe splanchnique (pancréatique) [214]:

le pincement du pédicule vasculaire des reins [233, 214] afin d'éviter la néphrite produite par l'alloxane, protégea contre l'effet diabétogène, à la grande surprise des expérimentateurs

pincement du pédicule vasculaire de la rate [214] adrénaline [243]

collapsus périphérique:

collapsus orthostatique [105] pratiqué selon Cole et Allison [87]

choc histaminique [105]

injection préalable d'acide nicotinique [28] ou de nicotinamide [269, 273]

sclérose pancréatique après ligature du canal de Wirsung [417].

## III. Points d'impact de l'alloxane [273, 104]

a) Sur les tissus.

Nous avons vu plus haut la diversité des tissus touchés: rein, foie, glandes endocrines, système nerveux, etc.

b) Sur le pancréas, cellules β spécialement.

La preuve de la relation entre les lésions histologiques des cellules β et l'injection d'alloxane a été apportée par l'expérience de Gomori et Goldner [159]. Ils pincent une partie du pancréas pendant une à six minutes après l'injection et constatent l'absence de lésions dans la partie isolée, contrairement à celle irriguée par le sang contenant l'alloxane.

L'effet sur ces cellules est étroitement lié au mécanisme biochimique d'action de l'alloxane. Cette question du plus haut intérêt ne peut malheureusement être exposée ici in extenso (se reporter en particulier aux études de DeMoor [106] et de Lazarow [273]), nous nous limiterons à l'essentiel.

1. Affinité pour les groupes sulfhydryles (Lazarow) [258, 286, 194, 314, 272]:

l'alloxane diminue les groupes — SH de l'organisme [277, 46]. C'est une substance thiolprive dans le sens de Bacq [23]. Avec le glutathion, en particulier, l'alloxane forme un composé [274] appelé « 305 » par la longueur d'onde de son spectre d'absorption maximum

la diminution des groupes — SH sensibilise l'organisme à l'action diabétogène de l'alloxane, on peut diminuer ceux-ci de plusieurs façons, par exemple par des régimes spéciaux [259] ou par le jeûne [271]

l'augmentation des groupes — SH protège contre l'effet de l'alloxane; on peut y parvenir soit directement par injection de cystéine [267, 268], de glutathion [267, 268], de méthionine [212], d'acide thioglycolique [268], de thiosorbite [172] ou encore de BAL [84, 269, 270, 415], par exemple, soit encore indirectement par administration prolongée de thiouracile ou de ses dérivés [213] ou par thyroïdectomie chirurgicale [3].

## 2. Affinité pour les protéines α-aminées (De Moor).

On sait depuis bien longtemps que l'alloxane a une affinité spéciale pour les acides α-aminés [405, 218, 285, 346] et les protéines [56]. Or Brückmann et Wertheimer [60] remarquent un rapport entre l'action diabétogène et la réaction de Strecker; ces observations, jointes à d'autres qui seront discutées plus loin, laissent à penser avec DeMoor [106] que le point d'impact de l'alloxane serait les dépôts d'insuline dans les cellules β:

l'absence de dépôts protège contre l'alloxane; pour DeMoor [104], c'est le cas des cellules épuisées par la cortisone ou atrophiées, il en serait de même pour l'adrénaline [107] ou le glucose [106] qui déchargent les îlots de leur insuline [163], ce qui explique l'observation que les glucides [317] et l'adrénaline [243] protègent

l'augmentation des dépôts d'insuline aggrave son effet, c'est le cas du jeûne [243] ou de l'insuline [15].  Affinité pour le zinc (Burgen-Lorch et Kadota).
 L'alloxane a été décrit parmi les réactifs du zinc [427].

Son injection augmente le zinc sérique et urinaire [318] par mobilisation du zinc de l'organisme.

De nombreuses substances de grand rôle biologique contiennent du zinc: phosphatase alcaline [86], anhydrase carbonique du rein [244], insuline cristallisée [386].

Les îlots en contiennent également [338]. Or l'alloxane en diminue la teneur [401], de même que le glucose qui rend les animaux réfractaires à l'alloxane [317].

Réciproquement, l'administration de zinc per os protège quelque peu contre l'alloxane [106].

L'antagonisme est démontré par le fait que le zinc lève l'inhibition de la phosphatase par l'alloxane [86].

En résumé, nous constatons que l'alloxane peut agir de trois manières sur les cellules β. Sur le groupe — SH, ou en particulier les enzymes possédant ou ayant besoin de ce groupe [188, 268]; sur le groupe α-aminé contenu dans les protéines et enfin sur le zinc présent dans les îlots ou un ferment particulier.

Or l'étude de la structure de la molécule d'insuline [378] nous permet de synthétiser ces points en un seul: action de l'alloxane sur l'insuline ou sa forme de dépôt. En effet, cette hormone contient du glutathion, des groupes α-aminés et du zinc (forme dépôt). L'alloxane peut agir de ces trois façons, ce qui explique sa grande activité, mais d'autres produits agissant seulement sur le zinc, par exemple, seront aussi diabétogènes; c'est le cas de la dithizone [239], l'oxine [239] et l'éthylxanthate de potassium [240], tous réactifs du zinc [136, 85, 421], ou autres substances donnant la réaction de Strecker telles que l'acide urique [168, 170], l'acide deshydro-ascorbique [343], l'acide deshydro-gluco-ascorbique [344], le glyoxal [111], etc.

Enfin, c'est bien l'insuline qui est le point d'impact essentiel, car l'alloxane diminue l'insuline du pancréas et l'intensité du diabète est en rapport avec la teneur des cellules β en insuline [429].

En principe, la fraction active de la molécule d'alloxane serait pour DeMoor [106], entre autres:

#### IV. Elimination de l'alloxane.

On avait remarqué depuis longtemps que les animaux traités par l'alloxane (y compris l'homme) éliminaient une urine rouge. Il s'agit de la réaction: alloxane + acide aminé = acide purpurique → murexide.

L'élimination est rapide et quasi totale par les reins comme l'ont constaté les auteurs utilisant l'alloxane marquée. Ainsi Janes et Winnick [230] ont retrouvé dans l'urine 90 à 95% du produit, éliminé en vingt-deux heures. Landau et Renold [260] en trouvent déjà après cinq minutes à fortes concentrations dans les tubules du rein et Siliprandi [392] dans l'urine quinze minutes après l'injection.

Conclusion: Le diabète alloxanique est un diabète insulinoprive [362, 123, 257, 429], plus ou moins accusé selon l'importance des lésions des cellules  $\beta$  ou la vigueur de leur régénération.

Mais si cette conclusion est exacte pour l'essentiel, il n'en reste pas moins de nombreux points obscurs ou expliqués par d'autres théories: pour Grande Covian [164] le rôle du rein serait essentiel. Pour Ferner [134] les cellules  $\alpha$  demeurant seules sans leur antagoniste physiologique (cellule  $\beta$ ), prédomineraient (Berthoud [43] a vu une multiplication des cellules  $\alpha$ ). D'ailleurs des lésions des cellules  $\beta$  ne provoqueraient pas nécessairement du diabète [165], et le diabète par pancréatectomie serait moins grave que le diabète alloxanique [164]. Le diabète alloxanique serait même amélioré par la pancréatectomie [413].

Ce sont là des arguments de poids en faveur de l'activité hyperglycémiante du glucagon issu des cellules  $\alpha$ .

## C. DIABÈTE EXTRAPANCRÉATIQUE (HORMONAL).

Après les découvertes de Mering et Minkowski, on s'est mis à rechercher les altérations du pancréas chez les diabétiques. Or les lésions ne sont pas régulièrement proportionnées à l'intensité des symptômes cliniques [280]. Warren trouve un pourcentage de 25% seulement chez les diabétiques [418]. Le pancréas de diabétiques décédés dans le coma contient encore assez d'insuline pour une semaine au moins [280]!

Houssay [195] énumère divers arguments en faveur d'une origine extrapancréatique du diabète et Boyd conclut [55] que le diabète n'est pas nécessairement une maladie du pancréas, tandis qu'Oswald [340] parle de composante extrapancréatique du diabète.

Ce sont ces facteurs extra-insulaires qui vont faire l'objet des chapitres suivants.

## 1. Diabète hypophysaire [204, 190].

Les premiers essais, depuis Borchardt [53], ont été handicapés par l'opinion que l'effet diabétogène était dû au lobe postérieur. Cependant, dès 1927, au moyen d'extraits d'hypophyse *antérieure*, Johns et coll. [236] obtinrent un diabète transitoire chez le chien.

Le mérite revient à Houssay d'avoir démontré irréfutablement le rôle de l'hypophyse antérieure, par ses expériences d'hypophysectomie où il observa de l'hypoglycémie [215], une tendance à l'hypoglycémie spontanée ou induite [204], une amélioration de divers diabètes, phlorizinique [202], par pancréatectomie [201] ou alloxanique [146]. Le diabète par pancréatectomie n'apparaît pas ou est très atténué chez les animaux privés d'hypophyse [200]. L'hypophysectomie augmente la sensibilité à l'insuline [211] et ralentit la dégradation de l'insuline-I<sub>131</sub> [131].

Les extraits hypophysaires aggravent le diabète pancréatique [203] ou ont un effet diabétogène [206]. L'hypophyse antérieure joue donc un rôle important dans le diabète.

a) Le diabète obtenu cesse en général lorsqu'on suspend les injections d'extraits, on dit qu'il est transitoire. C'est le diabète idiohypophysaire ou diabète de Houssay.

Les caractères de ce diabète sont les suivants [434, 439, 117]:

Il survient après un temps de latence de quelques jours, son évolution est irrégulière. La glycosurie observée est modérée et variable, elle cède totalement au cours du jeûne avec normalisation de la glycémie. L'acidose est permanente, accentuée par un régime exclusivement protidique paradoxalement bien toléré. Le taux de glycogène hépatique est normal, sauf si l'hyperglycémie est élevée. Il y a de l'insulino-résistance [95], mais on ne remarque pas d'aggravation due à l'absence d'insuline. Les modifications des cellules β observées sont réversibles, ainsi que la diminution de la teneur en insuline du pancréas.

Par la suite, on trouva que des injections répétées d'extraits de lobe antérieur d'hypophyse peuvent provoquer un état diabétique qui, de transitoire, devient permanent [431, 71].

b) Il s'agit alors du diabète métahypophysaire de Houssay ou diabète de Young [438, 440].

L'effet est surtout notable chez certains animaux, le chien [431], chat [302], furet [438].

Les jeunes animaux sont résistants. Par exemple le chiot [435, 437].

## c) Caractères du diabète [434, 439, 117].

Il survient après une latence de quelques semaines [112]. L'hyperglycémie est assez élevée, mais s'abaisse sous l'influence du jeûne. La glycosurie est parallèle à la glycémie. L'acidose présente s'aggrave avec le temps et par une alimentation protidique. La perte de poids constatée est lente ou inexistante. Il n'y a pas de modification importante des réserves de glycogène du foie. L'insulino-sensibilité est quasi normale. On n'observe pas de tendance à l'amélioration spontanée, il y a même aggravation en l'absence de traitement insulinique, lequel

semble arrêter la progression du diabète [112]. Il n'y a pas de modification importante des réserves de glycogène hépatique. Les exigences en insuline sont supérieures à celles du diabète pancréatoprive. La différence serait-elle due à la présence des cellules α productrices de glucagon, privées de leur modérateur physiologique? Les cellules β sont modifiées [71, 360] avec perte de fonction des îlots [112], peu ou pas d'insuline dans le pancréas [71].

Il est donc possible de rapprocher ce diabète du diabète pancréatoprive [438].

## d) Pathogénie.

Les biochimistes ont extrait déjà au moins une quinzaine de produits biologiquement actifs du lobe antérieur de l'hypophyse. Pour ne citer que ceux pouvant nous intéresser: les substances gonadotropes et thyréotropes qui influencent des glandes susceptibles de jouer un certain rôle dans le diabète; la prolactine, qui serait diabétogène pour Houssay [199]; l'ACTH, que nous retrouverons plus loin; une substance pancréatrope [14] peut-être en rapport avec l'effet diabétogène [337]. Pour Ferner [135], un principe hypophysaire proche, sinon identique à l'hormone de croissance, stimulerait les cellules α productrices de glucagon.

Mais le rôle le plus important serait dévolu à la substance glycotrope de Young [433] ou substance diabétogène de Houssay, analogue à la substance glycostatique de Russel et Bennett [374]. A l'intention de ceux qui seraient tentés de parler d'« hormone » diabétogène, Young [432] propose le terme de « facteur » et Houssay [195] s'exprime ainsi: « Très souvent on m'attribue d'avoir décrit une hormone diabétogène; c'est une erreur. J'ai décrit une action diabétogène des extraits... Il serait absurde de supposer que l'organisme possède une hormone pour produire le diabète. »

Qu'il s'agisse d'une ou plusieurs substances, c'est certainement un facteur complexe [433] dont l'étude est rendue difficile par l'existence d'une globuline thermolabile [195, 207] qui se détruit en quelques heures à la température ordinaire [210].

Enfin, l'hormone de croissance ou hormone somatotrope [73] mérite une place à part, pour son rôle en pathologie humaine, comme nous le verrons plus loin. Young a souvent insisté sur les rapports existant entre la croissance et le diabète [435, 436, 438]. S'il n'a pas observé de diabète chez le chaton ou le chiot traités par les extraits diabétogènes, il constata par contre une accélération de leur croissance [437]. Or cette hormone produit un diabète chez le chien et le chat [196, 197, 72 par exemple].

En bref, il existe dans le lobe antérieur de l'hypophyse plusieurs hormones ou substances capables de produire soit une hyperglycémie temporaire (ACTH, substance diabétogène, hormone de croissance et éventuellement prolactine) [196, 197, 198], soit un diabète durable par atteinte secondaire du pancréas.

Il est encore difficile, pour l'instant, de distinguer l'effet respectif de ces principes. Il est clair que les biochimistes isoleront la ou les substances à l'état pur et l'étude biologique précise sera rendue possible. Mais à l'heure actuelle, malgré de nombreuses études poussées [197, 355, 49], nous estimons prématurée toute distinction précise des fractions diabétogènes.

Mode d'action du principe diabétogène.

On avait remarqué depuis longtemps l'existence d'un antagonisme entre les extraits hypophysaires et l'insuline [234', 216]. D'autre part, on sait que l'hypophysectomie augmente la sensibilité à l'insuline [95] et que le diabète *idio*hypophysaire est insulino-résistant [95]. Or ces faits s'expliquent par les observations de Cori et coll. [352], que les extraits hypophysaires inhibent *in vitro* l'hexokinase et que l'insuline lève cette inhibition.

Les extraits diabétogènes produisent une hyperactivité des cellules β [360, 437], peut-être à cause de l'ACTH [5] ou de la substance pancréatotrope d'Anselmino et coll. [14]. Il s'ensuit l'épuisement de ces îlots [190].

Il ne faut pas oublier non plus le rôle diabétogène de l'hyperglycémie transitoire produite par ces extraits, comme on l'a démontré par la phlorizine [303], par le régime [302] et par l'insuline [112, 302], qui en diminuant ou normalisant la glycémie, sont capables de prévenir l'apparition de lésions irréversibles du pancréas.

Le glucagon, dont la production serait stimulée par l'hormone de croissance [140], produirait une hyperglycémie diabètogène.

Enfin, le foie jouerait un grand rôle. Campos et coll. [74] ont démontré chez le crapaud que cet organe est nécessaire à la production du diabète par les extraits hypophysaires.

#### e) Chez l'homme.

Ici la clinique a largement précédé l'expérimentation. Déjà Pierre Marie, en 1886 et Loeb [290] en 1898, avaient observé de la glycosurie chez les acromégales. De nombreux auteurs [265, 53, 384, 100] ont publié des observations signalant la fréquence de cette corrélation. En particulier Leschke [280], parmi 200 acromégales trouve 88 hyperglycémies avec glycosurie, soit 44% des cas; Houssay [189] cite six publications totalisant 1349 cas dont 412 glycosuries (= 30,5%). Il est donc manifeste qu'il existe une relation étroite entre l'hormone de croissance et le diabète chez l'homme. L'administration d'hormone de croissance purifiée à un diabétique aggrave son état [248].

Une confirmation indirecte est apportée par le fort poids des nouveau-nés de femmes diabétiques, ainsi que par les observations de P. White, citées par un travail anonyme [13], de la forte croissance des enfants avant l'apparition d'un diabète.

Enfin, Abaza et coll. [1] ont décrit deux cas de « syndrome de Young », caractérisé par une croissance staturale prolongée, de l'obésité, de gros enfants, de l'hyperlactation et du diabète, semblant reproduire les effets de l'injection d'hormone somatotrope chez l'animal.

La grossesse est notoirement un état d'hyperfonction endocrinien, en particulier hypophysaire. Chez la femme enceinte [424] la production de prolans est supérieure à la normale chez 21 diabétiques sur 35 examinées. On rencontre souvent de la glycosurie (à distinguer de la lactosurie physiologique!), un diabète latent peut s'y révéler [110] ou les besoins en insuline d'un diabète avéré peuvent s'aggraver [186]. Ces constatations sont à rapprocher de celles, identiques, faites chez la lapine en cours de gestation par Brasseur [57]. On [52] a même proposé un moyen de dépistage précoce d'un état prédiabétique, chez la femme enceinte, par la recherche de l'obésité maternelle, et de la naissance de gros enfants.

A la ménopause où l'hypophyse est privée de son modérateur physiologique, l'hormone sexuelle, on voit souvent apparaître un diabète et les cliniciens connaissent la plus grande fréquence du diabète chez la femme après la quarantaine.

L'« amélioration » d'un diabète par diminution ou suppression de l'activité hypophysaire a été constatée également chez l'homme où l'on parle de « phénomène de Houssay », si grande est l'analogie avec l'expérimentation. On en connaît actuellement une vingtaine de cas [dont ceux de 306, 255, 416, 316, 282, 179]. L'apparition d'une maladie de Simmonds peut donc « guérir » un diabète. Les cliniciens savent qu'au cours du syndrome de Babinski-Fröhlich (insuffisance hypophysaire), la glycémie est basse et le patient est hypersensible à l'insuline.

Aussi l'idée vint-elle de diminuer les fonctions hypophysaires à des fins thérapeutiques, en cas de diabète présumé d'origine pituitaire; soit par les hormones sexuelles [398], soit par la para-oxypropiophénone [341].

On a même proposé l'hypophysectomie chirurgicale lors de diabète insulino-résistant grave [82, 249]. C'est, à notre avis, pousser l'analogie avec l'expérimentation un peu loin! Néanmoins, l'hypophysectomie demeure justifiée, sinon indispensable, en cas de tumeur de la selle turcique, par exemple.

Enfin, l'irradiation par les rayons X a été proposée et obtient quelques succès [262].

### 2. Diabète surrénalien [325, 90, 221].

La surrénale est une glande double, productrice d'une part de l'adrénaline, laquelle — nous l'avons vu — n'élève que temporairement la glycémie sans avoir d'effet diabétogène véritable; d'autre part des corticostéroïdes capables de produire un état diabétique, transitoire en général. Nous ajoutons ici

l'ACTH, hormone antéhypophysaire, qui stimule la sécrétion des corticostéroïdes avec lesquels son effet se confond.

La surrénalectomie diminue la glycémie [351] et augmente la sensibilité à l'insuline [407]. L'opération améliore les animaux alloxano-diabétiques [229] ou dépancréatés [31, 292].

Le DDD ou TDE ou 2,2-bis(para-chlorophényl)1,1-dichloroéthane) administré per os, qui provoque une atrophie élective de la corticosurrénale chez le chien [332], peut «guérir» le diabète alloxanique du rat [58] et augmenter la sensibilité à l'insuline du chien [333]. De même le chien est protégé contre l'effet diabétogène de l'alloxane [334].

L'administration d'extraits de surrénale produit de l'hyperglycémie. Brugsh et Horsters [61] l'avaient déjà observé en 1924, mais à cette époque on attribuait l'effet à des résidus d'adrénaline. La cortine aggrave le diabète du furet partiellement dépancréaté [116].

Quant à l'ACTH, il produit un état diabétique temporaire [227] pouvant devenir permanent chez le rat soumis à un régime riche en lipides [223]. Il augmente en outre considérablement la glycosurie de rats diabétiques [38, 39]. Mais il n'est pas admis en général qu'un diabète permanent puisse apparaître dans ces conditions.

Les caractères de ce diabète sont les suivants [144, 357, 91, 34]:

Il est réversible, c'est-à-dire qu'il cesse après la suppression des injections. L'hyperglycémie obtenue est rarement importante et le jeûne la réduit. Il n'y a pas ou peu d'acidose. Il n'y a pas d'amaigrissement particulier. L'azoturie est notable. L'insulinorésistance est élevée [225].

## a) Pathogénie.

La cortisone produit, chez le lapin, une hyperglycémie importante [251] avec glycosurie et lipémie [251] et modification des cellules β [275]; cependant son effet s'observe principalement chez le rat [219, 291] où se produit un état diabétique [224]; le cobaye [180] répond également. Chez le chat, il y a synergie avec l'hormone de croissance et l'on obtient une réponse alors que chacun des éléments séparés est peu actif [4].

Ingle a tout particulièrement étudié la cortisone [219] et ses dérivés dont l'hydrocortisone [219], la cortexone [219], la corticostérone [226], diverses progestérones [222], le stilbæstrol [220]. Enfin [91] la prednisone et la prednisolone sont quatre fois plus actives que l'hydrocortisone, la  $9-\alpha$ -fluoro-hydrocortisone quinze fois et la  $\Delta'$ - $9-\alpha$ -fluoro-cortisone vingt à cinquante fois plus diabétogènes.

Pour Houssay [210], les hormones les plus actives à cet égard portent un oxhydryle ou cétone en  $C_{11}$  et d'autres groupes en  $C_{17}$ ; par exemple la 17-hydroxy-11-hydroxycorticostérone.

Mode d'action. — On a donné plusieurs explications [357]: Il pourrait s'agir soit d'une exagération de la néogluco-génèse [291], soit d'un effet anti-insuline selon Cori [89], c'est-à-dire que l'inhibition de l'hexokinase par les extraits anté-hypophysaires serait renforcée [353] et l'utilisation du glucose par les cellules entravée [91] par inhibition de l'activité insuli-nique [144]. Ces stéroïdes pourraient être un cofacteur important de la phosphorylase [340, 34]. Pour Houssay [210] enfin, la surrénale serait le médiateur de l'hypophyse, sans nier une action propre de l'hypophyse. Cette opinion serait étayée par la synergie existant entre l'hormone de croissance et la cortisone chez le chat [4].

Pour l'ACTH, il ne fait aucun doute que son action a lieu par l'intermédiaire de la surrénale, bien que Bishop et Glyn [47] aient décrit d'autres modes d'action possibles. Cet effet aurait lieu soit par augmentation de la néoglucogénèse, soit par inhibition de l'hexokinase, comme pour les extraits hypophysaires. En outre, il pourrait y avoir une augmentation d'excrétion de l'acide urique, qui, par anomalie métabolique, produirait de l'alloxane. Il pourrait aussi se produire une diminution de la glutathionémie, les cellules β des îlots de Langerhans perdant ainsi leur protecteur physiologique. On a invoqué aussi la stimulation des cellules α; ou encore la diminution de la capacité des tubes rénaux de résorber le glucose. Enfin, on peut penser à une contamination éventuelle de l'ACTH par de l'hormone de croissance ou autre substance diabétogène hypophysaire.

Le diabète permanent, de son côté, bien qu'exceptionnel, pourrait se constituer par la persistance de l'hyperglycémie dont nous avons déjà vu le rôle diabétogène.

## b) Chez l'homme [34, 35].

L'existence en pathologie humaine d'un état diabétique imputable à l'hyperactivité des surrénales fut suggéré dès 1921 par les observations d'Achard et Thiers sur le « diabète des femmes à barbe ».

Mais le syndrome de Cushing, plus connu, caractérisé par une hyperactivité fonctionnelle des surrénales souvent d'origine tumorale, est fréquemment associé à un état diabétique. Cette association a été décrite par de nombreux auteurs [dont 399, 349]. Une étude statistique sur 33 cas [349] nous apprend que la glycémie à jeûn dépasse 100 mg % dans 49% des cas, qu'il existe un diabète franc dans seulement 15% des cas et 27% de glycosurie, mais que la courbe d'hyperglycémie provoquée par le glucose est du type diabétique dans 94% des cas. En effet, les stéroïdes, bien qu'ils ne produisent pas régulièrement un diabète manifeste, provoquent chez l'homme des trouble latents, décelables par les épreuves d'hyperglycémie provoquée [36].

Dans la grossesse, où l'on rencontre souvent de l'hypercorticisme, on peut faire des observations analogues [34].

En cas de «stress», il se produit une décharge importante d'hormone corticosurrénale, et l'on peut constater une perte de tolérance pour les hydrates de carbone [91]; c'est ce qui explique les observations classiques d'aggravation de diabète au cours d'interventions chirurgicales, de traumatismes, d'infections [356, 426].

La prescription des hormones corticosurrénales, largement répandue à présent, a fourni des observations quasi-expérimentales d'état diabétique chez l'homme ou d'aggravation d'un diabète. Principalement la cortisone [50, 400], mais aussi la prednisone [430], le percortène [335]. Le professeur Mach [309] cite le cas d'un patient du Dr J.-J. Mozer chez lequel on observa une aggravation du diabète par un traitement à la cortisone,

la dose d'insuline ayant dû passer de 15 à 85 unités journalières. Mais aux doses thérapeutiques chez un sujet normal, la cortisone a peu d'effet diabétogène [309].

Si on l'associe à l'ACTH, on peut obtenir un effet temporaire [65].

L'ACTH seule a un effet analogue [94]. Un seul cas de diabète, probablement latent, fut signalé chez un rhumatisant traité par l'ACTH [47].

Pour Ingle [221], les corticostéroïdes ne joueraient pas un rôle important dans la genèse du diabète définitif. En général, comme chez l'animal, le diabète obtenu est temporaire.

Quant à la médullo-surrénale, son rôle serait encore plus modeste. L'adrénaline, certes, est hyperglycémiante mais son effet est très fugace. Tout au plus pourrait-on admettre qu'une hyperglycémie durable, en cas de phéochromocytome, par exemple, produise un diabète métaglucidique. On connaît d'ailleurs quelques cas d'association entre le phéochromocytome et le diabète [155].

L'insuffisance fonctionnelle, ou maladie d'Addison, réalise de son côté à peu près une surrénalectomie expérimentale chez l'homme. Le métabolisme des hydrates de carbone est perturbé et on [91] a fait la description approfondie des symptômes métaboliques de l'hydrocortisonopénie; en particulier l'hypoglycémie [351].

En analogie avec l'expérimentation, on a constaté qu'une maladie d'Addison « améliore » le diabète [98, 402, entre autres parmi la cinquantaine de cas connus]. C'est la transposition chez l'homme du phénomène expérimental de Long [292] (1936) qu'il conviendrait mieux d'appeler de Barnes [31] (1933/4).

Sur la base de ces observations on a proposé, chez certains diabétiques, l'ablation chirurgicale des surrénales. Le premier essai chez l'homme, tenté par Oppel (cité par Seylan [389]), fut un échec. Jentzer [231, 232] opère trois patients avec deux résultats favorables, dont un spécialement. Puis Wortham et coll. [428]. Actuellement Bastenie conclut: « Dans quelques observations personnelles ayant trait à un diabète du syndrome d'Achard et Thiers, ou à de l'hypertension essentielle avec prédiabète, l'influence de l'ablation totale des corticosurrénales

sur l'assimilation tissulaire du glucose a été nettement démontrée » [34].

Il est évident, enfin, que toute tumeur surrénalienne nécessite l'intervention chirurgicale.

#### 3. Diabète métathyroïdien [191, 193].

Nous arrivons à la limite des diabètes endocriniens véritables.

Chez le chien alloxano-diabétique léger, en voie de guérison, il a été possible [79], par administration de thyroïde, de produire un état diabétique temporaire. Egalement chez des rats ayant reçu des doses subdiabétogènes d'alloxane [326] ou des chiens dépancréatés partiellement [191]. Mais l'administration de thyroïde à des chiens normaux ne produit aucun diabète [79]. Cependant, on a constaté une diminution de la sensibilité à l'insuline chez le lapin sous l'action de thyroïde per os [69]. La thyroxine accroît la destruction de l'insuline I<sub>131</sub> [132].

Houssay [192, 210] a cependant réussi à produire un diabète durable (métathyroïdien) avec lésion des cellules β des îlots de Langerhans et tarissement de la sécrétion d'insuline [191].

Depuis longtemps on avait mentionné l'existence d'un certain antagonisme entre le pancréas et la thyroïde [293].

La thyroïdectomie chirurgicale peut « guérir » des animaux diabétiques dépancréatés [293].

Des animaux éthyroïdés sont résistants aux effets diabétogènes de l'alloxane ou de la pancréatectomie [208].

La thyroïdectomie augmente la sensibilité à l'insuline [122, 69] et diminue la dégradation de l'insuline I<sub>131</sub> [132].

La thyroïdectomie chimique sous l'action des dérivés de la thiourée (thiouracile et dérivés) protège des rats contre les effets diabétogènes de la pancréatectomie subtotale [367] ou les rend réfractaires à l'alloxane [208].

Ces quelques faits nous prouvent qu'il existe réellement une action de la thyroïde sur le métabolisme des hydrates de carbone, mais ne nous prouvent pas indubitablement l'action diabétogène directe. Peut-être l'hormone thyréotrope de l'hypophyse jouerait-elle un rôle ? Ou ne s'agirait-il pas plutôt d'une

stimulation générale du métabolisme sans effet diabétogène spécifique?

Chez l'homme.

Les sujets atteints de thyréotoxicose ont fréquemment de l'hyperglycémie, de la glycosurie et une courbe d'hyperglycémie provoquée de type diabétique [108, 235]; un diabète peut aussi s'aggraver dans ces conditions [9].

Foster et Lowrie [143] publient quarante-deux cas d'association hyperthyroïdie-diabète.

La thyroïdectomie chirurgicale [184] ou chimique, par les antithyroïdiens de synthèse selon Astwood [19], mais pas encore décrite chez l'homme, « améliorent » le diabète ou normalisent la courbe d'hyperglycémie provoquée.

#### 4. Diabète nerveux.

On connaît de nombreux « diabètes » nerveux dont celui produit par la piqûre de Claude Bernard [40], la stimulation du bout central du pneumogastrique [40], du nerf splanchnique [308'] ou des nerfs du foie [310]. Mais ils s'agit d'effets « aigus » sans conséquence pour l'avenir métabolique du patient. Dans ce cadre on peut inclure les effets de l'émotion [75] ou de l'anxiété, qui diminue souvent la tolérance pour le glucose des patients qui viennent au laboratoire pour la première fois [370]. D'une façon générale, toute perturbation du système neuro-végétatif peut être plus ou moins « diabétogène » [280, 289].

Mais pour obtenir un trouble durable, il faut, en général, produire une lésion nerveuse ou soumettre l'animal à des stimuli répétés. Or l'analyse de la majorité des publications faites sur ce sujet ne montre pas explicitement qu'un diabète durable ait été produit.

Rapprochons toutefois les observations de l'existence d'un centre régulateur de la glycémie dans l'hypothalamus, proche de celui de la température [315] et la constatation que l'alloxane modifie les noyaux filiformes et supra-optiques [109, 396].

Des lésions bilatérales de l'hypothalamus peuvent empêcher la production du diabète par pancréatectomie [101].

Chez l'homme.

Il y a peu de cas indubitables de diabète nerveux. Tout au plus connaît-on le rôle favorisant des chocs affectifs (hommes d'affaires) [280] dans la genèse du diabète et l'association fréquente des troubles de la régulation végétative avec le diabète [280]. Le diabète nerveux ne serait possible qu'en cas de faiblesse constitutionnelle du système nerveux, ce qui donne une probabilité d'environ 0,05% [162']. Depuis le cas historique, mais douteux, de Rayer cité par Bernard [40], il y a peu de documents expérimentaux ou d'observations valables sur l'apparition d'un diabète après un traumatisme crânien. Cependant le professeur Martin [313] a rencontré deux patients chez lesquels un traumatisme crânien a révélé un diabète latent.

Le rôle régulateur du système nerveux est indéniable, mais accessoire, non indispensable (Etcheverry cité par Houssay [210]) et seulement complémentaire [205].

# LES DIABÈTES EXPÉRIMENTAUX ET LES DIABÈTES HUMAINS [266]

Après avoir passé en revue les principaux diabètes expérimentaux mis en parallèle avec les observations cliniques, il convient de synthétiser ces données et de rechercher s'il est encore possible d'établir une nouvelle comparaison entre les diabètes expérimentaux et humains.

Il est possible de considérer deux grandes catégories de diabètes expérimentaux:

- 1º Diabètes insulinoprives, comprenant les diabètes par pancréatectomie chirurgicale, pancréatectomie chimique (alloxane) et les diabètes extrapancréatiques à la période terminale (métaglucidique et métahypophysaire);
- 2º Diabètes extrapancréatiques ou « hormonaux », comprenant les diabètes idiohypophysaires, surrénalien et alloxanique léger au début (?).

Qu'en est-il des diabètes humains?

Il est également possible de les classer en deux grands groupes:

## 1º Diabètes insulinoprives.

Ce sont les diabètes maigres (environ 20% des diabètes humains). Ils sont insulino-sensibles, généralement juvéniles (ou par pancréatectomie chirurgicale = pancréatoprive). Ce sont les diabètes asthéniques des auteurs allemands.

## 2º Diabètes extrapancréatiques.

Ce sont les diabètes gras des cliniciens français. Les sujets ne manquent pas d'insuline [429]. Ce diabète est du type insulino-résistant [185]. Il apparaît généralement vers la quarantaine. Ce sont les diabètes sthéniques des Allemands ou par contre-régulation de Bertram. En règle générale, le pancréas est peu ou pas atteint primitivement et nous avons affaire à des diabètes extrapancréatiques, vraisemblablement d'origine hormonale.

Nous retrouvons donc soit expérimentalement, soit cliniquement, les deux grands types de diabète.

Des faits récents nous confirment le parallèle. Il s'agit de l'emploi des sulfamides hypoglycémiants dans la thérapeutique du diabète. Cliniquement, seuls les sujets du second groupe répondent favorablement au traitement.

Du point de vue expérimental, les mêmes observations ont été faites. Nous en avons personnellement fait l'expérience. On administre 500 mg/kg per os de carbutamide à quinze lapins normaux. L'hypoglycémie obtenue est de 50% en moyenne. Si nous administrons à présent la même quantité de carbutamide à six lapins alloxano-diabétiques légers dont la glycémie oscille entre 201 et 300 mg%, l'hypoglycémie obtenue n'est que de 23%. S'il s'agit d'animaux dont le diabète est plus prononcé (glycémie située entre 301 et 400 mg%), l'effet obtenu chez six lapins de cette catégorie n'est plus que de 10%. Il existe donc expérimentalement, comme en clinique, des diabètes « sulfamido-sensibles » ou « sulfamido-résistants », selon l'importance de la participation pancréatique.

#### CONCLUSIONS

Un nombre considérable de chercheurs s'est passionné pour l'étude du diabète, dans le désir d'aboutir à une solution heureuse dans la thérapeutique de cette affection.

Bien des progrès ont été faits, mais rien n'est négligeable de ce qui peut apporter quelque contribution aux résultats déjà patiemment acquis.

Nous étayant sur un grand nombre de travaux importants parus sur les diabètes expérimentaux, nous nous sommes attaché dans ce qui précède à l'observation de l'hyperglycémie.

Après avoir groupé certains cas d'hyperglycémie aiguë (tenant compte que cette manifestation, bien que faisant partie de l'un des symptômes du diabète, ne peut, seule, en signer le diagnostic), nous nous sommes proposé de faire une brève revue des différents diabètes expérimentaux du point de vue physiopathologique.

Parmi les types mentionnés, le diabète alloxanique a retenu notre attention par les problèmes pathogéniques soulevés. La prééminence des perturbations enzymatiques et des modifications biochimiques que nous qualifierons volontiers d'« enzymatoses » — question que nous avons déjà effleurée il y a quelques années en attendant d'y revenir dans l'avenir —, nous paraît présenter une question captivante.

Nous avons aussi groupé les données retenues en faisant des rapprochements cliniques, qui pourront permettre à l'homme de laboratoire de mieux adapter la technique expérimentale au but thérapeutique clinique qu'il se propose; il a été possible de trouver à la plupart des étapes expérimentales leur équivalent en pathologie humaine.

Bien sûr, le diabète de l'homme est infiniment complexe, et l'étiologie en est rarement connue, tandis que l'étiologie, au départ du moins, est le seul élément déterminé dans les diabètes expérimentaux.

Pour terminer nous estimons que, par exemple, l'étude des sulfamides hypoglycémiants bénéficierait d'être entreprise chez des animaux diabétiques idiohypophysaires, où l'insuline est présente en quantité suffisante, mais dont l'action est inhibée. La détermination du pourcentage d'animaux devenant diabétiques métahypophysaires au cours du traitement par les sulfamides, pourrait constituer un moyen de dépistage de l'effet de ces produits. Par contre, pour la recherche d'un substituant de l'insuline, il conviendrait d'expérimenter sur des animaux dépancréatés ou alloxano-diabétiques.

#### Résumé.

La pathogénie du diabète alloxanique a été spécialement envisagée au cours d'une étude physiopathologique des principaux diabètes expérimentaux, comparés aux données cliniques.

Le mécanisme d'action de l'alloxane ouvre un aperçu sur les « lésions enzymatiques » ou « enzymatoses » dont le diabète constitue un chapitre important.

Un choix judicieux du type de diabète expérimental s'impose pour la recherche en laboratoire d'une thérapeutique adéquate.

#### Zusammenfassung.

Nach einer Uebersicht der wichtigsten experimentellen Diabetes, verglichen mit klinischen Angaben, wurde die Pathogenie des Alloxandiabetes speziell untersucht.

Die Wirkungsweise gibt einen Einblick auf enzymatische Störungen oder «Enzymatosen», deren Diabetes einen wichtigen Punkt vertritt.

Eine wohlüberlegte Wahl der Art des experimentellen Diabetes ist notwendig für die laboratorische Untersuchung von einer richtigen Therapie.

#### Summary.

The pathogeny of alloxanic diabetes was specially studied by a review of most important experimental diabetes.

The study of the mechanism of action of alloxan opens a way on enzymatic lesions or «enzymatoses», of which diabetes is an important part.

A judicious choice of the category of experimental diabetes is prominent for the laboratory researches of an effective therapy.

#### BIBLIOGRAPHIE 1

- ABAZA, A., J. VARROUD-VIAL ET M. ROMBAUTS, Syndrome de Young (croissance prolongée, mortalité fœtale ou néonatale élevée, gros enfants, hyperlactation, obésité, diabète). Pr. méd., 1953, 61, 495-498.
- 2. ABDERHALDEN, E., Alloxandiabetes. Dtsch. med. Wschr., 1946, 71, 241.
- 3. Alloxandiabetes. Z. Vitam. Horm. u. Fermentforsch., 1947, 1, 191-198.
- 4. Abelove, W.A. and K. E. Paschkis, Comparison of the diabetogenic action of cortisone and growth hormone in different species. *Endocrinology*, 1954, 55, 637-654.
- 5. Abrams, G. D., B. L. Baker, D. J. Ingle and C. H. Li, The influence of somatotropin and corticotropin on the islets of Langerhans of the rat. *Endocrinology*, 1953, 53, 252-260.
- 6. Allen, F. M., Studies concerning diabetes. J. Amer. med. Ass., 1914, 63, 939-943.
- Experimental studies in diabetes. Series II. The internal pancreatic function in relation to body mass and metabolism. 1. Alterations of carbohydrate assimilation by removal of portions of the pancreas. Amer. J. med. Sci., 1920, 160, 781-801.
- 8. Experimental studies in diabetes. Series III. The pathology of diabetes. 8. The microscopic pathology of the pancreas in 570 unselected hospital cases. *J. metab. Res.*, 1922, 1, 221-250.
- 9. Experimental studies in diabetes. Series II. The internal pancreatic function in relation to body mass and metabolism. 10. The influence of the thyroid upon diabetes. *J. metab. Res.*, 1922, *I*, 619-665.
- Anderson, E. and J. A. Long, The effect of hyperglycemia on insulin secretion as determined with the isolated rat pancreas in a perfusion apparatus. *Endocrinology*, 1947, 40, 92-97.
- 11. Andres, E., L'influence du chlorure et du manganochlorure d'acétylcholine sur la glycémie et sur l'équilibre du calcium et du potassium du sang chez le cobaye. Thèse doct. pharm., Genève, 1951, nº 1170, 44 pp.
- 12. Angelico, R. et M. Galamini Ligori, Alimentation lipidique et toxicité de l'alloxane. *Bull. Soc. Chim. biol.*, *Paris*, 1949, 31, 536-539.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Les noms des périodiques cités ont été abrégés selon: World List of Scientific Periodicals published in the years 1900-1950. London, Butterworths Scientif. Publ., 1952, 1058 pp.

- 13. Anonyme, Diabetes and growth. *Brit. Med. J.*, 1951, *II*, 1202-1203.
- 14. Anselmino, K. J., L. Herold und F. Hoffmann, Über die pankreatrope Wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten. *Klin. Wschr.*, 1933, 12, 1245-1247.
- ARTETA, J. L., C. KÖNIG and A. CARBALLIDO. The effect of glucose and insulin on the diabetogenic action of alloxan. J. Endocrin., 1954, 10, 342-346, d'après Ber. ges. Physiol., 1954, 170, 190-191.
- 16. ARVY, L. et M. GABE, Action de l'alloxane sur le thymus du rat albinos. C. R. Soc. Biol., Paris, 1948, 142, 1374-1375.
- et M. Gabe. Les modifications de l'hématopoïèse du rat au cours de l'intoxication alloxanique aiguë. Rev. Hémat., 1949, 4, 519-540.
- Ascoli, M. und G. Izar, Beiträge zur Kenntnis der Harnsäurebildung. III. Mitt. Harnsäurebildung in Leberextrakten nach Zusatz von Dialursäure und Harnstoff. Hoppe-Seyl. Z., 1909, 62, 347-353.
- 19. Astwood, E. B., The chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland. *J. Pharmacol.*, 1943, 78, 79-89.
- 20. Aufdermaur, M., Über die Wirkung des Alloxans beim Kaninchen. Schweiz. Z. Path., 1948, 11, 42-53.
- 21. Babel, J., Die durch Alloxan hervorgerufene Diabetes-katarakt. v. Graefes Arch. Ophtal., 1953, 153, 520-552
- 22. BACCARI, V., G. RIVERSO e F. FIDANZA, Diabete de allossana nei ratti. Boll. Soc. ital. Biol. sper., 1946, 22, 560-562.
- 23. Bacq, Z. M., Corps thiolprives. C. R. Soc. Biol., Paris, 1945, 139, 773-775.
- 24. Bailey, C. and O. T. Bailey, The production of diabetes mellitus in rabbits with alloxan. J. Amer. med. Ass., 1943, 122, 1165-1166.
- 25. Bailey, O. T., C. C. Bailey and W. H. Hagan, Alloxan diabetes in the rabbit. Amer. J. med. Sci., 1944, 208, 450-461.
- 25'. Bailey, C. C., Bailey, O. T. and R. S. Leech, Alloxan diabetes with diabetic complications. New Engl. J. Med., 1944, 230, 533-536.
- 26. —, J. Collins-Williams and P. LeCompte, Effects of alloxan in rabbits with temporary occlusion of the arteries to the pancreas. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1949, 71, 580-583.
- 27. and P. LeCompte, Clinical implications of alloxan diabetes. *Med. Clin. N. Amer.*, 1947, 31, 427-433.
- 28. Banerjee, S., Effect of certain substances on the prevention of diabetogenic action of alloxan. *Science*, 1947, 106, 128-130.
- 29. —, K. S. DITTMER and V. DU VIGNEAUD, A microbiological and fluorometric test for minute amounts of alloxan. *Science*, 1945, 101, 647-649.

- 30. BARKER, G. R., M. M. DHAR and L. D. PARSONS, The action of some pyrimidine derivatives and related compounds on sarcoma development in grafted mice. *Brit. J. Cancer*, 1951, 5, 124-129, d'après *Ber. ges. Physiol.*, 1953, 161, 312.
- 31. Barnes, B. O., V. B. Scott, H. W. Ferrill and J. M. Rogoff, Effects of partial adrenalectomy on experimental diabetes and on sensitivity to insulin. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1933/4, 31, 524-525.
- 32. Barron, E. S. G. and T. P. Singer, Studies on biological oxidations. XIX. Sulfhydryl enzymes in carbohydrate metabolism. J. biol. Chem., 1945, 157, 221-240.
- 33. Baron, S. S. and D. State, Effect of prolonged intravenous administration of dextrose on beta cells of islets of Langerhans. Arch. Path. (Lab. Med.), 1949, 48, 297-304.
- 34. Bastenie, P. A., Le diabète stéroïdien humain et ses rapports avec le diabète ordinaire. Symp. Ciba, 1957, 4, 178-185.
- 35. Cortico-surrénale et diabète humain. Paris, Masson, 1957, 508 pp.
- 36. K. Kowalewski et M. Verbiest, Action diabétogène des doses thérapeutiques de cortisone. *Ann. Endocr.*, *Paris*, 1951, 12, 767-772.
- 37. Beaufay, H., H. G. Hers, J. Berthet et C. de Duve, Le système hexose-phosphatasique. V. Influence de divers agents sur l'activité et la stabilité de la glucose-6-phosphatase. Bull. Soc. Chim. biol., Paris, 1954, 36, 1539-1550, d'après Ber. ges. Physiol., 1956, 179, 48.
- 38. Bennett, L. L., A. P. Applegarth and C. H. Li, Enhancement of diabetes produced by adrenocorticotropic hormone in rats maintained on a carbohydrate free diet. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1947, 65, 256-257.
- 39. and C. H. Li, The effects of the pituitary growth and adrenocorticotropic hormones on the urinary glucose and nitrogen of diabetic rats. *Amer. J. Physiol.*, 1947, 150, 400-404.
- 40. Bernard, C., Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine. Cours du semestre d'hiver 1854-1855. Paris, Baillière, 1855, 488 pp.
- 41. Berthoud, E., Essais de production d'un diabète durable par l'alloxane. C. R. Soc. Phys. Hist. nat., Genève, 1946, 63, 145-147.
- 42. Diabète alloxanique et diabète humain. *Pr. méd.*, 1946, 54, 875.
- 43. Le diabète expérimental par l'alloxane. Thèse doct. méd., Genève, 1946, nº 1870, 46 pp.
- 44. Bertram, F., Blutzucker und Gifte. Klin. Wschr., 1926, 5, 2172-2177.
- 45. BIERRY, H. et L. MALLOIZEL, Hypoglycémie après décapsulation, effets de l'injection d'adrénaline sur les animaux décapsulés. C. R. Soc. Biol., Paris, 1908, 65, 232-234.

- 46. Binet, L., G. Wellers et M. Marquis, Variations de la teneur des organes du rat en glutathion sous l'influence de l'alloxane. C. R. Acad. Sci., Paris, 1949, 229, 1185-1189.
- 47. BISHOP, P. M. F. and J. H. GLYN, Diabetes caused by ACTH treatment of rheumatoid arthritis. *Proc. roy. Soc.*, 1952, 45, 168-170.
- 48. Blum, F. und R. Schmid, Über den Einfluss der Konzentration auf den Ablauf des experimentellen Alloxandiabetes. Helv. physiol. Acta, 1954, 12, 181-183.
- 49. Bodo, R. C. de and M. W. Sinkoff, Growth hormone and carbohydrate metabolism. *Diabetes*, 1954, 3, 87-93.
- 50. Boland, E. W. and N. E. Headley, Effects of cortisone acetate on rheumatoid arthritis. *J. Amer. med. Ass.*, 1949, 141, 301-308.
- 51. Bond, B. D. and J. J. Spitzer, Effects of heparin on carbohydrate metabolism in the rabbit. *Amer. J. Physiol.*, 1955, 180, 575-579.
- 52. Borbor, C., La progéniture des sujets prédiabétiques. Thèse doct. méd., Genève, 1957, n° 2483, 35 pp.
- 53. Borchardt, L., Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie. Z. klin. Med., 1908, 66, 332-348.
- 54. Bornstein, A. und R. Vogel, Die Wirkung des Pilocarpins auf die Blutzusammensetzung. Biochem. Z., 1921, 118, 1-14.
- 55. Boyd, W., A text-book of pathology. Philadelphia, Lea and Febiger, 1954, 6th ed., 1024 pp.
- Brada, Z., Zur Kenntnis des Mechanismus der Alloxanwirkung. I. Mitt. Der Einfluss von Alloxan auf Eiweisstoffe. Biochim. biophys. Acta, 1949, 3, 427-435.
- 57. Brasseur, L., Carbohydrate metabolism during pregnancy in the rabbit. J. Physiol., 1954, 126, 22P-23P.
- 58. Brown, J. H., The influence of DDD on the course of alloxan diabetes in the adult rat. *Endocrinology*, 1953, 53, 116-118.
- 59. Brückmann, G. and E. Wertheimer, Diabetogenic action of alloxan derivatives. *Nature*, *Lond.*, 1945, 155, 267-268.
- 60. and E. Wertheimer, Alloxan studies; the action of alloxan homologues and related compounds. *J. biol. Chem.*, 1947, 168, 241-256.
- 61. Brugsh, T. und H. Horsters, Über insulinartige Körper. I. Biochem. Z., 1924, 147, 150-162.
- 62. Brunschwig, A. and J. G. Allen, Specific injurious action of alloxan upon pancreatic islet cells and convoluted tubules of the kidney. Comparative study in the rabbit, dog, and man. Attempted chemotherapy of insulin-producing islet cell carcinoma in man. Cancer Res., 1944, 4, 45-54.
- 63. J. G. Allen, M. G. Goldner and G. Gomori, Alloxan. J. Amer. med. Ass., 1943, 122, 966.
- 64. J. G. Allen, F. M. Owens and T. F. Thornton Jr, Alloxan in the treatment of insulin producing islet cell carcinoma of pancreas. J. Amer. med. Ass., 1944, 124, 212-216.

- 65. Bunim, J. J., A. J. Kaltman and C. McEwen, Diabetogenic effect of cortisone and ACTH in a non-diabetic patient with rheumatoid arthritis. *Amer. J. Med.*, 1952, *12*, 125-134.
- 66. Burgen, A. S. V. and J. I. Lorch, The action of alloxan and related compounds on alkaline phosphatase. *Biochem. J.*, 1947, 41, 223-226.
- 67. BÜRGER, M., Insulin und Glucagon. Z. inn. Med., 1947, 2, 311-317, d'après Ber. ges. Physiol., 1949, 136, 109-110.
- 68. und H. Kramer, Über die Wirkungsverschiedenheit technischer Insuline und kristallisierter Präparate bezüglich der primären Insulinhyperglykämie. Arch. exp. Path. Pharmak., 1930, 156, 1-17.
- 69. Burn, J. H. and H. P. Marks, The relation of the thyroid gland to the action of insulin. J. Physiol., 1925, 60, 131-141.
- 70. Campana, C. e F. Dotta, Ricerche preliminari sul diabete pancreatico sperimentale da reagenti organici dello zinco. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1951, 27, 1489-1491.
- 71. Campbell, J. and C. H. Best, Production of diabetes in dogs by anterior-pituitary extracts. *Lancet*, 1938, 234, 1444-1445.
- 72. —, I. W. F. DAVIDSON, W. D. SNAIR and H. P. Lei, Diabetogenic effect of purified growth hormone. *Endocrinology*, 1950, 46, 273-281.
- 73. —, J. S. Munroe, H. R. Hausler and I. W. F. Davidson, Relationships of growth hormone to diabetes. Pp. 217-237 du *Symposium* [409'].
- 74. Campos, C. A., J. L. Curutchet et A. Lanari, Rôle du foie dans l'action diabétogène du lobe glandulaire de l'hypophyse de crapaud. C. R. Soc. Biol., Paris, 1933, 113, 467-469.
- 75. CANNON, W. B., A. T. SHOHL and W. S. WRIGHT, Emotional glycosuria. Amer. J. Physiol., 1911/12, 29, 280-287.
- 76. Cantor, M., J. Tuba and P. A. Capsey, Serum phosphatases and alloxan diabetes. *Science*, 1947, 105, 476-477.
- 77. Cardeza, A. F., Hiperplasia de los islotes de Langerhans por acción de los estrogenos. Rev. Asoc. méd. argent., 1950, 64, 439.
- 78. et R. R. Rodriguez, Action locale de l'œstradiol implanté dans le pancréas sur les îlots de Langerhans. C. R. Soc. Biol., Paris, 1950, 144, 421-422.
- 79. Carrasco-Formiguera, R., Matathyroid-alloxan diabetes. J. Amer. med. Ass., 1945, 127, 482.
- 80. Cavallero, C. and B. Malandra. Hyperglycemic and glycosuric effect of glucagon in the intact force-fed rat. *Acta endocr.*, *Copenhagen*, 1953, 13, 79-86.
- Célice, J., A. Grossiord et R. Guérin, Cachexie de Simmonds: Crises d'hyperglycémie. Essai de l'alloxane. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1946, 62, 316, d'après Pr. méd., 1946, 54, 398.
- 82. Chabanier, H., P. Puech, C. Lobo-Onell et E. Lelu, Hypophyse et diabète (à propos de l'ablation d'une hypophyse normale dans un cas de diabète grave). *Pr. méd.*, 1936, 44, 986-989.

- 83. Charalampous, F. C. and D. M. Hegsted, Susceptibility of the guinea pig to action of alloxan as compared with the rat. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1949, 70, 207-210.
- 84. CHESTER, A. and R. TISLOW, Oral efficacy of B.A.L. in protecting rats against alloxan diabetes. *Science*, 1947, 106, 345.
- 85. CIMERMAN, C. et P. WENGER, Etude microanalytique du zinc au moyen de l'o-oxyquinoléine. I. *Mikrochemie*, 1938, 24, 148-170.
- 86. CLOETENS, R., Inactivation réversible de la phosphatase alcaline. II. En milieu acide. Arch. int. Pharmacodyn., 1942, 68, 419-441.
- 87. Cole, W. H., J. B. Allison and A. A. Boyden, Gravidity shock in rabbits. I. Lack of correlation between plasma protein and specific gravity. *Proc. Soc. exp. Biol.*, *N.Y.*, 1943, 54, 215-216.
- 88. Collier, H. B. and S. C. McRae, Enzyme inhibition by derivatives of phenothiazine. VI. Inhibition of glyoxalase activity of human and rabbit erythrocytes. *Canad. J. med. Sci.*, 1953, 31, 195-201, d'après *Ber. ges. Physiol.*, 1954, 165, 180.
- 89. Colowick, S. P., G. T. Cori and M. W. Slein, The effect of adrenal cortex and anterior pituitary extracts and insulin on the hexokinase reaction. *J. biol. Chem.*, 1947, 168, 583-596.
- 90. Conn, J. W., The effects of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man. Pp. 134-142 du *Symposium* [409'].
- 91. and S. S. Fajans, Influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism. *Metabolism*, 1956, 5, 114-127.
- 92. and D. L. HINERMAN, Effects of alloxan upon function and structure of normal and neoplastic pancreatic islet cells in man. Amer. J. Path., 1948, 24, 429-449.
- 93. —, D. L. HINERMAN and R. W. BUXTON, Effects of alloxan upon the human pancreas. J. Lab. clin. Med., 1947, 32, 347-348.
- 94. —, L. H. Louis and C. E. Wheeler, Production of temporary diabetes mellitus in man with pituitary adrenocorticotropic hormone; relation to uric acid metabolism. J. Lab. clin. Med., 1948, 33, 651-661.
- 95. Cope, O. and H. P. Marks, Further experiments on the relation of the pituitary gland to the action of insulin and adrenaline. *J. Physiol.*, 1935, 83, 157-176.
- 96. CORKILL, A. B., P. FANTL and J. F. Nelson, Experimental diabetes. Med. J. Aust., 1944, 31, 285-286.
- 97. Covían, M. R., L'acide ascorbique surrénal après l'action de l'alloxane. C. R. Soc. Biol., Paris, 1949, 143, 1257.
- 98. CRAMPTON, J. H., S. T. Scudder and C. D. Davis, Carbohydrate metabolism in the combination of diabetes mellitus and Addison's disease, as illustrated by a case. *J. clin. Endocrin.*, 1949, 9, 245-254.

- 99. CREUTZFELDT, W. and K. BÖTTCHER, Die Wirkung des D 860 auf den Alloxandiabetes des Kaninchens. *Dtsch. med. Wschr.*, 1956, 81, 896-899.
- 100. Cushing, H., The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Johns Hopk. Hosp. Bull.*, 1932, 50, 137-195.
- Davis, L., Effect of hypothalamic lesions and stimulation of the autonomic nervous system on carbohydrate metabolism. J. Amer. med. Ass., 1935, 104, 148-149.
- 102. Davis, M. E., N. W. Fugo, and K. G. Lawrence, Effect of alloxan diabetes on reproduction in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1947, 66, 638-641.
- 103. Delay, J., A. Soulairac et P. Desclaux, Traitement par l'alloxane d'un cas rebelle d'hypoglycémie permanente et paroxystique. *Ann. Endocr.*, *Paris*, 1948, 9, 162-166.
- 104. DeMoor, P., La pathogénie du diabète alloxanique. I. L'action diabétogène et dépôts d'insuline pancréatique. Ann. Endocr., Paris, 1951, 12, 1073-1081.
- 105. Thèse pour concours des bourses de voyage, Louvain, 1947, d'après DeMoor [106].
- 106. Le diabète alloxanique. Contribution à l'étude de la pathogénie du syndrome. Paris, Masson, 1953, 208 pp.
- 107. et J. DeMoor, La pathogénie du diabète alloxanique. II. L'alloxano-résistance des cellules bêta après «stress» aigu. Ann. Endocr., Paris, 1952, 13, 216-223.
- 108. Denis, W., J. C. Aub and A. S. Minot, Blood sugar in hyperthyroidism. Arch. intern. Med., 1917, 20, 964-972.
- 109. Desclaux, P., A. Soulairac et J. Teysseyre, Modifications nerveuses hypothalamiques au cours du diabète alloxanique chez le rat. C. R. Soc. Biol., Paris, 1949, 143, 615-616.
- 110. Dietel, H., Schwangerschaftsglykosurie oder prädiabetische Phase? Zbl. Gynäk., 1956, 78, 85-88.
- 111. DOERR, W., F. BOPP, R. KUHN und G. QUADBECK, Prankreasschäden durch Glyoxal. *Naturwissenschaften*, 1948, 35, 125-127.
- 112. Dohan, F. C., C. A. Fish and F. D. W. Lukens, Induction and course of permanent diabetes produced by anterior pituitary extract. *Endocrinology*, 1941, 28, 341b-357.
- 113. and F. D. W. Lukens, Experimental diabetes mellitus produced by intraperitoneal injections of glucose. *Fed. Proc.*, 1947, 6, 97-98.
- 114. and F.D.W. Lukens, Lesions of the pancreatic islets produced in cats by administration of glucose. *Science*, 1947, 105, 183.
- 115. and F. D. W. Lukens, Experimental diabetes produced by the administration of glucose. *Endocrinology*, 1948, 42, 244-262.
- 116. Dolin, G., S. Joseph and R. Gaunt, Effect of steroid and pituitary hormone on experimental diabetes mellitus of ferrets. *Endocrinology*, 1941, 28, 840-845.

- 117. Dreyfus, G., H. Chimènes et J. Schiller, Hypophyse et diabète. Gaz. méd. Fr., 1953, 60, 807-812.
- 118. DuBois, K. P., R. G. Hermann and W. F. Erway, Studies on the mechanism of action of thiourea and related compounds. III. The effect of acute poisoning on carbohydrate metabolism. J. Pharmacol., 1947, 89, 186-195.
- 119. —, L. W. Holm and W. L. Doyle, Studies on the mechanism of action of thiourea and related compounds. I. Metabolic changes after acute poisoning by alphanaphthylthiourea. J. Pharmacol., 1946, 87, 53-62.
- 120. —, L. W. Holm and W. L. Doyle, Biochemical changes following poisoning of rats by alphanaphthylthiourea. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1946, 61, 102-104.
- 121. Dubost, P. et D. Bovet, Sur le diabète pancréatique provoqué chez le rat par l'administration d'alloxane. C.R. Soc. Biol., Paris, 1944, 138, 441-442.
- 122. Ducheneau, L., Action de l'insuline sur les lapins éthyroïdés. C.R. Soc. Biol., Paris, 1924, 90, 248-249.
- 123. Duff, G. L., The pathology of the pancreas in experimental diabetes mellitus. Amer. J. med. Sci., 1945, 210, 381-397.
- 124. Duffy, E., Alloxan diabetes in the rabbit. *J. Path. Bact.*, 1945, 57, 199-212.
- 125. Dunn, J. S., J. Kirkpatrick, N. G. B. McLetchie and S. V. Telfer, Necrosis of the islets of Langerhans produced experimentally. J. Path. Bact., 1943, 55, 245-257.
- 126. and N. G. B. McLetchie, Experimental alloxan diabetes in the rat. *Lancet*, 1943, 245, 384-387.
- 127. —, H. L. Sheehan and N. G. B. McLetchie, Necrosis of islets of Langerhans produced experimentally. *Lancet*, 1943, 244, 484-487.
- 128. Duve, C. de, Le principe hyperglycémiant du pancréas (glucagon, facteur H-G). Rev. méd., Liège, 1951, 6, 258-263.
- 129. Glucagon, the hyperglycaemic-glycogenolytic factor of the pancreas. Pp. 23-36 du *Symposium* [409'].
- 130. Ecker, E. E., R. Kalina and L. Pillemer, The explanation of an apparent inactivation of complement by alloxan. *Enzymologia*, 1939, 7, 307-309.
- 131. Elgee, N. J. and R. H. Williams, Pituitary and adrenal influences on Insulin-I<sup>131</sup> degradation. *Amer. J. Physiol.*, 1955, 180, 9-12.
- 132. and R. H. WILLIAMS, Effects of thyroid function on insulin-I<sup>131</sup> degradation. *Amer. J. Physiol.*, 1955, 180, 13-15.
- 133. Fallis, L. S. and D. E. Szilagyi, Observations on some metabolic changes after total pancreatoduodenectomy. *Ann. Surg.*, 1948, 128, 639-667.
- 134. Ferner, H., Das gemeinsame Substrat am Inselapparat und Gangbaum der Bauchspeicheldrüse bei den experimentellen Diabetesformen und beim Pankreasdiabetes. Klin. Wschr., 1948, 26, 481-486.

- 135. Ferner, H., The A- and B-cells of pancreatic islets as sources of the antagonistic hormones glucagon and insulin. The shift of the A B-relation in diabetes mellitus. *Amer. J. dig. Dis.*, 1953, 20, 301-306.
- 136. Fischer, H., Über den Nachweis von Schwermetallen mit Hilfe von « Dithizon » (Diphenyl-thiocarbazon). Z. angew. Chem., 1929, 42, 1025-1027.
- 137. Fisher, J., J. A. Gius and R. G. Janes, Islets-cell tumor of the pancreas with hyperinsulinism. Failure of surgical and alloxan treatment. Report of a case. *Arch. Path.* (Lab. Med.), 1955, 60, 628-634.
- 138. Fisher, H. J. and T. B. Johnson, Researches on pyrimidines. CXXVII. The structure of convicine. *J. Amer. chem. Soc.*, 1932, 54, 2038-2045.
- 139. Fleisch, A., Der Diabetes mellitus, eine Krankheit des Wohlstandes. Schweiz. med. Wschr., 1947, 77, 34-35.
- 140. Foa, P. P., E. B. Magid, M. D. Glassman and H. R. Weinstein, Anterior pituitary growth hormone (STH) and pancreatic secretion of glucagon (HGF). Proc. Soc. exp. Biol., N.Y., 1953, 83, 758-761, d'après Ber. ges. Physiol., 1955, 172, 71.
- 141. Foglia, V. G., Influence de la greffe de l'ovaire sur l'évolution du diabète de la rate castrée. C.R. Soc. Biol., Paris, 1950, 144, 424-425.
- 142. —, N. Schuster and R. R. Rodríguez, Sex and diabetes. Endocrinology, 1947, 41, 428-434.
- 143. Foster, D. P. and W. L. Lowrie Jr, Diabetes mellitus associated with hyperthyroidism. *Endocrinology*, 1938, 23, 681-691.
- 144. Franckson, J. R. M., W. Gepts, P. A. Bastenie, V. Conard, N. Cordier et L. Kovacs, Observations sur le diabète stéroïde expérimental du rat. *Acta endocr.*, *Copenhagen*, 1953, 14, 153-169.
- 145. FRIEDGOOD, C. E. and A. A. MILLER, Alloxan in pregnant rats. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y., 1945, 59, 61-62.
- 146. Gaarenstroom, J. H., On the induction of diabetes by means of alloxan. J. Endocrin., 1947, 5, 103-109.
- 147. Diabetes en alloxaan. Chem. Weekbl., 1951, 47, 106-107.
- 148. Galansino, G., H. R. Weinstein, A. M. Magill and P. P. Foâ, Rats chronically treated with glucagon. *Amer. J. Physiol.*, 1955, 180, 27-30.
- 149. Gelbman, F. and N. B. Epstein, Initial clinical experience with antabuse. Canad. med. Ass. J., 1949, 60, 549-552.
- 150. Gemmill, C. L., The effect of alloxan on muscle glycolysis. Amer. J. Physiol., 1947, 150, 613-617.
- 151. Gerhartz, H. und H. Koch, Störung des Kohlenhydratstoffwechsels als Folge der Diamidinbehandlung des Plasmocytoms. *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1954, 201, 249-256.
- 152. Gigon, A., Kohlenhydratstoffwechsel und Ammoniakbildung im Blute. Schweiz. med. Wschr., 1927, 8, 294-296.

- 153. Gigon, A. und W. Musefeld, Zur Alloxanwirkung im Tierkörper. Schweiz. med. Wschr., 1948, 78, 1237-1238.
- 154. GILCHRIST, W. S. and M. J. G. LYNCH, Organic hyperinsulinism treated with alloxan. *Lancet*, 1951, 260, 440-442.
- 155. Goldner, M. G., Pheochromocytoma with diabetes. A case report and discussion. J. clin. Endocrin., 1947, 7, 716-723.
- 156. and G. Gomori, Alloxan diabetes in the dog. Endocrinology, 1943, 33, 297-308.
- 157. and G. Gomori, Effect of alloxan on carbohydrate and uric acid metabolism of the pigeon. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y., 1945, 58, 31-32.
- 158. Gomori, G. and M. G. Goldner, Production of diabetes mellitus in rats with alloxan. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1943, 54, 287-290.
- 159. and M. G. Goldner, Acute nature of alloxan damage. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y., 1945, 58, 232-233.
- 160. Goranson, E. S., F. Botham and M. Willms, Inhibition of growth of transplanted hepatomas in alloxanized Wistar rats. *Cancer Res.*, 1954, 14, 730-733.
- 161. and G. J. TISLER, Studies on the relationship of alloxandiabetes and tumor growth. *Cancer Res.*, 1955, 15, 626-631.
- 162. Gore, M. B. R., Adenosinetriphosphatase activity of brain. Biochem. J., 1951, 50, 18-24, d'après Ber. ges. Physiol., 1953, 155, 270-271.
- 162'. Grafe, E., Die gegenwärtigen Auffassungen von der Pathogenese des menschlichen Diabetes mellitus. Münch. med. Wschr., 1951, 93, 1639-1652.
- 163. und F. MEYTHALER, Beitrag zur Kenntnis der Regulation der Insulinproduktion. I. Mitt.: Der Traubenzucker als Hormon für die Inselgabe. Arch. exp. Path. Pharmak., 1927, 125, 181-192.
- 164. Grande Covián, F., Aspectos fisiológicos de la diabetes experimental por la aloxana. Cadern. cient., 1946, 1, 263-290.
- 165. —, J. C. DE OYA Y J. L. RODRIGUEZ MINON, La diabetes aloxanica en el perro. VIII comm. La acción de la aloxana, inyectada en las arterias pancreáticas del perro normal. Rev. clín. esp., 1946, 23, 378-384.
- 166. Greeley, P. O., Diabetic herbivora. Amer. J. Physiol., 1941, 133, P300.
- 167. Griffith, J. E., R. G. Janes and R. L. Jackson, Action of alloxan on a hypoglycemic infant. *J. Lab. clin. Med.*, 1950, 36, 830.
- 168. Griffiths, M., Uric acid diabetes. J. biol. Chem., 1948, 172, 853-854.
- 169. Inhibition of enzymatic transphosphorylation by alloxan and ninhydrin in tissue extracts. *Arch. Biochem.*, 1949, 20, 451-456.
- 170. The mechanism of the diabetogenic action of uric acid. J. biol., Chem., 1950, 184, 289-298.

- 171. Grobon, P., Alloxan as a possible therapeutic agent in carcinoma of the liver. *Lancet*, 1957, 272, 996.
- 172. GRUHZIT, C. C., B. PERALTA and G. K. Moe, The pulmonary arterial pressor effect of certain sulfhydryl inhibitors. *J. Pharmacol.*, 1951, 101, 107-111, d'après *Ber. ges. Physiol.*, 1952, 149, 380.
- 173. György, P. and C. S. Rose, Effect of dietary factors on early mortality and hemoglobinuria in rats following administration of alloxan. *Science*, 1948, 108, 716-718.
- 174. Häusler, H. und O. Loewi, Über hormonale Vorgänge nach Glukosezufuhr. II. Mitt.: Über Insulin- und Glykäminsekretion nach perorale Glukosezufuhr. Arch. exp. Path. Pharmak., 1927, 123, 88-119.
- 175. HAGEDORN, H. C. und B. N. JENSEN, Zur Mikrobestimmung des Blutzuckers mittels Ferricyanid. *Biochem. Z.*, 1923, 135, 46-58.
- 176. und B. N. Jensen, Die Ferricyanidmethode zur Blutzuckerbestimmung. II. *Biochem. Z.*, 1923, 137, 92-95.
- 177. Handelsman, M. B. and D. Schultz, Factors influencing the return of tolerance for glucose in middle-aged obese diabetics. *Amer. J. med. Sci.*, 1944, 208, 15-24.
- 178. HARD, W. L. and C. J. CARR, Experimental diabetes produced by alloxan. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1944, 55, 214-216.
- 179. HARVEY, J. C. and J. DE KLERK, The Houssay phenomenon in man. Amer. J. Med., 1955, 19, 327-336.
- 180. Hausberger, F. X and A. J. Ramsay, Steroid diabetes in guinea pigs. Effects of cortisone administration on blood-and urinary glucose, nitrogen excretion, fat deposition, and the islets of Langerhans. *Endocrinology*, 1953, 53, 423-435.
- 181. HEARD, R. D. H., E. LOZINSKI, L. STEWART and R. D. STE-WART, An α-cell hormone of the islets of Langerhans. J. biol. Chem., 1948, 172, 857-858.
- 182. Hédon, E., Sur la pathogénie du diabète consécutif à l'extirpation du pancréas. Arch. Physiol., 1892 (5), IV, 2, 245-258, d'après Cbl. Physiol., 1892, 6, 343-344.
- 183. Production du diabète sucré chez le lapin, par destruction du pancréas. C.R. Acad., Sci., Paris, 1893, 116, 649-651.
- 184. Hein-Heifetz, F. B., Über den Kohlenhydratstoffwechsel beim Basedow vor und nach der Schilddrüsenexstirpation. *Arch. klin. Chir.*, 1929, 154, 367-377.
- 185. Himsworth, H. P., Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet*, 1936, 230, 127-130.
- 186. Hoet, J. P., A study of the diabetogenic action of pregnancy. Pp. 313-328 du *Symposium* [409'].
- 187. et P. DeMoor, Le diabète alloxanique. Expos. ann. Biochim. méd., 1951, 12, 55-103.

- 189. Houssay, B. A., Carbohydrate metabolism. New Engl. J. Med., 1936, 214, 971-986.
- 190. Advancement of knowledge of the rôle of the hypophysis in carbohydrate metabolism during the last twenty-five years. *Endocrinology*, 1942, 30, 884-897.
- 191. Thyroid and metathyroid diabetes. *Endocrinology*, 1944, 35, 158-172.
- 192. Alloxan diabetes. Canad. med. Ass. J., 1947, 56, 519-523.
- 193. —— The action of the thyroid on diabetes. Recent progr. Hormone Res., 1948, 2, 277-291.
- 194. Action of sulphur compounds on carbohydrate metabolism and on diabetes. Amer. J. med. Sci., 1950, 219, 353-367.
- 195. Rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des hydrates de carbone et le diabète. *Folia endocrin.*, *Pisa*, 1950, 3, 127-136.
- 196. et E. Anderson, Action diabétogène de l'hormone de croissance, l'adrénocorticotrophine et la prolactine. *C.R. Soc. Biol.*, *Paris*, 1949, 143, 1262-1264.
- 197. and E. Anderson, Diabetogenic action of purified anterior pituitary hormones. *Endocrinology*, 1949, 45, 627-629.
- 198. y E. Anderson, Acción diabetógena de hormonas hipofisarias purificadas. Rev. Asoc. méd. argent., 1950, 64, 93.
- 199. —, E. Anderson, R. W. Bates and C. H. Li, Diabetogenic action of prolactin. *Endocrinology*, 1955, 57, 55-63.
- 200. et A. Biasotti, Hypophysectomie et diabète pancréatique. Arch. int. Pharmacodyn., 1930, 38, 250-260.
- 201. et A. Biasotti, Le diabète pancréatique des chiens hypophysectomisés. C.R. Soc. Biol., Paris, 1930, 105, 121-123.
- 202. et A. Biasotti, Le diabète phlorizinique des chiens privés d'hypophyse. C.R. Soc. Biol., Paris, 1930, 105, 126-128.
- 203. et A. Biasotti, Sur la substance hypophysaire augmentant le diabète pancréatique. C.R. Soc. Biol., Paris, 1931, 107, 733-735.
- 204. and A. Biasotti, The hypophysis, carbohydrate metabolism and diabetes. *Endocrinology*, 1931, 15, 511-523.
- 205. et A. Вільотті, Hypophyse et diabète. *Pr. méd.*, 1931, 39, 236-239.
- 206. —, A. Biasotti et C. T. Rietti, Action diabétogène de l'extrait anté-hypophysaire. C.R. Soc. Biol., Paris, 1932, 111, 479-481.
- 207. —, A. Biasotti et C. T. Rietti, Propriétés de la substance diabétogène anté-hypophysaire. C.R. Soc. Biol., Paris, 1934, 115, 327-329.

- 208. Houssay, B. A., V. G. Foglia and C. Martinez, The influence of the thyroid on alloxan, and pancreatic diabetes in the rat. *Endocrinology*, 1946, 39, 361-369.
- 209. et J. T. Lewis, Etudes sur les hyperglycémies expérimentales. Mécanisme nerveux de l'action de la morphine. C.R. Soc. Biol., Paris, 1923, 89, 1120-1122.
- 210. —, J. T. Lewis, O. Orias, E. Braun Menéndez, E. Hug et V. G. Foglia, *Physiologie humaine*. Paris, Flammarion, 1950, 2 vol. Dans vol. I, pp. 581-618, Chap. XLI: Métabolisme des hydrates de carbone.
- 211. et M. A. Magenta, Sensibilité des chiens hypophysectomisés à l'égard de l'insuline. C.R. Soc. Biol., Paris, 1925, 92, 822-824.
- 212. and C. Martínez, Experimental diabetes and diet. Science, 1947, 105, 548-549.
- 213. et C. Martínez, Prévention ou guérison du diabète alloxanique par les thiouraciles ou la cystéine. C.R. Soc. Biol., Paris, 1948, 142, 1167-1169.
- 214. and C. Martínez, Alloxan diabetes in dogs with renal pedicles clamped. *Nature*, *Lond.*, 1948, *162*, 571.
- 215. —, P. Mazzocco et C. T. Rietti, La glycémie et le glycogène chez les crapauds après hypophysectomie ou lésion du cerveau. C.R. Soc., Biol., Paris, 1925, 93, 967-968.
- 216. et D. Potick, Antagonisme entre l'hypophyse et l'insuline chez le crapaud. C.R. Soc. Biol., Paris, 1929, 101, 940-942.
- 217. Hughes, H., L. L. Ware and F. G. Young, Diabetogenic action of alloxan. Lancet, 1944, 246, 148-150.
- 218. Hurtley, W. H. and W. O. Wootton, The interaction of alloxan and glycine. J. chem. Soc. [Trans.], 1911, 99, 288-296.
- 219. INGLE, D. J., Diabetogenic effect of some cortin-like compounds. Proc. Soc., exp. Biol., N.Y., 1940, 44, 176-177.
- 220. Production of glycosuria in the normal rat by stilbestrol and by 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone. *Amer. J. Physiol.*, 1941, *133*, P337.
- 221. —— Experimental steroid diabetes. Diabetes, 1956, 5, 187-193.
- 222. —, D. F. Beary and A. Purmalis, Comparison of effect of progesterone and 11-ketoprogesterone upon glycosuria of partially depancreatized rat. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1953, 82, 416-419.
- 223. —, M. C. Prestrud and C. H. Li, Effects of administering adrenocorticotrophic hormone by continuous injection to normal rats. *Amer. J. Physiol.*, 1951, 166, 165-170.
- 224. —, M. C. Prestrud and J. E. Nezamis, Effects of administering large doses of cortisone acetate to normal rats. *Amer. J. Physiol.*, 1951, 166, 171-175.
- 225. —, R. Sheppard, S. Evans and M. H. Kuizenga, A comparison of adrenal steroid diabetes and pancreatic diabetes in the rat. *Endocrinology*, 1945, 37, 341-356.

- 226. Ingle, D. J., R. Sheppard, E. A. Oberle and M. H. Kuizenga, A comparison of the acute effects of corticosterone and 17-hydroxycorticosterone on body weight and the urinary excretion of sodium, chloride, potassium, nitrogen and glucose in the normal rat. *Endocrinology*, 1946, 39, 52-57.
- 227. —, H. A. WINTER, C. H. LI and H. M. EVANS, Production of glycosuria in normal rats by means of adrenocortico-trophic hormone. *Science*, 1945, 101, 671-672.
- 228. Jacobs, H. R., Hypoglycemic action of alloxan. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y., 1937, 37, 407-409.
- 229. Janes, R. G. and C. E. Friedgood, The effect of adrenalectomy on alloxan diabetes. *Endocrinology*, 1945, 36, 62-64.
- 230. and T. Winnick, Distribution of C<sup>14</sup>-labeled alloxan in the tissues of the rat and its mode of elimination. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1952, 81, 226-229.
- 231. Jentzer, A., Deux cas de surrénalectomie. Schweiz. med. Wschr., 1936, 17, 651.
- 232. Le traitement chirurgical du diabète et de la gangrène diabétique. J. Chir., Paris, 1941/2, 58, 241-263.
- 233. Jiménez-Díaz, C., F. Grande Covián and J. C. de Oya, Alloxan diabetes and kidney function. *Nature*, *Lond.*, 1946, 158, 589.
- 234. y J. L. Rodríguez Miñón, Diabetes y lesiones pancreaticas. (Ulterior crítica de la «teoría pancreática» de la diabetes). Rev. clin. esp., 1946, 23, 451-457.
- 234'. Joachimoglu, G. und Metz, Über den Antagonismus von Insulin und Hypophysenpräparaten. *Dtsch. med. Wschr.*, 1924, 50, 1787-1788.
- 235. John, H. J., Hyperthyroidism showing carbohydrate metabolism disturbances. Ten years' study and follow up cases. J. Amer. med. Ass., 1932, 99, 620-627.
- 236. Johns, W. S., T. O. O'Mulvenny, E. B. Potts and N. B. Laughton, Studies on the anterior lobe of the pituitary body. *Amer. J. Physiol.*, 1927, 80, 100-106.
- 237. Johnson, D. D., Alloxan administration in the guinea pig: a study of the histological changes in the islands of Langerhans, the blood sugar fluctuations, and changes in the glucose tolerance. *Endocrinology*, 1950, 46, 135-155.
- 238. Alloxan administration in the guinea pig. A study of the regenerative phase in the islands of Langerhans. *Endocrinology*, 1950, 47, 393-398.
- 239. Kadota, I., Studies on experimental diabetes mellitus, as produced by organic reagents. Oxine diabetes and dithizone diabetes. J. Lab. clin. Med., 1950, 35, 568-591.
- 240. and O. MIDORIKAWA, Diabetogenic action of organic reagents: destructive lesions of islets of Langerhans caused by sodium diethyldithiocarbamate and potassium ethylxanthate. J. Lab. clin. Med., 1951, 38, 671-688.

- 241. Kaplan, N. O., M. Franks and C. E. Friedgood, Metabolism in diabetic coma produced by alloxan. *Science*, 1945, 102, 447-449.
- 242. KARRER, P., F. KOLLER und H. STÜRZINGER, Nachweis kleiner Mengen Alloxan. Zur Frage seines Vorkommens im tierischen Organismus. *Helv. chim. Acta*, 1945, 28, 1529-1532.
- 243. Kass, E. H. and B. A. Waisbren, A method for consistent induction of chronic hyperglycemia with alloxan. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1945, 60, 303-306.
- 244. Keilin, D. and T. Mann, Carbonic anhydrase. *Nature*, *Lond.*, 1939, *144*, 442-443.
- 245. Kennedy, W. B. and F. D. W. Lukens, Observations on alloxan diabetes. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1944, 57, 143-149.
- 246. Kimball, C. P. and J. R. Murlin, Aqueous extracts of pancreas. III. Some precipitation reactions of insulin. *J. biol. Chem.*, 1923, 58, 337-346.
- 247. King-Li-Pin, Recherches sur l'action de l'extrait de gousses de Sophora japonica L. sur la glycémie. C.R. Soc. Biol., Paris, 1931, 108, 885-887.
- 248. Kinsell, L. W., H. E. Balch and G. D. Michaels, Accentuation of human diabetes by «pituitary growth hormone». *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1953, 83, 683-686.
- 249. —, L. LAWRENCE, H. E. BALCH and R. D. WEYAND, Hypophysectomy in human diabetes. Metabolic and clinical observations in diabetics with malignant vascular diseases. *Diabetes*, 1954, 3, 358-366.
- 250. Klebanoff, S. J. and A. L. Greenbaum, The effects of pH on the diabetogenic action of alloxan. *J. Endocrin.*, 1954, 11, 314-322.
- 251. Kobernick, S. D. and R. H. More, Diabetic state with lipaemia and hydropic changes in the pancreas produced in rabbits by cortisone. *Proc. Soc. exp. Biol.*, *N.Y.*, 1950, 74, 602-605.
- 252. Kohl, P., Etude comparée de la composition chimique du sang de mammifères domestiques et de laboratoire. Thèse doct. pharm., Paris, 1950, 224 pp.
- 253. Kolossow, N. G., Über die morphologische Bedeutung der Langerhanschen Inseln. (Der Einfluss des Zuckers auf die Inselelemente). Z. mikr.-anat. Forsch., 1927, 11, 43-66.
- 254. Koref, O., L. Vargos Jr, F. H. Rodríguez and A. Telchi, Alloxantin as a diabetogenic agent in rabbits. *Endocrinology*, 1944, 35, 391-393.
- 255. Kotte, J. H. and A. R. Vonderahe, The Houssay phenomenon in man. Report of a case of diabetes mellitus, infarct of the anterior lobe of the pituitary body and terminal hypoglycemia. J. Amer. med. Ass., 1940, 114, 950-953.
- 256. Kuhn, R. und G. Quadbeck, Unterdrückung des Alloxandiabetes durch Borsäure. *Naturwissenschaften*, 1948, 35, 318.

- 257. LABARRE, J. et J. HANQUINET, Diabète alloxanique et insulinosécrétion. Arch. int. Pharmacodyn., 1948, 77, 495-499.
- 258. Labes, R. und H. Freiburger, Das Alloxan als Oxydationsmittel für Thiolgruppen, als Kapillargift und als Krampfgift. Arch. exp. Path. Pharmak., 1930, 156, 226-252.
- 259. LAEF, G. and A. NEUBERGER, The effect of diet on the glutathione content of the liver. *Biochem. J.*, 1947, 41, 280-287.
- 260. Landau, B. R. and A. E. Renold, The distribution of alloxan in the rat. *Diabetes*, 1954, 3, 47-50.
- 261. Lang, G., Alloxan im Harne des Menschen. Wien. med. Wschr., 1866, 16, 1513-1515.
- 262. Langeron, L., R. Desplats, M. Paget et A. Danes, Acromégalie, diabète calcique puis diabète sucré, traitement radiothérapique. Rev. franç. Endocr., 1933, 11, 177-191.
- 263. Langfeldt, E., The partial pancreatectomy. Investigations regarding experimental chronic pancreatic diabetes. *Acta med. scand.*, 1920/1, 53, 1-120.
- 264. Laszt, L., Dialursäurediabetes. Experientia, 1945, 1, 234.
- 265. LAUNOIS, P. E. et P. Roy, Glycosurie et hypophyse. C. R. Soc. Biol., Paris, 1903, 55, 382-384.
- 266. LAWRENCE, R. D., Human and experimental diabetes. Pp. 304-308 du *Symposium* [409'].
- 267. LAZAROW, A., Sulfhydryl groups and alloxan diabetes. Anat. Rec., 1945, 91, 286.
- 268. Protective effect of glutathione and cysteine against alloxan diabetes in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1946, 61, 441-447.
- 269. —— Protection against alloxan diabetes. Anat. Rec., 1947, 97, 353.
- 270. Further studies of effect of sulphur compounds on production of diabetes with alloxan. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y., 1947, 66, 4-7.
- 271. Factors controlling the development and progression of diabetes. *Physiol. Rev.*, 1949, 29, 48-74.
- 272. Alloxan diabetes and the mechanism of beta-cell damage by chemical agents. Pp. 49-74 du *Symposium* [409'].
- 273. —, J. Lambies and A. J. Tausch, Protection against diabetes with nicotinamide. J. Lab. clin. Med., 1950, 36, 249-258.
- 274. —, J. W. Patterson and S. Levey, The mechanism of cysteine and glutathione protection against alloxan diabetes. *Science*, 1948, 108, 308-309.
- 275. LAZARUS, S. S. and S. A. Bencosme, Alterations of pancreas during cortisone diabetes in rabbits. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1955, 89, 114-118.
- 276. and B. W. Volk, Studies on hypoglycemia responsiveness. *Metabolism*, 1953, 2, 500-509.
- 277. Leech, R. S. and C. C. Bailey, Blood alloxan and blood glutathione in rabbits injected with alloxan. *J. biol. Chem.*, 1945, 157, 525-542.

- 278. Lehmann, H., Factors influencing the formation of Robison ester. *Biochem. J.*, 1939, 33, 1241-1244.
- 279. Lemierre, A., C. Lenormant, P. Pagniez, P. Savoy, N. Fiessinger, L. de Gennes et A. Ravina, *Traité de médecine*. Vol. VIII: Maladies du foie et du pancréas. Paris, Masson, 1948.
- 280. Leschke, E., Importance du système végétatif sur le métabolisme. Pr. méd., 1931, 39, 1517-1519.
- 281. Lestradet, H., Les examens de laboratoires dans le diabète sucré. Ann. Biol. clin., 1955, 13, 71-84.
- 282. Levin, M. E., Spontaneous remission of diabetes mellitus. «The Houssay phenomena in man.» Ann. intern. Med., 1954, 40, 1230-1234.
- 283. Lewis, J. T., V. G. Foglia et R. R. Rodriguez, Action des stéroïdes sur l'apparition du diabète par pancréatectomie subtotale chez le rat. C. R. Soc. Biol., Paris, 1949, 143, 1259-1261.
- 284. Lewis, L. A., J. Moses and R. W. Schneider, Plasma proteins. II. Alteration in alloxan diabetic rabbits especially in relation to ocular damage. *Amer. J. med. Sci.*, 1947, 213, 214-220.
- 285. LIEBEN, F. und E. EDEL, Über die Farbreaktion des Alloxans mit Aminosäuren und Eiweisskörpern. *Biochem. Z.*, 1932, 244, 403-412.
- 286. und E. Edel, Notiz zur Reaktion der Gewebe mit Alloxan. *Biochem. Z.*, 1933, 259, 8-10.
- 287. Liebig, J. von, Alloxan in einem thierischen Secrete. Liebigs Ann., 1862, 121, 80-82.
- 288. LIPPMANN, E. O. von, Über stickstoffhaltige Bestandtheile aus Rübensäften. Chem. Ber., 1896, 29, 2645-2654.
- 289. Lipschitz, W., Sur la régulation sympathique de la glycémie normale et du métabolisme des chlorures tissulaires. C. R. Soc. Biol., Paris, 1936, 121, 1295-1298.
- 290. Loeb, M., Beiträge zur Lehre vom Diabetes mellitus. Zbl. inn. Med., 1898, 19, 893-901.
- 291. Long, C. N. H., B. Katzin and E. G. Fry, The adrenal cortex and carbohydrate metabolism. *Endocrinology*, 1940, 26, 309-344.
- 292. and F. D. W. Lukens, The effects of adrenalectomy and hypophysectomy upon experimental diabetes in the cat. *J. exp. Med.*, 1936, 63, 465-490.
- 293. LORAND, A., Les rapports du pancréas (îlots de Langerhans) avec la thyroïde. C. R. Soc. Biol., Paris, 1904, 56, 488-490.
- 294. Loubatières, A., Etude expérimentale du diabète déterminé par alloxanisation (diabète de Dunn) chez le lapin et le chien. Arch. int. Physiol., 1946, 54, 170-173 ou [54]-[57].
- 295. Quelques caractères du diabète permanent provoqué chez le chien et le lapin par l'introduction intraveineuse d'une seule dose d'alloxane. C. R. Soc. méd. Montpellier, 11 janvier 1946, d'après Pr. méd., 1946, 54, 287.

- 296. Loubatières, A., Does alloxan play a part in the pathogenesis of diabetes mellitus. Pp. 109-129 du *Symposium* [409'].
- 297. et P. Bouyard, Contribution à l'étude du mécanisme d'élaboration de l'alloxane dans l'organisme animal et humain. C. R. Acad. Sci., Paris, 1951, 232, 257-258.
- 298. et P. Bouyard, Hyperalloxanémie chez les animaux et les hommes diabétiques. C. R. Acad. Sci., Paris, 1951, 232, 1251-1252.
- 299. et P. Bouyard, Démonstration du rôle de l'intestin dans la formation de l'alloxane chez les mammifères. C. R. Soc. Biol., Paris, 1951, 145, 344-348.
- 300. et P. Bouyard, Hyperalloxanémie et diabètes sucrés C. R. Soc. Biol., Paris, 1951, 145, 493-495.
- 301. Lukens, F. D. W., Alloxan diabetes. *Physiol. Rev.*, 1948, 28, 304-330.
- 302. and F. C. Dohan, Pituitary-diabetes in the cat; recovery following insulin or dietary treatment. *Endocrinology*, 1942, 30, 175-202.
- 303. —, F. C. Dohan et M. W. Wolcott, Pituitary-diabetes in the cat: recovery following phlorizin treatment. *Endocrinology*, 1943, 32, 475-487.
- 304. Lundberg, E. und S. Thyselius-Lundberg, Beitrag zur Kenntnis des innersekretorischen Gleichgewichtsmechanismus. Die Einwirkung des Tabakrauchens auf den Blutzucker. Acta med. Scand. [Suppl.], 1931, 38, 1-65.
- 305. Lusini, V., [Über die biologische Wirkung der Ureide mit Beziehung auf ihre chemische Konstitution. I. Alloxan, Alloxantin und Parabansäure.] Ann. chim. farm., 1895, 21, 145-160, d'après Chem. Ctbl., 1895, I, 1074.
- 306. Lyall, A. and J. A. Innes, Diabetes mellitus and the pituitary gland: a case of diabetes with intercurrent pituitary lesion and concomitant improvement of diabetes. *Lancet*, 1935, 228, 318-321.
- 307. McCandless, E. L., B. A. Woodward and J. A. Dye, Alloxan diabetes in sheep under fasting and non-fasting conditions. *Amer. J. Physiol.*, 1948, 154, 94-106.
- 308. McClure, R. D., Discussion. Ann. Surg., 1944, 120, 416.
- 308'. MacLeod, J. J. R. Studies in experimental glycosuria. I. On the existence of afferent and efferent nerve fibres, controlling the amount of sugar in the blood. *Amer. J. Physiol.*, 1907, 19, 388-407.
- 309. Mach, R. S., Indications, contre-indications et dangers des traitements à l'ACTH et la cortisone. Schweiz. med. Wschr., 1951, 81, 155-162.
- 310. MacLeod, J. J. R. and R. G. Pearce, Studies in experimental glycosuria. VIII. The relationship of the adrenal glands to sugar production by the liver. *Amer. J. Physiol.*, 1911/2, 29, 419-435.

- 311. Magenta, M. A. et A. Biasotti, Action de quelques substances glycémiantes sur les effets de l'insuline. C. R. Soc. Biol., Paris, 1923, 89, 1125-1126.
- 312. Majo, S. de, [Veränderungen des Adrenalins, des Cholesterins und der Ascorbinsäure durch Einwirkung von Alloxan.] Rev. Soc. argent. Biol., 1947, 23, 46-50, d'après Ber. ges. Physiol., 1949, 137, 118.
- 312'. Manhoff, L. J. Jr and A. W. DeLoach, Production of alloxan diabetes in the dog. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1948, 68, 120-122.
- 313. Martin, E., Le traitement du diabète après 25 ans d'insulinothérapie. Rev. méd. Suisse rom., 1949, 69, 273-288.
- 314. Martinez, C., Sulfhidrilos y diabetes. Rev. Asoc. méd. argent., 1950, 64, 127-129.
- 315. Marx, H., Zur Lokalisation des Wärmezentrums und des Zuckerzentrums beim Menschen. Klin. Wschr., 1927, 6, 2036-2037.
- 316. Marzullo, E. R. and M. B. Handelsman, Pituitary necrosis and diabetes mellitus. J. clin. Endocrin., 1951, 11, 537-547.
- 317. Maske, H., H. Wolff und B. Stampfl, Über die Verhinderung des diabetogenen Alloxanwirkung durch vorhergehende Glucosegaben. Klin. Wschr., 1953, 31, 79-81.
- 318. —, H. Wolff, B. Stampfl und F. Baumgarten. Beobachtungen über den Zinkstoffwechsel bei Alloxandiabetes. Klin. Wschr., 1951, 29, 671.
- 319. Mauriac, P., Quelques notions générales du diabète revues et corrigées. J. Méd. Bordeaux, 1951, 128, 130-135.
- 320. Mellinghoff, K. und W. Ziegler, Alloxan und Blutbild. Disch. Arch. klin. Med., 1954, 201, 553-567.
- 321. Menten, M. L. and M. Janouch, Changes in alkaline phosphatase of kidney following renal damage with alloxan. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1946, 63, 33-37.
- 322. Mering, J. von und O. Minkowski, Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Arch. exp. Path. Pharmak., 1889/90, 26, 371-387.
- 323. MEYER, F. W., Entwicklungsphasen und Verlaufsformen des Alloxandiabetes nach Experimenten an Kaninchen. Z. Vitam.-, Horm.- u. Fermentforsch., 1950, 3, 438-481.
- 324. MILLER, H. C., The effect of pregnancy complicated by alloxan diabetes on the fetuses of dogs, rabbits and rats. *Endocrinology*, 1947, 40, 251-258.
- 325. Mirouze, J., Le diabète stéroïdien. Sem. Hôp. Paris, 1951, 27, 3420-3439.
- 326. Molander, D. W. and A. Kirschbaum, Hyperglycemia and glucosuria following thyroid administration in alloxan treated rats. J. Lab. clin. Med., 1949, 34, 492-496.
- 327. Murlin, J. R., H. D. Clough, C. B. F. Gibbs and A. M. Stokes, Aqueous extracts of pancreas. I. Influence on the carbohydrate metabolism of depancreatized animals. *J. biol. Chem.*, 1923, 56, 253-296.

- 328. Naidoff, D., I. J. Pincus, A. E. Town and M. E. Scott Cataracts in alloxan diabetic rabbits. *Arch. Ophtal.*, N.Y. 1953, 50, 257.
- 329. NATH, M. C. and E. P. M. BHATTATHIRY, Prevention of alloxar diabetes by a condensation product of glucose and aceto acetate. II. *Metabolism*, 1956, 5, 11-17.
- 330. and V. K. Sahu, Prevention of alloxan diabetes by 2-tetrahydroxybutyl-5-methyl-4-carbéthoxyfuran and its sodium salt. Science, 1954, 119, 349-350.
- 331. Nelson, N., A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose. J. biol. Chem., 1944, 153 375-380.
- 332. Nelson, A. A. and G. Woodard, Severe adrenal cortical atrophy (cytotoxic) and hepatic damage produced in dogs by feeding 2,2-bis (parachlorophenyl)-1,1-dichloroethane (DDD or TDE). Arch. Path. (Lab. Med.), 1949, 48, 387-394.
- 333. NICHOLS, J. and L. I. GARDNER, Production of insulin sensitivity with the adrenocorticolytic drug DDD (2,2-bis[parachlorophenyl]-1,1-dichloroethane). J. Lab. clin. Med., 1951, 37, 229-238, d'après Ber. ges. Physiol., 1952, 151, 161.
- 334. and H. L. Sheehan, Effect of partial adrenal cortical atrophy on the course of alloxan diabetes. *Endocrinology*, 1952, 51, 362-377, d'après *Ber. ges. Physiol.*, 1953, 161, 72-73.
- 335. ODERMANN, E., Auslösung eines Diabetes mellitus durch Polyarthritisbehandlung mit Desoxycorticosteron und Vitamin C. Eine kasuistische Mitteilung. Med. Klinik, 1951, 46, 550-551.
- 336. Oelkers, H. A. und G. Schütze, Cocain und Blutzucker. Klin. Wschr., 1938, 17, 871-873.
- 337. OGILVIE, R. F., Diabetogenic and pancreotropic actions of ox anterior pituitary extract in rabbits. *J. Path. Bact.*, 1944, 56, 225-235.
- 338. Okamoto, K., Biologische Untersuchungen der Metalle. IV. Mitt. Histochemischer Nachweis einiger Metalle in den Geweben, besonders in den Nieren, und deren Veränderungen. Trans. Soc. path. Jap., 1942, 32, 99, d'après Kadora, I. and O. Midorikava [240].
- 339. —, Z. AOYAMA, T. IBARAKI, H. NARUMI, M. SHIBATA, Y. KAWASAKI, D. SHIBATA and K. KOMATSU., Production of experimental diabetes mellitus and zinc reaction of islets of Langerhans. *Hyogo J. med. Sci.*, 1951, 1, 77-78, d'après *Ber. ges. Physiol.*, 1953, 156, 224-225.
- 340. Oswald, A., Die extrainsulären Komponenten des Diabettes mellitus. Schweiz. med. Wschr., 1945, 75, 961-966.
- 341. Oya, J. C. de y J. L. Rodriguez Miñon, Nuestra experiència sobre la diabetes aloxánica. Rev. esp. Enferm. Apar. dig., 1951, 10, 305-348.
- 342. Patterson, J. W., The diabetogenic effect of dehydroasorbic acid. Endocrinology, 1949, 45, 344.

- 343. Patterson, J. W., The diabetogenic effect of dehydroascorbic and dehydroisoascorbic acids. J. biol. Chem., 1950, 183, 81-88.
- 344. Diebetogenic effect of dehydroglucoascorbic acid. Science, 1950, 111, 724-725.
- 345. Perrault, M., Die Syndrome der Überfunktion des Hypophysenvorderlappen (Stimulinüberproduktion, Hyperstimulinie) und ihre Behandlung mit Paraoxypropiophenon (H-365). *Med. Klinik*, 1952, 47, 1449-1453.
- 346. Piloty, O. und K. Finckh, Über die Harnsäuregruppe. I. Über die Constitution des Murexids und einiger ihm nahestehender Harnsäurederivate. Liebigs Ann., 1904, 333, 22-71.
- 347. Pincus, I. J., J. J. Hurwitz and M. E. Scott, Effect of rate of injection of alloxan on development of diabetes in rabbits. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1954, 86, 553-554.
- 348. and J. Z. Rutman, Glucagon, the hyperglycemic agent in pancreatic extracts. A possible factor in certain types of diabetes. *Arch. intern. Med.*, 1953, 92, 666-677, d'après *Ber. ges. Physiol.*, 1954, 167, 349-350.
- 349. PLOTZ, C. M., A. I. KNOWLTON and C. RAGAN, The natural history of Cushing's syndrome. *Amer. J. Med.*, 1952, 13, 597-614.
- 350. Ponz, Y. y J. Larralde, Efecto del aloxano sobre la fosfatasa ácida. Rev. esp. Fisiol., 1949, 5, 131-133.
- 351. Porges, O., Über Hypoglykämie bei Morbus Addison sowie bei nebennierenlosen Hunden. Z. klin. Med., 1910, 69, 341-349.
- 352. PRICE, W. H., C. F. CORI and S. P. COLOWICK, The effect of anterior pituitary extract and of insulin on the hexokinase reaction. *J. biol. Chem.*, 1945, 160, 633-634.
- 353. —, M. W. Slein, S. P. Colowick and G. T. Cori, Effect of adrenal cortex extract on the hexokinase reaction. *Fed. Proc.*, 1946, 5, 150.
- 354 PRIESTLEY, J. T., M. W. COMFORT and J. RADCLIFFE Jr, Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to an isletcell adenoma. Survival cure at sixteen months after operation. Presentation of metabolic studies. *Ann. Surg.*, 1944, 119, 211-221.
- 355 RABEN, M. S. and V. W. WESTERMEYER, Differentiation of growth hormone from the pituitary factor which produces diabetes. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1952, 80, 83-86.
- 356. Rabinowitch, I. M., The incidence of diabetes mellitus in diseases of the gall bladder and its passages. (Biometrical study). Canad. med. Ass. J., 1924, 47, 296-297.
- 357. Rambert, P., Le diabète cortico-surrénal. Gaz. méd. Fr., 1953,  $6\theta$ , 815-820.
- 358 RAPKINE, L., S. M. RAPKINE et P. TRPINAC, Effet de protection de la cozymase sur les groupements sulfhydrilés des déshydrases. C. R. Acad. Sci., Paris, 1939, 209, 253-255.

- 359. RICHARDSON, G. M. and R. K. CANNON, The dialuric acidalloxan equilibrium. Biochem. J., 1929, 23, 68-77.
- 360. RICHARDSON, K. C. and F. G. Young, Histology of diabetes induced in dogs by injection of anterior-pituitary extracts. Lancet, 1938, 234, 1098-1101.
- 361. RICKETTS, H. T., A. BRUNSCHWIG and K. KNOWLTON, Diabetes in a totally departreatized man. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y., 1945, 58, 254-255.
- 362. RIDOUT, J. H., A. W. HAM and G. A. WRENSHALL, The correlation of the insulin content and the histological picture of the pancreas at intervals after the administration of alloxan. Science, 1944, 100, 57-58.
- 363. RITTHAUSEN, H., Über Alloxantin als Spaltungsproduct des Convicins aus Saubohnen (Vicia Faba minor) und Wicken (Vicia sativa). Chem. Ber., 1896, 29, 894-896.
- 364. Reactionen des Alloxantins aus Convicin der Saubohnen und Wicken. Chem. Ber., 1896, 29, 2106-2107.
- 365. Rockey, E. W., Total pancreatectomy for carcinoma. Ann. Surg., 1943, 118, 603-611.
- 366. RODRIGUEZ, R. R., P. CATTANEO, B. A. HOUSSAY et B. UNO, Acides gras non saturés et diabète alloxanique. C. R. Soc. Biol., Paris, 1953, 147, 1099-1101.
- 367. et C. Martinez, Action préventive du propyl-thiouracile et de l'æstradiol sur l'apparition du diabète par pancréatectomie subtotale chez le rat. C. R. Soc. Biol., Paris, 1951, 145, 125-127.
- 368. Root, M. A., Effect of chronic administration of glucagon to rats and rabbits. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y., 1954, 87, 108-
- 369. Rose, C. S. and P. György, Hemolytic action of alloxan and alloxan derivatives. Fed. Proc., 1949, 8, 244-245.
- 370. Rosenkrantz, J. A. and M. Bruger, The effect of phenobarbital on normal and impaired dextrose tolerance. Amer. J. med. Sci., 1941, 201, 815-819.
- 371. RUBEN, J. A. and R. S. TIPSON, The presence of alloxan in normal livers. Science, 1945, 101, 536-537.
- and K. Y. YARDUMIAN, Diabetes and other toxic effects following administration of alloxan into alimentary canal of rabbits. Amer. J. clin. Path., 1946, 16, 257-263.
- 373. and K. YARDUMIAN, Diabetes produced by feeding alloxan to cats. Science, 1946, 103, 220-221.
- 374. Russel, J. A. and L. L. Bennett, Maintenance of carbohydrate levels in fasted hypophysectomized rats treated with anterior pituitary extracts. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y., 1936, 34, 406-409.
- 375. RUTISHAUSER, E., Le diabète par l'alloxane. Rev. méd. Suisse rom., 1945, 65, 586-587, 1945.
- 376. SALTER, J. M., I. W. F. DAVIDSON and C. H. BEST, Diabetogenic effects of glucagon. Fed. Proc., 1956, 15, 160.

- 377. SANDMEYER, W., Über die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hund. Z. Biol., 1894/5, 31, [N.F. 13], 12-85.
- 378. SANGER, F., L. F. SMITH and R. KITAI, The disulphide bridges of insulin. *Biochem. J.*, 1954, 58, vi-vii.
- 379. Saviano, M., Experimental gout from alloxan in pigeons. Findings in the joints and serous membranes. *Experientia*, 1948, 4, 76.
- 380. e P. de Franciscis, Diabete da acido dialurico nel cane. Boll. Soc. ital. Biol. sper., 1946, 22, 1245-1246.
- 381. e P. de Franciscis, Osservazioni sul comportamento della glicemia sulle cavie trattate con allossana. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1947, 23, 307-312.
- 382. e E. Leone, Allossana e metabolismo dell'acido urico. I. Ricerche sui piccioni. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1946, 22, 1141-1245.
- 383. Schiøler, P., On normal and provoked blood alloxan. Biochem. biophys. Acta, 1948, 2, 260-262.
- 384. Schmidt, R., Über glykämische und glykosurische Dyskrasien-Med. Klinik, 1924, 20, 511-516.
- 385. Scopinaro, D. e G. Pende, Studi sul diabete sperimentale da allossana. Nota I. Il quadro istologico nei cani. Arch. E. Maragliano, 1948, (3/3), 668-681, d'après Excerpta med., Amst. [Section III], 1949, 3, 147.
- 386. Scott, D. A., Crystalline insulin. *Biochem. J.*, 1934, 28, 1592-1602.
- 387. Seligson, D. and H. Seligson, The conversion of alloxan to alloxanic acid in plasma. J. biol. Chem., 1951, 190, 647-657.
- 388. —, H. Seligson, B. Shapiro, R. G. Paley, T. Riaboff and F. D. W. Lukens, Attempts to demonstrate alloxan in human urine. *Fed. Proc.*, 1951, 10, 124.
- 389. SEYLAN, H. A., Contribution à l'étude du traitement chirurgical du diabète. Thèse doct. méd., Genève, 1939, nº 1720, 96 pp.
- 390. E. G. Shipley and A. N. Rannefeld, Glucose tolerance in rats following repeated small doses of alloxan. *Endocrinology*, 1945, 37, 313-321.
- 391. Shultz, C. S. and J. R. Duke, The resistance of the young rabbit to the diabetogenic effect of alloxan. *Johns Hopk. Hosp. Bull.*, 1948, 82, 20-41.
- 392. SILIPRANDI, N., Comportamento dell'allossana in vivo. Experientia, 1948, 4, 228-229.
- 393. e D. Siliprandi, Comportamento dell'allossana *in vitro* in presenza di glutatione, cisteine ed acido nicotinico. Nota I. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1948, 24, 413-414.
- 394. Somogyi, M., Reducing non-sugars and true sugar in human blood. J. biol. Chem., 1927, 75, 33-43.
- 395. —— The distribution of sugar in normal human blood. J. biol. Chem., 1928, 78, 117-127.

- 396. Soulairac, A. et P. Desclaux, Les phénomènes de régulation hypothalamo-hypophysaire dans le diabète alloxanique du rat. J. Physiol. Path. gén., 1949, 41, 274A-276A.
- 397. —, P. Desclaux et R. F. Katz, Action du diabète alloxanique sur le tractus géniral du rat mâle et femelle. C. R. Soc. Biol., Paris, 1948, 142, 311-312.
- 398. Spiegelman, A. R., Influence of estrogen on the insulin requirement of the diabetic. *Amer. J. med. Sci.*, 1940, 200, 228-234.
- 399. Sprague, R. G., A. B. Hayles, M. H. Power, H. L. Mason and W. A. Bennett, «Steroid diabetes» and alkalosis associated with Cushing's syndrome: report of case, isolation of 17-hydroxycorticosterone (compound F) from urine, and metabolic studies. J. clin. Endocrin., 1950, 10, 289-306.
- 400. —, M. H. POWER, H. L. MASON, A. ALBERT, R. DON MATHIEson, P. S. HENCH, E. C. KENDALL, C. H. SLOCUMB and H. F. POLLEY, Observations on the physiologic effects of cortisone and ACTH in man. Arch. intern. Med., 1950, 85, 199-258.
- 401. Stampfl, B., H. Wolff, H. Maske und F. Baumgarten, Histochemische Untersuchungen bei Dithizon- und Alloxandiabetes. *Klin. Wschr.*, 1951, 29, 671.
- 402. Stanton, E. R., H. W. Jones Jr and A. Marble, Coexisting diabetes mellitus and Addison's disease. *Arch. intern. Med.*, 1954, 93, 911-920.
- 403. Staub, A., O. K. Behrens, J. T. Ellis and R. W. Kennedy, The glucagon content of crystalline insulin preparations. J. clin. Invest., 1954, 33, 1629-1633.
- 404. Steinke, H. J. und G. Vogel, Untersuchungen zur Frage des Curare-Diabetes. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1952, 256, 9-18, d'après *Ber. ges. Physiol.*, 1953, 160, 127.
- 405. STRECKER, A., Notiz über eine eigenthümliche Oxydation durch Alloxan. Liebigs Ann., 1862, 123, 363-365.
- 406. Sugihara, N. und P. Min, Über die in der chinesischen Heilkunde als Antidiabetica verwendeten Drogen. Nr. 1. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der in der chinesischen Heilkunde als Antidiabetica verwendeten Drogen auf den Blutzucker des Kaninchens. I. Mitt. Folia pharm. jap., [Breviaria], 1930, 11, 1-2.
- 407. Sundberg, C. G., Sur l'action de l'insuline après l'extirpation des capsules surrénales. C. R. Soc. Biol., Paris, 1923, 89, 807-810.
- 408. Sutherland, E. W. and C. F. Cori, Influence of insulin preparations on glycogenolysis in liver slices. *J. biol. Chem.*, 1948, 172, 737-750.
- 409. and C. DE DUVE, Origin and distribution of the hyper-glycemic-glycogenolytic factor of the pancreas. *J. biol. Chem.*, 1948, 175, 663-674.

- 409'. Symposium on experimental diabetes and its relation to the clinical disease. Oxford, Blackwell Scientif. Publ., 1954, 352 pp.
- 410. Talbot, N. B., J. D. Crawford and C. C. Bailey, Use of mesoxalyl urea (alloxan) in treatment of an infant with convulsions due to idiopathic hypoglycemia. *Pediatrics*, Springfield, 1948, *1*, 337-345.
- 411. Thiroloix, J. et P. Jacob, Diabète sucré expérimental consécutif à l'ablation partielle du pancréas chez le chien. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1910, 29 [3e sér.], 492-494.
- 412. et P. Jacob, Diabète pancréatique expérimental. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1910, 29 [3e sér.], 740.
- 413. Thorogood, E. and B. Zimmermann, The effects of pancreatectomy on glycosuria and ketosis in dogs made diabetic by alloxan. *Endocrinology*, 1945, 37, 191-200.
- 414. Tipson, R. S. and J. A. Ruben, On the possible presence of alloxan in normal animal tissues and fluids. *Arch. Biochem.*, 1945, 8, 1-6.
- 415. Tislow, R. and A. Chesler, Effects of BAL in preventing alloxan-diabetes in rats. Fed. Proc., 1947, 6, 215.
- 416. Vandenbroeck, J. et J. Férin, L'influence de l'insuffisance hypophysaire sur le cours du diabète pancréatique. Une observation humaine. Les effets de la gonadotrophine sérique d'origine équine chez la femme. Ann. Endocr., Paris, 1947, 8, 366-369.
- 417. Walpole, A. L. and J. R. M. Innes, Experimental diabetes: The effect of ligation of the pancreatic duct upon the action of alloxan in rabbits. *Brit. J. Pharmacol.*, 1946, 1, 174-185.
- 418. WARREN, S., Pathology of diabetes mellitus. Philadelphia, Lea and Febiger, 1938.
- 419. Weinglass, A. R., E. G. Frame and R. H. Williams, Inhibition of diabetogenic action of alloxan. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y., 1945, 58, 216-219.
- 420. Weitzel, G., Untersuchungen am Insulin. Ber. ges. Physiol., 1952/3, 154, 301.
- 421. Wenger, P., Z. Besso et R. Duckert, L'éthylxanthate de potassium comme réactif analytique. *Mikrochemie*, 1943, 31, 145-148.
- 423. West, E. S. and D. M. Highet, Resistance of guinea pigs to action of alloxan. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N.Y., 1948, 68, 60-62.
- 424. White, P., R. S. Titus, E. P. Joslin and H. Hunt, Prediction and prevention of late pregnancy accidents in diabetes. *Amer. J. med. Sci.*, 1939, 198, 482-492.
- 425. WIENER, H., Über Zersetzung und Bildung der Harnsäure im Thierkörper. Arch. exp. Path. Pharmak., 1899, 42, 375-398.
- 426. WILLIAMS, J. L. and G. F. DICK, Decreased dextrose tolerance in acute infectious diseases. Arch. intern. Med., 1932, 50, 801-818.

- 427. Wolff, H., Biochemie des Zinks. Ber. ges. Physiol., 1952/3, 154, 302-303.
- 428. WORTHAM, J. T. and J. W. HEADSTREAM, Adrenalectomy in human diabetes. Effects in diabetics with advanced vascular disease. *Diabetes*, 1954, 3, 367-374.
- 429. WRENSHALL, G. A., J. COLLINS-WILLIAMS and W. S. HARTROFT, Incidence, control and regression of diabetic symptoms in the alloxan-treated rat. Amer. J. Physiol., 1949, 156, 100-113.
- 430. Wydler-Baumann, A., Influence du méticortène sur le métabolisme des hydrates de carbone dans un cas de P.C.E. primitive accompagnée de diabète sucré. Méd. et Hyg., Genève, 1955, 13, 466.
- 431. Young, F. G., Permanent experimental diabetes produced by pituitary (anterior lobe) injections. Lancet, 1937, 233, 372-
- The diabetogenic action of crude anterior pituitary extracts. Biochem. J., 1938, 32, 513-523.
- 433. ——— Studies on the fractionation of diabetogenic extracts of the anterior pituitary gland. Biochem. J., 1938, 32, 524-533.
- Experimental investigation on the relationship of the anterior hypophysis to diabetes mellitus. Proc. roy. Soc., 1938, *31*, 1305-1316.
- « Growth » and the diabetogenic action of anterior pituitary preparations. Brit. med. J., 1941, II, 897-901.
- 436. Growth and pituitary diabetogenesis. J. Physiol., 1941/2, 100, 19P-20P.
- 437. « Growth » and the diabetogenic action of anterior pituitary preparations. II. Growth and experimental insulin-insensitive diabetes. Brit. med. J., 1944, II, 715-
- Experimental diabetes mellitus. Schweiz. med. Wschr., 1946, 76, 894-899.
- 439. Experimenteller Diabetes mellitus. Dtsch. med. Wschr., 1947, 72, 43.
- Metabolism in experimental diabetes mellitus. Lancet, 1948, 255, 955-961.
- The experimental approach to the problem of diabetes mellitus. Brit. med. J., 1951, II, 1167-1173.
- 442. - Growth hormone and experimental diabetes. J. clin. Endocrin., 1951, 11, 531-536.