

Processus chimiques et influences hormonales : mode d'action de l'insuline

Objekttyp: **Chapter**

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

Band (Jahr): **45 (1955)**

PDF erstellt am: **15.05.2024**

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

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

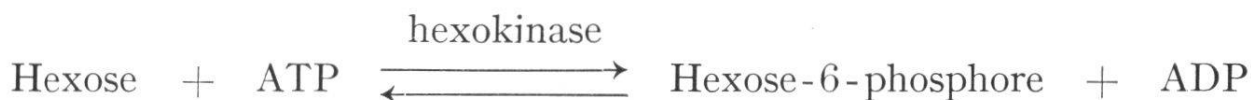
4. Processus chimiques et influences hormonales. Mode d'action de l'insuline

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

En 1931, VERZAR¹⁴¹ suppose que la résorption sélective des sucres — résorption paradoxalement plus rapide des hexoses que des pentoses —, constatée déjà en 1889 par HÖBER¹⁴², puis confirmée par plusieurs auteurs^{143, 144}, notamment par CORI¹⁴⁵ en 1925, est due à une transformation des sucres dans la muqueuse intestinale. La même année, MAGEE¹⁴⁶ trouve que les phosphates accélèrent la résorption des hexoses à l'exclusion des pentoses. En 1932, WILBRANDT et LASZT^{147, 148}, émettent alors l'hypothèse fondamentale suivante expliquant l'absorption sélective des glucides : les hexoses seraient phosphorylés (formation d'esters phosphoriques) lors de leur passage à travers les cellules épithéliales de l'intestin : le gradient de diffusion augmenterait donc et accélérerait l'absorption. Cette hypothèse dont l'importance s'avéra considérable fut confirmée dans des expériences diverses^{149, 150, 151}, basées sur l'emploi de substances inhibant¹⁵² la réaction de phosphorylation, soit directement, soit indirectement, telles que l'acide mono-iodo-acétique^{147, 148, 153}, la phlorrhizine¹⁵⁴, le cérium¹⁵⁶, l'atébrine¹⁵⁵ et le sélénite¹⁵⁷. La preuve absolue de la formation d'esters mono-hexose-phosphoriques en position 1 ou 6 a pu être donnée par l'utilisation du méthyl-4-glucose ou du méthyl-6-glucose. Ces deux esters glucosés sont résorbés beaucoup moins rapidement que le méthyl-3-glucose, ester qui peut être facilement phosphorylé (en position 1 ou 6)¹⁵⁸.

On se rendit bien vite compte que ce processus de phosphorylation joue un rôle semblable dans le parenchyme rénal : en effet, le glucose présent dans le filtrat glomérulaire ne peut être réabsorbé au niveau des tubes contournés qu'après avoir été estérifié par l'acide phosphorique. Dans les conditions physiologiques habituelles, la réabsorption du sucre est complète. Cette réaction biochimique est étroitement liée au maintien du seuil rénal. Elle éclaire enfin de façon satisfaisante le diabète phlorrhizinique expliqué par LUNDSGAARD en 1933¹⁵⁹, puis par KALCKAR¹⁶⁰ et BECK¹⁶¹. A la même époque, on trouva que la synthèse et la dégradation du glycogène hépatique et musculaire n'ont lieu qu'à la suite de phosphorylation^{162, 163}, et que ces estérifications phosphoriques peuvent être inhibées par la phlorrhizine^{164, 165}.

Mais ce processus de phosphorylation, réglant aussi bien la synthèse que la dégradation des hydrates de carbone, ne peut se dérouler que grâce à l'intervention d'un ferment, l'hexokinase, découvert en 1927 par MEYERHOF¹⁶⁶. Ainsi, cette réaction de phosphorylation peut se formuler de la façon suivante^{167, 168, 169} :



Toutefois, si la plupart des auteurs se sont mis d'accord sur l'existence de ces réactions enzymatiques, l'unanimité des opinions ne s'est pas réalisée en ce qui concerne cette activité enzymatique comparativement chez les animaux diabétiques et chez les animaux normaux. En effet, au sortir de la dernière guerre, CORI et ses collaborateurs^{170, 171}, puis CHERNICK et CHAIKOFF¹⁷² aboutissaient à la conclusion que dans le diabète l'activité hexokinase est inhibée et qu'elle est rétablie à sa valeur normale par l'insuline^{173, 174}. CHAIN¹⁷⁵ alla jusqu'à donner du diabète la définition suivante en 1952 : « Etant donnée la facile utilisation du glucose lorsque celui-ci est phosphorylé en position 1, nous avons été conduits à considérer le diabète comme un état dans lequel la phosphorylation primaire du glucose, nécessaire pour toute réaction métabolique ultérieure, était empêchée. » Pour ces auteurs, l'hyperglycémie diabétique est donc due à une non-utilisation du sucre par la musculature, non-utilisation imputable à une inhibition de l'activité hexokinase phosphorylante transformant le glucose en glucose-6-phosphore. Cette inhibition serait d'origine surrénalienne¹⁷³ ou hypophysaire^{170, 176}, et pourrait être

supprimée soit par hypophysectomie¹⁷⁷ ou surrénalectomie¹⁷⁷, soit par administration d'insuline^{173, 174}.

Tel ne fut pas l'avis notamment de LASZT (1947)¹⁵⁵, BROHN-KAHN et MIRSKY (1947)¹⁷⁸, STADIE et HAUGAARD (1949)¹⁷⁹, SMITH (1949)¹⁸⁰, CHRISTENSEN, PLIMPTON et BALL (1949)¹⁸¹ et BISSEGER (1951)¹⁸² et LASZT (1951)¹⁵⁷ qui, rejetant l'hypothèse de CORI, constatent que l'action enzymatique phosphorylante est conservée et même nettement accélérée dans le diabète, et qu'elle est inhibée soit par surrénalectomie^{183, 184, 185}, soit par administration d'insuline. VERZAR et MONTIGEL¹⁸⁴ ont même montré que l'administration de desoxycorticostérone était en mesure de supprimer la diminution de phosphorylation due à la surrénalectomie¹⁸⁴, et d'activer cette phosphorylation^{186, 187}. En effet, la plupart de ces auteurs trouvèrent une diminution des esters hexose-phosphoriques soit après surrénalectomie^{188, 184, 185}, soit après addition d'insuline¹⁸², et une augmentation après addition d'hormone surrénalienne^{184, 186, 187}. Quelques auteurs constataient enfin que le degré de phosphorylation était semblable chez les normaux et chez les diabétiques, mais jamais diminué chez ces derniers^{178, 179}. WEBER¹⁸⁹, en 1951, montra que chez les diabétiques le contenu du foie en phosphates organiques est plus élevé que chez les normaux ; que la teneur en esters hexose-phosphoriques après administration de glucose augmente beaucoup plus rapidement chez les diabétiques que chez les normaux, autrement dit, que les processus de phosphorylation sont très accélérés chez les diabétiques ; que chez les rats alloxane-diabétiques surrénalectomisés, le contenu en phosphates organiques est plus faible que chez les rats normaux.

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

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

Expériences personnelles

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

Tableau 8

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

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

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

Tableau 9

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

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

Tableau 10

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

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

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

Tableau 11

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

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

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

Tableau 12

N°	Avant		15 min. après		Diff. V. Porte avant - après	Diff. V. Cave avant - après	Glucose administré
	V. Porte	V. Cave	V. Porte	V. Cave			
103 ²	240	256	578	527	338	271	6 cc à 5,4 % = 324 mg
104 ²	128	140	348	270	220	130	
105 ²	346	384	712	668	366	284	
106 ²	259	297	651	596	392	299	
108 ²	341	370	800	726	459	356	
					Moyennes : 355 mg %		268 mg %

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

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

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

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

Ce n'est qu'en 1945 que KAPLAN et ses collaborateurs¹⁹⁶ examinent la relation entre le phosphate inorganique plasmatique et les phosphates acido-solubles présents dans le foie de rats en coma diabétique. Ils trouvent une diminution des phosphates organiques dans le foie, diminution plus que compensée par une augmentation de presque 50 % de la concentration en phosphates inorganiques dans le foie. En 1946, LASZT et VOGEL¹⁹³ trouvent que la vitesse de la dégradation du glycogène dans le foie par phosphorolyse est augmentée de 20 à 200 % chez les animaux diabétiques, et qu'après administration d'insuline *in vitro* le degré de phosphorylation du glycogène est diminué. Ils constatent aussi une augmentation des phosphates organiques et inorganiques dans le sang, ainsi que de la phosphatase. Ajoutons que la phosphatase est diminuée chez les animaux surrénalectomisés. STAHELIN et VOEGTLI (1947)¹⁹⁷, essayant de reproduire les expériences de LASZT et VOGEL, parviennent à des résultats semblables, autant en ce qui concerne le degré de phosphorolyse du glycogène dans le foie des animaux alloxane-diabétiques qu'en ce qui concerne l'action de l'insuline, mais ils interprètent leurs résultats de façon différente. En 1951, WEBER (loc. cit.) travaillant sur des rats normaux, diabétisés à l'alloxane, diabétiques-surrénalectomisés, et surrénalectomisés, trouve dans le foie des diabétiques une augmentation du glycogène, du glucose et des phosphates organiques ; ces valeurs sont au-dessous de la normale chez les rats diabétiques-surrénalectomisés, et encore

plus faibles dans le foie des rats simplement surrénalectomisés. Récemment (1953), SACKS¹⁹⁸ utilisant du phosphore radioactif aboutit aux mêmes conclusions que KAPLAN et ses collaborateurs, et pense que « l'impossibilité de maintenir à des taux normaux la concentration des composés de phosphates organiques dans le foie est due à l'état diabétique », et devant la diminution de concentration de l'ATP, ADP, glucose-1-phosphore et glucose-6-phosphore dans le foie des animaux diabétiques, concluent que l'état diabétique est caractérisé par un ralentissement du cycle de phosphorylation intra-hépatique des esters glucosés. Le même auteur¹⁹⁹ ainsi que GORANSON et ses collaborateurs²⁰⁰ avaient trouvé des résultats diamétralement opposés chez des animaux normaux auxquels ils avaient administré de l'insuline. Cependant SACKS ajoute avec beaucoup d'objectivité que les faibles modifications quantitatives observées concernant le cycle de phosphorylation ne semblent pas être en mesure d'expliquer les profondes altérations du métabolisme des hydrates de carbone dans le diabète.

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

Conditions expérimentales

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

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

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

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

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

Tableau 13

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

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

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

Tableau 14

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

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

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

Tableau 15

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

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

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

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

Tableau 16

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

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

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

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

Tableau 17

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

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

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

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

Tableau 18

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

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

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

Tableau 19

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

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

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

Tableau 20

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

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

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

DISCUSSION

Tableau 21

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

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

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

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

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

Tableau e

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

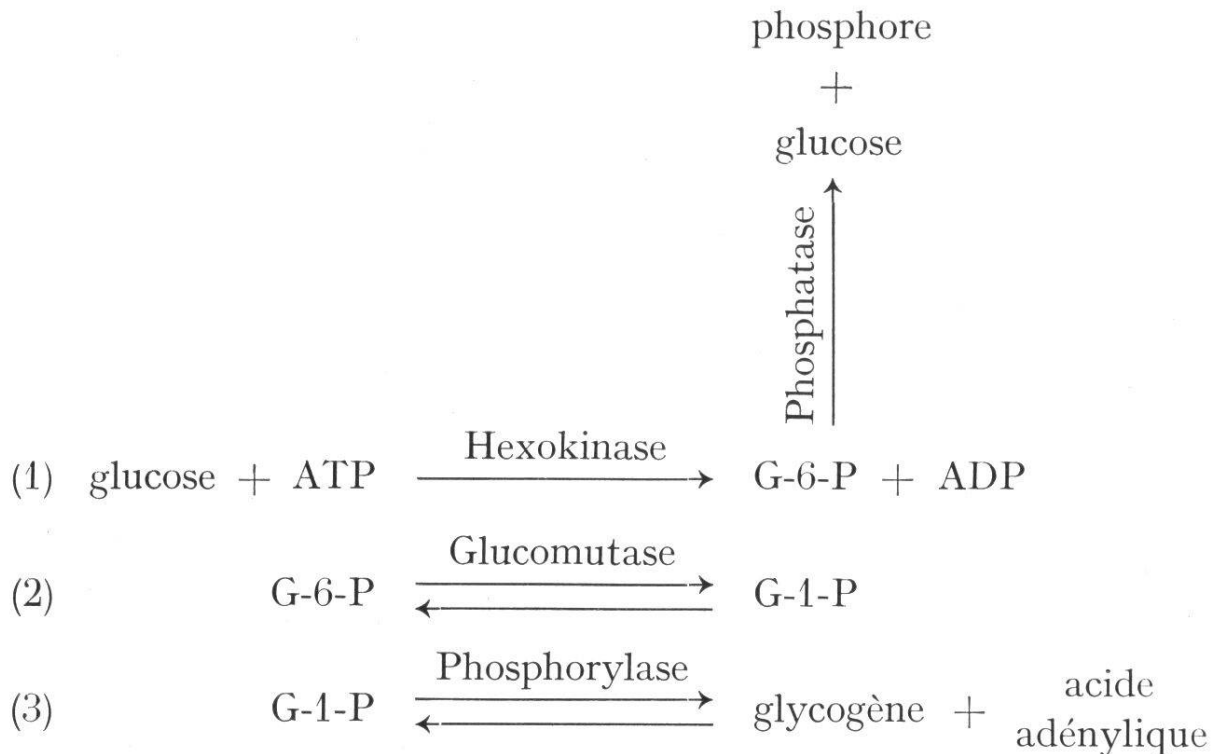
Nous ne saurions discuter tous les résultats contenus dans le tableau récapitulatif (tableau 21), car, d'une part le nombre restreint des expériences pour chaque série nous force à la prudence, et d'autre part l'interprétation de ces chiffres nous semble parfois très délicate et souvent incertaine, sinon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

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

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

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

Schéma classique



Dans le muscle, ce schéma est aussi valable, à une exception près, à savoir que la réaction (1) activée par la phosphatase ne peut pas se dérouler, à cause de l'absence de ce ferment. Cette petite différence comporte une conséquence importante. En effet, l'année dernière, deux auteurs américains, CRANE et SOLS²⁰¹, après WEIL-MALHERBE et BONE²⁰², trouvaient que l'accumulation de G-6-P a une action inhibitrice sur l'activité de l'hexokinase, et diminue l'utilisation du glucose. Or, cela est vrai pour la musculature, mais non pour la muqueuse intestinale ou le foie, où la phosphatase transforme immédiatement le G-6-P en glucose : ainsi il n'y a pas d'accumulation de

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

Remarquons, en passant, que le foie comme le muscle de l'animal diabétique contient moins d'ATP que le foie et le muscle de l'animal normal. Cela se conçoit aisément en regardant le schéma ci-devant, car la transformation du glucose en G-6-P utilise de l'ATP. Du reste, il est aussi bien compréhensible que l'administration de sucre à l'animal normal comme à l'animal diabétique diminue la teneur du foie et du muscle en ATP, comme l'avait déjà remarqué SACKS ²⁰³, en 1944, en travaillant sur des muscles d'animaux normaux avec du P³² radioactif. Mais SACKS n'a pas trouvé une augmentation du G-6-P après administration de sucre.

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

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

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

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

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

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

En 1933 déjà, LUNDSGAARD²⁰⁷ insistait sur le fait que la phosphorylation du glucose joue un rôle non seulement dans l'absorption au niveau de l'intestin, mais aussi dans la réabsorption au niveau des tubes contournés du rein. Il explique le *diabète rénal*, c'est-à-dire le diabète dû à la phlorrhizine, sans hyperglycémie, par une inhibition de la phosphorylation au niveau de ces tubes contournés. En 1947,

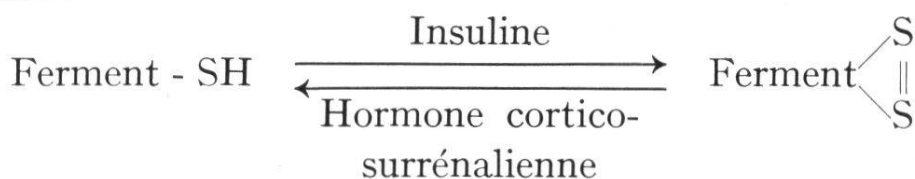
LASZT ¹⁹⁰ montrait que la glycosurie diabétique est sensiblement proportionnelle à l'augmentation de la glycémie due à l'administration de sucre *per os*, et que plus cette augmentation est rapide, plus la glycosurie est importante. En effet, en administrant à des rats diabétiques du glucose dissous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

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

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

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

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



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

1. L'activité hexokinase dans la musculature et le foie des rats alloxane-diabétiques est diminuée, et rétablie à la valeur normale par addition d'insuline.
2. Une inhibition de l'activité hexokinase par injection d'hormone antehypophysaire est réversible par addition d'insuline.
3. Un extrait de cortico-surrénale inhibe l'activité hexokinase dans l'extrait de muscle de rats alloxane-diabétiques. L'insuline active

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

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

ANNEXE

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

Expériences personnelles

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

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

Tableau 22

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

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

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

Tableau 23

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

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

5. Conclusions générales

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